

# NorPREM



Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin  
Felles innføring av HRD - testing

Bjørnar Flatin, Oslo universitetssykehus HF  
HØST 2023 – VÅR 2025

## Innhold

Sammendrag og anbefalinger .....	2
1. Bakgrunn for prosjektet .....	3
1.1 Genomisk ustabilitet .....	3
1.2 Myriad MyChoice® CDx – gullstandard for testing.....	3
2. Om prosjektet.....	4
2.1 Effektmål .....	4
2.2 Resultatmål.....	4
2.3 Organisering av prosjektet .....	5
2.4 Fremdrifts- og milepælsplan .....	5
3. Resultater .....	6
3.1 Indikasjon og pasientgruppe .....	6
3.2 Litteratursøk.....	7
3.2.1 Samsvarsstudier.....	7
3.2.2 Presentasjon av ulike metoder .....	8
3.2.3 Prøvemateriale .....	9
3.3 Kartleggingsundersøkelsen og etablering av testtilbud .....	10
3.3.1 Status per i dag .....	10
3.3.2 Etablering av HRD-testing.....	10
3.3.3 Skybaserte løsninger.....	11
3.3.4 Sentralisert eller desentralisert testtilbud .....	11
4. Videre arbeid .....	12
5. Vedlegg .....	13
6. Referanseliste .....	14

## Sammendrag og anbefalinger

Målet med prosjektet er å legge grunnlag for valg av testmetode for genomisk ustabilitet som skyldes en defekt homolog rekombinasjonsmekanisme (eng. homologous recombination deficiency – HRD) i Norge. Per dags dato er det ikke et nasjonalt tilbud for HRD-testing, og prøver sendes til utlandet for analyse med Myriad MyChoice. Denne testen betraktes som gullstandarden, men det er flere utfordringer knyttet til bruk av eksternt diagnostisk lab., slik som eierskap av data og personvern. Derfor var det et ønske å se på muligheten for en felles nasjonal innføring av HRD-test lokalt i Norge.

Et spørreskjema ble sendt ut for å kartlegge status og behov for testing i de ulike helseregionene. Det er et tydelig behov for et nasjonalt testtilbud, men pasientgruppen er ulikt fordelt mellom helseregionene, som legger føringer for testtilbudet.

Det ble deretter innhentet informasjon om tilgjengelige kommersielle metoder for testing som tilfredsstillende kliniske krav. Generelt sett er det godt samsvar i evaluering av genomisk ustabilitet mellom kommersielle metoder og Myriad MyChoice.

For å sikre et likt analysetilbud for pasienter uavhengig av bosted, er det behov for et undernettverk for videre samarbeid og kompetanseutveksling. Prosjektgruppens anbefalinger er listet opp i tabell 1.

**Tabell 1. Anbefalinger**

Anbefalinger
<b>Etablere eget tilbud for HRD-testing i Norge.</b>
<b>Det er et godt samsvar i resultater mellom de kommersielle metodene, og derfor bør andre hensyn legges til grunn for valg av HRD-test.</b>
<b>Innført test bør kombinere både mutasjonsanalyse og beregning av genomisk ustabilitet for å spare prøvemateriale.</b>
<b>Spørsmål om sentralisert/desentralisert modell bør løftes til et høyere nivå for å finne best mulig løsning for både helseforetakene og pasientene.</b>
<b>Opprette et HRD-undernettverk for videre samarbeid og harmonisering av analysetilbud.</b>
<b>Mulighet for bruk av skybaserte løsninger må tas opp til vurdering av jurister for å sikre lik tolkning av lovverk mellom helseforetak i Norge.</b>

## 1. Bakgrunn for prosjektet

PARP-hemmeren Lynparza (Olaparib) ble i 2015 godkjent som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av pasienter med avansert platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs ovarialkreft i første linje (Nye metoder, 2015). Den benyttes også i andre linje uavhengig av mutasjonsstatus (Statens legemiddelverk, 2021). På bakgrunn av funnene i den internasjonale PAOLA-1-studien ble det i 2021 også i Norge besluttet at kombinasjonsbehandling med olaparib (Lynparza) og bevacizumab kan tilbys til samme pasientgruppe, i vedlikeholdsbehandling etter avsluttet primærbehandling. Imidlertid må kreften være forbundet med defekt homolog rekombinasjon, også kalt HRD-positiv status. Dette ble videre definert som enten å inneha en kimbane (nedarvet) eller somatisk (ervert) mutasjon i *BRCA1/BRCA2*-genene eller at tumor demonstrerer genomisk ustabilitet, uten at sistnevnte var videre presisert av Beslutningsforum (Statens legemiddelverk, 2021).

Somatisk *BRCA1/BRCA2*-mutasjonstesting var allerede etablert ved flere sykehus i Norge, men det var derimot ikke etablert et tilbud for utredning av genomisk ustabilitet ved beslutningstidspunktet. Behandlingen ble dermed godkjent før det var etablert et fullverdig testtilbud ved helseforetakene som oppfyller alle kriteriene for å kunne få behandling. For å sikre at pasientene får det diagnostiske tilbudet de har krav på, har flere helseforetak valgt å sende prøver til testing i utlandet hos Myriad Genetics (Salt Lake City, USA).

### 1.1 Genomisk ustabilitet

Genomisk ustabilitet, også kalt genomisk instabilitet, er et noe ullent begrep, men det benyttes ofte i kontekst av større endringer i genomet i kreftceller som skyldes inaktivering av en av cellens DNA-reparasjonsmekanismer. Denne kalles homolog rekombinasjon og er en mekanisme som aktiveres ved dobbeltrådige brudd i DNA i cellene. Denne mekanismen gir en nøyaktig reparasjon av bruddet, og det innføres som regel ikke feil i sekvensen (Doig et al., 2023). Flere genetisk kodede komponenter er involvert i denne mekanismen, og dersom det foreligger en mutasjon (enten kimbane eller somatisk) i noen av dem (slik som *BRCA1/BRCA2*), vil mekanismen enten hemmes eller være komplett inaktivert.

Dersom homolog rekombinasjonsmekanismen er inaktivert, blir en annen mekanisme aktivert, non-homologous end joining (NHEJ). Denne mekanismen er mye mer unøyaktig og fører ofte til feil i den reparerte DNA-sekvensen, slik som deleasjoner, insersjoner og rearrangeringer av sekvenser innad i cellegenomet. Disse feilene videreføres ved neste celledeling, og det er disse endringene man ønsker å kvantifisere ved testing av såkalt Homologous Recombination Deficiency (HRD), (Doig et al., 2023). En test må med sikkerhet kvantifisere grad av HRD for å kunne korrekt forutsi om pasienten vil respondere på behandling.

### 1.2 Myriad MyChoice® CDx – gullstandard for testing

Myriad MyChoice® CDx regnes som gullstandarden for testing av genomisk ustabilitet. Dette er en kommersiell test som krever at prøvemateriale enten sendes til eksternt laboratorium i USA eller til godkjente testsentra andre steder i verden, slik som Rigshospitalet i København. Sistnevnte er godkjent for å utføre prøveprosessering og dataanalyse med Myriad Genetics proprietære algoritme.

HRD-status bestemmes ved å se på både BRCA-mutasjonsstatus og estimere Genomic Instability Score (GIS) for hver prøve. En HRD-positiv status innebærer funn av patogene eller mistenkt patogene

mutasjoner i *BRCA1/BRCA2*-genene og/eller en  $GIS \geq 42$ . Algoritmen for beregning av GIS omfatter parametere som genetisk tap av heterozygositet (gLOH), telomerisk allelisk ubalanse (TAI), og større kromosomale omorganiseringer (large-scale state transitions, LST), (Myriad genetics, 2024).

