

Version 2

# Anbefalinger for patientgruppen udbredt og uhelbredelig kræft

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center

21. marts 2023

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for udbredt og uhelbredelig kræft september 2021 - april 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 30. maj 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 30. maj 2022

Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin juni/juli 2022



**Indhold:**

<b>Specialistnetværkets medlemmer .....</b>	<b>4</b>
<b>Resumé af anbefalinger .....</b>	<b>5</b>
<b>Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i> .....</b>	<b>10</b>

## Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Britt Elmedal Laursen ( <i>formand</i> )
Region Hovedstaden	Onkologi	Ulrik Lassen ( <i>næstformand</i> )
Region Sjælland	Klinisk onkologi	Malene Støchkel Frank
Region Syddanmark	Klinisk Onkologi	Karin Holmskov
Region Midtjylland	Onkologi	Anni Ravnsbæk Jensen
Region Nordjylland	Onkologi	Morten Ladekarl
Lægevidenskabelige Selskaber	Molekylær diagnostik	Mads Sønderkær
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk onkologi	Marianne Ingslev Holt
Lægevidenskabelige Selskaber	Patologi	Marie Louise Jespersen
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter	Kræftens Bekæmpelse	Mette Lemser

Specialistnetværkets møderække: 7. september, 5. oktober, 1. november, 2. december 2021 og 10. januar, 7. februar, 16. marts og 20. april 2022 (referater kan findes [her](#)).

Per Damkier, der var udpeget af LVS, var medlem september 2021 - februar 2022.

### Indstillinger, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

- Patienter med uhelbredelig kræft uden tilstrækkelig effekt af standardbehandling
- Patienter med specifikke undertyper af sarkom
- Patienter med hjernetumorer
- Thymus epithel celle tumorer
- Pancreascancer

## Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 10-52. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
<b>Indikationer</b>	<p>Patientgruppen <i>udbredt og uhelbredelig kræft for voksne ≥ 18 år</i> er inddelt i følgende <b>indikationer</b>:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Metastatisk kræft (solide tumorer)</li><li>2. Sarkom: Metastatisk eller recidiverende sarkom</li><li>3. Pancreascancer</li><li>4. Thymus epithel celle tumorer<ul style="list-style-type: none"><li>• Nydiagnosticeret thymus epithel celle tumorer</li><li>• Patienter med thymus epithel carcinoma ved stillingtagen til systemisk medicinsk behandling</li></ul></li><li>5. Primære hjernetumorer</li></ol> <p>Det bemærkes, at der kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgruppen <i>børn og unge med kræft, unge voksne med kræft, samt arvelig kræft</i>. Desuden kan der være overlap internt mellem de fem indikationer. <i>Sarkom, pancreascancer og thymus epithel celle tumorer</i> er indeholdt i <i>metastatisk kræft</i>, hvis de er metastaseret.</p>
<b>Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering</b>	<p>For den samlede patientgruppe <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i> er helgenomsekventering (WGS) som udgangspunkt et supplement til den etablerede kliniske udredning. Alle patienter får udført primær diagnostik af den specifikke kræfttype med almindelige histopatologiske undersøgelser, for visse kræftformer evt. suppleret med specifikke genetiske analyser, fx mindre NGS-paneler (Next Generation Sequencing).</p> <p>Når patienten progredierer på standardbehandling (for metastatisk/uhelbredelig sygdom) kan mere omfattende genetiske undersøgelser af tumor (og patient) tilbydes mhp. at identificere targeterbare varianter og dermed muliggøre allokering af patienten til eksperimentel behandling.</p> <p>Før tilbud om helgenomsekventering skal den enkelte patient som udgangspunkt have gennemført 1. linje standard behandling for metastatisk/uhelbredelig sygdom, dog</p>

med enkelte undtagelser. Således er der diagnoser med sparsom/manglende evidens-baseret standardbehandling til metastatisk/uhelbredelig sygdom (fx cholangiocarci-nom, pancreascancer, ukendt primær tumor samt andre sjældne kræftsygdomme), hvor tilbud om WGS anbefales på diagnosetidspunktet for metastatisk/helbredelig syg-dom, mens andre diagnoser med en relativ god prognose og mange anerkendte be-handlingslinjer med fordel kan vente til efter 2. og 3. linjebehandling mhp. at tage højde for eksempelvis resistensmekanismer. De respektive Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) vil kvalificere hvornår i sygdomsforløbet en given kræfttype tilbydes helgenomsekventering.

Ud over mindre paneler, tilbydes WGS i dag i regionalt regi/på anden infrastruktur end NGC til udvalgte patientgrupper. Det drejer sig fx om alle patienter, der henvises til Fase-1 enheden på Rigshospitalet samt relevante patienter på Kræftafdelingen på AUH, som i dag tilbydes WGS/WES ved henholdsvis Center for Genomisk Medicin og MOMA, mens der andre steder i landet tilbydes andre omfattende genetiske undersøgelser til patientgruppen.

**Forventet antal patienter per år (nationalt)** For den samlede patientgruppe er det forventede antal patienter ca. 4200 per år. Det er desuden estimeret, at ca. 100 tidligere henviste patienter med *thymus epithel celle tumorer* kan have gavn af helgenomsekventering.

For alle patienter er der behov for: 1 germline (blod) + 1 somatisk (tumor) med min. 90x dybde (svarer til 3\*30x) og dertil kommer 1 RNA sekventering.

Til denne patientgruppe skal der benyttes ca. 17.000 helgenomsekventeringer årligt. Der forestår et arbejde i de respektive Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) ift. at kvalificere antallet samt hvornår i sygdomsforløbet en given kræfttype tilbydes helgenomsekventering. Antallet af patienter vil være inden for denne ramme.

Overordnet fordeler antallet sig på flg. måde:

Kræfttype	Nye patienter	Antal WGS	Tidl. patienter	Antal WGS
<i>Metastatisk</i>	3000	12000		
<i>Sarkom</i>	150	600		
<i>Pancreascancer</i>	400	1600		
<i>Thymus epithel celle tumorer</i>	45	180	100	400
<i>Primær hjernetumor</i>	650	2600		
I alt	4245	16980	100	400

**Diagnostisk udbytte**

Samlet for *patienter med udbredt og uhelbredelig kræft*, der helt eller delvis undersøges med omfattende genomiske undersøgelser med mindre paneler samt WGS/WES i regionalt regi/på anden infrastruktur end NGC (jf. *diagnostisk strategi*), tilbydes ca. 20 % en målrettet behandling på baggrund af de genomiske undersøgelser. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital samt internationale studier.

### **Ved overgang til helgenomsekventering for alle patienter**

Hvorvidt selve teknologispringet fra aktuelt anvendte mindre og større paneler samt WES til WGS vil resultere i større genetisk diagnostisk og behandlingsmæssigt udbytte vides ikke, men samme skridt er taget af Genomics England. Sammenlignende studier mellem panel-, exom- og helgenomsekventering er sparsomme.

Ved overgang til tilbud om helgenomsekventering via Nationalt Genom Centers infrastruktur vil de relevante patienter blive tilbudt:

- **Mere ensartede genomiske undersøgelser** (ensartede analyseresultater på baggrund af ensartet laboratorie- og bioinformatisk teknik samt fortolkning).
- **Mere systematisk tilbud** om omfattende genomiske undersøgelser til patientgruppen (organisatorisk).
- **Mulighed for udvikling** inden for området (fremadrettet forskning mhp. bedre stratificering af patienter ift. behandling).
- **Rational samling af analyser** frem for mange redundante analyseplatforme i de diagnostiske miljøer.

### **Diagnostisk udbytte for de forskellige kræfttyper**

I nedenstående er det diagnostiske udbytte for nuværende genetiske udredning beskrevet for forskellige kræfttyper.

Hos patienter med **metastatisk kræft** vil ca. 20 % kunne tilbydes en målrettet behandling på baggrund af genetiske undersøgelser. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Århus Universitetshospital samt internationale studier.

For patienter med **sarkom (metastatisk eller recidiverende sarkom)** vil ca. 20% kunne tilbydes målrettet behandling på baggrund af genetiske undersøgelser. Patienter med sarkom er et eksempel på en undergruppe af patienter med uhelbredelig kræft, hvor tilbud om WGS med fordel kan tilbydes tidligt i sygdomsforløbet (jf. ovenfor).

For patienter med **pancreascancer** vil ca. 50 % have genetiske varianter i tumor, der muliggør antineoplastisk behandling med såvel godkendte lægemidler som lægemidler i klinisk udvikling. Ydermere vil op mod 20 % have medførte genetiske forandringer, der både muliggør specifik, målrettet antineoplastisk behandling samt medfører mulighed for genetisk rådgivning og udredning af såvel patient som dennes nære familie. Patienter med pancreascancer er et eksempel på en undergruppe af patienter med uhelbredelig kræft, hvor tilbud om WGS med fordel kan tilbydes tidligt i sygdomsforløbet.

Patienter med henholdsvis **metastatisk kræft, sarkom og pancreascancer** tilbydes helt eller i delvist omfang omfattende genomiske undersøgelser med mindre paneler samt WGS/WES i regionalt regi/på anden infrastruktur end NGC.

For patienter med **thymus epithel celle tumorer (TET)** er det ukendt, hvor stor en procentandel, der vil modtage mere specifik behandling. Der anvendes ikke rutinemæssigt genetiske undersøgelser i diagnostikken af denne sygdom, og der findes på nuværende

tidspunkt ikke nogen studier. Formålet med helgenomsekventering er at supplere diagnosen med genetiske varianter, der kan bidrage til behandlingsstrategi enten ved prognostisk eller prædiktiv værdi. I en undergruppe kan WGS bidrage ift. differentialdiagnoser. Den delmængde af TET, der udgøres af *thymus carcinom*, er et andet eksempel på en sjælden kræftform, der med fordel kan tilbydes WGS tidligt i behandlingsforløbet.

For patienter med **primær hjernetumor** vil ca. 10 % kunne tilbydes en specifik behandling. Dette er baseret på erfaringer fra Rigshospitalet og Århus Universitetshospital samt internationale studier.

