

2020-11-24

Utlåtande över Prosigna/PAM 50 analyser inom SÖSR från RAG-Molekylär Diagnostik (MD)

Enligt uppdrag från RPO har RAG-MD arbetat med en utredning rörande ordnat införande av PAM50 analyser inom SÖSR.

Bakgrund

Specifikt skall RAG-MD utreda konsekvenser för de molekylära laboratorierna inom SÖSR att utföra kliniska PAM50 panelanalyser på bröstcancer. Vägledning i frågan går att finna sammanställd i en SBU rapport från 2018 (1) samt en HTA-rapport från 2019 som Västra Götalands Regionen har genomfört rörande införande av expressionsanalys för riskbedömning av bröstcancer patienter (2) Den sistnämnda rapporten slår fast att det utifrån befintliga studier är svårt att påvisa den kliniska nyttan av risk klassificering med utredda genexpressionsanalyser, vilket till stor del är en följd av brist på applicerbara studier. Det konstateras även att det utifrån befintliga data ej heller går att beräkna kostnadseffektiviteten av berörd analys. Eventuell ekonomisk vinst uppkommer enligt rapporten vid ett utfall där kemoterapibehandling minskar med minst 22 % som ett resultat av expressionsanalys. Den kliniska nyttan av Prosigna/PAM50 analyser bedömer dock RAG-molekylär diagnostik ligga utanför rådande uppdrag.

RAG-MD har i denna rapport fokuserat arbetet kring frågor rörande tekniska, ekonomiska, praktiska samt utvecklingsstrategiska möjligheter/utmaningar kopplat till ett regionalt ordnat införande.

Omvärldsanalys kommersiella metoder

Det finns idag ett flertal expressionsanalyser som syftar till riskstratifiering vid bröstcancer av intermediär risk. Dessa analyser innebär en kvalitativ bedömning som baseras på expressionsanalys av ett flertal gener i bröstcancervävnad från invasiv bröstcancer tillsammans med kliniska data. Metoden syftar till att riskklassificera patienter.

I dagsläget bygger den specifika analysen Prosigna/PAM50 på tekniken NanoString nCounter Dx (Prosigna/PAM50) (NanoString Technologies, Seattle, WA). Ytterligare 3 alternativa lösningar för genexpressionsanalyser av bröstcancervävnad inkluderar

1. Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health Inc., Redwood City, CA),
2. MammaPrint (Agendia BV, Amsterdam, The Netherlands) samt
3. EndoPredict (Myriad Genetics Inc., Salt Lake City, UT).

Gemensamt för alla dessa metoder är att de kan utföras på formalin-fixerat paraffin-inbäddat material (FFPE) från bröstcancer, vilket alltid finns tillgängligt vid patologiavdelningarna. Det som skiljer sig mellan olika analyser kan vara antal analyserade gener, analysmetoden, status av FDA/CE-godkännande och behovet av kliniska data.

Analys med Prosigna/PAM50 samt Endopredict kan utföras på lokalt laboratorium medan analys med Oncotype DX och MammaPrint innebär att provet skickas till externt laboratorium.

EndoPredict innebär en analys av endast 8 gener och utvärderas därmed ej vidare då det ej faller inom rådande uppdrag att utvärdera Prosigna/PAM50. Vårdprogrammet för bröstcancer fastslår att

Den i Sverige rekommenderade molekylära subtypningen sker genom analys av 50 geners uttryck, "PAM50" (3).

Princip Prosigna/PAM50

Prosigna/PAM50 är utvecklad för analys av FFPE bröstcancervävnad och är ej framtagen för analys av färsk/färskfryst vävnad eller annan cancervävnad.