Myriad MyChoice® CDx-testens status som gullstandard kommer i hovedsak fra at det var denne testen som ble benyttet under PAOLA-1 studien hvor det ble vist klinisk signifikans mellom HRD-status og respons på PARP-hemmere i kombinasjon med bevacizumab (Ray-Coquard et al., 2023; Ray-Coquard et al., 2019). Analysen er også godkjent som såkalt «companion diagnostics» til PARP-hemmeren Lynparza (Olaparib) av U.S. Food and Drug Administration (FDA), (U.S. Food and Drug Administration, 2020). Imidlertid er det utfordringer knyttet til forsendelse av pasientvev ut av Norge både når det gjelder personvern og logistikk.

## 2. Om prosjektet

Prosjektgruppens mandat har vært å utrede og legge til rette for etablering av et nasjonalt tilbud for HRD-testing, slik at man kan sikre et trygt og likt analysetilbud for pasienter uavhengig av bosted. Prosjektgruppen har kartlagt behov/nå-status for innføring av HRD-test ved helseforetakene i Norge, samt tilgjengelige metoder for testing av genomisk ustabilitet. Videre vil prosjektet legge grunnlaget for en felles innføring av HRD-testing i Norge og bidra til å etablere en samarbeidsplattform mellom de ulike helseforetakene.

### 2.1 Effektmål

- Beslutningsgrunnlag for valg av testmetode for genomisk ustabilitet i Norge
- Etablert arena for videre samarbeid rundt implementering for å sikre likt analysetilbud for alle pasienter uavhengig av bosted

### 2.2 Resultatmål

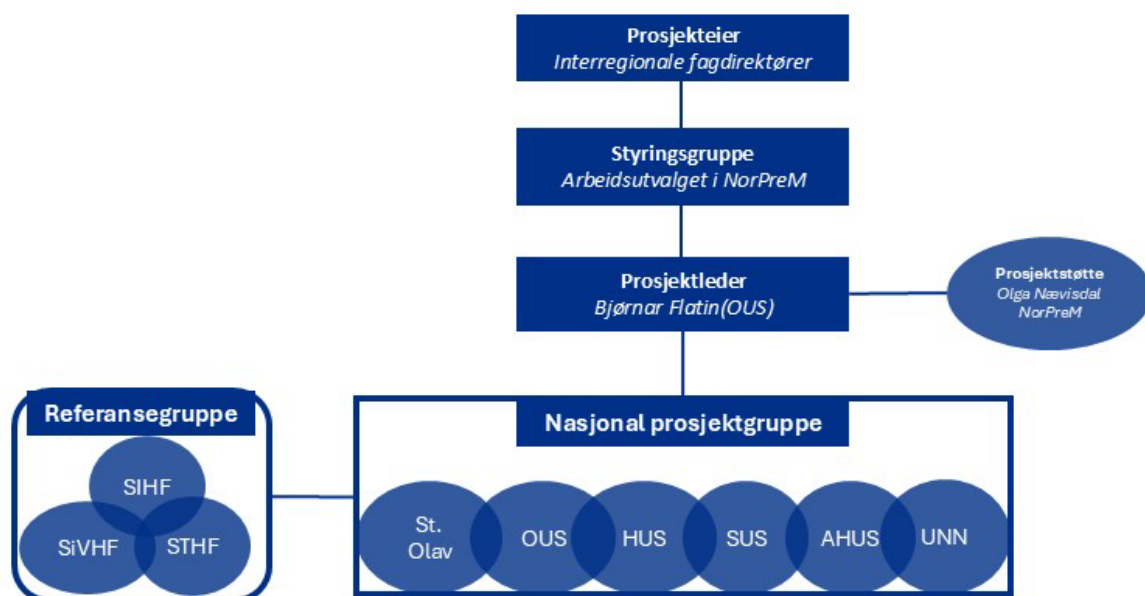
- Utarbeide prosjektmandat
- Sette sammen en arbeidsgruppe
- Oppstartsmøte
- Arbeidsgruppe jobber med kartlegging og informasjonsinnhenting
- Arbeidsgruppe skriver rapport og jobber for felles strategi for videre arbeid
- Kartlegging av behov og allerede eksisterende tilbud ved helseforetakene (*BRCA1/BRCA2*-testing, genomisk ustabilitet etc.)
- Kartlegging av allerede eksisterende instrumentering som kan benyttes til testing
- Kartlegge tilgjengelige metoder for testing av genomisk ustabilitet
- Kartlegge kommersielle alternativer (f.eks. Myriad MyChoice)
- Innhente informasjon om praksis i andre land – invitere foredragsholdere fra Danmark og Sverige
- Kartlegge lokale føringer i ulike helseforetak (f.eks. juridiske begrensninger)
- Innhente informasjon om kostnadene ved å bruke de ulike metodene

### 2.3 Organisering av prosjektet

Prosjektet inngår i NorPreM sin prosjektportefølje og er forankret i arbeidsutvalget i NorPreM og eies av de interregionale fagdirektørene. Prosjektbehovet ble initiert av Bjørnar Flatin – overingeniør ved Avdeling for patologi ved Oslo universitetssykehus. Han har også vært leder for prosjektet. Prosjektet får prosjektstøtte fra administrativ enhet i NorPreM.

Prosjektgruppen har bestått av representanter fra alle de fire helseregionene i Norge, og alle universitetssykehusene har vært representert. Prosjektgruppemedlemmer har, i tillegg til sitt fagområde, representert sin helseregion og hatt koordinerende aktivitet mot sine foretak. Det har også vært fokus på å inkludere nivå 2 og 3 sykehus, og disse er hovedsakelig representert i referansegruppen.

Det er gjennomført to fysiske heldagsmøter, samt fire digitale møter med prosjektgruppen.



Figur 1. Organisasjonskart

### 2.4 Fremdrifts- og milepælsplan

Tabell 2. Fremdrifts- og milepælsplan

Prosjektet er gjennomført med følgende milepælsplan		
Milepæler	Beskrivelse	Dato
<b>Milepæl 1</b>	Oppstartsmøte – prosjektgruppen satt sammen	30.10.23

<b>1.1</b>	Utforming av spørreskjema for kartleggingsundersøkelsen. Ta med <ul style="list-style-type: none"> <li>• sentralisert/desentralisert modell</li> <li>• pasientpopulasjon ved utforming av kartleggings skjema</li> </ul>	4.12.23
<b>1.2</b>	Halvdagsmøte i undernettverket for molekylærpatologi (UMP)	Teamsmøte 8.11.23
<b>Milepæl 2</b>	Kartlegging av behov og allerede eksisterende tilbud ved helseforetakene ( <i>BRCA1/BRCA2</i> -testing, genomisk ustabilitet etc.)	31.12.23
<b>Milepæl 3</b>	Praksis fra andre land – invitere foredragsholdere fra utlandet	Teamsmøte 14.12.2023
<b>Milepæl 4</b>	Presentere resultater fra kartleggingsundersøkelsen for prosjektgruppen	Teamsmøte 17.01.2024
<b>Milepæl 5</b>	Presentasjon fra leverandører	Februar 2024
<b>Milepæl 5</b>	Kartlegging av allerede eksisterende instrumentering som kan benyttes til testing	21.03.2024
<b>Milepæl 6</b>	Ferdig rapport og strategi for videre arbeid	23.05.2024

### 3. Resultater

#### 3.1 Indikasjon og pasientgruppe

I 2021 ble kombinasjonsbehandling med PARP-hemmeren olaparib (Lynparza) og bevacizumab godkjent til bruk for pasienter med platinasensitiv høygradig serøs ovarialkreft dersom svulsten er forbundet med defekt homolog rekombinasjon kalt HRD-positiv status. Dette er definert som å inneha en mutasjon i *BRCA1/BRCA2*-genene og/eller at tumor demonstrerer genomisk ustabilitet (Statens legemiddelverk, 2021). HRD-testing av epitelial ovarial-, tube- og peritonealcancere er også anbefalt av ESMO (Miller et al., 2020).

I Norge diagnostiseres omtrentlig 500 nye kvinner med denne krefttypen årlig (Ref. Cancer in Norway 2022). Av disse er det estimert at rundt 260 vil kvalifisere til eventuell testing for HRD grunnet avansert sykdom av høygradig serøs eller endometriod subtype og eventuelt fravær av *BRCA1*- eller *BRCA2*-mutasjon. Omtrent 50 % behandles ved Oslo universitetssykehus (OUS), mens halvparten av pasientene behandles ved de andre helseforetakene i Norge.

Olaparib (Lynparza) er også indisert for bruk ved andre kreftformer, slik som prostata-, bryst- og bukspyttkjertelkreft (pankreas) i Norge, da hovedsakelig ved *BRCA1/BRCA2* muterte svulster (somatisk og/eller kimbane). Genomisk ustabilitet er imidlertid ikke et kriterium innen andre kreftformer enn

ovarial-, tube- og peritonealcancere. Likevel var det interessant å se på muligheten for en eventuell utvidelse av pasientgruppen som skal testes for genomisk ustabilitet.

Prosjektgruppen gjennomførte derfor et litteratursøk for å kartlegge sannsynligheten for utvidelse av pasientgruppen til å innbefatte også andre kreftformer med homolog rekombinasjonsstatus som biomarkør innen kort tid. Per dags dato er det ikke indikasjon for at genomisk ustabilitet vil benyttes som et testkriterium i andre kreftformer i Norge, selv om olaparib, talazoparib og andre PARP-hemmere benyttes ved *BRCA1/BRCA2*-muterte svulster i f.eks. bukspyttkjertel-, prostata- og brystkreft (Bono et al., 2020; Golan et al., 2019; Litton et al., 2018; Mekonnen et al., 2022; Tutt et al., 2021).

### 3.2 Litteratursøk

For å få en oversikt over alternativer for testing av genomisk ustabilitet, utførte prosjektgruppen et litteratursøk. Assay fra ulike kommersielle leverandører har de siste årene blitt utviklet for testing av utvidet HRD status (genomisk ustabilitet+ mutasjonsstatus i aktuelle gener) og representerer et alternativ til Myriad MyChoice-assayet. Det ble derfor utført et litteratursøk på tilgjengelige kommersielle metoder for HRD-testing som er oppsummert i Tabell 3 (Vedlegg 2). Prosjektgruppen ønsket særlig å kartlegge metoder som oppfyller EU-kravene til *In Vitro* Diagnostic Medical Devices (IVDD, merket CE-IVD) eller *In Vitro* Diagnostic Medical Devices Regulations (IVDR).

I tillegg til de kommersielle leverandørene, er det publisert flere akademiske HRD-tester som viser godt samsvar med Myriad MyChoice. Noen er også klinisk validert i retrospektive studier, bl.a. NOGGO GIS v1 (Willing et al., 2023). Prosjektgruppen har valgt å ikke beskrive dette nærmere i denne rapporten, da vi vurderer det som mer ressurskrevende å implementere en ikke-IVDR-godkjent akademisk test.

#### 3.2.1 Samsvarsstudier

Siden Myriad MyChoice anses som gullstandarden for HRD-testing, var det interessant å se nærmere på samsvarsstudier med aktuelle kommersielle metoder. Tabell 4 og 5 (Vedlegg 3) inneholder resultater fra ulike studier som ser på samsvar mellom Myriad MyChoice og andre assay som rapporterer både genomisk ustabilitet og mutasjonsstatus i *BRCA1/BRCA2* (og andre HRR-gener). De desentraliserte assayene er foreløpig tilgjengelige hvor kun deler av protokollen er CE-IVD/IVDR-godkjent og research-use-only (RUO).

Prosent inkonklusive analyser (bl.a pga. lav tumorprosent eller dårlig kvalitet på DNA) ble rapportert å være mellom 1 % - 15 % i ulike assay (Tabell 4 og 5, Vedlegg 3). Til sammenligning er prosenten til Myriad MyChoice 7 % - 14 %.

Prøver med avvikende samsvar i HRD klassifisering basert på genomisk ustabilitet (GIS) var i de fleste tilfeller/studier og assay rapportert å være et resultat av at GIS lå nær terskelverdien/cut-off for HRD-positiv vs. –negativ.

Kort oppsummert viser studiene overveiende godt samsvar i evaluering av genomisk ustabilitet (Tabell 4, Vedlegg 3) og evaluering av mutasjoner i HRR-gener (Tabell 5, Vedlegg 3) mellom de ulike assayene.

### 3.2.2 Presentasjon av ulike metoder

Testmetoder for genomisk ustabilitet er et felt under utvikling, og flere leverandører kan komme på banen med nye analysealternativer. Likevel, med bakgrunn i samsvarsstudiene, spørreundersøkelsen og tabell 3 (Vedlegg 2), vurderer faggruppen at et knippe metoder er de mest aktuelle for etablering ved diagnostiske laboratorier i Norge per dags dato. Under følger en kort beskrivelse av hver enkelt.

#### 3.2.2.1 AmoyDx HRD Focus Panel

AmoyDx HRD Focus Panel er et CE-IVD-godkjent kit for påvisning av HRD med bruk av Illumina NextSeq 550Dx (ikke CE-IVD med annet Illumina-instrument). Panelet benytter seg av egenutviklet HANDLE-teknologi som er en amplikon-basert metode for konstruksjon av NGS-bibliotek. Total tid fra analyseoppsett til svarrapport er 3 dager. Panelet amplifiserer alle ekson og ekson/intron overganger i *BRCA1/BRCA2*, samt 24000 genomdekkende SNPer. Illumina-instrument brukes til sekvensering, dataene analyseres videre på lokal server med AmoyDx analyseverktøy (ANDAS), og en «Genomic Scar Score» (GSS) angis ut fra en proprietær algoritme (Amoy Diagnostics Co., 2024; Yuan et al., 2022).

AmoyDx HRD Focus Panel viser generelt veldig godt samsvar med Myriad MyChoice (Tabell 4 og 5, Vedlegg 3), (Fountzilias et al., 2023; Fumagalli et al., 2022; Magliacane et al., 2023).

#### 3.2.2.2 Ion Torrent™ OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus (ThermoFisher)

Ion Torrent™ OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus (OCA+) er en sekvenseringsanalyse utviklet for å integrere primerbasert målrettet genpaneltesting av både DNA (>450 gener) og RNA (49 gener), samt å evaluere HRD-status (Thermo Fisher Scientific, 2023).

De fleste HRR-gener er dekket av panelet, og i tillegg undersøkes *BRCA1/BRCA2* for større rearrangeringer. OCA+ bruker «Genomic Instability Metric» (GIM) for beregning av HRD-relatert genomisk ustabilitet basert på kopitallsprofilen til tusenvis av genomdekkende SNPer, onkogene mutasjoner i 46 HR gener, gLOH, LST og TAI. GIM er en sammensatt biomarkør som beregner grad av gLOH, TAI og LST til en verdi mellom 0 og 100, der GIM>16 regnes som HRD positiv. I tillegg vil onkogen mutasjon i *BRCA1/BRCA2* være tilstrekkelig for at prøve vurderes som HRD positiv.

OCA+ er klassifisert som RUO analyse per juni 2024. Total tid fra analyseoppsett til svarrapport avhenger av analysemaal, men ligger rundt fem dager i snitt. Store deler av prosedyren kan automatiseres, og opptil 8 prøver kan analyseres samtidig ved bruk av 2 Ion 550 chiper med 1 kontroll i hver chip. Sekvenseringsanalysen kan settes opp på lokal server med software og rapportering med variantvurdering fra ThermoFisher (GeneStudio S5), (Thermo Fisher Scientific, 2023).

OCA+ viser generelt veldig godt samsvar med Myriad MyChoice (Tabell 4 og 5).

#### 3.2.2.3 SOPHiA GENETICS™

SOPHiA DDM™ Dx HRD Solution kombinerer påvisning av mutasjoner i *BRCA1/BRCA2* og 26 andre HRR-gener, samt måling av genomisk ustabilitet i form av genomisk integritetsindeks (GII), (Sophia Genetics™, 2024). Data fra lavpass/lavdekning helgenomsekvensering (WGS) analyseres med en dyplæringsalgoritme for å beregne GII (Pozzorini et al., 2023). En gitt prøve anses som HRD-positiv hvis en patogen

*BRCA1/BRCA2*-mutasjon påvises og/eller hvis GII blir 0 eller høyere. HRD-analysen inkluderer tilgang til nettbasert applikasjon for opplasting og analyse av data og påfølgende rapportgenerering.

HRD-løsningen er CE-IVD-godkjent for bruk med Illumina NextSeq 550, men kan også benyttes som RUO med andre sekvenseringsinstrumenter fra Illumina. Total tid fra analyseoppsett til svarrapport er 3-4 dager.

SOPHiA DDM viser generelt veldig godt samsvar med Myriad MyChoice (Tabell 4 og 5, vedlegg 3). Assayet er klinisk validert i retrospektiv studie (Buisson et al., 2023).

#### 3.2.2.4 Illumina TSO500 HRD

TSO500 HRD er en sekvenseringsanalyse som integrerer probebasert målrettet genpaneltesting av både DNA (523 gener) og RNA (55 gener), samt evaluerer HRD-status. De fleste HRR-gener er dekket av dette panelet med full dekning av alle ekson-sekvenser. I tillegg undersøkes *BRCA1/BRCA2* for større rearrangeringer (Illumina Inc., 2023). TSO500 HRD bruker Myriad Genetics proprietære algoritme for beregning av GIS som beskrevet tidligere (kap. 1.2), og er basert på allel-frekvensen til ca. 24000 genomdekkende SNPer. TSO500 HRD er klassifisert som et RUO-assay per juni 2024. Total tid fra analyseoppsett til svarrapport er 4-5 dager. Store deler av prosedyren kan automatiseres, og opptil 16 prøver kan analyseres samtidig. Sekvenseringsanalysen kan settes opp på lokal server med software fra Illumina (DRAGEN) eller på skybasert løsning. Illumina har en nettbasert applikasjon for opplasting og variantvurdering av data, samt påfølgende rapportgenerering (Illumina Connected Insights), men andre leverandører kan også benyttes (Illumina Inc., 2023).

TSO500 HRD viser generelt bedre samsvar med Myriad MyChoice sammenlignet med andre assay (Tabell 4 og 5, vedlegg 3), men dette kan forklares med at TSO500 HRD bruker tilsvarende algoritme som Myriad for beregning av GIS.

#### 3.2.3 Prøvemateriale

For en vellykket analyse er det viktig at prøvemateriale er av god kvalitet og at det er en adekvat mengde tumor for undersøkelsen. I rapporten «Nasjonal initiativ for å fremme presisjonsdiagnostikk innenfor gynekologisk kreft» v/Kristina Lindemann anbefales det at det tas fire biopsier ved primært diagnostidspunkt da det ikke nødvendigvis er brukbart tumorvev senere i behandlingsforløpet. For å sikre nok materiale til både immunohistokjemiske analyser samt HRD, anbefalte rapporten at det benyttes nål med størrelse 16G for å ta biopsiene som støpes inn i fire separate beholdere (Lindemann, 2024).

Basert på informasjonen innhentet fra litteratursøket (Tabell 3, vedlegg 2) anbefales det at preparatet inneholder minimum 30 % tumormateriale. Flere av de aktuelle metodene kombinerer undersøkelse av *BRCA1/BRCA2*-mutasjonsstatus med HRD-analyse, som begge legger grunnlag for behandling. Det er varierende mengde DNA (input i nanogram) som brukes for analyse med de ulike metodene (Tabell 3, vedlegg 2). For å sikre at det er nok materiale, anbefales det å implementere analysemetode som kombinerer både mutasjonsanalyse og HRD-analyse.

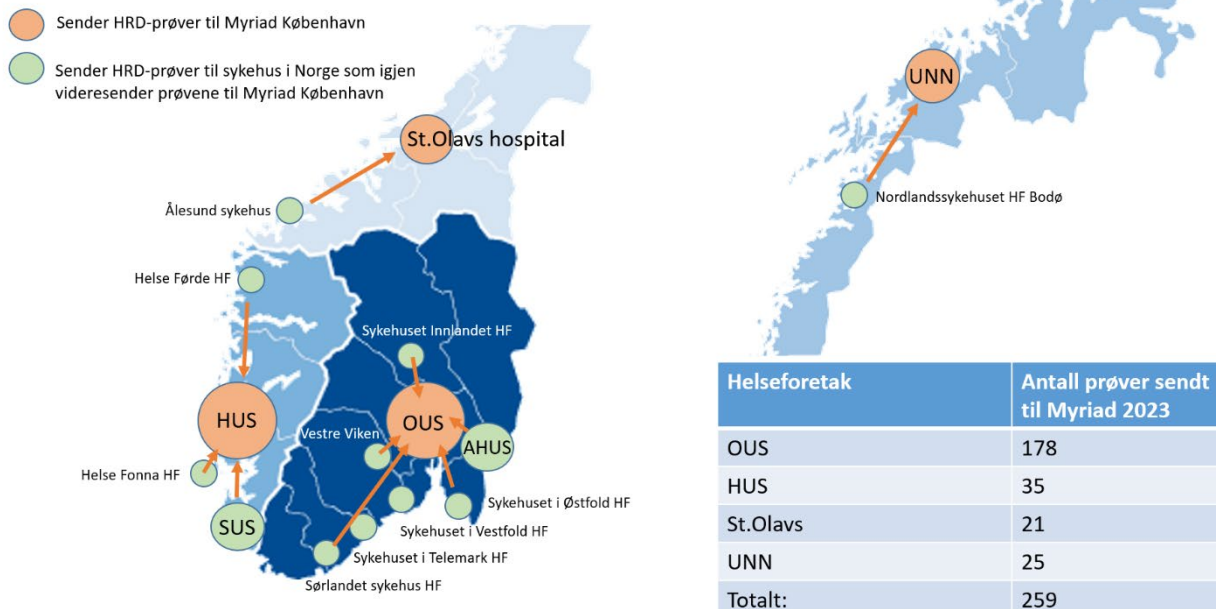
### 3.3 Kartleggingsundersøkelsen og etablering av testtilbud

For å kartlegge nå-status og fremtidig behov for HRD-testing utarbeidet prosjektgruppen en kartleggingsundersøkelse som ble distribuert ut til de ulike patologiavdelingene ved sykehusene. Av 11 spurte mottok gruppen 9 svar.

#### 3.3.1 Status per i dag

Ingen helseforetak utfører HRD-testing ved eget laboratorium per dags dato. Flere helseforetak responderte at de sender prøver til testing i utlandet ved Myriad Genetics, eller at sykehus sender til andre helseforetak i Norge for videresending til Myriad (Figur 2). Antall prøver sendt til testing varierte noe mellom respondentene, hvor OUS sender flest prøver per år. Gjennomsnittlig svartid fra sendingstidspunkt til svar foreligger var rapportert til å ligge rundt 1-2 måneder, og kostnad knyttet til testing var estimert av respondentene til 22000 kr per test.

#### HRD-testing i dag

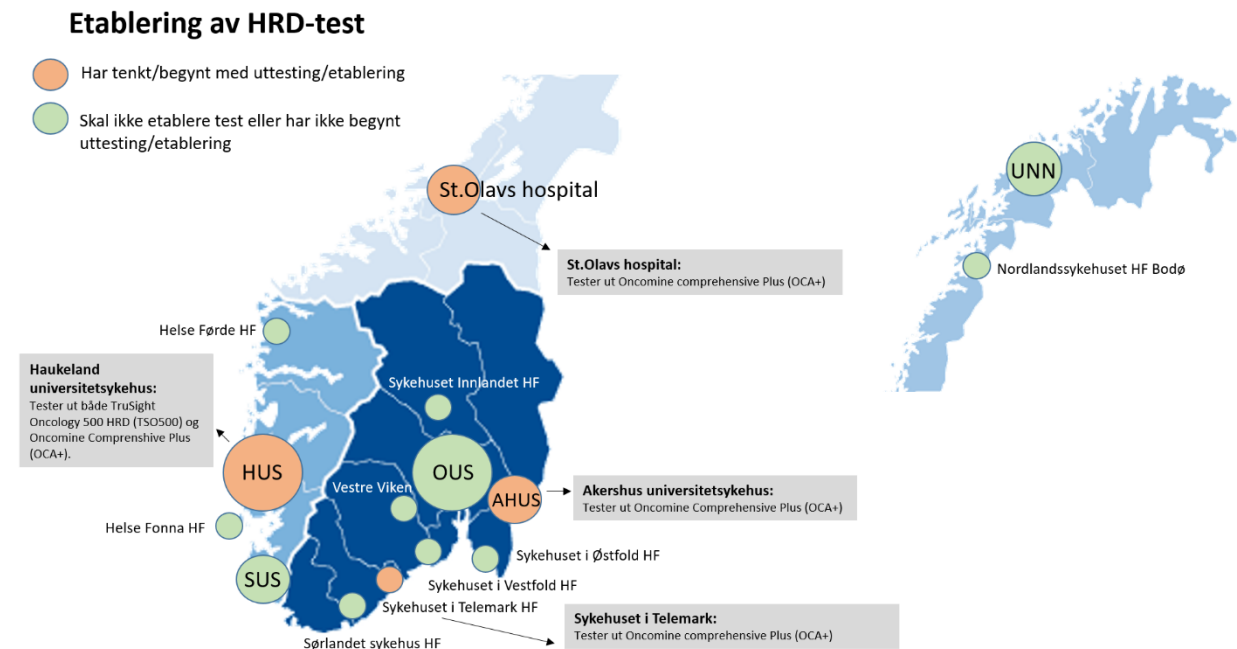


Figur 2. HRD-testing i dag

#### 3.3.2 Etablering av HRD-testing

Ved spørsmål om etablering av HRD-test oppga flere av respondentene at de var avventende grunnet usikkerhet rundt valg av metode. Fire helseforetak oppga at de allerede har satt i gang prosessen med å undersøke muligheten for etablering av HRD-testing (Se figur 3). Valg av metode for uttesting ser ut til i høy grad å være bestemt ut ifra allerede eksisterende instrumentering ved laboratoriene, da hovedsakelig fra Illumina og ThermoFisher. Oppstartsdato for egen HRD-test var angitt av respondentene som usikker grunnet manglende personell, tid og ressurser. Flere respondenter svarte at det per nå ikke har nok personell eller ressurser til hverken å implementere eller drifte et eventuelt analysetilbud. Ut ifra

spørreundersøkelsen anslås det at det vil være behov for å øke antall ansatte med to 100 %-stillinger til dette formålet.



Figur 3. Etablering av HRD-test i Norge

### 3.3.3 Skybaserte løsninger

Regelverket rundt skybaserte løsninger ser ut til å tolkes ulikt mellom helseforetakene, og det er en generell usikkerhet rundt bruk av en slik løsning. Enkelte sykehus har innført skybaserte løsninger for andre metoder, mens andre har problemer med å få godkjent dette av egen juridisk avdeling. Ved arbeidet med informasjonsinnhenting om ulike metoder for HRD-testing viser det seg at flere av plattformene benytter seg av skybaserte løsninger for analyse og tolkning. Uten mulighet for skybasert analyse faller mange av de aktuelle metodene ut. Dette vil kreve mer ressurser lokalt for å få på plass eventuell infrastruktur når det gjelder personell, datakapasitet og datatolkning (bioinformatikk). Arbeidsgruppen anbefaler at det utarbeides en samstemt nasjonal forståelse og tolkning av regelverket. Denne problemstillingen er sendt til vurdering til JurPreM – nasjonal prosjektgruppe i NorPreM som består av sykehusjurister fra hele landet.

### 3.3.4 Sentralisert eller desentralisert testtilbud

Det er to aktuelle modeller for innføring av et nasjonalt tilbud for HRD-testing;

1. Sentralisert i ett testsenter
2. Desentralisert i flere ulike helseregioner

Det gyn-onkologiske fagmiljøet har estimert antall pasienter med behov for HRD-test til å ligge rundt 260 i året, noe som samsvarer med tallene fra vår kartleggingsundersøkelse (Figur 2). Majoriteten av disse

behandles ved OUS. Per i dag er det ikke indikasjon for at pasientgruppen vil utvides med andre tumortyper.

Danmark har lignende pasientgrunnlag som Norge (Korsholm et al., 2024). Danmark har valgt å gå for en sentralisert modell for testing med kun én autorisert Myriad test-lab lokalisert i København. De mottar i tillegg prøver fra Norge, Sverige og Finland (totalt 1948 over 2 år). Basert på tallgrunnlaget og utveksling av erfaringer med Rigshospitalet i København vil det i utgangspunktet kun være behov for ett testsenter for HRD-testing i Norge.

Det er svært viktig at pasientene har likt tilbud uavhengig av bosted. Dette for å sikre at alle innbyggere har lik mulighet for relevant diagnostikk og behandling. Fordelen med ett testsenter er at det etableres et sterkt fagmiljø med god kompetanse rundt metoden grunnet et større volum av prøver. Utfordringer i forhold til taksering og logistikk mellom helseforetak og helseregioner er et hinder for en sentralisert modell. Mellom helseforetakene i Helse Sør-Øst, samt mellom helseregioner, er det såkalt gjestetakst hvor eksterne prøver faktureres per dags dato med 2,879 ganger intern analysetakst. Dette vil føre til en større utgift for hvert enkelt sykehus dersom man sender prøver utenfor sin egen helseregion eller innad i Helse Sør-Øst. Eventuelle kostnader dette innebærer må imidlertid vurderes opp mot driftskostnader i form av personell, reagenser og instrumentering nødvendig for desentralisert analysetilbud. Samtidig har flere av laboratoriene i Norge allerede instrumentering som kan brukes til flere av de ovennevnte metodene til HRD-testing, noe som kan gjøre implementering mindre kostbart.

Dersom det etableres flere ulike testsentre nasjonalt, med ulik teknologi og sprikende antall kasus per år, er det avgjørende med tett samarbeid for å sikre likt tilbud for pasientene. Dette må gjøres med blant annet felles ringtesting av prøvemateriale. De regionale testsentrene må kunne motta prøver fra andre helseforetak innad i regionen. På bakgrunn av spørreundersøkelsen ser det ikke ut til at det er allokert ressurser til å drifte et slikt tilbud på samtlige helseforetak da flere responderte at de ikke hadde muligheten til å motta prøver fra andre.

Svartiden man ser ved forsendelse til utlandet har ligget på rundt 1-2 måneder. Det er forventet at svartiden blir bli 2-3 uker uavhengig av en sentralisert eller en desentralisert modell.

Valget mellom en sentralisert eller desentralisert modell ligger utenfor mandatet til prosjektgruppen. Prosjektgruppen anbefaler derfor at spørsmålet om sentralisert/desentralisert modell løftes til et høyere nivå for å finne den beste mulige løsningen for helseforetakene og pasientene.

#### 4. Videre arbeid

Da det mest sannsynlig vil opprettes analysetilbud ved flere helseforetak, ser prosjektgruppen at det vil være et behov for fortsatt samarbeid og kompetansedeling på tvers av helseforetak. Prosjektgruppen anbefaler derfor at det opprettes et HRD-undernettverk. Dette vil både lette på eventuell etablering av HRD-testing og sikre harmonisering av resultattolkning. Undernettverket kan ta utgangspunkt i prosjektgruppen, med mulighet for å invitere andre ved interesse.

## 5. Vedlegg

### Vedlegg 1 - Prosjektmedlemmer

Rolle	Navn	RHF	HF	Kommentar
<b>Prosjektleder</b>	<b>Bjørnar Flatin</b>	<b>Helse Sør – Øst</b>	<b>OUS</b>	<b>Prosjektleder</b>
<b>Gruppemedlem</b>	Guro Horni Gloersen	Helse Sør – Øst	AHUS	Patolog
<b>Gruppemedlem</b>	Annette Knapskog Alte	Helse Sør – Øst	AHUS	Spesialbioingeniør Msc
<b>Gruppemedlem</b>	Anja Nilsen	Helse Sør – Øst	OUS	Molekylærbiolog
<b>Gruppemedlem</b>	Geir Andre Kongelf	Helse Sør – Øst	OUS	Molekylærbiolog
<b>Gruppemedlem</b>	Iselin Pollen Syversen	Helse Sør – Øst	OUS	Molekylærbiolog
<b>Gruppemedlem</b>	Katharina Bischof	Helse Sør – Øst	OUS	Gyn – onkolog
<b>Gruppemedlem</b>	Sophia Manueldas Dhayalan	Helse Vest	HUS	Molekylærbiolog
<b>Gruppemedlem</b>	Almaz Nigatu Tesfahun	Helse Vest	SUS	Molekylærbiolog
<b>Gruppemedlem</b>	Atle van Beelen Granlund	Helse Midt - Norge	St. Olavs hospital	Molekylærbiolog
<b>Gruppemedlem</b>	Johan Kippervik	Helse Midt - Norge	St. Olavs hospital	Overlege
<b>Gruppemedlem</b>	Kristin Åberg	Helse Nord	UNN	Molekylærbiolog
<b>Prosjektstøtte</b>	Olga Nævisdal		NorPreM	Prosjektkoordinat or
<b>Referansegruppe</b>	Camilla Holmsen	Helse Sør - Øst	SiVHF	
<b>Referansegruppe</b>	Linda Strand	Helse Sør - Øst	STHF	
<b>Referansegruppe</b>	Julie Staurseth	Helse Sør - Øst	STHF	
<b>Referansegruppe</b>	Lise Koll	Helse Sør - Øst	SIHF	

## 6. Referanseliste

- Amoy Diagnostics Co., L. (2024). *AmoyDx® HRD Focus Panel*.  
<https://www.amoydiagnostics.com/products/amoydx-hrd-focus-panel>
- Bono, J. d., Mateo, J., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S., Chi, K. N., Sartor, O., Agarwal, N., Olmos, D., Thiery-Vuillemin, A., Twardowski, P., Mehra, N., Goessl, C., Kang, J., Burgents, J., Wu, W., Kohlmann, A., Adelman, C. A. & Hussain, M. (2020). Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(22), 2091-2102. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1911440>
- Buisson, A., Saintigny, P., Constantoulakis, P., Oikonomaki, K., Samara, S., Harter, P., Pignata, S., Martin, A. G., Schauer, C., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., Pujade-Lauraine, E., Treilleux, I. & Ray-Coquard, I. L. (2023). Blinded-assessment of a solution to evaluate olaparib maintenance treatment efficacy in patients with ovarian cancer from the GINECO/ENGOT PAOLA-1 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 41(16\_suppl), 5588-5588. [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.5588](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.5588)
- Doig, K. D., Fellowes, A. P. & Fox, S. B. (2023). Homologous Recombination Repair Deficiency: An Overview for Pathologists. *Modern Pathology*, 36(3), 100049. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100049>
- Fountzilias, E., Papadopoulou, K., Chatzikonstantinou, T., Karakatsoulis, G., Constantoulakis, P., Tsantikidi, A., Tsaousis, G., Karageorgopoulou, S., Koumarianou, A., Mauri, D., Ntavatzikos, A., Saridaki, Z., Petrakis, G., Fostira, F., Fountzilias, G. & Lontos, M. (2023). Concordance between Three Homologous Recombination Deficiency (HRD) Assays in Patients with High-Grade Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers*, 15(23), 5525. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/23/5525>
- Fumagalli, C., Betella, I., Ranghiero, A., Guerini-Rocco, E., Bonaldo, G., Rappa, A., Vacirca, D., Colombo, N. & Barberis, M. (2022). In-house testing for homologous recombination repair deficiency (HRD) testing in ovarian carcinoma: a feasibility study comparing AmoyDx HRD Focus panel with Myriad myChoiceCDx assay. *Pathologica*, 114(4), 288-294. <https://doi.org/10.32074/1591-951x-791>
- Golan, T., Hammel, P., Reni, M., Cutsem, E. V., Macarulla, T., Hall, M. J., Park, J.-O., Hochhauser, D., Arnold, D., Oh, D.-Y., Reinacher-Schick, A., Tortora, G., Algül, H., O'Reilly, E. M., McGuinness, D., Cui, K. Y., Schlienger, K., Locker, G. Y. & Kindler, H. L. (2019). Maintenance Olaparib for Germline <i>BRCA</i>-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*, 381(4), 317-327. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1903387>
- Illumina Inc. (2023). *TruSight™ Oncology 500 HRD*. Hentet 09.09 fra <https://www.illumina.com/content/dam/illumina/gcs/assembled-assets/marketing-literature/tso500-hrd-data-sheet-m-gl-00748/tso500-hrd-data-sheet-m-gl-00748.pdf>
- Korsholm, L. M., Broecker, V., Mirza, M. R. & Rossing, M. (2024). Implementing MyChoice® CDx HRD testing for the Nordics: lessons from 2021 to 2023. *Acta Oncologica*, 63(1), 70-75. <https://doi.org/10.2340/1651-226X.2024.34139>
- Lindemann, K. (2024). *Nasjonal initiativ for å fremme presisjonsdiagnostikk innenfor gynekologisk kreft*.
- Litton, J. K., Rugo, H. S., Ettl, J., Hurvitz, S. A., Gonçalves, A., Lee, K.-H., Fehrenbacher, L., Yerushalmi, R., Mina, L. A., Martin, M., Roché, H., Im, Y.-H., Quek, R. G. W., Markova, D., Tudor, I. C., Hannah, A. L., Eiermann, W. & Blum, J. L. (2018). Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline <i>BRCA</i> Mutation. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 753-763. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1802905>

