

## ***Ansøgning om nødvendigt løft af molekylærpatologien*** **Hurtige og præcise kræftdiagnoser baseret på molekylærpatologiske analyser på Afdeling for Klinisk Patologi på OUH**

### **Indledning**

Ansøgningen beskriver et nødvendigt løft af molekylærpatologien, der vil sikre, at Afdeling for Klinisk Patologi kan levere tidssvarende rutinediagnostik.

Behovet for et løft af molekylærpatologien har baggrund i nye krav til diagnostik, begrundet i mere specifikke behandlingsmuligheder. En præcis diagnostik sikrer, at kun den rigtige og virkningsfulde behandling gives, og at patienter, hvor behandlingen vurderes uden effekt, kan undgå behandling og dermed bivirkninger. Udover en mere præcis diagnostik vil forslaget også sikre en hurtigere diagnostik, hvilket vil betyde mere effektive patientforløb, hvor muligheden for hurtig behandling ved alvorlig og livstruende sygdom ikke forsinkes unødigt. I alt vil ansøgningen få betydning for op mod 850 patienter fra hele Region Syddanmark om året.

Molekylærpatologien koblet med vanlig patologi er essentiel for kræftdiagnostikken og stærkt medvirkende til Region Syddanmarks gode resultater på kræftområdet.

Indsatsen er beskrevet i et optimalt scenarie samt et minimumsscenario. I begge scenarier søges om bevilling til engangsudgifter på 1,273 mio. kr. mens der søges bevilling til dækning af løbende udgifter på henholdsvis 7,183 mio. kr. for det optimale scenarie eller 4,262 mio. kr. for minimumsscena-riet.

Det kan desuden bemærkes at et par af aktiviteterne i forslaget allerede er delvist igangsat ufinansieret pga. stort klinisk behov.

Der er først og fremmest tale om, at patienterne oplever bedre behandling og kortere ventetid som følge af præcis, tidstro diagnostik. Det forventes, at den reducerede aktivitet som følge af mere effektive behandlingsforløb håndteres via den regionale meraktivitetsafregning, og ligeledes forventes præcis anvendelse af dyr medicin at betyde en reduceret udgiftsvækst på kontoen for særlig dyr medicin.

### **Baggrund for forslaget**

Den nuværende arbejdsgang for de molekylærpatologiske analyser på Afdeling for Klinisk Patologi er præget af, at analyser samles sammen i "hold" og køres i intervaller fra ca. 2 gange ugentligt til ca. hver 14. dag, afhængigt af analysetypen.

Denne arbejdsform med "storholdsdrift" giver både overskridelser af tidsfristerne i kræftpakkeforløbene og forsinket behandlingsstart. Dette er på nuværende tidspunkt nødvendigt af økonomiske hensyn. Metoderne er sat op, og fremtidig diagnostik vil betyde udvidet brug af disse metoder. Afdelingen vil derfor kun i en begrænset periode have brug for at køre prøverne hyppigere end økonomisk hensigtsmæssigt.

Onkologisk Afdeling R anfører, at lungekræftudredning er udfordret på svartider på de molekylærpatologiske genmutationsanalyser. Eksempelvis bliver EGFR-mutations analysen kørt to gange om ugen, hvilket betyder en forsinkelse på 2- 4 dage i det videre valg af behandling og hermed unødigt ventetid for patienten. Det omfatter mere end halvdelen af vores lungekræft patienter, der behandles med pallierende systemisk behandling.

Med udviklingen indenfor præcisionsmedicin, herunder indenfor lungekræft behandling er det afgørende, at OUH er med helt fremme og kan lave immunhistokemi og molekylærpatologiske analyser rettidigt. Fremtiden byder på flere targets der skal diagnosticeres (ROS-1, BRAF, MET mm), ligesom tumor mutational burden (TMB) forventes at få en afgørende rolle i selektion af patienter til immunterapi, og forventeligt vil NGS vil blive en obligatorisk undersøgelse ved patienter med bla ALK mutationer.

For yderligere at optimere driften tager Afdeling for Klinisk Patologi prøver fra andre regioner indenfor mastocytose, hæmatopatologi og hjernetumorer. Derudover pågår drøftelser med Patologisk Institut ved Aarhus Universitetssygehus om muligheder for fælles afprøvning og validering af prøver.

Udvælgelsen af væv til molekylærpatologisk undersøgelse er vigtigt, ligesom kobling af det vanlige patologisvar med det molekylærpatologiske til et "samlet diagnostisk svar" er essentiel, hvorfor regional forankring frem for centralisering på nationalt plan vil betyde det hurtigste og mest komplette svar til gavn for patienten.

Denne måde at se på diagnostikken er et særkende for Region Syddanmark, og det har gjort, at diagnostikken er i særklasse her i regionen – stærkt medvirkende til vore gode resultater på kræftområdet.

Budgettet omfatter løft af molekylærpatologien på to væsentlige områder:

- indførelse af nye analyser, samt
- kortere svartider på eksisterende analyser

Det beskrevne budget for forslaget omfatter derfor implementering af

- fem nye analyser, samt
- en arbejdsform med løbende igangsætning af molekylærpatologiske analyser, der vil reducere eller eliminere ikke-fagligt begrundet forsinkelse

For den løbende igangsætning er udarbejdet to forslag, et "optimalt scenarie" der eliminerer ikke-fagligt begrundet forsinkelse, samt et "minimum scenarie" med en ikke langtidssikret løsning der reducerer forsinkelser på udvalgte analyser med ekstra stort behov, men hvor svartiderne ikke er optimale for klinikere og patientbehandlingen.

### **Kliniske konsekvenser af forslaget**

#### *Tidsfrister/svartider*

En opgradering af molekylærpatologien er nødvendig for at kunne overholde kræftpakketider. Ved tværfaglig beslutningskonference træffes beslutning om behandling og om onkologisk behandlingstilbud, og det er derfor tiltagende vigtigt at de molekylærbiologiske markører foreligger med en tidsfrist fra prøvens modtagelse til svar på 3 -5 dage. En sådan hurtig svartid vil i høj grad kunne opnås for de molekylærpatologiske analyser ved implementering af det beskrevne. Dermed undgås sygdomsforværring som følge af denne ikke-fagligt begrundede ventetid, eller genindkaldelser af patienter.

#### *Personlig/præcisionsmedicin*

Personlig medicin er allerede integreret del af klinikken. Specifikke molekylærpatologiske forandringer er bestemmende for behandlingsvalg. Der er tale om analyser indenfor kræft i blod/knoglemarv, lymfeknuder, lever, lunge og hjernetumorer.

Inden for den molekylære hæmatologiske diagnostik er mange dyre behandlinger, og præcis diagnostik vil sikre korrekt behandling til den enkelte patient.

Sekventering af gener (såkaldt "Next-Generation Sequencing – NGS) i levervæv skal desuden bidrage til en mere præcis vurdering af risikoen for at udvikle leverkræft hos patienter, der har en rumopfyldende proces i leveren.

For lungekræft er der tale om at den nye analyse vil kunne identificere en undergruppe af patienter, der har stor gavn af personlig medicin (tyrosin kinase hæmmer, allerede i klinisk anvendelse på OUH) og metoden kan desuden anvendes til at monitorere behandlingseffekt og vise tegn på evt. tilbagefald på et tidligt tidspunkt med efterfølgende skift af behandling. Analysen udføres på en blodprøve, som er en minimal invasiv prøvetagning i modsætning til nuværende celle- eller vævsbiopsier, som ofte er vanskelige at foretage under CT-vejledning med risiko for komplikationer. Der er ca. 50 patienter årligt med EGFR mutation. Det omfatter nydiagnosticerede og patienter der efter PD tilbydes osimertinib. Der skønnes årligt behov for 1-2 analyser pr patient ved diagnostik af EGFR mutation up-front og efterfølgende ved progression eksempelvis 12 mdr. efter til påvisning af resistensmutationer.