Den standardmæssige histopatologiske undersøgelse for patienter med hjernetumor suppleres med NGS/paneler. Sjældne tumorer og tumorer med aberrante NGS svar får desuden lavet 850 k metyleringsanalyse, der primært identificerer nye subtyper. Behandlingsvalget baseres efterfølgende initialt på den specifikke diagnose.

Patienter med **primær hjernetumor** tilbydes i dag i et vist omfang omfattende genomiske undersøgelser med mindre paneler samt WGS/WES i regionalt regi/på anden infrastruktur end NGC.

**Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)**

Patienter, der tilbydes helgenomsekventering, vil på denne baggrund forventes at kunne tilbydes:

- Mere målrettet behandling.
  - De fleste nye antineoplastiske farmaka, der udvikles, er designet til at være målrettet specifikke genetiske varianter.
- Ændret valg af behandling.
  - I visse tilfælde vil målrettet behandling på baggrund af fund af specifik targeterbar variant være at foretrække frem for anden tilgængelig behandling.
- Flere behandlingstilbud.
  - Fund af targeterbare varianter vil i visse tilfælde kvalificere patienterne til eksperimentel behandling på dét tidspunkt, hvor der ellers ikke foreligger flere behandlingstilbud. Det vil således samtidig tiltrække flere kliniske forsøg til Danmark.
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning.
  - Ved omfattende genomiske undersøgelser findes til tider genforandringer, der kvalificerer patienten til genetisk rådgivning og familieudredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger (fx fund af BRCA1/2).

**Analyse- og laboriemæssige behov**

Nødvendige for igangsættelse:

Germline:

- Analyse på blod
- SNV analyse (germline)
- CNV analyse (germline)

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Somatisk:

- SNV analyse
- CNV analyse
- Øget dækning af genomet
- RNA sekventering
- Analyse på tumorvæv

Somatisk pipeline og RNA sekventering af tumorvæv er endnu ikke implementeret på NGC's infrastruktur.



## Anbefalinger fra specialistnetværket for udbredt og uhelbredelig kræft

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet hvilke kliniske kriterier, der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er, samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse består af fem afgrænsningsskemaer med flg. indikationer:

1. Metastatisk kræft
2. Sarkom
3. Pancreascancer
4. Thymus epithel celle tumorer
5. Primær hjernetumor

### 1. Indikation: Metastatisk kræft

Indikation	Metastatisk kræft (solide tumorer)
<b>Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)</b>	<p>Alle kræfttyper med spredning eller tilbagefald og tilstanden betragtes som uhelbredelig. Som udgangspunkt skal patienter som minimum have gennemgået 1. linje standard behandling, dog med enkelte undtagelser jf. pkt. vedr. krav for forudgående behandling.</p> <p>Patientmæssigt kan der være overlap til patientgruppen børn og unge med kræft. Nogle af de patienter, der er indstillet via henholdsvis indstillingen "Pancreascancer" (indikation 1), "Thymus epithel celle tumorer" (indikation 1 + 2) og "Sarkom" er indeholdt i aktuelle gruppe.</p>
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	DC78.9

## Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	Nej.
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	≥18 år.
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	Almentilstand skal tillade ambulant behandling (PS 0-2).
<b>Beskriv evt. særlige parakliniske undersøgelser der skal foretages, før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik, patologi, billeddiagnostik).</b>	<p>Der skal altid foreligge primær diagnostik udført med almindelige histopatologiske undersøgelser med diverse specialfarvninger, evt. suppleret med specifikke analyser, herunder fx mindre NGS paneler (Next Generation Sequencing). Såfremt patienten debuterer med metastatisk sygdom og WGS er relevant, skal der først og fremmest sikres væv til primær diagnostik.</p> <p>På nuværende tidspunkt kan der ikke anvendes arkivvæv til WGS. Det vil derfor være hensigtsmæssigt at sikre indsamling af frisk væv, fx via Regionernes Bio- og Genombank.</p>
<b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b>	Nej, men standard medicinsk behandling skal med enkelte undtagelser have svigtet, idet WGS udføres primært med behandlingsmæssigt sigte (jf. pkt. vedr. krav for forudgående behandling).
<b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b>	Nej. Ved recidiv bør man dog altid supplere WGS med histopatologisk analyse, såfremt der er tilstrækkelig væv mhp. konfirmering af allerede kendt diagnose.
<b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b>	Som udgangspunkt skal patienter som minimum have gennemgået 1. linje standard behandling, enkelte med undtagelser, som vil blive drøftet med de respektive DMCG'er (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper). Som eksempel kan patienter med cholangiocarcinom, pancreascancer, ukendt primær tumor (CUP), sarkom samt andre sjældne kræftsygdomme anbefales WGS på diagnosetidspunktet (for metastatisk/uhelbredelig sygdom), da der er sparsom evidensbaseret standardbehandling til disse patientgrupper, og op mod

	50% af patienterne kan have en targeterbar variant. Andre diagnoser med en relativt god prognose og mange anerkendte behandlingslinjer (fx brystkræft) kan med fordel vente til efter 2. eller 3. linjebehandling mhp. at tage højde for eksempelvis resistensmekanismer.
<b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b>	Nej, men det skal vurderes af en onkologisk speciallæge. Forud for henvisning bør følgende vurderes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumor tilgængelig for biopsi med høj sandsynlighed for at få en høj tumorprocent.</li> <li>2. Performance Status og forventet restlevetid.</li> <li>3. Hvorvidt patienten har gennemgået relevante standardbehandlinger.</li> </ol>
<b>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</b>	Personalet skal være bekendt med den lægefaglige information fra NGC, herunder forhold vedr. sekundære fund.  Der skal ydermere være adgang til specialister med henblik på drøftelse af resultatet, før det præsenteres for patienten (f.eks. molekylært tumor board).
<b>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</b>	Ja, det skal følge retningslinjer for NGC og kræver skriftligt samtykke.
<b>Andet?</b>	Med henblik på at sikre, at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet, anbefales det, at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med erfaring med genetiske analyser hos patienter med cancer, herunder erfaring med analyse og fortolkning af både somatiske og germline varianter.

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

<b>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</b>	3000.  Det specifikke antal for hver enkelt kræfttype afhænger af en kvalificering fra de respektive DMCG'ere mhp. hvornår i sygdomsforløbet (efter 1. eller $\geq$ 2. linjebehandling) en given kræfttype tilbydes WGS.
--	--

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor  1 år  2 år  3 år

### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

WGS skal tilføjes allerede eksisterende genetiske diagnostik.

Standardmæssig diagnostik udføres som vanlig uden brug af WGS (jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser).

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Når denne foreligger tilbydes WGS som supplement mhp. behandlingsvalg.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?

Ikke relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)

Nej.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?

Andet prøvemateriale end blod  
Tumorvæv

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter  
Tumor

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme

Nej  Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet

Nej  Ja (beskriv behov)

*Tumor-analyse er det primære*

*1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min 90 x dybde og dertil kommer 1 RNA seq*

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv)

Ja, i nogle tilfælde, da genudtrykket kan ændres ved resistensudvikling i relation til behandling.

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)  
 Nej  Ja (beskriv behov)

2 uger

Specialistnetværket er vidende om, at den hastighed hvormed NGC kan levere analyser og fortolkede svar, for nuværende ikke dækker de krav, der gælder for udredning i forhold til kræftpakke-beskrivelserne for de indstillede sygdomme.

Man er indstillet på en glidende overgang med en klar forventning om nedbringelse af TAT (turn around time) i NGC.

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år:

*1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min 90x dybde og dertil kommer 1 RNA seq*

***I alt 4 WGS (30x) per patient***

**Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.**

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter:

*3000 x 4 (sv.t værdien af WGS germline, tumor og hertil kommer RNA seq)*

***I alt 12.000 WGS/år***

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter:

**Diagnostisk udbytte og klinisk effekt**  
**(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)**

**Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?**

**(Indsæt referencer)**

På nuværende tidspunkt får alle kræftpatienter stillet den maligne diagnose ved standardmæssige histopatologiske undersøgelser til tider suppleret af mindre NGS paneler. Jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser og pkt. vedr. om helgenomsekventering tilføjes eller erstatter nuværende genetiske diagnostik.

Genetiske analyser i form af enkelt gens undersøgelser eller mindre paneler anvendes således i udredningen og diagnostikken af flere forskellige kræftformer, fx CNS tumorer, hvor en genetisk baseret undersøgelse bidrager til den specifikke diagnose.

Behandlingsvalget baseres efterfølgende initialt på dels den specifikke diagnose, dels i visse tilfælde på forekomsten af specifikke genforandringer. Fx i NSCLC, hvor behandlingen planlægges på baggrund af genetiske forandringer i specifikke gener (fx EGFR).

Når patienten progredierer på standardbehandling, kan mere omfattende genetiske undersøgelser af tumor (og patient) tilbydes med henblik på at identificere targeterbare varianter og dermed muliggøre allokering af patienten til eksperimentel behandling.

**Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?**

**(Indsæt referencer)**

Jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser, pkt. vedr. om helgenomsekventering tilføjes eller erstatter nuværende diagnostik og punkt vedr. procentdel af patienter diagnosticeret pba. nuværende diagnostik, så har patienterne fået stillet den specifikke maligne diagnose, og det forventes ikke på nuværende tidspunkt, at WGS vil erstatte dette.

Når eksperimentel behandling ved progression på standardbehandling bliver relevant for den aktuelle patientgruppe, tilbydes på nuværende tidspunkt omfattende genomiske undersøgelser på de fleste onkologiske afdelinger i DK. Enten lokalt eller via henvisning til universitetshospitalsafdeling. Der anvendes aktuelt forskellige undersøgelsestyper (paneler, WES, WGS), analyseplatforme (fx Illumina, Ion Torrent) og efterfølgende brug af forskellige variantkalds- og fortolkningsmæssige redskaber (in-house udviklede redskaber samt kommercielt tilgængelige). Ved tilbud om WGS via NGCs infrastruktur vil de relevante patienter blive tilbudt:

- i) mere ensartede genomiske undersøgelser (ensartede analyseresultater på baggrund af ensartet laboratorie- og bioinformatisk teknik samt fortolkning)
- ii) mere systematisk tilbud om omfattende genomiske undersøgelser (organisatorisk)
- iii) mulighed for udvikling inden for området (fremadrettet forskning mhp. bedre stratificering af patienter ift. behandling)
- iv) *rational samling af analyser* frem for mange redundante analyseplatforme i de diagnostiske miljøer.

**Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

**(Indsæt referencer)**

Hvorvidt selve teknologispringet fra aktuelt anvendte mindre og større paneler samt WES til WGS ville resultere i større diagnostisk udbytte vides ikke, men i Holland, England og Sverige satser man på WGS til de fleste patienter med kræft. Sammenlignende studier mellem panel-, exom- og genomsekventering er sparsomme.

Af patienter, der undersøges med omfattende genomiske undersøgelser (ikke nødvendigvis WGS), vil 20 % modtage mere specifik behandling. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital samt internationale studier.

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)**

**fx ved at:**

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

**(Indsæt referencer)**

Det forventes, at patienter i aktuelle patientgruppe, der tilbydes WGS analyse på baggrund af denne vil kunne modtage:

- i) Mere målrettet behandling.
  - de fleste nye antineoplastiske farmaka, der udvikles, er designet til at være målrettet specifikke genetiske varianter.
- ii) Ændret valg af behandling.
  - I visse tilfælde vil målrettet behandling på baggrund af fund af specifik targeterbar variant være at foretrække frem for anden tilgængelig behandling.
- iii) Flere behandlingstilbud
  - Fund af targeterbare varianter vil i visse tilfælde kvalificere patienterne til eksperimentel behandling på det tidspunkt, hvor der ellers ikke foreligger flere behandlingstilbud. Det vil således samtidig tiltrække flere kliniske forsøg til Danmark.
- iv) Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning.

- Ved omfattende genomiske undersøgelser findes til tider genforandringer, der kvalificerer patienten til genetisk rådgivning og familieudredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger (fx fund af BRCA1/2).

**I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnositik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**

Der findes et nationalt, ugentlig, virtuelt molekylært tumor board, der kvalificerer svar, foreslår relevant behandling og forestår registrering, åbent for alle onkologiske afdelinger, aktuelt med deltagelse fra Rigshospitalet, Herlev, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle Aarhus og Ålborg.

Det foreslås, at effekten af WGS til aktuelle patientgruppe følges ved antal patienter med potentielt targeterbare/behandlelige varianter.

Dette antal vil fortløbende kunne registreres i relation til det nationale genomiske tumor board.

**Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.**

Patienter henvist fra hele landet til Fase 1 Enheden på Rigshospitalet (500 årligt) tilbydes aktuelt helgenomsekventering ved Center for Genomisk Medicin. Der udføres også omfattende genomsekventering (primært exom) i Aarhus på MOMA, AUH, mens nogle patienter tilbydes andre analyser andre steder (paneler og exomanalyse).

**Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

Genomics England udfører helgenomanalyser på patienter med brystkræft, lungekræft og tarmkræft, og Genomics Sweden udfører helgenomanalyser på udvalgte patientgrupper, primær hæmatologisk kræft. I Holland udføres helgenomanalyser på alle patienter med uhelbredelig kræft og god almentilstand (Hartvig Foundation).

Andre steder er det primært WES eller genpaneler, der benyttes til aktuelle patientgruppe og formål.



## 2. Indikation: Sarkom

<b>Indikation</b>	Metastatisk eller recidiverende sarkom mhp. systemisk behandlingsmuligheder såfremt dette er klinisk indiceret.
<b>Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)</b>	<p>Patienter diagnosticeret med sarkom (der findes 80 forskellige undertyper af sarkomer). Der diagnosticeres omkring 300 sarkompatienter om året i Danmark. Af disse vil ca. halvdelen blive kureret ved operation og strålebehandling. Resten (150) vil enten have spredt sygdom initialt eller udvikle dette inden for de første 2 år. Det er sidstnævnte gruppe med metastatisk sarkom, der ønskes tilbudt undersøgelse med WGS.</p> <p>Patientmæssigt kan der være overlap til patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>, og patientgruppen er indeholdt i indikationen metastatisk kræft i patientgruppen <i>uhelbredelig kræft</i>.</p>
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	Alle undertyper af sarkomer, f.eks. bløddelsarkomer, GIST, osteosarkom, chondrosarkom. Der kan være visse benigne endokrine tumorer (neuroendokrine pancreas-tumorer, fæokromocytom, paragangliom og andre binyresygdomme mm.), som i sjældne tilfælde kan metastasere. Disse vil oftest have fået foretaget initial germline WGS som led i den primære diagnostik, og man kan i udvalgte tilfælde supplere med tumor WGS på metastasetidspunktet. Det samlede antal af benigne endokrine tumorer skønnes <10 årligt.

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	Nej.
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	≥18 år.

<p><b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b></p>	<p>Almentilstand skal tillade ambulant behandling (Performance Score 0-2).</p>
<p><b>Beskriv evt. særlige parakliniske undersøgelser der skal foretages, før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik, patologi, billeddiagnostik).</b></p>	<p>Der skal altid foreligge primær diagnostik udført med almindelige histopatologiske undersøgelser med diverse specialfarvninger, evt. suppleret med specifikke analyser, herunder fx mindre NGS paneler. Såfremt patienten debuterer med metastatisk sygdom, og WGS er relevant, skal der først og fremmest sikres væv til primær diagnostik.</p> <p>På nuværende tidspunkt kan der ikke anvendes arkivvæv til WGS. Det vil derfor være hensigtsmæssigt at sikre indsamling af frisk væv, fx via Regionernes Bio- og Genombank.</p>
<p><b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b></p>	<p>Nej, WGS udføres i relation til (og som supplement til rutinemæssig diagnostik) diagnostik af metastatisk primært i behandlingsmæssigt øjemed.</p>
<p><b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b></p>	<p>Ved recidiv bør man altid supplere WGS med histopatologisk analyse såfremt der er tilstrækkelig væv.</p>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b></p>	<p>Nej, WGS udføres i relation til (og som supplement til rutinemæssig diagnostik) diagnostik af metastatisk sarkom - primært i behandlingsmæssigt øjemed.</p>
<p><b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b></p>	<p>Nej, men det skal vurderes af en onkologisk speciallæge. Forud for henvisning bør følgende vurderes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumor tilgængelig for biopsi med høj sandsynlighed for at få en høj tumorprocent.</li> <li>2. Performance Status og forventet restlevetid.</li> <li>3. Hvorvidt patienten har gennemgået relevante standardbehandling.</li> </ol>
<p><b>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-</b></p>	<p>Kirurger og onkologer tilknyttet sarkomcentre skal være bekendt med den lægefaglige information fra NGC, herunder forhold vedr. sekundære fund, samt have adgang til specialister til drøftelse af resultatet, før det præsenteres for patienten (f.eks. molekylært tumor board).</p>

genomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Ja, det skal følge retningslinjer for NGC og kræver skriftligt samtykke.

Andet?

Med henblik på at sikre, at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet anbefales det, at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med erfaring med genetiske analyser hos patienter med cancer, herunder erfaring med analyse og fortolkning af både somatiske og germline varianter.

#### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

150 (sv.t. det antal der primært var ansøgt).

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor  1 år   
 2 år   
 3 år

#### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Standardmæssig diagnostik udføres som vanligt uden brug af WGS. Når denne foreligger, tilbydes WGS som supplement mhp. behandlingsvalg.

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient? Ikke relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet) Nej.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient? Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumorstof

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumor-analyse er det primære  
1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min. 90 x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv behov)

Ja, i nogle tilfælde, da genudtrykket kan ændres ved resistensudvikling i relation til behandling.

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)  Nej  Ja (beskriv behov)

2 uger

Specialistnetværket er vidende om, at den hastighed hvormed NGC kan levere analyser og fortolkede svar, for nuværende ikke dækker de krav, der gælder for udredning i forhold til kræftpakke-beskrivelserne for de indstillede sygdomme.

Man er indstillet på en glidende overgang med en klar forventning om nedbringelse af TAT (turn around time) i NGC.

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år:

1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min 90x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

**I alt 4 WGS (30x) per patient**

**Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.**

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter til NGC-regi:

150 x 4 (sv.t værdien af WGS germline + tumor. Hertil kommer RNA seq)

**I alt 600 WGS/år**

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

**Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?**

(Indsæt referencer)

På nuværende tidspunkt får alle kræftpatienter stillet den maligne diagnose ved standardmæssige histopatologiske undersøgelser til tider suppleret af mindre NGS paneler. Jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser og pkt. vedr. om helgenomsekventering tilføjes eller erstatter nuværende diagnostik

Genetiske analyser i form af enkelt gens undersøgelser eller mindre paneler anvendes således i udredningen og diagnostikken af flere forskellige kræftformer, fx CNS tumorer, hvor en genetisk baseret undersøgelse bidrager til den specifikke diagnose.

Behandlingsvalget baseres efterfølgende initialt på dels den specifikke diagnose, dels i visse tilfælde på forekomsten af specifikke genforandringer. Fx i NSCLC, hvor behandlingen planlægges på baggrund af genetiske forandringer i specifikke gener (fx EGFR).

Når patienten progredierer på standardbehandling, kan mere omfattende genetiske undersøgelser af tumor (og patient) tilbydes med henblik på at identificere targeterbare varianter og dermed muliggøre allokering af patienten til eksperimentel behandling.

**Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?**

(Indsæt referencer)

Patienterne fået stillet den specifikke maligne diagnose, og det forventes ikke på nuværende tidspunkt, at WGS vil erstatte dette. (Jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser, pkt. vedr. om helgenomsekventering tilføjes eller erstatter nuværende diagnostik og pkt. vedr. procentdel af patienter som får stillet diagnose pba. nuværende diagnostik).

Når eksperimentel behandling ved progression på standardbehandling bliver relevant for aktuelle patientgruppe, tilbydes på nuværende tidspunkt omfattende genomiske undersøgelser på de fleste onkologiske afdelinger i DK. Enten lokalt eller via henvisning til universitetshospitalsafdeling. Der anvendes aktuelt forskellige undersøgelsestyper (paneler, WES, WGS), analyseplatforme (fx Illumina, Ion Torrent) og efterfølgende brug af forskellige variantkalds- og fortolkningsmæssige redskaber (in-house udviklede redskaber samt kommercielt tilgængelige).