Vävnad för analys skall markeras och snittas för molekylärpatologiska undersökningar på vedertaget sätt. Därefter sker extraktion av RNA med specificerat kit enligt instruktioner. Krav på RNA för analys är ställt till >12.5ng/μl och A260/A280 kvot mellan 1.7 and 2.3. Andelen neoplastiska celler bör vara minst 10 %. Rekommenderad mängd i analysen är 250ng men 125-500ng accepteras. Själva analysen, exklusive snittning och nukleinsyra preparation sträcker sig över 2 dagar, med c:a 30 min hands-on tid dag 1 och c:a 1h dag 2.

Prosigna/PAM50 analyser som utförs på NanoString nCounter Dx är CE märkta för in vitro diagnostik inom EU. Prognostisk nytta av analysen har bekräftats i ABCSG-8 studien som utfördes på mer än 1400 patienter och dess medicinska validering har publicerats (4,5).

Utrustning Nanostring nCounter® Dx för Prosigna/PAM50

Teknologin för Prosigna/PAM50, NanoString, finns i dagsläget inte inom SÖSR. Införande av Prosigna/PAM50 analyser skulle kräva anskaffande av sagd utrustning till ett pris om cirka 3 Mkr.

NanoString nCounter® Dx teknologin är uppbyggd på ett för användaren enkelt sätt och skulle kunna opereras av, vid diagnostiska laboratorier som utför molekylärpatologiska analyser, befintlig personal efter endast en kortare utbildningsperiod.

Alternativ användning av NanoString nCounter® Dx utrustning

Utöver Prosigna/PAM50 analyser erbjuder den för analysen nödvändiga utrustningen även analyser för gen expression, miRNA expression, fusionsgensanalys, SNV-analys samt CNV-analys.

Alternativa metoder för expressionsanalys motsvarande Prosigna/PAM50

Vi har i dagsläget inte hittat några befintliga kommersiella alternativ till Prosigna/PAM50 analys som skulle kunna utföras på befintlig utrustning. Det vi har undersökt är framförallt expressionsprofiler framtagna från RNA-sekvenserings analyser. Kommunikation med forskningslabb med mångårig erfarenhet av BRCA och andra bröstcancerrelaterade genanalyser informerar att arbete med analys motsvarande Prosigna/PAM50 på RNA-sekvenseringsresultat pågår. Denna metod, som är under utveckling, kommer även ge en bild över hela genomets uttryck i analyserad vävnad. Analysen är utvecklad för färskt material och därför inte anpassad för FFPE-vävnad. RNA-sekvenseringen förväntas kunna utföras till ett lägre pris än Prosigna/PAM50 analysen.

Ekonomi och TAT

Reagenskostnad per prov för Prosigna/PAM50 kit är i dagsläget ca 13 000 sek. Till detta tillkommer kostnad för RNA-extraktion, arbetskostnad, avskrivningskostnader för inköp av ny instrumentering samt OH. Inköpspris för utrustningen är ca 3M SEK. Då kostnad för instrument är relativt hög, skulle en låg provvolym innebära en kraftig påverkan på analyskostnaden, emedan personalkostnaden per prov får anses vara relativt låg. Uppsala utför idag Prosigna/PAM50 analysen i klinisk rutin till en kostnad av cirka 20 000 SEK. Kostnadsberäkningar, för att kunna tillhandahålla analysen inom SÖRS till en kostnad motsvarande de 20 000 SEK per prov som

debiteras av Uppsala, skulle kräva ett årligt provinflöde på 160-300 beroende på val av placering inom SÖSR. Utöver kostnaden måste även behovet av en rimlig turn-around-tid beaktas. Analysen används som vägledning inför insättning av potenta läkemedel där det är viktigt att initiera behandlingen snabbt. En svarstid ut till beställare inför val av behandlingsstrategi får inte överstiga 1.5 vecka, erfar gruppen baserat på kontakt med beställande kliniker. I rådande vårdprogram rekommenderas att;