Patologisvarene for hjerneturmorene er med ny WHO2016 klassifikation baseret på fund af bestemte mutationer. Yderligere molekylærpatologiske undersøgelser udføres på de vanskeligste af hjernetumorerne (cirka 25%) og har direkte betydning for diagnosen og dermed behandlingen.

### Beskrivelse af analyserne

I det nedenstående beskrives specifikt de analyser, der er omfattet af forslaget:

- **Hæmatologi**

Kræftpakkeforløb på patienter med hæmatologisk kræft afhænger af korrekt diagnose med svar til tiden. Baggrunden for at øge antallet og hyppigheden af de molekylærpatologiske undersøgelser er

1. At leve op til den reviderede WHO klassifikation fra 2017, som for mange diagnoser kræver identifikation af mutationer i specifikke gener. Uden kendskab til relevante mutationer vil diagnostikken af en del patienter være utidssvarende, usikker eller fejlagtig.
2. At undersøge prædiktive og prognostiske faktorer som er vigtige i den kliniske beslutningsproces, så den enkelte patient kan få den rigtige behandling på det rigtige tidspunkt.

- **NGS levertumorer**

Incidensen af levercelleadenomer (LCA) har været stigende i de seneste år, hvilket primært skyldes en øget detektionsrate og indtag af leverkræftpatienter fra Vestsjælland. WHO klassifikationen 2010 indeholder en klassifikation der skelner 4 molekylære subtyper af LCA med forskellig prognose, blødningsrisiko, behandling og malignitetsrisiko. En vigtig differentialdiagnose er højt differentieret hepatocellulært karcinom (hd-HCC). Patologen skal være i stand til at subtypisere LCA og hd-HCC på sikker vis, og her indgår NGS som en vigtig komponent. Det forventes, at det bliver nødvendigt at gennemføre NGS på omtrent 50 levertumorer per år.

- **Liquid biopsy lungecancer**

Hos patienter med adenokarcinom i lungen er der 10 -15 % med specifik EGFRmutation (oftest hos ikke-rygere). Disse patienter kan få targeteret behandling, men de fleste udvikler resistens mod denne. Ved progression er det nødvendigt at undersøge for en nyttilkommet mutation T790M, hvor der er mulighed for anden targeteret behandling. Det er ofte vanskeligt at få biopsimateriale fra lungetumorer, og derfor er undersøgelse af cellefrit DNA (cfDNA) i blodet en enklere mulighed uden den komplikationsrisiko, som er forbundet med andre biopsier. Metoden har sensitivitet på ca. 80 %, hvor man ved negativt resultat må overveje standard biopsi.

- **NGS hjernetumorer**

Kræftpakkeforløb på patienter med hjernekræft afhænger af svar til tiden. Patologisvarene er med ny WHO2016 klassifikation baseret på fund af bestemte mutationer og vi kan derfor ikke afgive patologisvar, før sekventerings-resultater foreligger. Der er behov for hyppigere kørsler, så patologisvarene i større udstrækning kan foreligge til tiden.

- **Metyleringsprofilering hjernetumorer**

Metyleringsprofilering udføres på de vanskeligste af hjernetumorerne (cirka 25%) og har direkte betydning for diagnosen og dermed behandlingen. Afdelingen får prøver tilsendt fra især Århus og Aalborg Universitetshospital. Der er prøver til kørsler hver 2. uge (i stedet for som nu hver 3. uge). Det er stadig i den øvre ende af, hvad der kan accepteres fra onkologisk side, idet det forsinker patientbehandlingen. Det er særligt alvorligt hos patienter, hvor der er mistanke om ondartet kræftsygdom og krav om hurtig igangsætning af behandling.

- **MGMT hjernetumorer**

Kræftpakkeforløb på patienter med hjernekræft afhænger af svar til tiden. Her er MGMT-status en vigtig del af svaret, idet status er prædiktiv for, om ældre patienter skal have kemoterapi eller strålebehandling. For yngre patienter er status prognostisk. Dvs behandlingsforløb kan ikke igangsættes uden MGMT svar. Derfor er der behov for, at disse svar kan foreligge til tiden. Patientgruppen, hvor MGMT er vigtig, har ondartet kræft og der er krav om hurtig igangsætning af behandling.

