



Implementering af patientgruppen *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse april 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur, og herunder godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 8).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 3700 per år fordelt på ca. 1900 nyhenviste patienter, hvilket følger antallet af patienter i indstillingerne.
- c) at Nationalt Genom Center igangsætter helgenomsekventering med de funktioner og services, der på nuværende tidspunkt er tilgængelige.

Styregruppen vil til hver en tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, herunder antal helgenomsekventeringer, når der opnås erfaringer med helgenomsekventering.

Det indstilles, at styregruppen tager til efterretning, at specialistnetværket har beskrevet den regionale organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen, herunder hvilke afdelinger der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar til patienten (bilag s. 23).

Problemstilling

Styregruppen skal godkende de nationale specialistnetværks anbefalinger vedr. patientgrupper før implementering på Nationalt Genom Centers (NGC) infrastruktur kan finde sted.

Der gøres opmærksom på, at en vurdering af regionernes parathed i forhold til implementering af patientgruppen ikke indgår i denne sag.

Baggrund

Novo Nordisk Fonden har bevilliget midler til 60.000 helgenomsekventeringer med henblik på nationalt at udvikle området for personlig medicin frem til 2024. De 60.000 sekventeringer skal fordeles på udvalgte patientgrupper fra indstillingsrunde 1, indstillingsrunde 2 og eventuelt efterfølgende indstillingsrunder.

Indstillingsrunde 1 er gennemført i 2020 og alle indstillinger blev fagligt vurderet af *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*, herefter blev alle indstillinger, der gik videre, kvalificeret i *Forsknings- og Infrastrukturudvalget*, tværfagligt vurderet i Lægevidenskabelige Selskaber og endeligt godkendt af *styregrup-*

Dato: 21-03-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: AMK.NGC

Sagsnr.: 2118060

Dok.nr.: 2121652

pen for implementering af personlig medicin, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)* (bilag s. 31).

For de patientgrupper, der blev godkendt af styregruppen, er der nedsat nationale specialistnetværk. Disse har til opgave overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt gennem afgrænsning af patientgruppen ved beskrivelse af indikationer, kriterier, anbefalinger vedr. diagnostisk strategi og målepunkter til vurdering af den kliniske effekt af helgenomsekventering.

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen. (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 28ff).

Rammen for specialistnetværkenes arbejde er de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne* indeholder fire dele:

1. Specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen.
2. Kommentering af anbefalinger fra *Arbejdsgruppen klinisk anvendelse af helgenomsekventering*.
3. Kommentering af laboratorie- og analyse-mæssige behov fra *Arbejdsgruppen for fortolkning*.
4. NGC's vurdering af anbefalingerne og modenhed af NGC's infrastruktur mhp. implementering af patientgruppen.

Bilaget *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patienter med unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til unge voksne med kræft (18-30- år) samt arvelig kræft hos voksne

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 8ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5ff.

Indikationer

På baggrund af de oprindelige fire indstillinger (bilag s. 32ff) har specialistnetværket anbefalet, at patientgruppen *unge voksne mellem 18 og 30 år med kræft samt arvelig kræft os voksne* indeholder følgende tre indikationer:

1. Invasiv cancer (alle typer)
2. Hæmatologisk malign lidelse
3. Behandlingskrævende CNS-tumorer.

Patientgruppen omhandler både alle unge voksne mellem 18 og 30 år med kræft uanset kræftform og alle voksne patienter med mistanke om arvelig kræftdisposition.

Det må forventes, at der i denne patientgruppe vil være et overlap til patientgrupperne *børn og unge med kræft og hæmatologisk cancer*.

Patienter med arvelig kræftdisposition er gennemsnitligt yngre på diagnosetidspunktet end patienter uden disposition. Genetisk udredning for arvelig kræftdisposition er i dag anbefalet for nogle kræftsygdomme, blandt andet alle unge patienter med henholdsvis bryst- og tarmkræft. Den molekylærgenetiske udredning er i dag oftest med snævre genpaneler målrettet få gener af betydning for den kræftsygdom, der ses hos patienten/dennes familie. Kendskabet til nye gener associeret med øget kræftisiko vokser i disse år og nye sammenhænge opdages. Således giver det mening at anbefale unge patienter en bredere molekylærgenetisk screening end i dag.