Ved tilbud om WGS via NGC's infrastruktur vil de relevante patienter blive tilbudt:

- i) mere ensartede genomiske undersøgelser (ensartede analyseresultater på baggrund af ensartet laboratorie- og bioinformatisk teknik samt fortolkning)
- ii) mere systematisk tilbud om omfattende genomiske undersøgelser (organisatorisk) samt
- iii) mulighed for udvikling inden for området (fremadrettet forskning mhp. bedre stratificering af patienter ift. behandling).
- iv) rationel samling af analyser frem for mange redundante analyseplatforme i de diagnostiske miljøer.

**Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

**(Indsæt referencer)**

Hvorvidt selve teknologispringet fra aktuelt anvendte mindre og større paneler samt WES til WGS ville resultere i større diagnostisk udbytte vides ikke. Sammenlignende studier mellem panel-, ek-som- og genomsekventering er sparsomme.

Af kræftpatienter generelt, der undersøges med omfattende genomiske undersøgelser (ikke nødvendigvis WGS), vil 20% modtage mere specifik behandling. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital samt internationale studier.

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)**

**fx ved at:**

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose

Det forventes, at patienter i aktuelle patientgruppe, der tilbydes WGS analyse på baggrund af denne vil kunne modtage:

- i) Mere målrettet behandling
  - de fleste nye antineoplastiske farmaka, der udvikles, er designet til at være målrettet specifikke genetiske varianter.
- ii) Ændret valg af behandling
  - I visse tilfælde vil målrettet behandling på baggrund af fund af specifik targeterbar variant være

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb</li> <li>• tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning</li> <li>• ændre praksis for patientgruppen</li> </ul>	<p>at foretrække frem for anden tilgængelig behandling.</p>
(Indsæt referencer)	<p>iii) Flere behandlingstilbud</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fund af targeterbare varianter vil i visse tilfælde kvalificere patienterne til eksperimentel behandling på det tidspunkt, hvor der ellers ikke foreligger flere behandlingstilbud. Det vil således samtidig tiltrække flere kliniske forsøg til Danmark.</li> </ul> <p>iv) Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ved omfattende genomiske undersøgelser findes til tider genforandringer, der kvalificerer patienten til genetisk rådgivning og familieudredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger (fx fund af BRCA1/2).</li> </ul>

**I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**

Der findes et nationalt, ugentlig, virtuelt molekylært tumor board, der kvalificerer svar, foreslår relevant behandling og forestår registrering, åbent for alle onkologiske afdelinger, aktuelt med deltagelse fra Rigshospitalet, Herlev, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle Aarhus og Ålborg.

Det foreslås, at effekten af WGS til aktuelle patientgruppe følges ved antal patienter med potentielt targeterbare/behandlelige varianter.

Dette antal vil fortløbende kunne registreres i relation til det nationale genomiske tumor board. Alternativt lave et tilsvarende separat tumor board for sarkomer.

**Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.**

Patienter henvist fra hele landet til Fase 1 Enheden på Rigshospitalet (500 årligt) tilbydes aktuelt helgenomsekventering ved Center for Genomisk Medicin. Der udføres også omfattende genomsekventering (primært exom) i Aarhus på MOMA, Aarhus Universitetshospital, mens nogle patienter tilbydes andre analyser andre steder (paneler og exomanalyse).

**Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere**

I Holland udføres helgenomanalyser på alle patienter med uhelbredelig kræft og god almentilstand (Hartvig Foundation).

Andre steder er det primært WES eller genpaneler, der benyttes til aktuelle patientgruppe og formål. Det Australske Genom Center laver NGS på alle patienter med sjældne kræftformer, herunder sarkomer. Patienterne bliver behandlet på basis af de mutationer, man

om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

finder. Hvis der ikke findes en targeteret behandlingsmulighed, bliver patienter behandlet med standardbehandlingen.

I Frankrig kører man lige nu det kliniske forsøg Multisarc, hvor patienterne randomiseres til NGS eller ikke NGS-drevet behandling.

### 3. Indikation: Pancreascancer

#### Indikation

Pancreascancer

#### Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Pancreascancer er en af de mest dødelige cancersygdomme og forventes i 2030 at være den 2. hyppigste årsag til cancerdød. Prævalensen af pancreascancer i Danmark er 2.2 per 10.000 mennesker (NORDCAN) og ca. 1000 danskere får hvert år konstateret denne cancertype ([www.sundhedsstyrelsen.dk](http://www.sundhedsstyrelsen.dk)). Sygdommen giver kun vage og uspecifikke symptomer, og 80 % af patienterne har på diagnositidspunktet enten lokal fremskreden eller spredt sygdom med metastaser.

I Danmark bliver der hvert år opereret ca. 200 patienter for pancreas cancer, hvoraf de fleste får recidiv. Den høje recidivfrekvens taler for at anvende sekventering tidligt i sygdomsforløbet. Pancreascancer er en meget aggressiv og resistent sygdom, hvor konventionelle behandlingsmetoder har meget begrænset effekt på sygdomsforløbet. Ca. 400 patienter får pallierende kemoterapi. De resterende 400 patienter er for svækkede til at modtage behandling. Næsten halvdelen af patienterne med pancreascancer dør indenfor 2 måneder fra diagnosen er stillet, og kun 7 % er i live efter 5 år.

I dag anvendes få kemoterapiregimer til behandling af patienter med pancreascancer. Den mediane overlevelse for patienter behandlet med pallierende gemcitabin er kun 6 måneder, og lidt forbedret med behandling med gemcitabin + Nab-Paclitaxel (8,5 måneder) eller FOLFIRINOX (5-FU, irinotecan and oxaliplatin) (11,1 måneder). Den meget dårlige prognose for patienter med pancreascancer understreger vigtigheden af en bedre forståelse af sygdommen og et presserende behov for nye typer af behandlinger. Således anbefales både germline og somatisk genomisk testing (NCCN Updated Guidelines v2.2019) til alle patienter med pancreascancer, som er egnet til anticancer behandling grundet følgende:

- Betydelig hyppighed af targeterbare fund.



- Test anbefales tidligt i lyset af sygdommens aggressiv forløb og resistens over for de konventionelle standard behandlinger.
- Stigende evidens som taler for målrettet terapi.
- Behandlingsmulighed for DNA repair (PARP inhibitorer til BRCA1/2 muterede tumorer er EMA godkendt).
- Potentielle nye behandlinger for KRAS wild-type population: targeterbare varianter.

Der vil i denne patientgruppe være et vist overlap med patienter indstillet i henholdsvis *uhelbredelig kræft* og patientgruppen *unge voksne med kræft samt arvelig kræft hos voksne*.

**Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)**

- 1) Pancreascancer (uhelbredelig/metastisk sygdom)
- 2) Unge patienter med pancreascancer (alle stadier)
- 3) Patienter med familiær disposition til pancreascancer (alle stadier)

#### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

**Uafklaret patogenese/ætiologi?**

Nej. Selve diagnosen pancreascancer stilles ved vanlige histopatologiske undersøgelser.

WGS tilbydes mhp. behandlingsvalg, idet patienter med pancreascancer har/udvikler hurtig resistens overfor standard kemobehandling samt diagnostisk afklaring med hensyn til en prædispositionsdiagnose ved uafklaret patogenese/ætiologi hos den unge patient med pancreascancer eller hvor der foreligger familiær disposition.

**Skal der være familiær disposition?**

Kun for den delgruppe af patienter fra indstillingen for hvem, der foreligger en øget risiko for familiær disposition. Det vil for denne patientgruppe dreje sig om "unge patienter med pancreascancer" samt "patienter med familiær disposition til pancreascancer".

I grupperne "unge patienter med pancreascancer" og "patienter med familiær disposition til cancer" vil formålet med WGS være med såvel behandlingsmæssigt som udredningsmæssigt (arvelig disposition) formål.

Der er i Danmark initieret et arbejde i regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (onkogenetisk gruppe) og Dansk Pancreascancer gruppe med henblik på at beskrive disse kriterier.

<p><b>Er der er særlige alderskriterier?</b></p>	<p>Nej. Alle patienter uanset alder, der får stillet diagnosen pancreascancer, bør tilbydes WGS i tillæg til vanlig diagnostik.</p> <p>I gruppen "unge patienter med pancreascancer" (og "patienter med familiær disposition til cancer") vil formålet med WGS være med såvel behandlingsmæssigt som udredningsmæssigt (arvelig disposition) formål.</p>
<p><b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b></p>	<p>For patienter, hvor WGS rekvireres med behandlingsmæssigt sigte, skal almentilstanden tillade ambulante behandling (Performance Score 0-2).</p>
<p><b>Beskriv evt. særlige parakliniske undersøgelser der skal foretages, før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik, patologi, billeddiagnostik).</b></p>	<p>Der skal altid foreligge primær diagnostik udført med almindelige histopatologiske undersøgelser med diverse specialfarvninger, evt. suppleret med specifikke analyser, herunder fx mindre NGS paneler. Såfremt patienten debuterer med metastatisk sygdom, skal der både tages væv fra til primær diagnostik og til WGS.</p> <p>Patienter opereret for pancreascancer kan få lavet helgenomsekventering, når de kommer til første samtale hos kirurg eller onkolog i forbindelse med opstart af behandling, således at der kan foreligge resultat, så tidligt som muligt i sygdomsforløbet.</p> <p>Danske patienter med pancreascancer får i dag ikke foretaget rutine genetisk diagnostik, hverken på tumor (behandlingsmæssigt sigte) eller germline (prædispositions-mæssigt). Hvis patienterne ikke har gavn af standard kemoterapi (1. og 2. linje pallierende behandling) vil de i få tilfælde henvises til eksperimentel behandling i eksperimentelle enheder og der få tilbudt genetisk diagnostik, primært af tumor.</p> <p>WGS er et supplement til vanlige diagnostiske undersøgelser.</p> <p>På nuværende tidspunkt kan der ikke anvendes arkivvæv til WGS. Det vil derfor være hensigtsmæssigt at sikre indsamling af frisk væv, fx via Regionernes bio- og genombank.</p>
<p><b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b></p>	<p>Nej. For de patienter, hvor WGS rekvireres med behandlingsmæssigt sigte (antineoplastisk), vil WGS skulle rekvireres i relation til diagnose af metastatisk/uhelbredelig sygdom.</p> <p>Der er i Danmark initieret et arbejde i regi af DSMG (onkogenetisk gruppe) og Dansk Pancreascancer gruppe med henblik på at beskrive kriterier for udredning af pancreascancer patienter i forhold til en prædispositionsdiagnose. Dvs. at for den del af patientgruppen, der er indeholdt i henholdsvis "unge patienter med pancreascancer" og "patienter med familiær disposition til pancreascancer" vil tilbud om genetisk udredning og diagnostik med henblik på at</p>