”Genexpressionsanalys bör utföras hos kvinnor > 50 år med lymfkörtelnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling” (3). Riktlinjer från Storbritannien från 2018 (6.) i frågan slår fast att Prosigna/PAM50 eller motsvarande expressionsanalyser rekommenderas som en guide för adjuvant kemoterapi i bröstcancerfall vid fall av ER-positiv, HER2-negativ samt lymfnodnegativ tidig cancer av intermediär risk enligt validerade verktyg, t.ex. PREDICT. RAG-MD har noterat varierande uppfattningar inom onkologin i SÖSR, varför RAG-onkologi ombetts att inkomma med en samlad syn på urvalskategorierna. RAG-MD har via denna kommunikation uppfattat en förväntad provvolym inom SÖSR på ca 70 per år

Utvecklingsstrategiska aspekter

Den teknologi som PAM50 analyser baseras på innebär ett relativt enkelt handhavande utan behov, eller ens möjlighet till, justeringar. Analysen ger svar på den kliniska frågan som ställs, men ger ingen överskottsinformation som kan utgöra ett mervärde för forskning eller vidareutveckling av diagnostik.

Patientaspekter

Syftet med att använda expressionsanalys är för att kunna kategorisera individuella molekyllära subtyper av bröstcancer med tillhörande prognostisk profil som i sin tur kan ge vägledning till en mer individanpassad behandling för den enskilda patienten (behandlingsprediktion). Denna strategi är särskilt viktig vid val av cytostatikabehandlingen. Rent praktiskt delar molekyllära analyser in patienterna med bröstcancer i olika riskgrupper med avseende på deras risk för att utveckla fjärrmetastaser inom en tidsperiod på 5-10 år.

Slutsatser/Rekommendationer

Vid ett bedömt kliniskt behov, vilket ej utvärderas av denna grupp, inom SÖSR bör Prosigna/PAM50 analys kunna erbjudas eller förmedlas av molekyllärbiologiska laboratorier vid SÖSR till remitterande klinik.

Utefter beaktat kostnadsläge för inköp av berörd utrustning samt uppskattad provvolym bör denna analys, om den anses vara aktuell att införa inom SÖSR, nivåstruktureras och erbjudas endast vid en inom SÖSR ingående region. Helt centralt för den ekonomiska bärigheten i att introducera Prosigna/PAM50 analyser inom SÖSR är en tillräckligt stor provvolym. Vi kan inte identifiera några direkta synergivinster med anskaffande av denna teknik, och ej heller att den skulle svara för större forsknings och/eller utvecklings behov. Sammantaget kan ordnat införande vid SÖRS i dagsläget inte rekommenderas. En omvärdering av detta kan dock göras vid ökad efterfrågan som innebär ett provinflöde som i antal överstiger 160 per år.

Referenser

1. Entesarian Matsson M, Wiss J. (2018) Genexpressionsbaserade tester för vägledning av återfallsförebyggande behandling vid bröstcancer, SBU rapport ut201821.
2. Nilsson Ek A, *etal.* (2019) Gene expression profiles to guide adjuvant chemotherapy in luminal, HER2-negative breast cancer. Region Västra Götaland HTA report 2019:107
3. Bröstcancer, Nationellt Vårdprogram; 2020-10-22, version 3.4.
4. Nielsen T, *etal.* (2014) Analytical validation of the PAM50-based Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay and nCounter Analysis System using formalin-fixed paraffin-embedded breast tumor specimens. *BMC Cancer*, Mar 13;14:177
5. Wallden B, *etal.* (2015) Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics*, 2015 Aug 22;8:54.
6. Nixon F, *etal.* (2018) Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: Diagnostics guidance (DG34). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). ISBN: 978-1-4731-3128-6

RAG-MD

Rapporten har sammanställs av RAG-MD vid SÖSR som består av (ordf.) Tobias Strid (RÖ), Linda Aronsson (RÖ), Pia Palmebäck (RÖ), Jenny Welander (RÖ), Carola Andersson (RKL), Helena Larsson (RKL), Sofie Haglund (RJL), Hanna Gustafsson Bragde (RJL) samt Lisa Stark (RJL).