

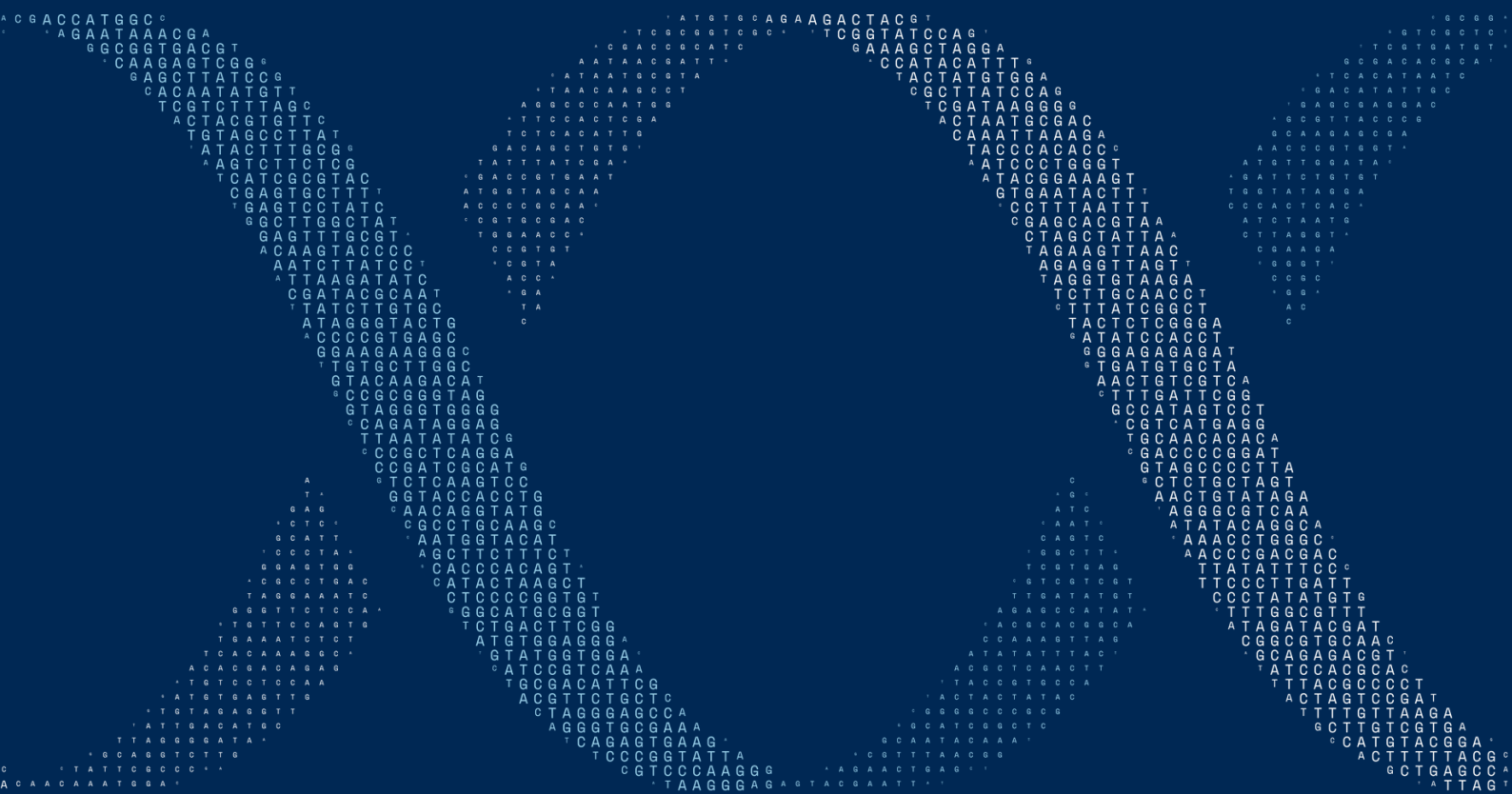


NATIONALT
GENOM CENTER

DANISH NATIONAL
GENOME CENTER

Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

PATIENTGRUPPER MED KRÆFT



Samlet rapport 2024

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Resumé	4
Formål og grundlag for rapporten	7
Patientgrupper	8
Nationale specialistnetværk: Realisering af klinisk potentiale for patienternes adgang til helgenomsekventering	9
Statusrapporter	10
National implementering af helgenomsekventering i de fire patientgrupper	11
Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe	11
Procestid	14
Specialistnetværkenes erfaringer med implementering af helgenomsekventering	15
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	16
Nationale erfaringer fra patientcases	17
Nationale erfaringer fra klinikerinterviews	18
Internationale perspektiver belyst ved systematiske litteraturgennemgange	23
Internationale erfaringer med brug af helgenomsekventering i sammenlignelige lande	26
Sammenfatning af interview med patientrepræsentanter	27
Sammenfatning af interview med medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering	29
Referenceliste	30

Forord



Med afsæt i den nationale strategi for personlig medicin og bevillingen fra Novo Nordisk Fonden er Nationalt Genom Center (NGC) i samarbejde med regionerne og de kliniske miljøer lykkedes med at implementere et systematisk tilbud om helgenomsekventering til 17 fagligt funderede patientgrupper i Danmark. Vi har i fællesskab implementeret en avanceret teknologi i sundhedsvæsenet nationalt, som gennem den direkte kliniske anvendelse skaber værdi gennem bedre diagnostik, bedre patientforløb, og mulighed for mere målrettet behandling for den enkelte patient og dennes familie. Et tilbud, som på den lange bane vil komme mange patienter til gavn, og som vi i Danmark godt kan være stolte af.

De kliniske miljøers tilbagemelding på implementeringen er, at der ses tydelige kliniske effekter af initiativet.

Helgenomsekventering, som tilbud til patienter med behov for genetisk diagnostik, følger den teknologiske udvikling på området, og det danske tilbud er helt på linje med tilbud i udlandet.

Den nationale implementering af helgenomsekventering har desuden bidraget til øget lighed i sundhed, kompetenceopbygning og ny organisering nationalt samt styrket tværfagligt samarbejde på alle niveauer til gavn for patienterne.

Vi hører også et stort ønske, om fortsat systematisk patientinddragelse samt fortsat national koordinering med et ensartet tilbud til alle patienter. Desuden fremhæves behovet for monitorering af effekt gennem sammenkøring med kliniske data.

Erfaringerne fra denne implementering viser klart, at når vi samarbejder på tværs af nationale, regionale og sundhedsfaglige kompetencer og specialer, kan vi realisere ambitiøse strategier for at udvikle det danske sundhedsvæsen til gavn for patienterne.

Tilbuddet til de 17 patientgrupper har udgjort fundamentet for skabelsen af en fælles national infrastruktur for omfattende genetisk diagnostik, herunder etablering af den Nationale Genomdatabase, som i dag bidrager til patientbehandlingen i sundhedsvæsenet. NGC har den 1. maj 2024 åbnet op for adgang til genomdatabasen for forskere med videnskabetisk godkendelse, således at endnu flere af fremtidens patienter kan få gavn af de teknologiske fremskridt, som hele tiden udvikler sig og kontinuerligt skaber nye muligheder for patienter i Danmark.

Tak til alle, der har bidraget!

Bettina Lundgren
CEO

Resumé

Med udgangspunkt i den nationale strategi for personlig medicin har 17 patientgrupper (13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme og fire patientgrupper med kræft) fået tilbud om helgenomsekventering som led i deres udredning og behandling. Tilbuddet er implementeret nationalt ud fra styrende principper om lighed i sundhed, faglighed og værdi for patienten og kickstartet via bevilling fra Novo Nordisk Fonden. Patientgrupperne er indstillet af klinikere nationalt og udvalgt efter en grundig faglig proces til at omfatte patienter, der formodes at have en genetisk årsag til deres sygdom og derfor vurderes at have gavn af tilbuddet i form af bedre diagnostik og behandling. Tilbuddet er samtidig afgrænset til patientgrupper/sygdomsområder, hvor man forud for implementeringen havde (en vis) erfaring med klinisk anvendelse af (omfattende) genetisk diagnostik mhp. at sikre, at det kliniske potentiale realiseres bedst muligt.

Erfaringerne fra hver patientgruppe er samlet i en statusrapport ([Faglige anbefalinger \(ngc.dk\)](#)), der evaluerer implementeringen samt belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen på en ensartet måde, der tillader sammenligning på tværs. Effekt af helgenomsekventering belyses ud fra fire perspektiver med nationale erfaringer belyst igennem patientcases og klinikerinterviews og internationale perspektiver belyst ved litteraturgennemgang og tilbud i sammenlignelige lande.

Denne rapport indeholder de overordnede erfaringer fra implementering af helgenomsekventering på tværs af de **fire patientgrupper med kræft**, herunder arvelig betinget kræft, hvor der siden opstarten i 2022 er **sekventeret 6693 prøver**, med en procestid på 15-17 dage (en uge for akutte prøver). Erfaringerne fra de 13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme er beskrevet separat, om end der kan være overlap mellem de 17 patientgrupper.

Nationale erfaringer, belyst ved patientcases og klinikerinterviews, viser, at tilbuddet på tværs af de fire patientgrupper med (arvelig) kræft har stor betydning for patienterne og klinikerne i form af **bedre patientforløb samt bedre og hurtigere diagnostik og behandling**. Hertil kommer **afklaring af arvelighed**, hvor diagnosen hos patienter med arvelig kræft har betydning, der rækker ind i familien. Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til de udvalgte patientgrupper vurderes at være fagligt indiceret, da patienterne har **konkret gavn af tilbuddet**. Såvel klinikere som patientorganisationer ønsker, at brugen af helgenomsekventering fortsætter, da det **rummer teknologiske fordele, der kan effektivisere diagnostiske processer** og er et **naturligt skridt i udviklingen** på området. Implementeringen har dog også været en **omfattende proces**, der har krævet betydelige omlægninger af regionale arbejdsgange i laboratoriet og klinikken. Erfaringerne beskrevet i denne rapport viser en **umiddelbar effekt** af helgenomsekventering, men samlet vurderes det, at den fulde effekt af implementeringen ikke er udmøntet endnu. **Effekten forventes at blive yderligere materialiseret over tid**, bl.a. grundet mulighed for reanalyse af data og i takt med den teknologiske og videnskæssige udvikling, herunder forebyggende og prædiktiv anvendelse.

Der pågår følgeforskning i lokal/regionalt regi, der bl.a. har til formål at belyse effekt af implementering af helgenomsekventering i konkrete patientgrupper. For eksempel har man på Aarhus Universitetshospital fået midler til et udviklingsprojekt omhandlende sammenligning af standardudredning og helgenomsekventering for patienter med hæmatologisk kræft. De foreløbige analyser og erfaringer viser, at opsætningen fungerer som håbet med mulighed for fuld svarafgivelse indenfor en **klinisk relevant svartid på ca. 8 dage**.

Projektet har på nuværende tidspunkt fundet **god overensstemmelse mellem helgenomsekventering og standardudredning** og gjort flere fund med afgørende betydning for kliniske beslutninger og revurdering af individuelle patienters prognose sammenlignet med standardudredning.

På tværs af patientgrupperne fremhæves, at det ensartede og systematiske tilbud i høj grad har bidraget til **lighed i sundhed**, og en fælles platform at samarbejde ud fra. Den nationale implementering har i væsentlig grad **styrket tværfagligt samarbejde nationalt** og har bidraget til **kompetenceopbygning** bredt ift. viden om og anvendelse af avanceret genomisk diagnostik, samt standardisering. Samlet viser de opnåede erfaringer, at den nationale implementering har **opnået væsentlige strategiske mål** om øget samarbejde og vidensdeling til gavn for patienterne.

Samlet set viser de nationale erfaringer, at der gennem den nationale strategi for personlig medicin samt bevilling fra Novo Nordisk Fonden er implementeret en **ny avanceret teknologi i sundhedsvæsenet**, i form af tilbud om helgenomsekventering **til fagligt funderede patientgrupper, som er konsolideret nationalt**. Endvidere er der opbygget en national infrastruktur til analyse og sikker deling af data. Erfaringerne viser endvidere, at det er muligt at realisere visionære strategier for udvikling af det danske sundhedsvæsen til gavn for patienterne, når der **samarbejdes nationalt, regionalt og på tværs af sundhedsfaglige kompetencer og specialer**.

De internationale perspektiver, belyst ved systematisk litteraturgennemgang for de fire patientgrupper, viser, at adgang til **omfattende genetisk diagnostik er centralt ift. at sikre præcis diagnostik og klassifikation** af genetisk drevne sygdomme som (arvelig) kræft. Resultaterne bidrager til at **guide behandlingsvalg og sikre individualiseret/måltrettet behandling og opfølgning hos en betydelig del af patienterne**, hvilket vil øge behandlingseffekt, reducere bivirkninger og ultimativt forbedre patienternes overlevelse. Ved arvelig kræft sikrer en præcis diagnose desuden, at fx (kun) relevante risikopersoner i familien tilbydes opfølgning. Den centrale betydning understreges af internationale kliniske anbefalinger på området. De **teknologiske fordele ved helgenomsekventering er afgørende for, at flere patienter kan få en præcis diagnose sammenholdt med standard genetisk udredning**. Samtidig rapporteres stigende diagnostisk udbytte over tid, der forventes at stige yderligere i takt med den videnskæssige og teknologiske udvikling samt udvikling af nye behandlingstilbud. En væsentlig pointe er desuden, at **effekt af helgenomsekventering beskrevet for de danske patienter/patientgrupper er i overensstemmelse med de internationale erfaringer**, ligesom tilbuddet til de fire danske patientgrupper er på linje med tilbuddet i sammenlignelige lande, hvilket indikerer, at **Danmark med tilbuddet følger udviklingen internationalt. Anvendelsen af helgenomsekventering forventes at udvides i takt med den teknologiske og videnskæssige udvikling og den vigtige overgang til mere personlig medicin**.

De internationale perspektiver/erfaringer understøtter, at der foreligger **veldokumenteret klinisk effekt af (omfattende) genetisk diagnostik** til patienter med sjældne arvelige sygdomme, hvilket bl.a. afspejles i internationale kliniske retningslinjer og sygdomsklassifikationer. **Anvendelse af helgenomsekventering er veldokumenteret i en række sygdomsområder**, der overlapper med de danske patientgrupper.

Afslutningsvist skal det bemærkes, at denne rapport belyser erfaringer med den nationale implementering af helgenomsekventering, mens sundhedsøkonomiske aspekter af det danske initiativ er belyst i andet regi og således ikke er en del af denne rapport. Der har i Danmark ikke været tradition for opgørelse af klinisk effekt eller sundhedsøkonomiske implikationer af genetisk diagnostik på nationalt plan, men **internationalt findes, som anført ovenfor, erfaringer med klinisk anvendelse af helgenomsekventering til sygdomsområder, der overlapper med de danske patientgrupper med kræft inklusiv arvelig betinget kræft**. Disse erfaringer belyser – ud over klinisk effekt – også fx tekniske og sundhedsøkonomiske perspektiver. For eksempel finder en række studier et højere diagnostisk udbytte/andel af varianter, hvortil der findes målrettet behandling (tilgængelige for målrettet behandling) ved omfattende genetisk udredning som helgenomsekventering, sammenlignet med standard genetisk udredning hos personer med kræft, ligesom udbyttet har været **stigende over tid**. Endvidere findes begyndende indikationer på, at anvendelse af **helgenomsekventering som førstevalg kan være omkostningseffektivt** sammenlignet med standardudredning. Idet klinisk effekt hos de danske patienter svarer til effekt beskrevet hos internationale patienter, kan tekniske og sundhedsøkonomiske erfaringer herfra, formodes tilsvarende at være relevante for Danmark, men konkret vurdering heraf vil kræve systematisk opgørelse af kliniske data.

Formål og grundlag for rapporten

Regeringen og Danske Regioner er enige om, at den danske strategi for personlig medicin i sundhedsvæsenet skal fokusere på de patientnære og kliniske behov. Et led i realiseringen af det mål er udvikling af personlig medicin gennem udbredelse af helgenomsekventering til en række patientgrupper med sjældne sygdomme og kræft mhp. at forstå sygdommene med afsæt i patienternes arvemasse og herigennem at kunne tilbyde bedre diagnostik og behandling. Som et led i strategien er Nationalt Genom Center (NGC) etableret mhp. at opbygge en sikker national infrastruktur til klinisk brug og forskning. For at kickstarte udviklingen er der via bevilling fra Novo Nordisk Fonden afsat midler til gennemførelse af op mod 60.000 helgenomsekventeringer i sundhedsvæsenet. Fra og med 2024 er der i finansloven afsat midler til en ny strategi for personlig medicin herunder til infrastrukturen for udviklingen af personlig medicin og til governancestruktur for NGC. Sidstnævnte skal sikre konsolidering, koordinering og fælles national retning for national implementering af helgenomsekventering.

Et styrende princip i udmøntningen af den nationale strategi for personlig medicin er lighed i sundhed. Alle patientgrupper, der tilbydes helgenomsekventering via NGCs infrastruktur, skal være konsolideret landsdækkende, så alle patienter får et ensartet tilbud, uanset hvor i landet de udredes. Herunder er det et styrende princip, at patienter hurtigt skal have adgang til de forbedringer, som helgenomsekventering giver mulighed for. Adgang til hurtig og bedre behandling nationalt kan muliggøres ved at facilitere national vidensdeling og udbredelse af de erfaringer og kompetencer, der ligger i de stærke kliniske og forskningsmæssige miljøer, der allerede har erfaringer med at realisere det kliniske potentiale i brugen af omfattende genetiske analyser inkl. helgenomsekventering i diagnosticering og patientbehandling. Derfor er det også et væsentligt succesparameter i udmøntningen af den nationale strategi for personlig medicin, at implementeringsfasen ud over det konkrete tilbud om helgenomsekventering også understøtter øget nationalt samarbejde og vidensdeling.

Denne rapport har til formål at skabe et overblik over de erfaringer, der er blevet gjort i forbindelse med den nationale implementering af helgenomsekventering for de fire patientgrupper, der omfatter patienter med kræft, herunder arvelig betinget kræft, som i dag får tilbudt helgenomsekventering som en del af deres behandling. Der er udarbejdet en tilsvarende samlet rapport for de 13 patientgrupper, der vedrører patienter med sjældne arvelige sygdomme.



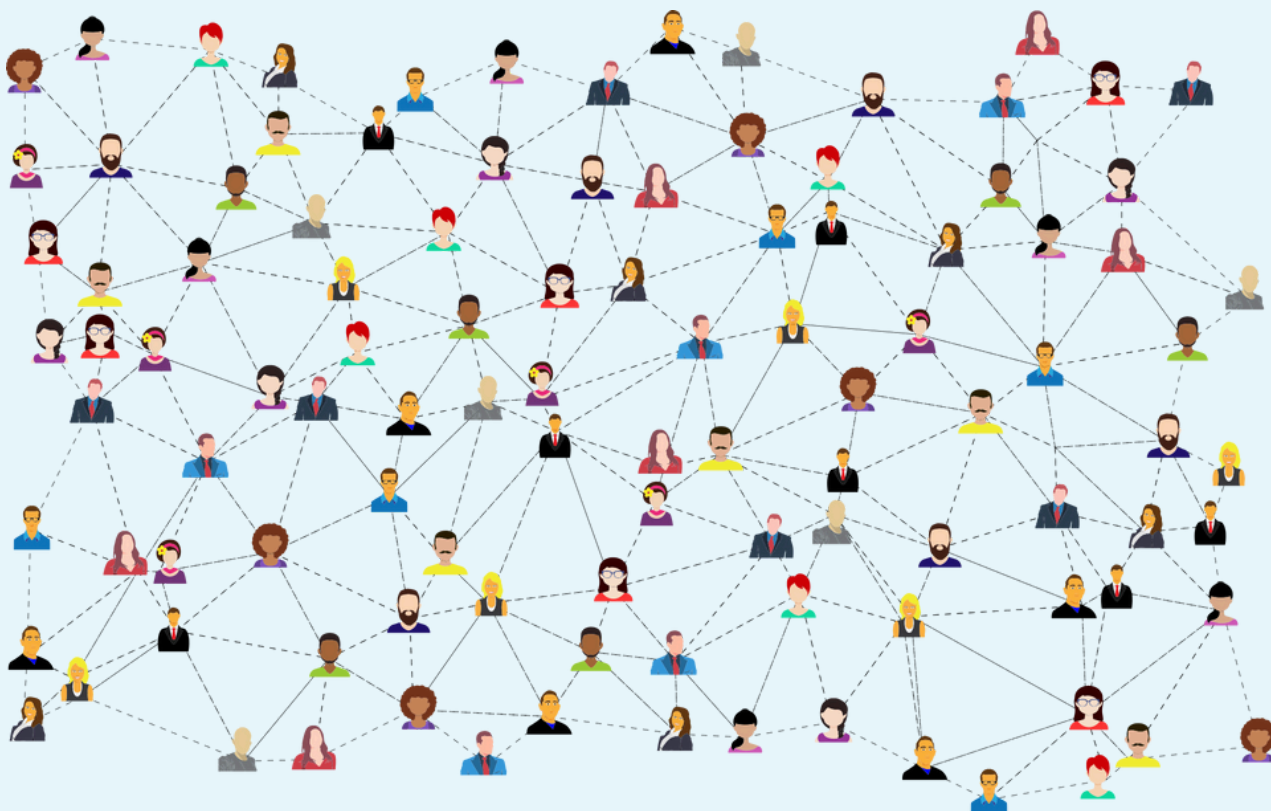
Patientgrupper

I alt 17 patientgrupper får i dag tilbud om helgenomsekventering, via den nationale infrastruktur, som led i deres behandling i det danske sundhedsvæsen. Patientgrupperne er indstillet af klinikere over hele landet eller af lægevidenskabelige selskaber og er udvalgt under en omfattende faglig proces med særlig fokus på faglighed og værdi for patienten og adgang til hurtig og bedre behandling nationalt, som er to af de styrende principper i strategien for personlig medicin.

Patientgrupperne kan overordnet inddeles i patienter med sjældne arvelige sygdomme (13 patientgrupper) og patienter med kræft (4 patientgrupper), om end der kan være overlap mellem de 17 patientgrupper. De 17 patientgrupper omfatter ca. 90 sygdomsområder, som har det tilfælles, at man mistænker en genetisk årsag. Genetisk diagnostik spiller derfor en væsentlig rolle ift. diagnostisk afklaring og dermed afklaring af behandlingsmuligheder ved disse sygdomsområder.

Denne rapport vil således følge op på effekten af implementering af helgenomsekventering for de nedenstående fire patientgrupper, der omfatter patienter med kræft, herunder arvelig betinget kræft:

1. **Hæmatologisk kræft**
2. **Kræft hos børn og unge**
3. **Kræft hos unge voksne samt arvelig kræft hos voksne**
4. **Udbredt og uhelbredelig kræft**



Nationale specialistnetværk: Realisering af klinisk potentiale for patienternes adgang til helgenomsekventering

For hver inkluderet patientgruppe er der nedsat et nationalt specialistnetværk bestående af:

- Klinikere med erfaring med omfattende genetisk udredning til patientgruppen, udpeget af regionerne og Lægevidenskabelige Selskaber
- Patientrepræsentant udpeget af Danske Patienter
- Repræsentant udpeget af regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

Danske Patienter og Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram har ikke udpeget repræsentanter til alle specialistnetværk.

Formålet for de nationale specialistnetværk har været at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patientgruppen realiseres bedst muligt. Herunder har specialistnetværkenes formål været at sikre, at patienterne på tværs af landet får lige adgang til helgenomsekventering gennem en koordineret og ensartet ibrugtagning og klinisk anvendelse af den nationale infrastruktur. I den forbindelse har der været afholdt >140 møder med deltagelse af >150 specialister og patientrepræsentanter omkring udarbejdelse af anbefalinger og statusrapporter for patientgrupperne.

Statusrapporter

Der er udarbejdet statusrapporter for alle de 17 patientgrupper, der omfatter både patienter med sjældne arvelige sygdomme og med kræft. Metodebeskrivelse kan findes på www.ngc.dk. Statusrapporterne beskriver erfaringerne med national implementering af helgenomsekventering for patientgruppen, og er godkendt af specialistnetværkene. Statusrapporterne følger en model, der sikrer ensartet vurdering af patientgrupperne og samtidig tillader sammenligning på tværs. Metodebeskrivelse kan findes på ngc.dk

De parametre, der indgår i statusrapporterne og i denne samlede rapport, er besluttet af styregruppen for implementering af personlig medicin, og indeholder følgende:

Status på implementering af helgenomsekventering

- Antal helgenomsekventeringer rekvireret per region/patientgruppe.
- Procestid (tid fra prøven modtages til data frigives til fortolkning).

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

- Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser.
- Semistruktureret interview med klinikere, og (for nogle patientgrupper) patientrepræsentanter for at belyse erfaringer ved national implementering af helgenomsekventering.
- Systematisk litteraturgennemgang for at belyse klinisk effekt ved anvendelse af omfattende genetisk diagnostik for patientgruppen.
- Sammenligning af anvendelsen af helgenomsekventering internationalt (England, Frankrig og Sverige).

Erfaringerne fra statusrapporterne for de 17 patientgrupper er yderligere suppleret med

- Interview med patientrepræsentanter for at belyse patientperspektivet på implementering af helgenomsekventering yderligere.
- Interview med medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering for at belyse, om/hvordan de styrende principper Faglighed og værdi for patienten og Adgang til hurtigere og bedre behandling er blevet opfyldt.

Denne rapport indeholder en sammenfatning af de samlede erfaringer fra statusrapporterne for de fire patientgrupper, der omfatter patienter med kræft inkl. arvelig betinget kræft, suppleret med perspektiver indhentet fra interview med patientrepræsentanter samt arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering.

Sundhedsøkonomisk analyse er ikke en del af denne rapport. Der er, i regi af styregruppen for implementering af personlig medicin, nedsat en arbejdsgruppe, der har beskæftiget sig med evaluering af drifts- og sundhedsøkonomi forbundet med tilbud om helgenomsekventering. Der indgår ikke opgørelse af kliniske patientdata til belysning af effekt i statusrapporterne eller i denne samlede rapport, da data for nuværende skal indsamles manuelt, og det blev på baggrund af en pilottest vurderet, at udbyttet ikke stod mål med indsatsen. Det er forventningen, at erfaringsopsamlingen i statusrapporterne og de samlede rapporter for patientgrupperne over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning.

National implementering af helgenomsekventering i de fire patientgrupper

I forbindelse med implementeringen ses helt overordnet en stor variation, hvad angår erfaringer med anvendelse af helgenomsekventering, både imellem de enkelte patientgrupper og indenfor/på tværs af regioner, hvilket afspejles i statusrapporterne for de enkelte patientgrupper. Nogle patientgrupper har været i gang længe og anvendt helgenomsekventering (til udvalgte indikationer) i dele af Danmark forud for opstart, hvor tilbuddet nu er implementeret nationalt. For andre patientgrupper har brugen af målrettet genetisk diagnostik været veletableret, mens anvendelse af omfattende genetisk diagnostik som helgenomsekventering er en ny teknologi, der på grund af det nationale initiativ, er godt på vej til at blive systematisk del af udredningen.

På trods af de forskellige udgangspunkter ses overlappende erfaringer fra den nationale implementering af helgenomsekventering i de fire patientgrupper. Fælles gælder, at tilbuddet, trods den omfattende implementeringsproces, er konsolideret nationalt til gavn for patienterne.

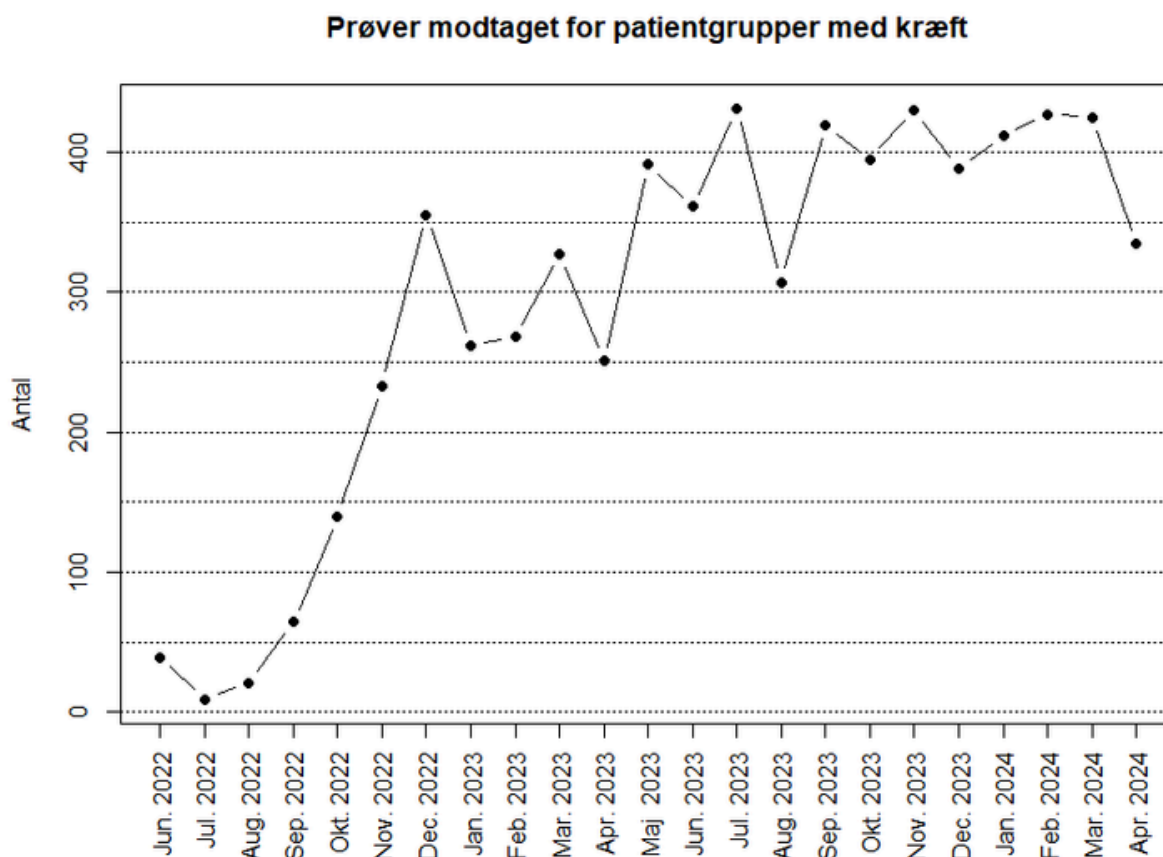
Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe

Status for implementering er belyst ved antal rekvirerede helgenomsekventeringer per patientgruppe. Hos patientgrupperne med kræft kan udredningen omfatte sekventering af blodprøve, tumor (og RNA prøve). Yderligere kan der hos nogle patienter være behov for familieprøve, med trio-analyse af barn + forældre. NGC har ikke mulighed for at adskille andelen af hhv. blod-, tumor- og RNA- samt familieprøver i det samlede antal prøver. Det samlede antal undersøgte patienter må dog formodes at være lavere end det opgjorte antal sekventerede prøver for patientgrupperne.

De nationale specialistnetværk for de fire patientgrupper, der omfatter patienter med kræft, herunder arvelig betinget kræft, har indmeldt et årligt behov på 12800 for nyhenviste patienter. Siden opstart af patientgrupperne i 2022 er der sekventeret 6693 prøver for de fire patientgrupper.

Nationalt Genom Center (NGC) meldte i april 2022 klar til at modtage prøver fra alle patientgrupper. De forskellige patientgrupper er løbende klarmeldt til regionen i perioden august 2022 til april 2024, hvorefter tilbuddet har været implementeret til alle patientgrupper på nationalt plan.

Efter en implementeringsperiode i 2022 ses, at antallet af prøver for de fire patientgrupper er relativt stabilt på ca. 400 prøver per måned svarende til ca. 4800 årligt (figur 1). Der kan dog observeres en let stigning i antallet over de sidste 6 måneder. Over de sidste 6 måneder (1/11 2023 -1/5 2024) er der samlet set sekventeret, hvad der svarer til 38% af det indmeldte antal prøver for nyhenviste patienter.



Figur 1 viser udviklingen i antallet af sekventerede prøver for de fire patientgrupper der omfatter patienter med kræft, herunder arvelig betinget kræft.

Tabel 1 viser hvor mange prøver, der er indsendt for hver af de fire patientgrupper samt procent indsendte prøver af indmeldt fra november 2023 til maj 2024. Der ses betydelig variation i procentdelen af indsendte prøver indenfor patientgrupperne, fra 9% til 75%.

Patientgruppe	Prøver total	Procent indsendte af nyhenviste patienter november 2023 til maj 2024
Børn og unge med kræft	1002	75%
Udbredt og uhelbredelig kræft	5089	44%
Hæmatologisk kræft	180	41%
Unge voksne med kræft samt arvelig kræft	422	9%
Total	6693	38%

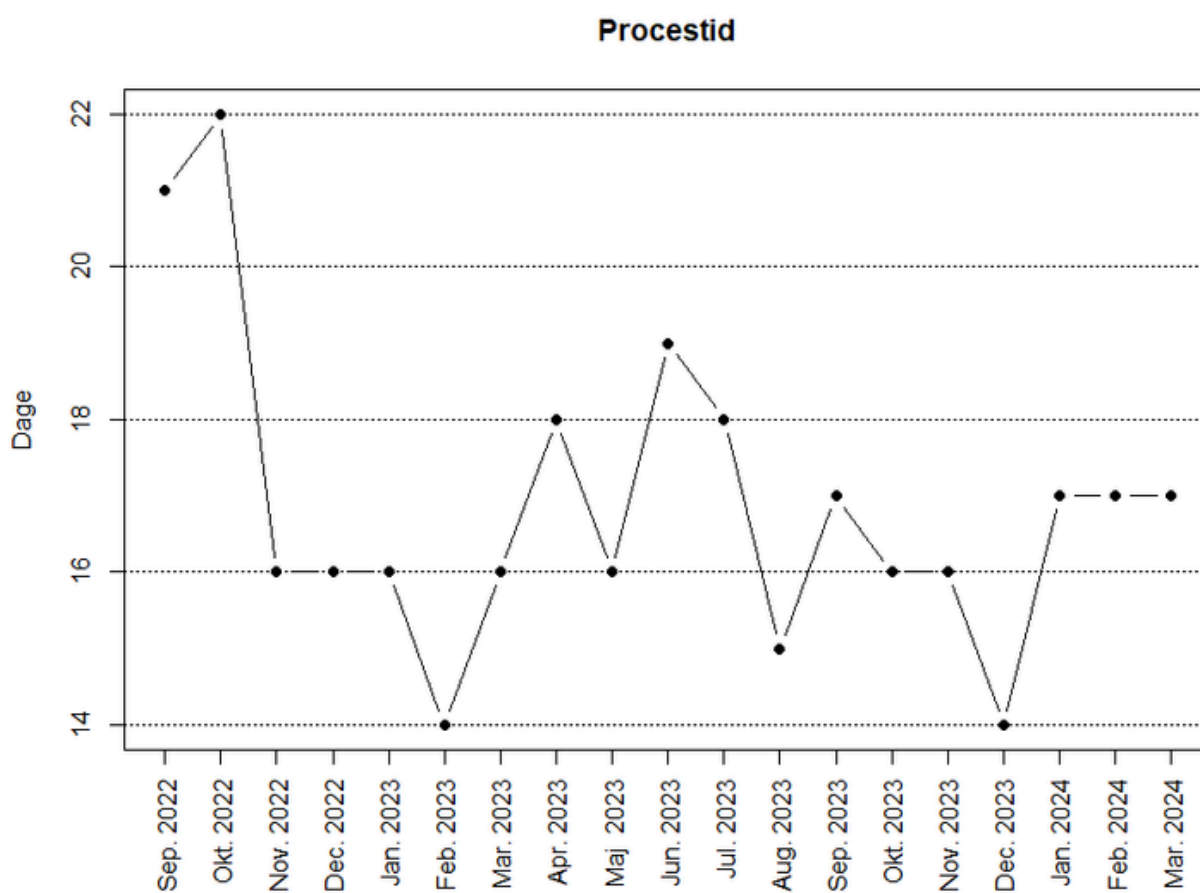
Tabel 1 Total indsendte antal prøver samt procentdelen af det forventede antal for nyhenviste patienter mellem 1/11 2023 og 1/5 2024.