	<p>stille en prædispositionsdiagnose muligvis også kunne foregå på andre tidspunkter i sygdomsforløbet.</p>
<p><b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b></p>	<p>Nej. Ved recidiv bør man dog altid supplere WGS med histopatologisk analyse, såfremt der er tilstrækkelig væv med henblik på at sikre korrekt diagnose.</p>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b></p>	<p>For alle patienter i gruppen vil WGS være relevant i forbindelse med påvisning af metastatisk/uhelbredelig sygdom. Endvidere kan patienter, opereret for pancreascancer få lavet en helgenomsekventering, når de kommer til første samtale hos kirurg eller onkolog i forbindelse med opstart af behandling, således at der kan foreligge resultat, så tidligt som muligt i sygdomsforløbet.</p> <p>For de patienter, der er indeholdt i henholdsvis "unge patienter med pancreascancer" og "patienter med familiær disposition til pancreascancer" er der påbegyndt et arbejde i forhold til, hvordan germlineanalyse med udredningsmæssigt sigte (cancer prædispositionsdiagnose) skal tilbydes, både i forhold til tidsmæssig placering af analysen (dvs. i hele sygdomsforløbet eller alene i relation til påvisning af metastatisk/uhelbredelig sygdom) samt analysemetode (WGS eller panelanalyse). Se punkt vedr. krav om varighed af tilstand ovenfor.</p>
<p><b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b></p>	<p>Nej, men det skal vurderes af en onkologisk speciallæge. Forud for henvisning bør følgende vurderes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Tumor tilgængelig for biopsi med høj sandsynlighed for at få en høj tumorprocent.</li> <li>2) Performance Status og forventet restlevetid.</li> <li>3) Hvorvidt patienten har gennemgået relevante standardbehandlinger.</li> </ol>
<p><b>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</b></p>	<p>Personalet skal være bekendt med den lægefaglige information fra NGC, herunder forhold vedr. sekundære fund.</p> <p>Der skal ydermere være adgang til specialister med henblik på drøftelse af resultatet, før det præsenteres for patienten (f.eks. molekylært tumor board).</p>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</b></p>	<p>Ja, det skal følge retningslinjer for NGC og kræver skriftligt samtykke.</p>
<p><b>Andet?</b></p>	<p>Med henblik på at sikre, at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet, anbefales det, at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med erfaring med genetiske analyser</p>

hos patienter med cancer, herunder erfaring med analyse og fortolkning af både somatiske og germline varianter.

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Der ønskes helgenomsekventering til 400 patienter med pancreascancer. Dette tal dækker som udgangspunkt de 400 patienter, der er kandidater til pallierende kemoterapi, inklusiv de patienter, der efter operation tilbydes kemoterapi. Heraf vil nogle være "unge patienter med pancreascancer" og "patienter med familiær disposition til pancreascancer".

Patienter med pancreascancer, som er egnet til anti-cancerbehandling, vil kunne få adgang til helgenomsekventering.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor  1 år   
 2 år   
 3 år

### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Standardmæssig diagnostik udføres som vanlig uden brug af WGS, jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser.

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Når denne foreligger tilbydes WGS som supplement mhp.:

- i) valg af målrettet antineoplastisk behandling.
- ii) mulighed for genetisk diagnostik og familiær udredning, særligt i forbindelse med ung alder ved sygdomsdebut eller familiær disposition.

Som beskrevet ovenfor kan patienter, opereret for pancreascancer, få lavet helgenomsekventering, når de kommer til første samtale hos kirurg eller onkolog i forbindelse med opstart af behandling, således at der kan foreligge resultat, så tidligt som muligt i sygdomsforløbet.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?

Ikke relevant.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)

Nej, ikke relevant.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?

Andet prøvemateriale end blod  
Tumorstøbe

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter  
Tumor

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme

Nej  Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet  
Tumor-analyse er det primære  
1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min. 90 x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

Nej  Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb

Nej  Ja (beskriv behov)

Ja, i nogle tilfælde, da genudtrykket kan ændres ved resistensudvikling i relation til behandling.

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)

Nej  Ja (beskriv behov)

2 uger

Specialistnetværket er vidende om, at den hastighed hvormed NGC kan levere analyser og fortolkede svar, for nuværende ikke dækker de krav, der gælder for udredning i forhold til kræftpakke-beskrivelserne for de indstillede sygdomme.

Man er indstillet på en glidende overgang med en klar forventning om nedbringelse af TAT (turn around time) i NGC.

Andre behov

Nej  Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år:

1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min 90x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

**I alt 4 WGS (30x) per patient**

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter til NGC-regi:

400x 4 (sv.t værdien af WGS germline + tumor. Hertil kommer RNA seq)

I alt 1600 WGS/år.

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

**Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?**

(Indsæt referencer)

Patienterne har fået stillet diagnosen pancreascancer med vanlige histopatologiske undersøgelser.

Danske patienter med pancreascancer får i dag ikke foretaget rutine genetisk diagnostik. Hvis patienterne ikke har gavn af standard kemoterapi (1. og 2. linje pallierende behandling), vil de i få tilfælde henvises til eksperimentel behandling i eksperimentelle enheder og der få tilbudt genetisk diagnostik.

**Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?**

(Indsæt referencer)

Jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser, pkt. vedr. om helgenomsekventering tilføjes eller erstatter nuværende diagnostik og punkt vedr. procentdel af patienter diagnosticeret pba. nuværende diagnostik, så har patienterne fået stillet den specifikke maligne diagnose, og det forventes ikke på nuværende tidspunkt, at WGS vil erstatte dette.

Når eksperimentel behandling ved progression på standardbehandling bliver relevant for aktuelle patientgruppe, tilbydes på nuværende tidspunkt omfattende genomiske undersøgelser på de fleste onkologiske afdelinger i DK. Enten lokalt eller via henvisning til universitetshospitalsafdeling. Der anvendes aktuelt forskellige undersøgelsestyper (paneler, WES, WGS), analyseplatforme (fx Illumina, Ion Torrent) og efterfølgende brug af forskellige variantkalds- og fortolkningsmæssige redskaber (in-house udviklede redskaber samt kommercielt tilgængelige).

Ved tilbud om WGS via NGC's infrastruktur vil de relevante patienter blive tilbudt:

- i) mere ensartede genomiske undersøgelser (ensartede analyseresultater på baggrund af ensartet laboratorie- og bioinformatisk teknik samt fortolkning).
- ii) mere systematisk tilbud om omfattende genomiske undersøgelser (organisatorisk).
- iii) mulighed for udvikling inden for området (fremadrettet forskning mhp. bedre stratificering af patienter ift. behandling).

- iv) rationel samling af analyser frem for mange redundante analyseplatforme i de diagnostiske miljøer.

**Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering, forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

**(Indsæt referencer)**

Hvorvidt selve teknologispringet fra aktuelt anvendte mindre og større paneler samt WES til WGS ville resultere i større diagnostisk udbytte vides ikke. Sammenlignende studier mellem panel-, eksom- og genomsekventering er sparsomme.

Af cancerpatienter, der undersøges med omfattende genomiske undersøgelser (ikke nødvendigvis WGS), vil 20 % modtage mere specifik behandling. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital samt internationale studier.

Specifikt for pancreascancer gælder, at forekomsten af targeterbare varianter er høj. De hyppigste mutationer er KRAS (>90 %), TP53 (72 %), CDKN2A (30 %), SMAD (32 %)]. Ved next-generation sekventering (NGS) af 616 patienter med pancreascancer har man fundet **targeterbare genomiske alterationer hos 50 % af patienterne** (27 % med stærkt targeterbare genomiske ændringer (BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK1/2, FANCA/C/G, STK11, AKT1/2/3, TSC1/2, CDK4/6, FGFR1/2/4, ERBB2, RET, NTRK1, NTRK3, BRAF, ALK, og ROS1) og 23 % med "modificerede" ændringer (WNT, AKT, MET).

Behandlingsmulighederne baseret på NGS-ændringer inkluderede inhibitorer af MEK, CDK4/6, mTOR, og PARP, alene eller i kombination. Af de 165 patienter med meget stærke targeterbare NGS-ændringer havde næsten alle (162, 98%) tilsvarende FDA godkendte behandlingsmuligheder. Kun IDH1-mutationer manglede en FDA-godkendt terapi. Blandt patienter med stærke targeterbare NGS-ændringer havde de patienter, som blev behandlet med matchede terapi, en signifikant længere median progressions-fri overlevelse end dem, der blev behandlet med standard of care. Ca. 7-8 % patienter med pancreascancer har KRAS wild type, som typisk findes hos de unge patienter og karakteriseres med varierende genetiske driver mutationer, hvoraf nogle er potentielt targeterbare (aktiverende BRAF mutation, ERBB2 amplifikation, gen fusioner, blandt andre ROS-1, og tab af SMARCB1). Selvom det er en lille gruppe af patienter med pancreascancer, er det meget vigtigt at finde disse patienter, set i lyset af den dårlig overlevelse generelt og resistens over for de konventionelle behandlinger. KRAS G12C findes hos 3 % af patienter med pancreascancer. Targeteret behandling rettet mod KRAS G12C er under klinisk afprøvning med lovende resulta-

ter. Nyere NGS-studier rapporterer en ca. 1-2 % hyppighed af mikrosatellit instabilitet (MSI), som kan være en prædiktiv markør for effekt af immunterapi.

Pishavaian et al. påviste patogene germline varianter hos 122 (19,8 %) blandt de 615 patienter med pancreascancer, herunder BRCA1/2, ATM, PALB2, og flere yderligere gener associeret med DNA repair pathway. Platin baseret kemoterapi har vist en bedre overlevelse hos patienter med pancreascancer uanset om den blev givet i adjuverende eller palliativ setting [9]. Vedligeholdelsesbehandling med Lynparza (olaparib) kan forbedre den progressionsfrie overlevelse for patienter med pancreascancer, der bærer BRCA mutationen, i forlængelse af første linje platinbaseret kemoterapi og er godkendt af EMA på denne indikation.

Samlet må det siges, at en stor del af patienter med pancreascancer (ca. 50 %) vil have genetiske varianter i tumor, der muliggør antineoplastisk behandling med såvel godkendte lægemidler som lægemidler i klinisk udvikling. Ydermere vil op mod 20 % have medførte genetiske forandringer, der både muliggør specifik, målrettet antineoplastisk behandling, samt medfører mulighed for genetisk rådgivning og udredning af såvel patient som dennes nære familie.

#### Referencer:

- 1) Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. Lancet 2020;395:2008-20.
- 2) Cancer Genome Atlas research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Cell 2017;32:185-203.e113.
- 3) Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative. Clin Cancer Res 2018;24:5018-27.
- 4) Lee MS, Pant S. Personalizing medicine with germline and somatic sequencing in advanced pancreatic cancer: current treatments and novel opportunities. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2021;41:1-13.

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)**

Det forventes, at patienter i aktuelle patientgruppe, der tilbydes WGS analyse på baggrund af denne vil kunne modtage:

- i) Mere målrettet behandling.



**fx ved at:**

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

**(Indsæt referencer)**

- de fleste nye antineoplastiske farmaka, der udvikles, er designet til at være målrettet specifikke genetiske varianter.
- ii) Ændret valg af behandling.
  - I visse tilfælde vil målrettet behandling på baggrund af fund af specifik targeterbar variant være at foretrække frem for anden tilgængelig behandling.
- iii) Flere behandlingstilbud.
  - Fund af targeterbare varianter vil i visse tilfælde kvalificere patienterne til eksperimentel behandling på det tidspunkt, hvor der ellers ikke foreligger flere behandlingstilbud.
- iv) Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning.
  - Ved omfattende genomiske undersøgelser findes til tider genforandringer, der kvalificerer patienten til genetisk rådgivning og familieudredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger (fx fund af BRCA1/2).

Det forventes, at en targeteret behandling af patienter med pancreas cancer med progression/intolerans efter mindst en type standard kemobehandling vil kunne få en længere overlevelse, bedre livskvalitet og måske vil det være muligt for nogle patienter at blive langtidsoverlevende.

Vedligeholdelsesbehandling med Lynparza (olaparib), godkendt til denne indikation, kan forbedre den progressionsfrie overlevelse for patienter med pancreascancer, der bærer BRCA mutationen, i forlængelse af første linje platinbaseret kemoterapi.

Et studie fra USA fandt, at blandt patienter med stærke targeterbare NGS-ændringer havde de patienter, som blev behandlet med matchede terapi, en signifikant længere median progressions-fri overlevelse end dem, der blev behandlet med standard of care.

Behandlingseffekten af disse nye lægemidler vil undersøges med billeddiagnostiske undersøgelser (CT eller PET-CT) hver 2. måned samt med serum CA 19-9 og plasma ctDNA inkl. den allelfraction af mutationer, der er målet for behandlingen, og dels med gentagne biopsier til fornyet WGS for at få viden om resistensmekanismer.

I Danmark tilbydes patienter med pancreascancer ingen rutinemæssige genetiske test på diagnosetidspunktet eller ved start af 1. eller 2. linje pallierende kemobehandling. I USA og Europa er man på de store universitetshospitaler begyndt at undersøge patienter

med pancreascancer for genmutationer i primær tumor eller metastaser eller i cirkulerende celle frit DNA med in-house eller kommercielle og meget dyre genetiske test (bl.a. Foundation Medicine™, Guardian™, MSK-IMPACT™). Patienter med meget stærke targeterbare NGS-ændringer tilbydes tilsvarende FDA-godkendte behandlingsmuligheder.

**Referencer:**

- 1) Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer. Lancet 2020;395:2008-20.
- 2) Cancer Genome Atlas research Network. Integrated genomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Cell 2017;32:185-203.e113.
- 3) Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative. Clin Cancer Res 2018;24:5018-27.
- 4) Lee MS, Pant S. Personalizing medicine with germline and somatic sequencing in advanced pancreatic cancer: current treatments and novel opportunities. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2021;41:1- 13.

**I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**

Der findes et nationalt, ugentlig, virtuelt molekylært tumor board, der kvalificerer svar, foreslår relevant behandling og forestår registrering, åbent for alle onkologiske afdelinger, aktuelt med deltagelse fra Rigshospitalet, Herlev, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle Aarhus og Ålborg.

Det foreslås, at effekten af WGS til aktuelle patientgruppe følges ved antal patienter med potentielt targeterbare/behandlelige varianter.

Dette antal vil fortløbende kunne registreres i relation til det nationale genomiske tumor board.

Ydermere findes der for pancreascancer specifikke databaser:

Dansk National Pancreas Database, Biomarkers in patients with pancreatic cancer (BIOPAC; <https://www.herlevhospital.dk/BIOPAC>), PANDORA (<https://www.pandoraconsortium>). Store Databaser i USA.

**Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.**

Patienter henvist fra hele landet til Fase 1 Enheden på Rigshospitalet (500 årligt) tilbydes aktuelt helgenomsekventering ved Center for Genomisk Medicin. Der udføres også omfattende genomsekventering (primært exom) i Aarhus på MOMA, AUH, mens nogle patienter tilbydes andre analyser andre steder (paneler og exomanalyse).

**Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

I USA og Europa er man på de store Universitetshospitaler begyndt at undersøge patienter med pancreascancer for genmutationer i primær tumor eller metastaser eller i cirkulerende celle frit DNA med in-house eller kommercielle genetiske test (bl.a. Foundation Medicine™, Guardian™, MSK-IMPACT™). Patienter med meget stærke targeterbare NGS-ændringer tilbydes tilsvarende FDA godkendte behandlingsmuligheder.

WGS tilbydes systematisk i Holland til cancer patienter i regi af The Hartwig Foundation.

**Referencer:**

1) Pishvaian MJ, Bender RJ, Halverson D et al. Molecular profiling of patients with pancreatic cancer: initial results from the know your tumor initiative. Clin Cancer Res 2018;24:5018-27.

2) Lee MS, Pant S. Personalizing medicine with germline and somatic sequencing in advanced pancreatic cancer: current treatments and novel opportunities. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2021;41:1-13.

#### 4. Indikation: Thymus epithel celle tumorer

<b>Indikation</b>	Thymus epithel celle tumorer
<b>Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)</b>	<p>Patienter med thymus epithel celle tumorer (TET) udgør en heterogen gruppe med meget forskellige kliniske forløb. Histologisk fra thymom type A, AB, B1 – B3 til thymus carcinomer. Aldersmæssigt fra helt unge til ældre. Forløbet af sygdommen inden for de enkelte sygdomsgrupper varierer også meget. Behandlingen er operation, hvis muligt, evt. kombineret med kemoterapi og strålebehandling. Den store del af patienterne, som ikke kan opereres, kan tilbydes livsforlængende og/eller lindrende kemoterapi og/eller strålebehandling.</p> <p>Begrundelsen for at indstille TET til klinisk helgenomsekventering er for den enkelte patient at afklare, om der er targeterbare mutationer, og om der er ændringer, som kan indikere prognose og dermed have betydning for behandlingsstrategi.</p> <p>Patientmæssigt kan der være overlap til patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i> og til indikationen metastatisk kræft i patientgruppen <i>uhelbredelig kræft</i>.</p>
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>i) Thymus epithel celle tumorer (TET).</li><li>ii) Patienter med thymus epithel carcinoma ved stillingtagen til systemisk medicinsk behandling.</li></ul>

#### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

<b>Uafklaret patogenese/ætiologi?</b>	Nej. Patienten skal være diagnosticeret med thymus epithel celle tumor med vanlig histopatologiske undersøgelser.
<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	Nej.

<p><b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b></p>	<p>Almentilstand skal tillade ambulant behandling (Performance Score 0-2).</p>
<p><b>Beskriv evt. særlige parakliniske undersøgelser der skal foretages, før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik, patologi, billeddiagnostik).</b></p>	<p>Der skal altid ved primær diagnostik udføres almindelige histologiske undersøgelser med diverse specialfarvninger, evt. suppleret med specifikke analyser. Såfremt patienten debuterer med metastatisk sygdom skal der både tages væv fra til primær diagnostik og til WGS.</p> <p>WGS er et supplement til vanlige diagnostiske undersøgelser.</p> <p>På nuværende tidspunkt kan der ikke anvendes arkivvæv. Derfor opmærksomhed på, at der skal indsamles særskilt materiale til WGS ud over dét materiale, der samles til almindelig diagnostik.</p>
<p><b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b></p>	<p>Nej. WGS bør udføres hos alle patienter med nydiagnosticeret thymus epithel carcinom samt evt. senere ved recidiv.</p> <p>Formålet med WGS er at finde genetiske varianter, der kan have betydning for behandlingsstrategien, enten pga. deres prognostiske værdi, eller såfremt der findes targeterbare varianter.</p>
<p><b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b></p>	<p>Ved recidiv bør man altid supplere WGS med histopatologisk analyse såfremt der er tilstrækkelig væv.</p>
<p><b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b></p>	<p>Nej.</p>
<p><b>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</b></p>	<p>Nej, men det skal vurderes af en onkologisk speciallæge.</p> <p>Forud for henvisning bør følgende vurderes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumor tilgængelig for biopsi med høj sandsynlighed for at få en høj tumorprocent.</li> <li>2. Performance Status og forventet restlevetid.</li> <li>3. Hvorvidt patienten har gennemgået relevante standardbehandlinger.</li> </ol>
<p><b>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-</b></p>	<p>Rigshospitalet har landsspecialer for behandling af thymus epitheliale tumorer. Patienterne diagnosticeres ofte tilfældigt ved radiologisk undersøgelse i anden forbindelse eller på grund af neurologisk</p>

**genomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)**

eller autoimmun sygdom. Når tumor er set henvises en del til Rigshospitalet til multidisciplinær tumorkonference (MDT), hvor videre diagnostik planlægges.

Kirurger og onkologer tilknyttet ovennævnte funktion skal være bekendt med den lægefaglige information fra NGC, herunder forhold vedr. sekundære fund, samt have adgang til specialister til drøftelse af resultatet, før det præsenteres for patienten (f.eks. molekylært tumor board).

**Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?**

Ja, det skal følge retningslinjer for NGC og kræver skriftligt samtykke.

**Andet?**

Med henblik på at sikre, at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet, anbefales det, at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med erfaring med genetiske analyser hos patienter med cancer, herunder erfaring med analyse og fortolkning af både somatiske og germline varianter.

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

**Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.**

30 (nydiagnosticerede) + 15 (behov ved stillingtagen til systemisk behandling).

**Total: 45 nyhenviste.**

**Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.**

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal: 100 tidligere henviste (fordelt med 50 på henholdsvis indikation i) og ii)).

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor  
1 år   
2 år   
3 år

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

**Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.**

Standardmæssig diagnostik udføres som vanlig uden brug af WGS.  
Når denne foreligger tilbydes WGS som supplement mhp. prognostisering og behandlingsvalg.

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

**Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?**

Ikke relevant.

**Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)**

Nej.

**Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?**

Andet prøvemateriale end blod  
Tumorræv

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter  
Tumor

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme

Nej  Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet

Nej  Ja (beskriv behov)

Tumor-analyse er det primære

1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min. 90 x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

Gentagne analyser under et patientforløb

Nej  Ja (beskriv behov)

Ja, i nogle tilfælde, da gendtrykket kan ændres ved resistensudvikling i relation til behandling.

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)

Nej  Ja (beskriv behov)

2 uger

Specialistnetværket er vidende om, at den hastighed hvormed NGC kan levere analyser og fortolkede svar, for nuværende ikke dækker de krav, der gælder for udredning i forhold til kræftpakke-beskrivelserne for de indstillede sygdomme.

Man er indstillet på en glidende overgang med en klar forventning om nedbringelse af TAT (turn around time) i NGC.

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år:

1 germline (blod) + 1 somatisk (tumor) med min 90 x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

I alt 4 WGS (30x) per patient

$4 \text{ WGS/patient} \times 45 \text{ patienter} = 180 \text{ WGS/år}$ .

**Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.**

Nyhenviste patienter:

45 x 4 (sv.t værdien af WGS germline + tumor. Hertil kommer RNA seq)

***I alt 180 WGS/år.***

Tidligere henviste patienter:

100 x 4 (sv.t værdien af WGS germline + tumor. Hertil kommer RNA seq)

***I alt 400 WGS***

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

**Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?**

Patienter med TET får i dag stillet diagnosen med almindelige histopatologiske undersøgelser uden anvendelse af genetisk diagnostik.

**For kræftområdet: Beskriv hvornår og hvordan man i denne patientgruppe anvender genetiske analyser i udredning og behandlingsvalg på nuværende tidspunkt?**

**(Indsæt referencer)**



Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

For kræftområdet: Beskriv hvilke ændringer tilbud om helgenomsekventering forventes at give for patientgruppen ift. nuværende diagnostik? (Kan også beskrives teknologimæssigt, organisatorisk eller udviklingsmæssigt.

Patienten har en diagnose i forvejen, jf. punkt vedr. procentdel af patienter diagnosticeret pba. nuværende diagnostik.

Formålet med WGS er ikke at stille en diagnose men at supplere denne med genetiske varianter, der kan bidrage til behandlingsstrategi enten ved prognostisk eller prædiktiv værdi.

I gruppen af thymus carcinomer kan differentialdiagnose mod andre carcinomer dog være vanskelig, og her vil WGS måske også kunne bidrage.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Ukendt. Der foreligger studier og kliniske cases af WGS ved thymus epithel celle tumorer, men der er ikke identificeret kliniske forsøg med WGS eller rapporterede resultater af klinisk indførelse af WGS ved thymom.

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

(Indsæt referencer)

Bidrag til mere målrettet behandlingsstrategi i form af ændret valg af behandling, mere målrettet behandling og flere behandlingstilbud på baggrund af:

- Identifikation af prognostiske markører
- Identifikation af targeterbare varianter

Potentielt bedre diagnostik: I gruppen af thymus carcinomer kan differentialdiagnose mod andre carcinomer dog være vanskelig, og her vil WGS måske også kunne bidrage.

Potentiel forebyggelse og opsporing af følgesygdomme, fx infektioner og autoimmune sygdomme.

#### Referencer:

1) Radovich M, The Intergrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. Cancer Cell. 2018 February 12\_33(2) 244\_258)

2) Oberndorfer F, Genomic alterations in thymoma—molecular pathogenesis? J Thorac Dis 2020;12(12):7536-7544

3) Massoth LR, Pan-Cancer Landscape Analysis Reveals Recurrent KMT2A-MAML2 Gene Fusion in Aggressive Histologic Subtypes of Thymoma. JCO Precis Oncol 4:109-115. 2020

4) Enkner F, Molecular Profiling of Thymoma and Thymic Carcinoma: Genetic Differences and Potential Novel Therapeutic Targets Pathol Oncol Res 2017;23:551- 64

5) Wang H, Mutational landscape of thymic epithelial tumors in a Chinese population\_insights into potential clinical implications Gland Surg 2021;10(4):1410-1417

6) Mervilleux du Vignaux C. Systemic Therapy in Advanced Thymic Epithelial Tumors: Insights from the RYTHMIC Prospective Cohort Curr. Treat. Options in Oncol. 2017

7) Girard N. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† Annals of Oncology 26\_2015

8) Oberndorfer F, Genomic alterations in thymoma— molecular pathogenesis? J Thorac Dis 2020;12 (12):7536-7544.

**I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**

I Danmark er behandlingen nu samlet på et sted, idet Rigshospitalet har landsspeciale for behandling af thymus epitheliale tumorer.

Der er etableret en gruppe bestående af læger (thorax kirurger, patologer, onkologer og radiologer) involveret i behandlingen af TET. Denne gruppe har lavet national behandlingsvejledning og er ved at etablere en national database med kliniske, histologiske og behandlingsdata.

Denne gruppe er baseret på Rigshospitalet, som har landsspeciale i behandling af TET og derfor vil alle patienter umiddelbart kunne få gavn af de procedurer, som etableres og af den genererede viden fra disse procedurer. Gruppen er medlem af den internationale interessegruppe for tymomer (ITMIG), som har oprettet en international klinisk database. Den danske database er konstrueret med tanke på at kunne overføre udvalgte data til den internationale database.

Der findes derudover et nationalt, ugentlig, virtuelt molekylært tumorboard, der kvalificerer svar, foreslår relevant behandling og forestår registrering, åbent for alle onkologiske afdelinger, aktuelt med deltagelse fra Rigshospitalet, Herlev, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle, Aarhus og Ålborg.

Man kan tilføje thymus epithel carcinomer til dette tumor board.

**Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.**

Patienter henvist fra hele landet til Fase 1 Enheden på Rigshospitalet (500 årligt) tilbydes aktuelt helgenomsekventering ved Center for Genomisk Medicin. Der udføres også omfattende genomsekventering (primært exom) i Aarhus på MOMA, AUH, mens nogle patienter tilbydes andre analyser andre steder (paneler og exomanalyse).

**Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

Der foreligger studier og kliniske cases af WGS ved thymus epithel celle tumorer, men der er ikke identificeret kliniske forsøg med WGS eller rapporterede resultater af klinisk indførelse af WGS ved thymom.

## 5. Indikation: Primær hjernetumor

<b>Indikation</b>	Primær hjernetumor
<b>Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)</b>	<p>Primære hjernetumorer (godartede og ondartede gliomer) samt primære tumorer fra hjernens støttevæv (meningiomer*, ependymomer) og andre sjældne hjernetumorer.</p> <p><b>Følgende patienter tilbydes helgenom undersøgelse på følgende tidspunkter i sygdomsforløbet:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• alle OBS Glioblastom patienter i PS (performance score) 0-1 ved første operation.</li><li>• lavgradsgliomer ved recidivoperation</li><li>• meningeom ved progression efter radioterapi, hvor der ikke findes et standard tilbud</li><li>• alle sjældne diagnoser ved første og/eller recidiv operation.</li></ul> <p>*Ved meningeomer tilbydes WGS kun ved recidiv. 90 % af patienter med meningeomer har en meget god prognose hvorfor den kliniske relevans af sekventering i denne gruppe forventes meget lav. Derfor bør disse tumorer kun få foretaget WGS ved recidiv.</p> <p>De patienter, der indgår i indstillingen "meningeomer", indikation 2 ("behandling for valg af målrettede molekyler behandling") er vurderet at være indeholdt i aktuelle patientgruppe i de tilfælde, hvor WGS vurderes at være klinisk relevant.</p> <p>Patientmæssigt kan der også være overlap til patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>.</p>
<b>Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)</b>	Gliomer, meningeomer og ependymomer.

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Nej.

<b>Skal der være familiær disposition?</b>	Nej.
<b>Er der særlige alderskriterier?</b>	≥18 år
<b>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</b>	Almentilstand skal tillade ambulant behandling (Performance Score 0-2).
<b>Beskriv evt. særlige parakliniske undersøgelser der skal foretages, før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik, patologi, billeddiagnostik).</b>	<p>Der skal altid foreligge primær diagnostik udført med almindelige histopatologiske undersøgelser med diverse specialfarvninger, evt. suppleret med specifikke analyser, herunder fx mindre NGS paneler.</p> <p>På nuværende tidspunkt kan der ikke anvendes arkivvæv til WGS. Det vil derfor være hensigtsmæssigt at sikre indsamling af frisk væv, fx via Regionernes bio- og genombank. Som supplement hertil kan der på vævsprøven taget ved primær operation, udføres WGS. Samtykke til dette indhentes ved den første onkologiske konsultation, således at svaret er tilgængeligt i løbet af den adjuverende behandling. Særligt for hjernetumorer er, at re-biopsi vanskeliggøres af sygdommens lokalisation, hvorfor det er væsentligt at sikre sufficient materiale i forbindelse med primær diagnostik (primær operation).</p>
<b>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</b>	<p>Nej. Jf. pkt. vedr. sygdomme omfattet af indikationen, vil WGS kunne rekvireres på forskellige tidspunkter i sygdomsforløbet afhængigt af specifik diagnose.</p> <p>Evt. kan analysen rekvireres efter skriftligt samtykke i forbindelse med vurdering efter operation mhp. medicinsk behandling. I disse tilfælde vil patienterne skulle have kommet sig efter operationen og være klar til ambulant efterbehandling (PS 0-2).</p>
<b>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</b>	Nej.
<b>Er der særlige krav til forudgående behandling?</b>	<p>i) Alle OBS Glioblastom patienter i PS (performance score) 0-1 kan tilbydes WGS ved første operation.</p> <p>ii) Lavgradsgliomer tilbydes WGS ved recidivoperation.</p>

	iii)	Meningeom tilbydes WGS ved progression efter radio-terapi, hvor der ikke findes et standard tilbud.
	iv)	Alle sjældne diagnoser kan tilbydes WGS ved første og/eller recidiv operation.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Nej.	
Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)		Behandlende læge, dvs. kirurger og onkologer tilknyttet de i kortlægningen beskrevne afdelinger, skal være bekendt med den lægefaglige information fra NGC, herunder forhold vedr. sekundære fund, samt have adgang til specialister til drøftelse af resultatet, før det præsenteres for patienten (f.eks. molekylært tumor board).
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, det skal følge retningslinjer for NGC og kræver skriftligt samtykke.	
Andet?		Med henblik på at sikre, at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet, anbefales det at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med erfaring med genetiske analyser hos patienter med cancer, herunder erfaring med analyse og fortolkning af både somatiske og germline varianter.

### Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	650 lav-grads gliomer og høj-grads gliomer ved enten åben operation eller biopsi som led i primær diagnostik, samt meningiomer, ependymomer og andre sjældne hjernetumorer ved recidiv.  <b>I alt 650 patienter/år.</b>
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	<input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej  Angiv forventet samlet antal:  Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor <input type="checkbox"/> 1 år <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2 år <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 3 år <input type="checkbox"/>

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

**Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.**

Standardmæssig diagnostik udføres som vanlig uden brug af WGS. Jf. punkt vedr. procentdel af patienter diagnosticeret pba. nuværende diagnostik laves tumor NGS med mindre paneler på alle hjer-netumorer og 850 K metyleringsanalyse på udvalgte tumorer.

**Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.**

Når denne foreligger, tilbydes WGS som supplement mhp. behandlingsvalg.

WGS tilbydes som et supplement til den eksisterende histopatologiske analyse, som sker i forbindelse med operation, med det formål at identificere mulige målrettede behandlinger.

I projektperioden vil man evt. kunne undersøge, om WGS kan erstatte mindre paneler.

**Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?**

Ikke relevant.

**Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)**

Nej.

**Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient?**

Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumorstøbe

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumor

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumor-analyse er det primære  
1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min. 90 x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv behov)

Ja, i nogle tilfælde, da genudtrykket kan ændres ved resistensudvikling i relation til behandling.

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)  Nej  Ja (beskriv behov)

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år:

1 germline (blod) + 1 somatisk (tumor) med min 90 x dybde og dertil kommer 1 RNA seq

**I alt 4 WGS (30x) per patient**

**Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.**

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 650 x 4 (sv.t værdien af WGS germline, tumor og dertil kommer RNA seq).

**I alt 2600 WGS.**

(650 primære lav-grads gliomer og høj-grads gliomer ved enten åben operation eller biopsi, samt meningiomer, ependymomer og andre sjældne hjernetumorer ved recidiv).

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

**Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?**

På nuværende tidspunkt får alle kræftpatienter stillet den maligne diagnose ved standardmæssige histopatologiske undersøgelser til tider suppleret af mindre NGS paneler. Jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser og pkt. vedr. om helgenomsekventering tilføjes eller erstatter nuværende diagnostik.

**For kræftområdet: Beskriv hvornår og hvordan man i denne patientgruppe anvender genetiske analyser i udredning og behandlingsvalg på nuværende tidspunkt?**

Genetiske analyser i form af enkelt gens undersøgelser eller mindre paneler anvendes således i udredningen og diagnostikken af flere forskellige kræftformer, herunder CNS tumorer, hvor en genetisk baseret undersøgelse bidrager til den specifikke diagnose.

**(Indsæt referencer)**

Således anvendes suppleres histopatologiske undersøgelser for disse patienter med hjernetumor NGS/paneler. Sjældne tumorer og



tumorer med aberrante NGS svar får desuden lavet 850 k methyleringsanalyse, der primært identificerer nye subtyper.

Behandlingsvalget baseres efterfølgende initialt på den specifikke diagnose. Når patienten progredierer på standardbehandling, kan mere omfattende genetiske undersøgelser af tumor (og patient) tilbydes med henblik på at identificere targeterbare varianter og dermed muliggøre målrettet behandling til patienten.

**Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?**

**For kræftområdet: Beskriv hvilke ændringer tilbud om helgenomsekventering forventes at give for patientgruppen ift. nuværende diagnostik? (Kan også beskrives teknologimæssigt, organisatorisk eller udviklingsmæssigt.**

Patienterne har fået stillet den specifikke maligne diagnose, og det forventes ikke på nuværende tidspunkt, at WGS vil erstatte dette. (Jf. pkt. vedr. parakliniske undersøgelser, pkt. vedr. om helgenomsekventering tilføjes eller erstatter nuværende diagnostik og punkt vedr. procentdel af patienter diagnosticeret pba. nuværende diagnostik).

Når eksperimentel behandling ved progression på standardbehandling bliver relevant for aktuelle patientgruppe, tilbydes på nuværende tidspunkt omfattende genomiske undersøgelser på de fleste onkologiske afdelinger i DK. Enten lokalt eller via henvisning til universitetshospitalsafdeling. Der anvendes aktuelt forskellige undersøgelsestyper (paneler, WES, WGS), analyseplatforme (fx Illumina, Ion Torrent) og efterfølgende brug af forskellige variantkalds- og fortolkningsmæssige redskaber (in-house udviklede redskaber samt kommercielt tilgængelige). Ved tilbud om WGS via NGCs infrastruktur vil de relevante patienter blive tilbudt

i) mere ensartede genomiske undersøgelser (ensartede analyseresultater på baggrund af ensartet laboratorie- og bioinformatisk teknik samt fortolkning).

ii) mere systematisk tilbud om omfattende genomiske undersøgelser (organisatorisk).

iii) mulighed for udvikling inden for området (fremadrettet forskning mhp. bedre stratificering af patienter ift. behandling).

iv) *rational samling af analyser* frem for mange redundante analyseplatforme i de diagnostiske miljøer.

**Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?**

Hvorvidt selve teknologispringet fra aktuelt anvendte mindre og større paneler samt WES til WGS ville resultere i større diagnostisk udbytte vides ikke. Sammenlignende studier mellem panel-, exom- og genomsekventering er sparsomme.

Af patienter, der undersøges med omfattende genomiske undersøgelser (ikke nødvendigvis WGS), vil ca. 10% modtage mere specifik behandling. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital samt internationale studier.

**Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)**

**fx ved at:**

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

**(Indsæt referencer)**

Det forventes, at patienter i aktuelle patientgruppe, der tilbydes WGS analyse på baggrund af denne vil kunne modtage:

- i) Mere målrettet behandling.
  - de fleste nye antineoplastiske farmaka, der udvikles, er designet til at være målrettet specifikke genetiske varianter.
- ii) Ændret valg af behandling.
  - I visse tilfælde vil målrettet behandling på baggrund af fund af specifik targeterbar variant være at foretrække frem for anden tilgængelig behandling.
- iii) Flere behandlingstilbud.
  - Fund af targeterbare varianter vil i visse tilfælde kvalificere patienterne til eksperimentel behandling på det tidspunkt, hvor der ellers ikke foreligger flere behandlingstilbud.
- iv) Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning.
  - Ved omfattende genomiske undersøgelser findes til tider genforandringer, der kvalificerer patienten til genetisk rådgivning og familieudredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger (fx fund af BRCA1/2).

**I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**

Der findes et nationalt, ugentlig, virtuelt molekylært tumor board, der kvalificerer svar, foreslår relevant behandling og forestår registrering, åbent for alle onkologiske afdelinger, aktuelt med deltagelse fra Rigshospitalet, Herlev, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle, Aarhus og Ålborg.

Det foreslås, at effekten af WGS til aktuelle patientgruppe følges ved antal patienter med potentielt targeterbare/behandlelige varianter.

Dette antal vil fortløbende kunne registreres i relation til det nationale genomiske tumor board.

Man kan tilføje hjernetumorpatienter til dette tumor board, eller lave et tilsvarende separat tumor board for hjernetumorer. Hjerne-tumorpatienter fra Rigshospitalet og AUH er allerede inkluderet ved det eksisterende tumor board.

**Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.**

Patienter henvist fra hele landet til Fase 1 Enheden på Rigshospitalet (500 årligt) tilbydes aktuelt helgenomsekventering ved Center for Genomisk Medicin. Der udføres også omfattende genomsekventering (primært exom) i Aarhus på MOMA, AUH, mens nogle patienter tilbydes andre analyser andre steder (paneler og exomanalyse).

Har kørt som projekt på Rigshospitalet siden 2016, men implementeres nu rutinemæssigt samtidig med etablering af en national klinisk database under det nationale DCCC Brain Tumor Center med fokus på målrettet behandling, med prospektiv indsamling af Real World Data.

**Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.**

I Heidelberg foretages helgenomsekventering mhp. basket forsøg. I Boston udføres genpaneler. I Holland udføres helgenomanalyser på alle patienter med uhelbredelig kræft og god almentilstand (Hartvig Foundation).

Andre steder er det primært WES eller genpaneler, der benyttes til aktuelle patientgruppe og formål.



NATIONALT  
GENOM CENTER

Nationalt Genom Center  
Ørestads Boulevard 5  
2300 København S

T +45 24 97 17 65  
M kontakt@ngc.dk  
W ngc.dk