### **Økonomiske konsekvenser af forslaget**

Som angivet i budgettet vil forslaget medføre en øget udgift på Afdeling for Klinisk Patologi til personaleressourcer og reagenser. Som afledt økonomisk konsekvens forventes forslaget dog at give besparelser i klinikken, idet forslaget vil medføre mindre komplicerede forløb som følge af hurtigere diagnostik - både i form af færre og kortere indlæggelser og et reduceret behov for opfølgende konsultationer forårsaget af manglende analysesvar.

Det er meget vanskeligt at beregne de præcise økonomiske konsekvenser på de kliniske afdelinger af forslaget. Personlig medicin er ikke billig, men præcis diagnostik vil også give muligheder for besparelser, som nedenstående eksempler:

- Sikring af præcise diagnoser i hæmatologien (blod/knoglemarv/lymfeknude) vil reducere de økonomiske udgifter forbundet med nogle patientforløb. I en del tilfælde kan ekstra biopsitagning eller knoglemarvsundersøgelse dermed undgås.

- Korrekt diagnose og klassifikation af malignt lymfom giver størst chance for at initiere den optimale behandling og dermed for at bringe patienten i komplet og varig remission. I tilfælde af at den initiale diagnose ikke er korrekt eller præcis, kan patienten udvikle langvarigt og svært belastende forløb med markant øget risiko for tilbagefald, svær morbiditet og tidlig død. Dette patientforløb vil være præget af ekstra indlæggelsesdage, medicinudgifter og andre udgifter forbundet hermed (radiologi, nuklearmedicin, mikrobiologi, klinisk biokemi o.m.a.). Den tidsvarende molekylære diagnostik, der søges om finansiering af, vil betyde præcis lymfomdiagnostik i forbindelse med mange differentialdiagnostiske overvejelser, f.eks. ved malignt lymfom versus reaktiv, non-neoplastisk forandring, T-cellerigt B-lymfom versus T-cellelymfom mm. Det er ikke muligt at angive præcis hvor mange lymfompatientforløb, der vil blive forbedrede med anvendelsen af tidssvarende molekylær diagnostik som supplement til den øvrige hæmatopatologiske diagnostik. Et forsigtigt estimat er, at mindst 20 patienter årligt vil få en mere korrekt og præcis diagnose, som vil ændre behandlingen.

Afklaring af myelodysplastisk syndrom anslås til at dreje sig om 5-10 nye tilfælde/år.

- Gensekventering på levervæv forventes desuden, i enkelte tilfælde, at kunne medføre at unødvendige leveroperationer på processer, der ikke vil udvikle sig til kræft undgås.
- Som en del af opgraderingen indføres en ny mutationsanalyse ved lungekræft, der kan udføres på en blodprøve i stedet for på en biopsi. Implementeringen af denne analyse vil give en besparelse i klinikken, da udgiften til at tage en blodprøve er væsentligt lavere end udgiften til at tage en biopsi. Det skal dog bemærkes at analysen på blod i en del tilfælde ikke vil erstatte analysen foretaget på væv. Forslaget vil også medføre en reduceret udgift som følge af nedsat risiko for mangelfulde diagnoser, som potentielt kan medføre suboptimal behandling med deraf følgende manglende virkning og komplikationer.
- Undersøgelse af methylering ved hjernetumorer (glioblastomer) har foregået siden 2016, og de kliniske konsekvenser heraf er taget, hvorfor der ikke fremadrettet er behandlingsbesparelse. Problemet har været den betydelige forsinkelse, der har været forbundet med undersøgelsen. Det har givet nogle u hensigtsmæssige patientforløb, som er vanskelige at prissætte.