Patienter mistænkt for arvelig kræftdisposition på baggrund af egen eller familieanamnese udredes i dag med målrettede genpaneler med få gener af betydning for den kræftsygdom, der ses hos patienten eller i dennes familie. Hos en mindre andel af patienter/familier med stærk mistanke til arvelig kræftdisposition, findes der ikke ved nuværende strategi en genetisk årsag.

Diagnostisk strategi

Specialistnetværket anbefaler, at *alle kræftpatienter mellem 18 og 30 år* tilbydes helgenomsekventering som førstevalg mhp. at stille en præ-dispositionsdiagnose.

Patienter med en betydelig mistanke om arvelig kræftdisposition, og som opfylder kriterierne beskrevet i afgrænsningsskemaet for arvelig kræft hos voksne, tilbydes helgenomsekventering, såfremt de efter udredning iht. gældende guidelines fra Dansk Selskab for Medicinsk Genetiksguidelines fortsat er uafklarede.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

For *unge voksne med kræft* er forbedringen af det diagnostiske udbytte primært drevet af, at der bliver et systematisk tilbud om genetiske undersøgelser. Derudover vil en bredere molekylærgenetisk screening af den enkelte kræftpatient forventeligt øge det diagnostiske udbytte for den samlede gruppe både hos *unge voksne med kræft* og *patienter med en betydelig mistanke om arvelig kræftdisposition*.

For *unge voksne med kræft* forventes det, at 5-10 % af den samlede patientgruppe vil få en præ-dispositionsdiagnose i forhold til nuværende strategi, da tilbuddet vil gælde alle unge på tværs af kræftsygdomme og ikke kun nogle få udvalgte kræftsygdomme (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige, at det absolutte antal, der får en diagnose vil øges grundet det mere systematiske tilbud om genetiske undersøgelser, men procentuelt forventes der ikke en øgning (bilag s. 11f).

For *patienter med en betydelig mistanke om arvelig kræftdisposition* forventes det samlet set, at 25-30 % får en diagnose på baggrund af helgenomsekventering (ba-

seret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige de 20 % som diagnosticeres med nuværende genpaneler samt yderligere 5-10 %, som forventes diagnosticeret med helgenomsekventering. Via en bedre dækning af genomet vil det give bedre mulighed for afklaring af betydningen af varianter af ukendt betydning. Dette forudsætter dog, at helgenomsekventering er af samme kvalitet som nuværende udbudte genpaneler (se skema for tekniske krav, bilag s. 21f).

Klinisk effekt for patientgruppen

En afdækning af om den enkelte kræftpatient har udviklet sin kræftsygdom, som led i en sådan disposition, kan have betydning for behandlingen af patientens aktuelle kræftsygdom og indikere, om patienten har øget risiko for ny kræft i fremtiden og dermed om der er grund til særlig opfølgning eller forebyggelse. Der vil desuden ofte være slægtninge som bærer samme genvariant og hvor samme opfølgning eller forebyggelse er relevant. For patienter/familier med stærk mistanke til arvelig kræftdisposition kan fund af en årsagsgivende genvariant også være med til at frikende slægtninge fra at have øget risiko og dermed årelang kontrol (bilag s. 12ff).

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 1900 per år, og at der derudover er ca. 150 tidligere henviste patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 3700 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen (inklusive trioanalyser og somatiske analyser) (for præcis beregning se bilag s. 10ff).

Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer. Der er laboratorie- og analyse-mæssige behov, der skal afklares, men som ikke er udsættende for igangsættelse (bilag s. 21ff).

Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering (bilag s. 23).