- Magliacane, G., Brunetto, E., Calzavara, S., Bergamini, A., Pipitone, G. B., Marra, G., Redegalli, M., Grassini, G., Rabaiotti, E., Taccagni, G., Pecciarini, L., Carrera, P., Mangili, G., Doglioni, C. & Cangì, M. G. (2023). Locally Performed HRD Testing for Ovarian Cancer? Yes, We Can! *Cancers*, *15*(1), 43. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/1/43>
- Mekonnen, N., Yang, H. & Shin, Y. K. (2022). Homologous Recombination Deficiency in Ovarian, Breast, Colorectal, Pancreatic, Non-Small Cell Lung and Prostate Cancers, and the Mechanisms of Resistance to PARP Inhibitors. *Front Oncol*, *12*, 880643. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.880643>
- Miller, R. E., Leary, A., Scott, C. L., Serra, V., Lord, C. J., Bowtell, D., Chang, D. K., Garsed, D. W., Jonkers, J., Ledermann, J. A., Nik-Zainal, S., Ray-Coquard, I., Shah, S. P., Matias-Guiu, X., Swisher, E. M. & Yates, L. R. (2020). ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Annals of Oncology*, *31*(12), 1606-1622. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2102>
- Myriad genetics. (2024). *MyChoice® CDx Technical Information*. [https://myriad.com/resources/?test\\_filter=technical-specifications](https://myriad.com/resources/?test_filter=technical-specifications)
- Nye metoder. (2015). *Olaparib (Lynparza)*. <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2020151019.pdf>
- Pozzorini, C., Andre, G., Coletta, T., Buisson, A., Bieler, J., Ferrer, L., Kempfer, R., Saintigny, P., Harlé, A., Vacirca, D., Barberis, M., Gilson, P., Roma, C., Saitta, A., Smith, E., Consales Barras, F., Ripol, L., Fritzsche, M., Marques, A. C., Alkodsí, A., Marin, R., Normanno, N., Grimm, C., Müllauer, L., Harter, P., Pignata, S., Gonzalez-Martin, A., Denison, U., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., Willig, A., Pujade-Lauraine, E., Just, P.-A., Ray-Coquard, I. & Xu, Z. (2023). GIIinger predicts homologous recombination deficiency and patient response to PARPi treatment from shallow genomic profiles. *Cell Reports Medicine*, *4*(12), 101344. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101344>
- Ray-Coquard, I., Leary, A., Pignata, S., Cropet, C., González-Martín, A., Marth, C., Nagao, S., Vergote, I., Colombo, N., Mäenpää, J., Selle, F., Shouli, J., Lorusso, D., Guerra Alía, E. M., Bogner, G., Yoshida, H., Lefevre-Plesse, C., Buderath, P., Mosconi, A. M., Lortholary, A., Burges, A., Medioni, J., El-Balat, A., Rodrigues, M., Park-Simon, T. W., Dubot, C., Denschlag, D., You, B., Pujade-Lauraine, E. & Harter, P. (2023). Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Annals of Oncology*, *34*(8), 681-692. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.05.005>
- Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., Pérol, D., González-Martín, A., Berger, R., Fujiwara, K., Vergote, I., Colombo, N., Mäenpää, J., Selle, F., Shouli, J., Lorusso, D., Alía, E. M. G., Reinthaller, A., Nagao, S., Lefevre-Plesse, C., Canzler, U., Scambia, G., Lortholary, A., Marmé, F., Combe, P., Gregorio, N. d., Rodrigues, M., Buderath, P., Dubot, C., Burges, A., You, B., Pujade-Lauraine, E. & Harter, P. (2019). Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, *381*(25), 2416-2428. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1911361>
- Sophia Genetics™. (2024). *SOPHiA DDM™ Dx Homologous Recombination Deficiency Solution*. Hentet 09.09 fra <https://www.sophiagenetics.com/clinical/oncology/solid-tumors/sophia-ddm-dx-homologous-recombination-deficiency-hrd-solution/>
- Statens legemiddelverk. (2021). *ID2020\_009: Olaparib i kombinasjon med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling for eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har*

- respondert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi. .  
<https://www.nyemetoder.no/metoder/olaparib-lynparza-indikasjon-vii>
- Thermo Fisher Scientific. (2023). *Comprehensive genomic profiling without compromise*  
*The Ion Torrent™ OncoPrint™ Comprehensive Assay Plus*. Hentet 09.09 fra  
<https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CSD/Flyers/oncomine-comprehensive-assay-plus-flyer.pdf>
- Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., Gelber, R. D., Azambuja, E. d., Fielding, A., Balmaña, J., Domchek, S. M., Gelmon, K. A., Hollingsworth, S. J., Korde, L. A., Linderholm, B., Bandos, H., Senkus, E., Suga, J. M., Shao, Z., Pippas, A. W., Nowecki, Z., Huzarski, T., Ganz, P. A., Lucas, P. C., Baker, N., Loibl, S., McConnell, R., Piccart, M., Schmutzler, R., Steger, G. G., Costantino, J. P., Arahmani, A., Wolmark, N., McFadden, E., Karantza, V., Lakhani, S. R., Yothers, G., Campbell, C. & Geyer, C. E. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394-2405. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa2105215>
- U.S. Food and Drug Administration. (2020). FDA approves olaparib plus bevacizumab as maintenance treatment for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancers. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-plus-bevacizumab-maintenance-treatment-ovarian-fallopian-tube-or-primary>
- Willing, E.-M., Vollbrecht, C., Vössing, C., Weist, P., Schallenberg, S., Herbst, J. M., Schatz, S., Jóri, B., Bataillon, G., Harter, P., Salutari, V., Martin, A. G., Vergote, I., Colombo, N., Roeper, J., Berg, T., Berger, R., Kah, B., Noettrup, T. J., Falk, M., Arndt, K., Polten, A., Ray-Coquard, I., Selzam, F., Pirngruber, J., Schmidt, S., Hummel, M., Tiemann, M., Horst, D., Sehouli, J., Pujade-Lauraine, E., Tiemann, K., Braicu, E. I. & Heukamp, L. C. (2023). Development of the NOGGO GIS v1 Assay, a Comprehensive Hybrid-Capture-Based NGS Assay for Therapeutic Stratification of Homologous Repair Deficiency Driven Tumors and Clinical Validation. *Cancers*, 15(13), 3445. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/13/3445>
- Yuan, W., Ni, J., Wen, H., Shi, W., Chen, X., Huang, H., Zhang, X., Lu, X., Zhu, C., Dong, H., Yang, S., Wu, X. & Chen, X. (2022). Genomic Scar Score: A robust model predicting homologous recombination deficiency based on genomic instability. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 129(S2), 14-22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1471-0528.17324>

**Tabell 3: Oppsummering av tilgjengelige kommersielle metoder for HRD-testing**  
**Ekstern diagnostisk laboratorietesting**

Produktnavn	Firma	Firmalokalisasjon	Analyseinnhold	Sertifisering	HRD-statusmarkører	Prøvemateriale	Input prøve (ng)	Tumorprosent (%)	Prosesseringstid (dager)
FoundationOne® CDx	Foundation Medicine/Roche	Tyskland	SNV 324 gener, CNV 16 gener, rearrangementer	FDA & CE-IVD	tBRCAm positiv og/eller %LOH >16 (høy)	FFPE	N/A	Minimum 20, >30 Optimalt	12
Molecular Intelligence® comprehensive tumor profiling	Caris Life Sciences	USA & Sveits	Hel eksomsekvensering (WES)		tBRCAm og/eller "Genomisk scar score" (gLOH & LST)	FFPE	N/A	≥20	10-14
Myriad MyChoice®CDx	Myriad	USA/Danmark (lisens)	BRCA1 /2 - mutasjonsanalyse, Genomic instability score	FDA & CE-IVD	tBRCAm positiv og/eller GI score >42. (gLOH, TAI og LST)	FFPE	7,5-200	>30	14
Myriad MyChoice®CDx PLUS	Myriad	USA	Mutasjonsanalyse av 15 HRR-gener (inkl. BRCA1/2), samt Genomic instability score	CE-IVD	tBRCAm positiv og/eller GI score >42. (gLOH, TAI og LST)	FFPE	7,5-200	>30	14
Tempus XT HRD test	Tempus	USA	648 gener NGS-panel (18 HR-gener)		tBRCAm positiv og/eller gLOH	FFPE, Blod, Spytt	N/A	20	9-14

**Sekvenseringsbaserte tester som kan analyseres lokalt**

Produktnavn	Leverandør	Produkttilbud	Lokalisasjon	Analyseinnhold	Instrumentering*	Sertifisering	HRD-statusmarkører	Prøvemateriale	Input prøve (ng)	Tumorprosent	Prosesseringstid (dager)
AmoyDx® HRD Focus panel	AmoyDX	Reagenser og dataanalyseverktøy	Kina	AmoyDx NGS dataanalyse system. Mutasjonsanalyse og Genomisk Scar Score (GSS)	Illumina NextSeq 550Dx med AmoyDx NGS Data Analysis System (ANDAS)	CE-IVD	tBRCAm og/eller GSS>50 (gLOH, TAI, LST)	FFPE	Minimum 50	>30	5
AVENIO Tumor Tissue CGP Kit	Foundation Medicine/Roch	Reagenser og dataanalyseverktøy		324 gener FoundationOne® CDx panel	Illumina NextSeq 500/550, med AVENIO Connect Software	RUO	tBRCAm positiv og/eller gLOH >16 (høy)	FFPE	Avhengig av DNA-integritet	Minimum 20, >30 Optimatt	5
Oncomine Comprehensive Assay Plus	Thermo Fisher Scientific	Reagenser og dataanalyseverktøy	USA	500+ gener amplikon-basert NGS panel, inkludert 46 HRR pathway gener og CNV for 100+ gener. TMB, MSI samt Genom integrity metric (GIM).	Ion GeneStudio S5 system (S5prime med v5.20 Ion Torrent)	RUO	tBRCAm positiv og/eller GIM score >16 (gLOH, TAI, LST)	FFPE	20	40 for korrekt CNV-analyse	4-5
SOPHiA DDM™ HRD Solution	SOPHiA Genetics	Reagenser og dataanalyseverktøy	Sveits	Shallow-WGS av 28 HRR gener inkl. BRCA1/2 samt utregning av Genomic Integrity Index (GII).	Illumina NovaSeq med SOPHiA DDM™ Platform	RUO	BRCAM og/eller GII >0 (gLOH, LST, TAI)	FFPE eller FF	50	Minimum 28,9	5
SOPHiA DDM™ Dx HRD Solution	SOPHiA Genetics	Reagenser og dataanalyseverktøy	Sveits	Shallow-WGS av 28 HRR gener inkl. BRCA1/2 samt utregning av Genomic Integrity Index (GII).	Illumina® NextSeq550 med SOPHiA DDM™ Platform	CE-IVD	BRCAM og/eller GII >0 (gLOH, LST, TAI)	FFPE eller FF	50	Minimum 28,9	5
TRUSight Oncology 500 HRD	Illumina	Reagenser og dataanalyseverktøy	USA	523 gener. TSO500 hybridization capture genpanel med SNP-prober add-on for Genomic instability score (GIS).	Illumina NextSeq 550/NovaSeq 6000 med DRAGEN TruSight Oncology 500 og proprietær algoritme fra Myriad Genetics.		tBRCAm positiv og/eller GIS >42. (gLOH, TAI og LST)	FFPE	40	40	4-5

\*Annen instrumentering kan i noen tilfeller også benyttes, og dette er derfor ikke nødvendigvis en komplett liste. Ta kontakt med leverandør ved spørsmål om metode.

### Array-baserte tester uten mutasjonsprofilering

Produktnavn	Leverandør	Produkttilbud	Lokalisasjon	Analyseinnhold	Instrumentering	Sertifisering	HRD-statusmarkører	Prøvemateriale	Input prøve (ng)	Tumorprosent	Prosesseringstid (dager)
Infinium CytoSNP-850K BeadChip	Illumina	Reagenser og dataanalyseverktøy	USA	SNP-Array. Ingen BRCA-mutasjonsprofilering	HiScan, iScan, Next Seq 550	RUO	gLOH, TAI, LST	FFPE	200	Ikke oppgitt	3
OncoScan CNV Assay	Thermo Fisher Scientific	Reagenser og dataanalyseverktøy	USA	SNP-Array. Ingen BRCA-mutasjonsprofilering	Affymetrix GeneChip Scanner 3000 7G System	RUO	Genomisk scar scoring (LST, gLOH & TAI)	FFPE	80	Ikke oppgitt	3

Tabell 4: Oppsummering av publiserte data. Sammenfall mellom Myriad MyChoice®CDx PLUS og utvalgte desentraliserte assay som rapporterer HRD basert på genomisk ustabilitet

Referanse	Parametre	Assay			
		AmoyDx GSS	Oncomine Comprehensive Assay Plus	SOPHIA DDM™ Dx HRD Solution	TRUSight Oncology 500 HRD
Pfarr, N. <i>et al.</i> , 2024 (PMID: 38513168)	GI-score korrelasjon (R2)	0.83 (2), 0.77 (1)			0.93 (2), 0.92 (1)
	Sensitivitet/spesifisitet	83.9 % / 83.8% (1)			82.1% / 100% (1)
	Inkonklusive	93.3 % / 80.8% (2)			86% / 100% (2)
	Total N	1% (1), 1.3% (2)			1.5% (1), 2.5% (2)
Roma, C. <i>et al.</i> , 2024 (PMID: 38797038)	GI-score korrelasjon (R2)		0.67	0.78	0.88
	Sensitivitet/spesifisitet		95.7% / 77.8%	95.8% / 86.8%	97.9% / 92.1%
	Inkonklusive		8.3%	4.4%	4.3%
	Total N		85	86	85
Staebler, A. <i>et al.</i> , 2023 (video ThermoFisher: <a href="https://www.oncomine.com/ocaplusondemand">https://www.oncomine.com/ocaplusondemand</a> )	GI-score korrelasjon (R2)		NaN		
	Sensitivitet/spesifisitet		93,3% / 75%		
	Inkonklusive		14,80 %		
	Total N		54		
Schejbel, L. <i>et al.</i> , 2024 (PMID: 39312094)	GI-score korrelasjon (R2)		0,65		
	Sensitivitet/spesifisitet		82.4% / 91.5%		
	Inkonklusive		1,5%		
	Total N		64		
Guarisch-Sousa, R. <i>et al.</i> , 2023 (PMID: 37958189)	GI-score korrelasjon (R2)	0.84		0.87	
	Sensitivitet/spesifisitet	94.4% / 68.4%		95% / 93.1%	
	Inkonklusive	5.6%		3.1%	
	Total N	44		57	
Pozzorini, C. <i>et al.</i> , 2023 (PMID: 38118421)	GI-score korrelasjon (R2)			0.85	
	PPA/NPA			89% / 97%	
	Inkonklusive			3.98%	
	Total N			296	
Fountzilias, E. <i>et al.</i> , 2023 (PMID: 38067228)	GI-score korrelasjon (R2)	0.79			
	Sensitivitet/spesifisitet	95.7% / 68.4%			
	PPA/NPA	78.6% / 92.9%			
	Total N	-			
Fumagalli, C. <i>et al.</i> , 2023 (PMID: 36136896)	GI-score korrelasjon (R2)	50	NaN		
	Sensitivitet/spesifisitet	100% / 80%			
	Inkonklusive	15.8%			
	Total N	95			
Wehn, AK. <i>et al.</i> , 2024 (PMID: 38290412)	GI-score korrelasjon (R2)				0.98
	Sensitivitet/spesifisitet				91.3% / 98%
	PPA/NPA				95.1% / 97.1%
	Total N				6.6%
Pepe, F. <i>et al.</i> , 2024 (PMID: 37072171)	GI-score korrelasjon (R2)	-		-	227
	PPA/NPA	75% / 100%		85.7% / 92.3%	
	Inkonklusive	-		15 %	
	Total N	20		20	

Antall i parentes indikerer parallell testing ved ulike testcenter

Tabell 5: Oppsummering av publiserte data. Sammenfall mellom Myriad MyChoice®CDx PLUS og utvalgte desentraliserte assay som rapporterer HRD basert på mutasjoner i BRCA1/2 (og andre HRR gener)

Referanse	Parametre	Assay			
		AmoyDx GSS	Oncomine Comprehensive Assay Plus	SOPHiA DDM™ Dx HRD Solution	TRUSight Oncology 500 HRD
Roma, C. <i>et al</i> , 2024 (PMID: 38797038)	Sensitivitet/spesifisitet		90.3% / 98.4%	93.3% / 94.8%	100% / 96.6%
	Inkonklusive		5.3%	4.2%	3.3%
	Total N		97	92	94
Fountzilias, E. <i>et al</i> , 2023 (PMID: 38067228)	Sensitivitet/spesifisitet	53.8% / 90.9%			
	Inkonklusive	-			
	Total N	50			
Fumagalli, C. <i>et al</i> , 2023 (PMID: 36136896)	OPA	97.3%			
	Sensitivitet/spesifisitet				
	Inkonklusive	-			
Wehn, AK. <i>et al</i> , 2024 (PMID: 38290412)	Total N	74			
	PPA/NPA				92.9% / 98.6%
	Inkonklusive				11.1%
Pepe, F. <i>et al</i> , 2024 (PMID: 37072171)	Total N				197
	OPA	80 %		80 %	
	Inkonklusive	0		0	
	Total N	20		20	



NorPreM

Nasjonalt kompetansenettverk  
for persontilpasset medisin