#### *Udgifter og aktivitet*

Indsatsen er beskrevet i et optimalt scenarie samt et minimumsscenario. I begge scenarier er der engangsudgifter på 1,273 mio. kr. til opsætning og validering af prøverne. Herudover vil der i det optimale scenarie være løbende udgifter på 7,183 mio. kr., mens minimumssceneriet vil have løbende udgifter på 4,262 mio. kr.<sup>1</sup>

#### *Apparatur:*

Afdeling for Klinisk Patologi søger i forbindelse med denne ansøgning via den medikotekniske pulje desuden om medikoteknisk apparatur, der kan understøtte udførelsen af de genetiske undersøgelser, der ligger til grund for diagnostik og valg af personlig medicin. Det drejer sig om apparatur til automatisering og standardisering af arbejdsgange i laboratoriet, hvilket i stigende grad bliver en forudsætning for at kunne sikre analyseresultater af ensartet og høj kvalitet med begrænsede og varierende personaleressourcer (Biomek i5). Det drejer sig desuden om udstyr, der supplerer afdelingens eksisterende

<sup>1</sup> Der er et mindre overlap mellem denne del af ansøgningen om opgradering af molekylærpatologien på AKP og delen om "*Personlig medicin i kræftbehandlingen*". Såfremt det indeværende forslag bevilges, kan forslag om "*Personlig medicin i kræftbehandlingen*" gennemføres med reduktion på 0,2 bioanalytikerårsværk, svarende til 84.000 kr.

instrumenter mht. at kunne indføre nye analyser, der kan forudses at blive kliniske rutineanalyser indenfor relativt kort tid. Specifikt drejer det sig om et instrument til analyse af cellefrit DNA i plasma (BioRad QX200 AutoDG Droplet Digital PCR System), der forventes at komme til at spille en stor rolle indenfor monitorering af sygdomsstatus og valg af behandling ved en lang række kræftsygdomme. Instrumenterne er begge oprettet i Medicolog.

#### Udgifter og aktivitet

Samlet overblik over de to scenarier:

Engangsudgifter første år		Løbende udgifter		
	Begge scenarier		Optimalt scenarie	Minimumsscenario
Reagenser	1.000.000	Reagenser	3.668.000	2.427.000
Løn	273.000	Løn	3.515.000	1.835.000
I alt	<b>1.273.000</b>	I alt	<b>7.183.000</b>	<b>4.262.000</b>

I nedenstående tabeller 1-6 beskrives omkostningerne til henholdsvis det optimale scenarie og minimumsscenarioet. Omkostningerne er opdelt i reagenser og løn.

**Tabel 1. Reagenserne opdelt på analyser / kontroller**

Analyse/kontrol	Type	Nu	Optimalt scenarie	Minimumsscenario	Omkostninger optimalt scenarie	Omkostning minimumsscenario
AML/Nyt Myeloidt panel	Analyser	300	500	500	600.000	600.000
Lymfoidt panel	Analyser	0	150	150	450.000	450.000
Lever tumor panel	Analyser	0	50	50	150.000	150.000
Lymfom Nanostring	Analyser	0	100	100	200.000	200.000
Liquid biopsy	Analyser	0	50	50	125.000	125.000
TP53	Kontroller	52	92	92	120.000	120.000
STAT3	Kontroller	52	90	90	114.000	114.000
KIT	Kontroller	27	27	27	-	-
CHPv2	Kontroller	29	29	29	-	-
CLv2	Kontroller	104	176	104	216.000	-
AML/Nyt Myeloidt panel	Kontroller	52	208	104	468.000	156.000
CNS	Kontroller	104	179	104	225.000	-

Nyt lymfoidt	Kontroller	0	150	104	450.000	312.000
Levertumor panel	Kontroller	0	50	50	150.000	150.000
Øvrige kontroller	Kontroller				400.000	50.000
<b>Totalt antal</b>		<b>720</b>	<b>1.851</b>	<b>1.554</b>	<b>3.668.000</b>	<b>2.427.000</b>

**Definitioner:**

Analyse = patientprøve

Kontrol = laboratoriemateriale der medtages hver gang en patientprøve analyseres for at kunne vurdere om resultatet af patientprøven er egnet til besvarelse

For de omfattede prøver er der således tale om henholdsvis 1131 og 834 (for optimalt / minimums-scenarie) kontroller / analyser ekskl. "øvrige kontroller" hvor udgiften på 400.000 kr. / 50.000 kr. ved en stykpris på 3.000 kr. svarer til henholdsvis 133 stk. og 17 stk.