2. Kommentering af anbefalinger ved Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger og vurderer:

- At der i høj grad er sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af højt diagnostisk udbytte og klinisk effekt i forhold til nuværende diagnostik.
- At der er tale om en patientgruppe, hvor man allerede har viden om og national erfaring med at undersøge gener i forbindelse med sygdom.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 27.

3. Kommentering af de laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppe ved *Arbejdsgruppen for Fortolkning*

Arbejdsgruppen for fortolkning vurderer:

- At de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.
- At den er enig i, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes, men at det generelt bør overvejes, om der er en grænse for hvor mange af de laboratorie- og analysemæssige behov, der samtidigt kan undværes ved igangsætning af helgenomsekventering.

Herudover har arbejdsgruppen bemærkninger vedr. specialistnetværkets anbefaling om anvendelse af helgenomsekventering ved:

- mosaikanalyse,
- brug af FFPE-væv
- trioanalyse i forbindelse med fund af varianter af ukendt betydning (VUS)
- brug af helgenomsekventering ved stor dybde på relativ få gener.

Specialistnetværket har drøftet arbejdsgruppens kommentarer og de faglige anbefalinger er på den baggrund præciseret og tilrettet. De fulde kommentarer fra arbejdsgruppen samt besvarelse fra specialistnetværket kan ses i bilag s. 24ff.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

På baggrund af anbefalinger fra specialistnetværket og arbejdsgruppernes kommentering er det NGC's overordnede vurdering:

- At anbefalingerne beskriver patientgruppen, med udgangspunkt i de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.
- At patientgruppen kan igangsættes med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

NGC kan på nuværende tidspunkt ikke tilbyde alle de laboratorie- og analysemæssige behov som specialistnetværket ønsker. Det gælder f.eks. somatisk pipeline og analyse på andet væv end blod, men begge forventes igangsat i 2022. NGC vurderer, at de præciseringer, som specialistnetværket har foretaget i de faglige anbefalinger på baggrund af kommentarer fra Arbejdsgruppen for Fortolkning, har kvalificeret anbefalingerne ift. at kunne anvendes klinisk.

NGC vurderer løbende muligheden for at implementere nye tiltag i helgenomsekventerings-workflowet i takt med, at teknologien udvikles, ligesom godkendelsen af flere patientgrupper medfører nye faglige behov og ønsker. Valg af kvalitetsniveau samt hvilke værktøjer og pipelines, der skal tilbydes, vil tage udgangspunkt i international og national "state of the art" på området samt rådgivning fra de tekniske og kliniske arbejdsgrupper. NGC's nuværende infrastruktur og leverancer er etableret med udgangspunkt i bevillingen fra Novo Nordisk Fonden, og på NGC.dk kan NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes i 2022 læses [her](#).

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer er vurderet til ca. 3700 hos i alt knapt 2000 patienter. I indstillingerne efterspurgte NGC kun antallet af patienter og ikke antallet

af helgenomsekventeringer. Antallet af helgenomsekventeringer svarer således ikke til antallet af patienter, men skyldes at der er behov for trioanalyser og somatiske analyser i patientgruppen. Antallet inkluderer ikke eventuelle omkørsler af analyser.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillinger og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et godt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der samarbejder om gendiagnostik og familieudredning for denne patientgruppe.

Opfølgning

Styregruppen og NGC vil følge implementeringen tæt, herunder antallet og fordelingen af anvendte helgenomsekventeringer.

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementering af patientgruppen vil NGC påbegynde implementering af patientgruppen. Det betyder blandt andet, at NGC vil bede regionerne om at oplyse, hvilke afdelinger/personer, der skal tilknyttes og oplæres i brugen af NGC's infrastruktur.

NGC udarbejder rekvisition for indikationen og udarbejder en oversigt over de kriterier, der skal lægges til grund for en rekvirering af helgenomsekventering. Disse forelægges næstformand i specialistnetværket til kommentering inden offentliggørelse på hjemmesiden.

Når NGC og de fortolkende miljøer er klar til at gennemføre helgenomsekventeringer for en patientgruppe, vil dette blive meldt ud til regionerne.

Bilag

- Bilag Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne*