

*Vice ordförande ledningsgrupp, koordinator
för piloter inom precisionsmedicin*
Anders Edsjö
anders.edsj@skane.se

Piloter inom precisionsmedicin – rapportering kring stöd från Socialdepartementet via Socialstyrelsen (S2020/09800)

Sammanfattning

Genomic Medicine Sweden (GMS) har under 2021 definierat och genomfört arbete inom pilotprojekt kring såväl barncancer som kvinnors cancer. Inom bägge områden har projekten inneburit en utvidgning och fördjupning av pågående utvecklingsarbete kring bred gensekvensering och berett vägen för klinisk implementering.

Beslutet om en fördelning mellan barncancer och kvinnors cancer har följts och alla medel delats ut och förbrukats. Samtliga medel utbetalade via Socialstyrelsen har i sin tur fördelats ut till de Genomic Medicine Centers (GMC) som genomfört projekten. 8,5 miljoner av medlen har alltså lagts inom piloter kring barncancer. För de två piloterna för kvinnors cancer har en jämn fördelning gjorts med 4 miljoner avsatta för respektive pilotprojekt.

Nedan ges såväl bakgrund för piloterna som en närmare beskrivning av de olika delprojekten, följt av slutsatser från och kommentarer kring arbetet i sin helhet.

Pilotprojekt barncancer

Bakgrund

Cancer är en av de vanligaste dödsorsakerna bland barn i Sverige. Även om överlevnaden i barncancer har förbättrats dramatiskt under de senaste 50 åren, riskerar fortfarande minst 15% att dö i sin sjukdom och 25% att få återfall. Därtill får cirka 2/3 av de som överlever komplikationer (seneffekter) av den ofta mycket intensiva behandlingen, där fortfarande strålning och cellgifter är grunden. Sammantaget gör detta barn med cancer till en patientgrupp där nya målstyrda läkemedel kan ha en potentiellt stor effekt på överlevnad och livskvalitet under många levnadsår. Samtidigt blir molekylära metoder ett allt viktigare verktyg också för att dela in patienterna i olika undergrupper med behov av specifika protokoll för den traditionella cellgiftsbehandlingen.

Barncancer består av ett mycket stort antal sällsynta diagnoser, ofta utan motsvarighet bland de vanliga cancerformerna hos vuxna. Därför har de molekylära standardmetoder som används för precisionsonkologi hos vuxna ett begränsat informationsvärde för solida tumörer hos barn. Det finns ett behov av diagnosmetoder med stor bredd som snabbt kan uppgraderas för att följa med i den snabba utveckling som sker inom barncancerforskningen. Detta gör att den lämpligaste metoden för att kliniskt karakterisera den molekylära profilen hos barncancer är analys av hela arvsmassan, så kallad helgenomsekvansering (WGS¹). Eftersom hela arvsmassan avläses består efterföljande analys av avancerad databearbetning för att specifikt studera de genetiska förändringar som är viktiga kliniskt. Denna databearbetning styrs av mjukvara som snabbt kan ställas om och anpassas till nya forskningsrön.

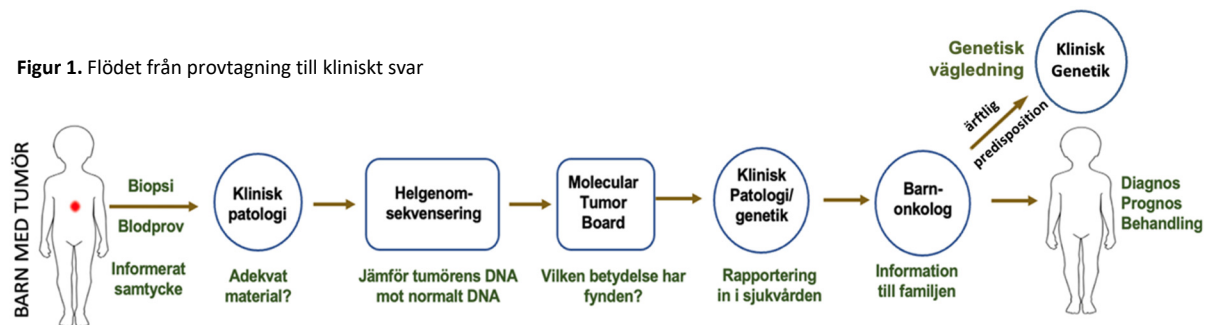
¹ whole genome sequencing

WGS är i dagsläget en relativt kostsam analys men kostnaderna går stadigt nedåt samtidigt som metoden kan ersätta ett stort antal äldre metoder som idag används.

Utöver WGS finns två andra storskaliga molekylära metoder med stort värde för diagnos och behandling vid vissa cancertyper hos barn. Den första av dessa utgörs av heltranskriptomsekvensering (WTS²; också kallad RNA-sekvensering), en metod som avläser alla de delar i arvsmassan som kodar för proteiner. Jämfört med WGS ger WTS en bild av vilka gener som är aktiva och uttryckta i en viss tumör. Metoden är mycket användbar för att hitta gener som slagits ihop/fuserats s.k. genfusioner. Denna typ av genetiska avvikelser är värdefulla diagnosmarkörer i flera olika typer av barncancer, främst mjukdelstumörer, leukemi och hjärntumörer, och det finns även målinriktade terapier att tillgå för vissa genfusioner. Den andra metoden är analys av hur uttryck av gener styrs, s.k. epigenetik, där DNA modifieras genom påkoppling av andra molekyler (DNA-metylering). DNA-metylering har kommit att bli ett viktigt verktyg för klassificering av hjärntumörer, men det har tidigare saknats ett nationell klinisk facilitet för systematisk användning av metoden.

Anslaget från Socialdepartementet gav en unik möjlighet att erbjuda WGS samt vid behov de nämnda komplementära metoderna till en viktig patientgrupp: barn med cancer i Sverige. Utan detta anslag hade de nya metoderna inte kunnat göras tillgängliga i samma omfattning, vilket hade kunnat medföra etisk problematik, bl.a. brist på jämlikhet i vården, och dessutom gjort studien mindre vetenskapligt värdefull. En nationell studie med detta breda anslag vid diagnos har tidigare inte utförts enligt den vetenskapliga litteraturen. Samtidigt är en sådan studie av största vikt för att utreda det kliniska värdet och de hälsoekonomiska aspekterna för barn med cancer av de nya metoderna. Vidare kan studien fungera som ett pionjärprojekt inför implementering av WGS för andra patientgrupper med cancer.

Figur 1. Flödet från provtagning till kliniskt svar



Organisation

Arbetet med cancerpiloten inom barncancer har letts av GMS arbetsutskott för barncancer (AU Barncancer). Arbetsutskottet tillkom 2019 och har administrativt, vetenskapligt och ekonomiskt stöd av Barntumörbanken, en nationell resurs som finansieras av Barncancerfonden och är förlagd vid Karolinska Institutet/Universitetssjukhuset. AU Barncancers organisation har byggts upp med representation från Sveriges sex barncancercentra (Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg och Lund), de viktigaste professionsföreningarna inom fältet, Barntumörbanken samt Barncancerfonden.

² whole transcriptome sequencing

Arbetet sker uppdelat i fyra arbetsgrupper med ansvar för teknik, etik/juridik, klinik, samt genetisk predisposition. Nationell koordination sköts av en operativ grupp bestående av AUs ordförande (prof. David Gisselsson Nord), representant för Barntumörbanken, samt ledare för de fyra arbetsgrupperna (Dr. Valtteri Wirta, Dr. Johanna Sandgren, prof. Gustaf Ljungman och prof. Ann Nordgren). Utöver att den operativa gruppen stått för en sammanhållen målbild och uppföljning har arbetet letts decentraliserat av personal vid respektive barncancercentrum och GMC med stort förtroende från AUs ledning att lösa problem självständigt utifrån varje centras förutsättningar.

Målsättning

AU Barncancer fastställde följande mål för pilotprojektets första år (2021):

- Projektet ska etablera ett system inom offentlig sjukvård som ger tillgång till WGS-analys för barn med cancer vid alla barnonkologiska centra i Sverige.
- Detta system ska omfatta hela processen från informerat samtycke, via provtagning och provlogistik, till kliniskt svar till behandlande läkare (Figur 1).
- Systemet ska ha en inbyggd koppling till vidare släktutredning och genetisk vägledning i de fall ärftlig predisposition för cancer eller andra sällsynta sjukdomar påvisas via WGS-analysen.
- Vid cancerpilotens slut ska minst 60 barn med cancer ha genomgått WGS-analys där tumörprov jämförts med normalprov från varje patient.
- Utöver WGS ska även en mindre grupp patienter analyseras med WTS samt DNA-metyleringsanalys.
- När systemet sätts i drift ska det vara organiserat så att det möjliggör direkt insamling av forskningsdata till en nationell resurs (Barntumörbanken) från vilken forskare kan ansöka om sekundär datatillgång.

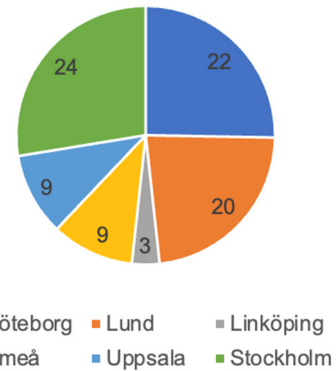
Klinisk implementering

Studiens forskningsdel kring solida tumörer godkändes som en nationell multicenterstudie av Etikprövningsmyndigheten i december 2020. De juridiska förutsättningarna för att kunna nå målen för dessa patienter var därmed uppfyllda. Implementering av WGS på nationell nivå kunde därför starta direkt efter att anslaget från Socialdepartementet beviljats och godkännande för solida tumörer följdes i ett nästa steg av ett motsvarande för barn med leukemi. Initialt finansierades uppsättning av logistikkedjor inom och mellan landets barnonkologiska centra och GMC. Detta innebar att själva sekvenseringsprocessen först centraliserades till tre GMC (Stockholm, Göteborg, Lund) dit övriga centra sänder sina prover för sekvensering. I ett senare skede tillkom sekvensering i Uppsala och vid tillfället för denna rapport är det endast Umeå och Linköping som inte sekvenserar lokalt utan skickar alla prover vidare till annat center (Stockholm respektive Göteborg). För att underlätta etablering av de tekniska förutsättningarna erhöll varje GMC ett uppstartsanslag. Utöver etablering av WGS vid fyra GMC, etablerades även WTS vid ett GMC (Lund) och analys av DNA-metylering vid ett GMC (Göteborg).

När de tekniska systemen kvalitetssäkrats regionalt, påbörjades arbetet med att etablera rutiner vid de barnonkologiska enheterna för information till patienter och anhöriga samt för inhämtande av samtycke för studien. Samtidigt etablerades rutiner för diskussion av fynden vid så kallade *molecular tumor boards* (MTB) där kompetenser inom onkologi, patologi, och genetik sammanförs för att utforma den slutgiltiga kliniska rapporten från varje patient. Parallellt med detta system sattes ett flöde upp för

fördjupad analys av det DNA-prov som erhålls från patientens friska vävnad, med en möjlighet till genetisk vägledning inom klinisk genetik om predisponerande genetiska avvikelser påvisas. Detta projekt kring predisposition för barncancer finansieras av Barncancerfonden och är en del av AU Barncancer.

Under tiden för cancerpiloten 2021 upprättades också avtal (Samarbetsavtal med vidhängande datadelningsavtal) för att inom studiens forskningsdel kunna dela data från sekvenserande GMC till Barntumörbanken och mellan centra. Vid tillfället för denna rapport är avtalets slutversion under signering av de 12 ingående regionala parterna (6 universitet och 6 universitetssjukhus). Slutligen skapades vid slutet av 2021 en uppföljnings- och utvärderingsgrupp³ med ansvar för att sammanföra och analysera data från samtliga centra i samordning med Barntumörbanken.

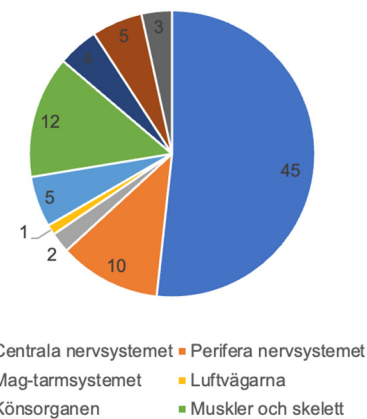


Figur 2. Geografisk fördelning av analyserade tumörfall.

Analysresultat från pilotstudien 2021

I juni 2021 hade provflöde och teknisk kvalitetskontroll etablerats och patienter kunde börja inkluderas från samtliga barnonkologiska centra. Vid datum för rapportens skrivande har över 100 patienter inkluderats och sammantaget 87 tumörprover från 86 patienter analyserats klart med WGS (26 fler än måltalet) och rapporterats ut i klinisk rutinsjukvård. Därtill har 17 tumörer analyserats med WTS (Lund) och 41 med DNA-metyleringsanalys (Göteborg). Tumörproverna var fördelade mellan Sveriges sex barnonkologiska centra i ungefärlig proportion till varderas centras patientvolym (Figur 2).

De analyserade tumörerna är också representativt fördelade enligt förekomsten av barncancer i olika organsystem. Som förväntat utgör tumörer i det centrala nervsystemet den största gruppen bland de solida tumörer som analyserats (Figur 3). Leukemier, som utgör den största cancerformen hos barn, har precis börjat genomgå analys och denna tumörform har därmed inte inkluderats i rapporten.



Figur 3. Fördelning av analyserade tumörer mellan olika cancertyper

Under projektet har vi introducerat kopietalsanalys vilket ökade andelen kliniskt relevant information från 60% till drygt 90%. Beräknat utifrån de tumörer som genomgått bioinformatisk analys inklusive kopietalsanalys kunde WGS bekräfta diagnos

³ I gruppen ingår ordförande för AU samt Dr. Johanna Sandgren (Barntumörbanken), Doc. Teresita Díaz De Ståhl (Barntumörbanken), Dr. Ulrika Norén-Nyström (Umeå), prof. Gustaf Ljungman (Uppsala), Dr. Anna Poluha (Uppsala), Dr. Sandra Wessman (Stockholm), Dr. Karin Henning (Stockholm), Dr. Hartmut Vogt (Linköping), Dr. Tobias Strid (Linköping), Doc. Frida Abel (Göteborg), Dr. Magnus Sabel (Göteborg), samt Dr. Elisabeth Wadensten (Lund).

som etablerats med rutinmetoder i 31% av fallen, medan diagnosen dessutom kunde förfinas i 58% av fallen, exempelvis genom att hitta genetiska avvikelser som var karaktäristiska för specifika prognosgrupper. Potentiella behandlingsmål kunde påvisas i 15/87 tumörer (17%); vid rapportens skrivande har minst en av dessa patienter erhållit målstyrd behandling. Andelen tumörer där behandlingsmål identifieras förväntas öka under 2022 efterhand som kopietalsanalys och WTS kommer i drift vid samtliga centra. Medelsvarstiden från start av analys till rapporterad analys var 16,7 dagar. Tiden står sig väl i ett internationellt perspektiv men utgör lika fullt ett viktigt förbättringsområde. Bland annat föreligger vid samtliga centra fortfarande en fördröjning från provtagning till analys startas, ett logistiskt problem som är föremål för pågående förbättringsarbete.

Kvarstående milstolpar

Vid rapportens författande kvarstår följande milstolpar i projektet

- (1) Vidare utveckling av och genomförande av nationell delning av den storskaliga data som alstras av WGS, WTS och DNA-metylering
- (2) Tillgängliggörande av WTS för samtliga patienter som erhåller WGS
- (3) Uppföljning av analysens kliniska värde hos en kohort om 200 patienter
- (4) Bortfallsanalys och etablering av alternativa metoder för de patienter där tumörmaterialet inte är tillräckligt för WGS
- (5) Hälsoekonomisk analys och ställningstagande till hur projektet övergår till sjukvård inom ramarna för regionernas finansiering

Då fortsatt finansiering för projektet under 2022 beviljats av Regeringskansliet 2022-02-19 samt enligt tidigare beslut 2021 om fortsatt stöd från Barncancerfonden, förutses milstolparna 1-4 nås under 2022. Den hälsoekonomiska analysen under (punkt 5) har redan påbörjats med insamling av information men den kommer sannolikt inte att slutföras förrän under 2023 eftersom tillräcklig mängd data för statistiska analyser behöver insamlas och ingående patienter följas. Det övergripande målet om bred molekylär karakterisering av alla barn med cancer för vilka det är tekniskt möjligt bör alltså kunna nås.

Piloter kring kvinnors cancer

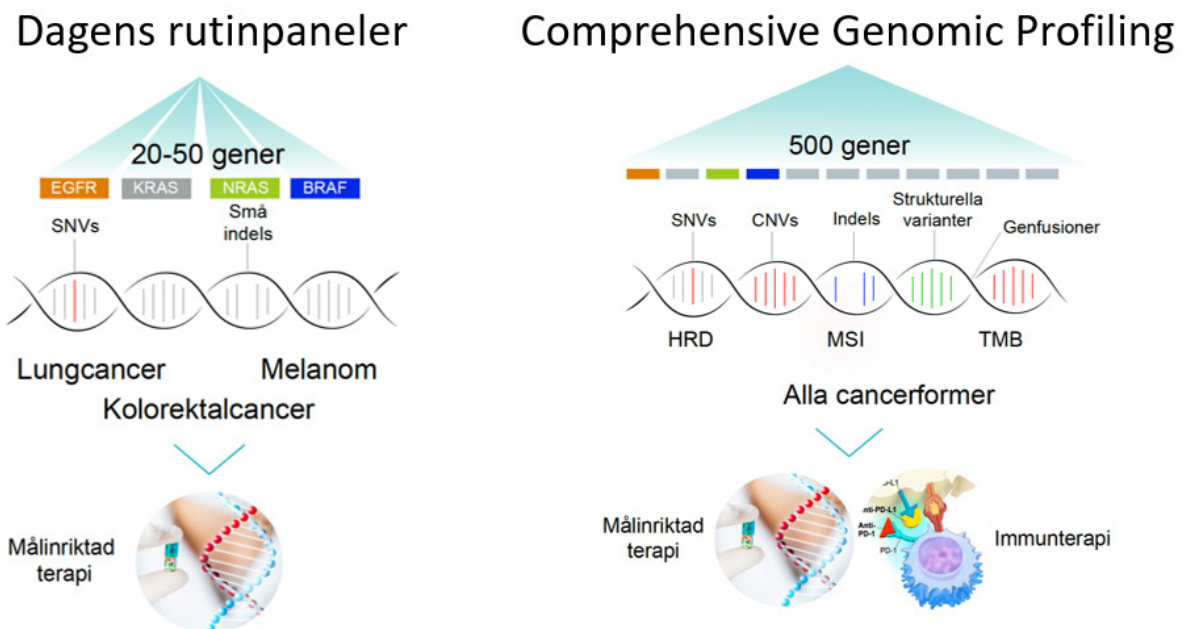
Bakgrund

GMS har sedan starten 2017 arbetat med att skapa förutsättningar för breda genetiska undersökningar inom sjukvården för olika medicinska frågeställningar. För solida tumörer, den vanligast typen av cancer, har ett nationellt samarbete etablerats inom GMS för att utveckla nya verktyg för bred molekylär karakterisering. Huvudfokus för samarbetet har hittills varit att få fram en heltäckande genetisk analys som kan få fram kliniskt relevanta genetiska förändringar som är av intresse för cancer i bred bemärkelse. Detta både för att ge en bättre förståelse för de genetiska förändringar som lett till att tumören uppstått men även för att kunna fatta beslut kring de allt fler målinriktade terapier som står till buds och för att kunna inkludera patienter i kliniska studier.

Drivkraften att göra detta på nationell nivå har både varit att kunna dela kostnader för utvecklingsarbete, att bygga upp kompetens över landet och få jämförbara data från de nya mer komplexa analyser för vilka en standardisering är central. Resultatet har blivit en nationell genpanel för



solida tumörer (GMS560) som designats inom GMS i samråd med olika medicinska expertgrupper. I Figur 4 illustreras skillnaden mellan dagens smalare genpaneler och den typ av heltäckande molekylär karakterisering (comprehensive genomic profiling) som den nationella panelen är ett exempel på och som öppnar för beslut kring behandling med ny viktiga terapier, som t ex immunterapi, för vilka dagens analyser är otillräckliga. GMS560 omfattar analys av strax under 560 gener men möjliggör även analys av mer komplexa markörer såsom mikrosatellitinstabilitet (MSI⁴) och tumörmutationsbörda (TMB⁵). Genom sin bredd är panelerna samtidigt förberedda för att kunna förutse svar på kommande behandlingar eller inklusion i kliniska studier. Panelen består av en DNA-del och en RNA-del och planeras för klinisk implementering under 2022.



Figur 4. Nationell genpanel för bred molekylär karakterisering av solida tumörer (GMS560). SNVs (single nucleotide variants), CNVs (copy number variations), HRD (Homologous recombination deficiency), MSI (microsatellite instability), TMB (tumor mutational burden). Förkortningarna står för olika typer av genetiska förändringar där MSI, TMB och HRD är exempel på nya och mer komplexa biomarkörer.

De bägge cancerpiloterna för kvinnors cancer utgår båda från den nationella genpanelen GMS560. För bägge områden initierades tidigt kontakt med de grupper inom Regionala cancercentrum i samverkan som skrivit de nationella vårdprogrammen, de konsensusdokument som styr diagnostik och vård inom respektive område för att diskutera pilotprojekt av störst klinisk nytta. För bröstcancer beslutades om en piloten med fokus på bred molekylär karakterisering av spridd bröstcancer. För äggstockscancer valdes istället ett utvecklingsarbete för att lägga till en ny analys av defekter avseende homolog rekombination, en komplex biomarkör oftast kallad HRD-analys, viktig för att förutse svar på målinriktad terapi med PARP-hämmare vid äggstockscancer.

⁴ microsatellite instability
⁵ tumor mutational burden



Pilotprojekt bröstcancer

Bakgrund

Inom forskning och bröstcancervård har man i allt ökande omfattning blivit medveten om den kliniska betydelsen av den enskilda tumörens genetiska egenskaper, att dessa kan ändra sig under ett sjukdomsförlopp, t ex vid jämförelse av genetiska förändringar i en primärtumör och i metastatisk bröstcancervävnad, och att detta kan ha betydelse för hur man på bästa sätt bör behandla den enskilda bröstcancerpatienten.

Den typ av genetiska förändringar i tumörvävnad som kan identifieras med en bred molekylär karakterisering klassificeras på europeisk nivå med hjälp av en femgradig skala (ESCAT) baserat på graden av evidens för behandlingseffekt av matchad riktad terapi. I en nyligen presenterad randomiserad studie kunde man påvisa en relevant behandlingsnytta vid riktad behandling jämfört med konventionell terapi i de två högsta ESCAT-klasserna. Därför rekommenderas det i det nationella vårdprogrammet för bröstcancer att en bred genomisk profilering av behandlingsprediktiva gener bör övervägas vid spridd cancersjukdom.

Organisation

Efter en initial kontakt med nationella vårdprogramgruppen för bröstcancer har GMS i samarbete med den svenska bröstcancergruppen (SweBCG), en ideell förening som organiserar företrädare för professionen inom svensk bröstcancervård och forskning, initierat ett pilotprojekt syftande till att tillgängliggöra en bred molekylärgenetisk karakteristik av tumörvävnad hos patienter med spridd bröstcancer. Projektet har letts av AU Solida tumörer inom GMS och kliniskt verksamma bröstcancerläkare inom SweBCG utvärderingsgrupp⁶. Arbetet har koordinerats via återkommande arbetsmöten med kliniska representanter och representanter från GMCs och med patientrepresentant som deltagare i gruppen.

Mål och syfte

I pilotstudien har målet varit att utveckla såväl de kliniska som laborativa rutiner som måste komma på plats för att identifiera behandlingsbara ("targetable") genetiska förändringar i tumörvävnad hos individer med spridd bröstcancer i syfte att möjliggöra målinriktad och individanpassad behandling, i enlighet med fynd som görs i tumörvävnad. Genetiska förändringar i tumörvävnad är ett dynamiskt forskningsfält, och syftet med pilotstudien har dels varit att möjliggöra användande av idag känd målinriktad behandling, men även att sjukvården ska stå rustad inför kommande behandlingsalternativ inom detta terapiområde.

⁶Arbetet inom GMS pilotprojekt kring bröstcancer har bedrivits inom den koordinerande gruppen för AU för solida tumörer med co-chairs Johan Botling och Anders Edsjö (som även representerat GMC Uppsala, respektive GMC Syd) samt Richard Palmqvist (GMC Norr), Felix Haglund (GMCK), Gisela Helenius (GMC Örebro), Oscar Lindqvist (GMC Sydöst), Verena Bröcker och Henrik Fagman (GMC Väst) som ortsrepresentanter och med Helena Nord, Tobias Strid, Anna Staffas som tillkommande aktiva inom gruppen. Inom SweBCG har Niklas Loman koordinerat arbetet och Johan Hartman, Anne Andersson, Henrik Lindman, Theodoris Foukakis, Antonios Valachis, Maria Ekholm, Barbro Linderholm och Ana Bosch Campos deltagit i arbetet.

Upplägg och genomförande

Den grupp patienter som utifrån klinisk nytta valdes ut för piloten kring bred molekyllär karakterisering var patienter med spridd bröstcancer, aktiva under 2021. Utifrån en skattning på en kostnad för analys med den nationella genpanelen (GMS560) om 15 000 kr per analys planerades en pilot omfattande 267 patienter som fördelades mellan de sju ingående GMCs utifrån en fördelning av nydiagnosticerad bröstcancer 2019 (Figur 5).

För att ge stöd i arbetet med att informera berörda patienter kring projektet har en gemensam patientinformation utarbetats. Det bedömdes även viktigt för utvärdering av piloten att få in standardiserad information kring de patienter som undersökts, varför en särskilt avsedd gemensam remiss tagits fram för användning vid samtliga noder.

Inför analys har i första hand senast representativa tumörprov valts ut. Urvalet speglar det kliniska behovet och ger tydlig bild av vilken sorts prover som är aktuella för denna patientgrupp. Om det senaste materialet inte visade sig analyserbart har i regel den ursprungliga tumören analyserats.

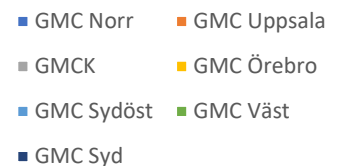
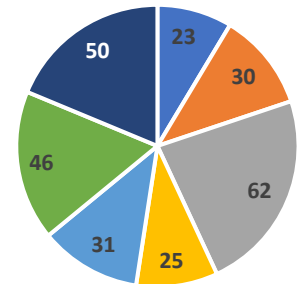
Då projektet inleddes hade valideringen av den panel som planerats som grund för projektet ännu inte slutförts. En prioritering av arbetet med validering och tolkning av data gjordes därför. Förutsättningarna för analys av de kliniskt relevanta generna *BRCA1*, *BRCA2* och *PIK3CA* prioriterades sålunda för ett första steg med kompletterande svar kring övriga gener och biomarkörer.

Det laborativa arbetet var redan harmoniserat genom valideringen av GMS560 inom AU Solida tumörer men för att få likformiga svar över landet har gemensamma rutiner för framtagande och formulering av svar tagits fram.

Preliminära resultat och slutsatser

En bred molekyllär karakterisering kräver mer vävnad än en smalare. Rutiner för urval har inom piloten kunnat avpassas efter dessa krav och efter typiskt material hos patienter med spridd bröstcancer. Hos denna grupp patienter ses ofta metastasering till ben, en typ av vävnad som vid laboratorierna behöver urkalkas för att närmare kunna undersöka vävnaden. Denna process försämrar samtidigt kvaliteten av DNA och RNA. Under projektet har provmängd och kvalitet noggrant följts för att kunna vidareutveckla protokoll och kunna förutse vilka vävnadsprover som är möjliga att analysera. Resultaten planeras för sammanställning både inom ramen för valideringen av genpanelen GMS560 och inom en efterföljande fördjupad sammanställningen av resultat.

I detta sammanhang planeras även för en sammanställning av förekommande mutationer och mer komplexa biomarkörer av behandlingsprediktiv, prognostisk eller tumörbiologisk betydelse.



Figur 5. Fördelning av analyser mellan olika GMC.



Även om den exakta andelen återstår att fastställa kan redan nu konstateras att det finns ett behov av att utveckla kompletterande analyser av i blod cirkulerande tumör-DNA, ofta kallade liquid biopsies/flytande biopsier.

Då projektet under 2021 inväntat valideringen av GMS560 har analysarbetet genomförts under en sammanållen, kortare period. För att förfinas och konsolidera både kliniska och laborativa rutiner och bättre kunna utvärdera en rutinmässig testning blir en övergång till analys i realtid ett viktigt nästa steg.

Pilotprojekt äggstockscancer

Bakgrund

Vid skador på DNA litar kroppens celler till flera olika reparationsmekanismer. En av dem är homolog rekombination. Denna mekanism kan vid cancer slås ut genom mutationer eller modifieringar av ett flertal gener där påverkan på *BRCA1* och *BRCA2* är bäst beskriven.

En defekt i homolog rekombination (homologous recombination deficiency, HRD) ses ofta vid äggstockscancer. HRD är kopplat till svar på behandling med viss typ av cytostatika och till behandling med målinriktad terapi med så kallade PARP-hämmare som slår mot en annan del av cellernas reparationsmaskineri. Sedan juni 2021 finns indikation för PARP-hämmare utifrån HRD-status som en del av läkemedelsförmånen och HRD-testning i behandlingsprediktivt syfte rekommenderas i det nationella vårdprogrammet för äggstockscancer.

En så kallad HRD score fastställs genom att summera tre olika mått på graden av skador på genomet. I de kliniska studier som ligger till grund för godkännandet av PARP-hämmare har i de allra flesta fall en resurskrävande extern, kommersiell HRD-analys använts. En analys integrerad med övrig molekylär karakterisering av äggstockscancer inom den svenska vården är därför högt prioriterad och skulle spara tid, vävnad och resurser.

Organisation och mål

Behovet av en HRD-analys inom svensk sjukvård hade uppmärksammats av den nationella vårdprogramgruppen för äggstockscancer redan under 2020. En cancerpilot avseende ett tillägg av en HRD-analys till den nationella genpanelen GMS560 var således ett tydligt förstahandsalternativ när satsningen på äggstockscancer aviserades. Upplägg diskuterades och förankrades mellan GMS och den nationella vårdprogramgruppen och det faktiska arbetet med algoritmutveckling har sedan genomförts inom GMS⁷. Det fördes initialt även diskussioner kring en satsning på en utvidgad analys för ärftlig cancer

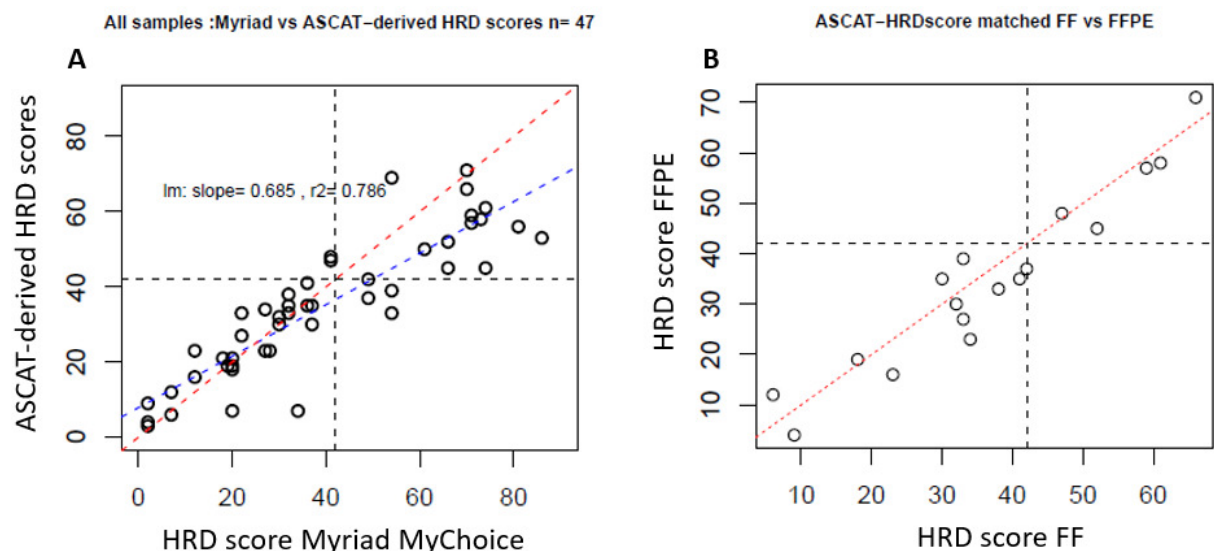
⁷Arbetet inom GMS pilotprojekt kring äggstockscancer har bedrivits inom den koordinerande gruppen för AU för solida tumörer med co-chairs Johan Botling och Anders Edsjö (som även representerat GMC Uppsala, respektive GMC Syd) samt Richard Palmqvist (GMC Norr), Felix Haglund (GMCK), Gisela Helenius (GMC Örebro), Oscar Lindqvist (GMC Sydöst), Verena Bröcker och Henrik Fagman (GMC Väst) som Ortsrepresentanter och med Lotte Moens och Tobias Strid som tillkommande aktiva inom gruppen. Inom gruppen kring NVP äggstockscancer har Malin Båtsman, Kristina Aglund, Josefin Fernebro, Gabriel Lindahl, Ruth Sanchez-Hermansson, Maria Dimoula och Susanne Malander deltagit i arbetet.

både med vårdprogramgruppen och med den nationella arbetsgruppen för onkogenetik men denna satsning bedömdes av olika skäl inte genomförbar under 2021.

Arbete har också dragit nytta av ett nordiskt samarbete med laborativa centra i ff a Helsingfors och Köpenhamn. Slutligen har kontakter etablerats för en utvärdering och vidareutveckling av HRD-analyser kopplat till en kommande observationsstudie av patienter med äggstockscancer behandlade med PARP-hämmare initierad av NSGO (Nordic Society of Gynecological Oncology). Studien ser ut att tidsmässigt kunna sammanfalla med den kliniska implementeringen av HRD-analysen.

Genomfört arbete

Som ett tillägg till den ordinarie valideringen inom GMS har data från genpanelen GMS560 genererats vid samtliga sju GMC och jämförts med utfall av extern klinisk testning. GMC Uppsala har lett arbetet med den underliggande, modulära bioinformatiken för att behandla och tolka data från panelen och Lund har ansvarat för den specifika algoritmutvecklingen kring HRD-analys. I detta arbete har Johan Staaf vid Lunds universitet bidragit med värdefull expertis och välkarakteriserade kontrollprover.



Figur 6. Preliminära data kring korrelation mellan extern analys och algoritm under utveckling och beroende av analyserat material. A. HRD-värden från kliniska analyser med myChoice CDx (Myriad Genetics) jämförda med resultat från de första 47 proverna analyserade med HRD-algoritmen kopplad till GMS560. B. Parade prover där resultat från algoritmen kopplad till GMS560 vid analys av färskfrusen vävnad (FF) och vävnad fixerad med formalin och inbäddad i paraffin (FFPE) jämförts.

Preliminära resultat och slutsatser

Baserat på våra analyser bedömer vi att genpanelen GMS560 kan generera tillräckligt med information från typiska kliniska prover för att beräkna HRD scores samt att HRD-scores korrelerar väl med externa analyser (resultat från först 47 analyser i Figur 6 A). En HRD-analys integrerad i genpanelen GMS560, bedöms alltså kunna genomföras utan vidare modifieringar av panelens design. Det ser också ut som om analysen kan hantera såväl färskfrusen vävnad som vävnad som behandlats via den generella kliniska rutinen vid landets patologilaboratorier där vävnad fixeras i formalin och sedan bäddas in i paraffin (se korrelation mellan resultat från respektive provtyp i Figur 6B). Möjligheten att kunna analysera de olika vävnadstyperna är en viktig aspekt för implementering vid samtliga GMC då rutinerna vid landets

laboratorier skiljer sig åt och det inte heller alltid är tekniskt möjligt att tillvarata representativt färskfruset material.

Nästa steg

Det som återstår är att närmare fastställa gränser för analyserbarhet, framförallt vad gäller DNA-kvalitet. Efter den centrala algoritmutvecklingen planeras även för valideringskörningar vid respektive GMC och deltagande i en nordisk sk ring trial där prover skickas mellan ingående laboratorier för att jämföra utfall mellan analyserna och som ser ut att kunna genomföras under maj månad.

Implementeringsplan för bred molekylär karakterisering av solida tumörer

En övergång till rutinmässig bred molekylär karakterisering för solida tumörer kräver en stegvis uppbyggnad av nationella och regionala funktioner. Inom GMS finns en plan för denna uppbyggnad där medel finns avsatta för att utveckla och implementera de kliniska analyserna men inte för den faktiska kliniska driften eller för utvidgning av testning till ytterligare områden än de som idag är aktuella.

Vid var och en av de sju GMC krävs kompetens för de olika laborativa stegen nödvändiga för att använda den nationella genpanelen uppbyggd av en huvudsaklig DNA-panel och en kompletterande RNA-panel för framför allt heltäckande fusionsgensdetektion. Denna kompetens finns redan på plats men dimensioneringen av personal är avpassad för de frågeställningar som idag analyseras. Även om det är relativt lätt att skala upp sekvensering krävs en utökning på personalsidan för att extrahera prover, förbereda för sekvensering samt analysera och tolka resultaten. För att hantera den tydliga ökningen vad gäller behövd sekvensering kommer även ytterligare investeringar i sekvensinstrument att krävas vid flera GMC. Denna ökning är samtidigt mindre än den som krävs för helgenomsekvensering av t ex sällsynta sjukdomar.

Uppbyggnaden av bioinformatik och datorsystem som hjälper till med tolkning av de sekvensdata som genereras, är resurskrävande och heltäckande kompetens för utveckling och tillräcklig personal för drift och underhåll svår att etablera vid alla GMC. GMS har därför etablerat samarbeten kring bioinformatik där en nationell lösning för tolkning tas fram. För att ytterligare kunna utnyttja befintliga resurser byggs tolkningssystemen i moduler som kan återanvändas för tolkning vid olika cancerrelaterade frågeställningar som GMS arbetar med (barncancer, solida tumörer hos vuxna och hematologiska maligniteter). Resurser för att utveckla och implementera de lösningar som krävs för tolkning och lagring finns avsatta inom GMS medan medel för uppskalning av kapacitet motsvarande de kliniska behov som idag kan förutses inte ligger inom budgeten.

Vid rapportering av data krävs rutiner för strukturerad rapportering samt former för diskussion av molekylära data vid de kliniska ronderna (ordinarie eller särskilt inriktade på att behandla resultat från molekylära analyser).

Klinisk implementering av bred genomisk karakterisering vid kvinnors cancer – specifika ekonomiska aspekter

Kostnaderna för etablering av kompetens och nya strukturer som en bredare testning av kvinnors cancer leder till kan delas med det behov av motsvarande uppbyggnad som ses för karakterisering av övrig cancersjukdom, sällsynta sjukdomar, mikrobiologi och ytterligare områden där bred genomisk karakterisering är under etablering.

Vad gäller implementering av HRD-analys vid äggstockscancer analyseras berörda patienter redan idag med genpaneler för att hitta mutationer i de två större generna *BRCA1* och *BRCA2*. När väl validering skett och instrumentering är på plats kommer därför de tillkommande kostnaderna för de löpande analyserna endast innebära en mindre kostnadsökning.

För bröstcancer skulle en rutinmässig bred genomisk karakterisering av spridd bröstcancer däremot i stort utsträckning innebära en nytillkommen analys för en patientgrupp med på strax under 1 400 antal patienter årligen. Räknat på en kostnad av 15 000 kr per analys skulle det alltså innebära en tillkommande analyskostnad på upp till 21 miljoner kronor.

Datadelning och legala förutsättningar

En klinisk implementering av en bred molekylär karakterisering kommer även tydliggöra behovet av att kunna dela genomikdata som en del av den löpande diagnostiken. Förutom värdet för utveckling, forskning och innovation är tolkningen av framförallt ovanligare och nedärvda varianter beroende av att data från en patient kan tillgängliggöras för att möjliggöra tolkningen av resultaten från analys av prover från en annan patient.

GMS har både med hjälp av egen juridisk expertis men även med hjälp av en utredning från Manólis Nymark kartlagt de legala förutsättningarna och identifierat i vilka avseenden patientdatalagen skulle behöva förändras.

Övergripande reflektioner kring pilotprojekt

- *Diskussionen kring och genomförandet av piloterna har tydligt flyttat de berörda fälten framåt.* Det gemensamma uppdrag som getts till sjukvårdens olika delar har lett till ett stort engagemang och satt fokus på de olika lösningar som behöver komma på plats.
- *Dispositionstid en utmaning.* Både att etablera kontakt mellan för varandra nya grupper av personer spridda över hela landet, att formulera och konkretisera de kliniskt mest relevanta projekten, att söka vederbörliga tillstånd och att frigöra resurser för projekten är tidskrävande processer. Att genomförandet sammanfallet med en pandemi som trängt undan en hel del av övrigt arbete inom sjukvården har adderat till den tidsmässiga utmaningen.
- *Anpassningsbarhet en styrka.* Flaskhalsarna för en klinisk implementering och uppskalning av bred molekylär karakterisering vid cancer ser olika ut över landet och möjligheten att använda medlen på det sätt som är värdefullast för respektive ort har varit betydelsefull.
- *Förhållande till befintliga projekt viktigt klargöra.* Inom cancerfältet sker en hel del forsknings- och utvecklingsarbete som är viktigt att inventera för att inte duplicera redan pågående arbete.

- *Tydlighet gentemot ordinarie beslutsprocesser kring finansiering krävs.* Beslutsprocesserna kring implementering av nya diagnostiska verktyg inbegriper många beslut på olika nivåer inom vården och det är viktigt att pilotprojektet kan skapa en tydlighet och framförhållning kring de ekonomiska konsekvenserna för att underlätta en övergång i klinisk rutin.
- *Naturlig fortsättning för samtliga piloter.* En viktig slutsats för samtliga piloter är att det går att se en naturlig fortsättning och att en breddning/utvidgning av arbetet vore möjlig och värdefull.

Förutsättningar för ett framgångsrikt införande av precisionsmedicin

- *Partnerskap stat – regioner.* För att enskilda piloter ska kunna genomföras och arbetet med precisionsmedicin kunna skalas upp för att möta de kliniska behoven bedöms en nationell koordinering och samarbete mellan stat och regioner nödvändig.
- *Finansiering med 10-årsperspektiv.* De förändringar som krävs tar tid att genomföra och även för GMS som projekt är en långsiktighet vad gäller finansiering en förutsättning.
- *Ändrad lagstiftning kring sekundäranvändning av data.* Som beskrivits ovan är en uppdaterad lagstiftning kring sekundäranvändning av data också en nyckelfaktor för en lyckad klinisk implementering av precisionsmedicin och för ett genomförande av Sveriges strategi för Life Science.