**Tabel 2. Løn**

Bioanalytiker	Fuldtidsstilling Optimalt scenarie	Fuldtidsstilling minimums scenarie	Type aktivitet
DNA oprensning fra væv (FFPE/ufiks.)	0,73	0	Hurtigere svartid
DNA oprensning fra celler i suspension (MP 2.0)	0,36	0	Hurtigere svartid
RNA oprensning fra celler i suspension (MP 2.0)	0,49	0	Hurtigere svartid
TCR/IgH/CALR/FLT3 ITD (klonalitet 150/år)	0,41	0,20	Hurtigere svartid
DNA-baseret real-time PCR (JAK2/KIT/NPM1/MPL/BRAF/EGFR)	0,49		Hurtigere svartid
RNA-baseret real-time PCR (BCR-ABL1/akut leukæmi MRD)	0,81		Hurtigere svartid
NGS	1,80	0,9	Hurtigere svartid / nye analyser
- herunder NGS nyt myeloidt panel, øget antal NGS <b>(ny analyse #1)</b>			
- herunder NGS nyt lymfoidt panel, øget antal NGS <b>(ny analyse #2)</b>			
- herunder NGS nyt levertumor panel, øget antal NGS <b>(ny analyse #3)</b>			
Sanger sekvens og agarose gel analyser	0,60		Hurtigere svartid

iScan brain tumor methylation classifier	0,26	0,26	Hurtigere svartid
Lymfom Nanostring Cell of origin analyse (100/år) <b>(ny analyse #4)</b>	0,90	0,90	Nye analyser
Liquid biopsy, lunge (50/år) <b>(ny analyse #5)</b>	0,30	0,30	Nye analyser
I alt	<b>7,14</b>	<b>2,56</b>	

Molekylærbiolog / bioinformatiker	Fuldtidsstilling Optimalt scenarie	Fuldtidsstilling minimums scenarie	Type aktivitet
Øget aktivitet vedr. NGS/Nanostring/liquid biopsy	<b>1,00</b>	<b>1,00</b>	Nye analyser

**Tabel 3. Omkostninger til løn**

	Pris/år	Antal opt. Scenarie	Antal min. scenarie	Omkostning optimalt scenarie	Omkostning minimums-scenarie
Bioanalytiker	420.000	7	3	2.940.000	1.260.000
Molekylærbiolog / bioinformatiker	575.000	1	1	575.000	575.000
<b>I alt</b>				<b>3.515.000</b>	<b>1.835.000</b>

**Tabel 4. Samlede løbende omkostninger**

	Optimalt scenarie	Minimums-scenarie
Reagenser	3.668.000	2.427.000
Løn	3.515.000	1.835.000
<b>I alt</b>	<b>7.183.000</b>	<b>4.262.000</b>

**Tabel 5. Opstartsomkostninger (kun i 2019)**

	Optimalt scenarie	Minimums-scenarie
Reagenser	1.000.000	1.000.000
Løn	273.000	273.000
<b>I alt</b>	<b>1.273.000</b>	<b>1.273.000</b>



**Tabel 6. Samlet budgetvirkning**

	2019	2020 og følgende år
Optimalt scenarie	8.456.000	7.183.000
Minimalt scenarie	5.535.000	4.262.000

*Samlet økonomisk konsekvens*

Samlet set forventes Region Syddanmarks finansieringsmodel at håndtere ovenstående marginale udsving i de kliniske afdelingers aktivitet. Det må dog for en del specialers vedkommende forventes, at den ledige kapacitet, der skabes gennem muligheden for at tilrettelægge mere effektive/optimale behandlingsforløb, vil blive udfyldt af anden kræftbehandling til gavn for patienterne i Region Syddanmark.

Ved at sikre en korrekt diagnosticering vil udgifterne til ikke-virkende medicin dog reduceres, og herigennem aflastes den regionale konto for særlig dyr medicin.