

Brev till Sofie Alverlind, NT-rådet**För kännedom: Mirjana Poljakovic och Jonathan Martinsson Lind, TLV**

Roche AB har ombetts kommentera en rad påståenden som lämnats av Johan Botling, Henrik Fagman och Anders Edsjö till TLV och NT-rådet i ett brev daterat 2019-08-08: *Kommentarer till "Underlag för beslut i regionerna: FoundationOne CDx"*, TLV Dnr 77/2018, 1538/2019. Vi har valt att endast kommentera på de påstående som direkt rör FoundationOne CDx (F1CDx) som produkt/tjänst.

Påståenden om FoundationOne CDx

Angående tumörhalt på sidan 1: "Dessutom kräver F1CDx att ett vävnadsprov innehåller minst 20 % tumörceller. Etablerad NGS-diagnostik i Sverige är känsligare, d.v.s. validerad ned till en tumörcellshalt på 10%, och kan därför användas på en större andel av cancerprover."

Roches svar: Enligt sidan 16 i våra riktlinjer till patologer [1] rekommenderas en tumörhalt på minst 20% men F1CDx är också validerat, CE-IVD godkänt, och analyseras på prover med tumörhalt ned till 10%. Anledningen till att minst 20% rekommenderas är att vid lägre tumörhalter kan det i vissa fall vara svårt analysera tumörmutationsbörda (TMB) och mikrosatellitinstabilitet (MSI). Dessa biomarkörer analyseras i nuläget inte inom ramen för rutindiagnostik i svensk sjukvård. Generellt sett är rekommendationer för tumörhalt till för att säkerställa att ett fullständigt analysresultat kan rapporteras. Prover med lägre halt kan analyseras men man kan då inte garantera att få ut all den information (t.ex. TMB/MSI) man söker. Samma sak gäller för all typ av sekvensering, även den som används i svensk sjukvård.

Angående vävnadsmaterial på sidan 1: "F1CDx kräver i själva verket betydligt mer vävnadsmaterial (enligt aktuella "Specimen Instructions" för F1CDx) jämfört med etablerad klinisk NGS-analys, även om man inbegriper kompletterande RNA-analyser och immunohistokemi."

Roches svar: Enligt sidan 10 i våra riktlinjer till patologer [1] rekommenderas över 55ng efter extraktion men prover analyseras också ned till 27ng, vilket är i samma nivå som de NGS-paneler som används idag.

Angående cytologiskt material på sidan 2: "En central aspekt för cancerdiagnostik är att cytologiskt material vid flera centra i Sverige utgör grunden för en betydande andel av den molekylära diagnostiken vid metastaserad cancer. Detta diskuteras inte i rapporten. Även om F1CDx skulle kunna valideras för denna typ av material så är detta inte gjort och någon möjlighet att skicka in annat än formalinfixerat, paraffinbäddat material finns idag ej."

Roches svar: Enligt sidan 6 i våra riktlinjer till patologer [1] går det bra att skicka cytologiskt material för analys till Foundation Medicines laboratorium. Materialet behöver dock spinnas ner, fixeras i formalin och paraffinbäddas. Förutsatt att riktlinjerna följs så kan man förvänta likvärdiga resultat som för övrigt material.

Angående fusionsgener på sidan 2: ”Fusionsgener är det område som i dagsläget är mest betjänt av det som i texten kallas Comprehensive Genomic Profiling (CGP). Mest tydligt blir detta för nya läkemedel där många tumörformer kan bli föremål för terapi och där alla typer av fusioner ännu ej beskrivits. Som exempel på detta förväntas i Sverige introduktion av hämmare mot NTRK1-3. Det bör i detta sammanhang noteras att F1CDx med sin DNA-baserad fusionsgensdetektion endast kan detektera fusioner i begränsade, i dagsläget kända hotspots. För CGP av fusionsgener krävs alltså helt andra tekniska lösningar än F1CDx.”

Roches svar: F1CDx använder mycket riktigt DNA-baserad fusionsgensdetektion. Foundation Medicines algoritmer har utvecklats och tränats på en massiv mängd data från över 300 000 genomiska profiler (patienter) och kan därför med hög precision detektera kända fusionsgener som idag behandlas i klinisk rutin (fullständig lista bifogas [2]). F1CDx är dessutom godkänt som companion diagnostics (NTRK-testning) för Rozlytrek (entrectinib) i Japan [3] och inskickat till FDA som companion diagnostic till Rozlytrek (entrectinib) [4]. I USA är F1CDx redan godkänt som companion diagnostic för en rad riktade terapier, bland annat mot ALK, ROS1, BRAF och BRCA1/2 [5]. Detta bekräftar att F1CDx är ett adekvat och högkvalitativt test för relevanta fusionsgener, inklusive NTRK-fusioner. Med det sagt, det finns andra tekniker som också tillför ett stort värde för fusionsdiagnostik framförallt vid nya och okända fusioner.

Angående tumörursprung på sidan 2: ”De NGS-paneler som används idag, inklusive F1CDx, har ett tydligt fokus på behandlingsprediktion och underlag för studieinklusion, snarare än på diagnostik i bemärkelsen tumörtypning. Exempelvis ingår ingen information om tumörursprung i utlåtanden efter testning med F1CDx, vilket en läsare kan få intryck av i rapporten (s. 6-7): ”Roche AB konstaterar att i 70 procent av fallen kan primärtumören hittas med traditionella histopatologiska och moderna immunhistokemiska metoder och att de övriga 30 procent (437) av CUP patienter är berättigade till analys med FoundationOne CDx (tabell 2)”.”

Roches svar: F1CDx rapporterar mycket riktigt inte tumörursprung, men det finns inte heller idag någon annan metod tillgänglig rutinmässigt som gör detta. Siffrorna 70% och 30% är direkt hämtade från Vårdprogrammet för CUP [6] och syftade enbart till att uppskatta hur många CUP-patienter som kan komma att bli aktuella för och betjänta av bred genomisk profilering.

Med vänliga hälsningar,

Charlie Grafström

Head of National Market Access på Roche AB

Daniel Ågren

Personalised Healthcare Lead på Roche AB

Oskar Eklund

Pricing & Health Economics Manager på Roche AB

Referenser

1. "Pathology best practices for Comprehensive Genomic Profiling", *Foundation Medicine* (2019) [bilaga]
2. "Technical Specifications FoundationOne CDx", *Foundation Medicine* (2019), https://assets.ctfassets.net/vhribv12lmne/4ZHUEfEiI8iOck2Q6saGcU/11dd3b532e30c34f56cb8e9b4a896783/F1CDx_TechSpecs_10-06_digital.pdf
3. "Chugai Obtains Approval of FoundationOne CDx Cancer Genomic Profile as a Companion Diagnostic for Rozlytrek", *Chugai Pharmaceutical CO LTD* (2019), https://www.chugai-pharm.co.jp/english/news/detail/20190627120000_628.html
4. "FDA approves Roche's Rozlytrek (entrectinib) for people with ROS1-positive, metastatic non-small cell lung cancer and NTRK gene fusion-positive solid tumours", *Roche* (2019), <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-08-16.htm>
5. "List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools)", *Food and Drug Administration* (2019), <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>
6. "Cancer utan känd primärtumör, CUP - Nationellt vårdprogram Vårdprogram", *Regionalt cancercentrum Sydöst* (2018), <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/okand-primartumor/vardprogram/nationellt-vardprogram-cancer-utan-kand-primartumor-cup.pdf>