Procestid

Procestiden (tid fra prøven modtages til data frigives til fortolkning) opgøres månedligt og kan findes på ngc.dk. Procestiden for marts 2024 var 17 dage. Procestiden var lidt længere under opstarten (fx 21 dage i september 2022), men har siden ligget stabilt på trods af stigende prøveantal, jf. figur 2. Grundet behovet for at analysere mange prøver parallelt på sekventeringsmaskinerne, kan **et øget prøveantal potentielt føre til en lavere procestid**.

Tilbud om helgenomsekventering til patientgrupperne er afgrænset ud fra procestiden, hvilket betyder at visse akutte indikationer analyseres udenom den nationale infrastruktur grundet behov for akut svar af hensyn til patienternes behandling. Disse analyser er dermed ikke omfattet af implementeringsdata i denne rapport, eller i statusrapporterne, selv om specialistnetværkene påpeger, at nogle af disse patienter kunne have gavn af tilbud om helgenomsekventering.



Figur 2 viser månedlig procestid for 90% af alle prøverne for de 17 patientgrupper i perioden september 2022 til marts 2024.

Specialistnetværkenes erfaringer med implementering af helgenomsekventering

Specialistnetværkene rapporterer, at implementering af systematisk tilbud om helgenomsekventering som led i diagnostik og behandling til fire patientgrupper har været **en omfattende opgave, og det har taget tid at justere de relevante arbejdsgange**, der både involverer organiseringen i laboratoriet og de kliniske arbejdsgange. Det har også taget tid at få udbredt viden om tilbuddet og processen for rekvirering i de kliniske miljøer, samt for nogle patientgrupper at få systematiseret og til dels ensrettet brugen af genetiske undersøgelser. Dette forklarer den gradvise implementering af tilbuddet om helgenomsekventering, der fremgår af figur 1, der for flere patientgrupper endnu ikke er fuldt implementeret. Samlet vurderer specialistnetværkene, at den fulde effekt af implementeringen ikke er udmøntet endnu, men at effekten forventes at blive materialiseret over tid.

På baggrund af specialistnetværkenes erfaringer forventes det ikke, at antallet når 100% af de indmeldte antal prøver for de fleste patientgrupper. Dette skyldes, at der er et **naturligt overlap imellem flere patientgrupper, hvorfor prøver kan sendes ind under flere indikationer**. Nogle specialistnetværk vurderer samtidigt, at færre patienter end ventet opfylder de beskrevne kriterier, mens andre vurderer, at den oprindelige afgrænsning måske var for snæver, den hastige udvikling på området taget i betragtning. Endelig rapporterer nogle specialistnetværk, at nogle patienter/familier **frabeder sig undersøgelsen, eller at undersøgelsen ikke kan gennemføres af andre grunde (fx pga. behov for (ny) biopsi)**. Herudover er der, grundet det store prøveantal, opstået en **mangel på ressourcer til fortolkning**. Hos nogle patientgrupper har det medført, at man i nogle tilfælde **starter med mindre omfattende genetiske analyser**, hvorved færre efterfølgende sendes til helgenomsekventering. Endelig vurderes det, at (mindre) forskelle i diagnostisk tilgang, samt forskelle i økonomiske afregningsmodeller kan have haft betydning for rekvireringsmønstre/antal prøver.

Specialistnetværkene rapporterer samtidig, at implementering af det nationale tilbud om helgenomsekventering til de fire patientgrupper **repræsenterer et markant og vigtigt teknologisk fremskridt, som bør fortsætte, da det har en væsentlig betydning for patienter og klinikere, som bør fortsætte og forventes at vokse i fremtiden**.

“implementering af det nationale tilbud
om helgenomsekventering
repræsenterer et markant og vigtigt
teknologisk fremskridt som bør
fortsætte”

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Nationale erfaringer belyst ved patientcases og klinikerinterviews viser, at:

- **Helgenomsekventering rummer teknologiske fordele med potentiale til hurtigere og mere præcis diagnostik**, hvilket forbedrer forløb og behandling af patienter med (arvelig betinget) kræft. Dette skaber klarhed for patienter og deres familier, og har potentiale til at forbedre livskvaliteten igennem individualiseret/målrettet behandling og opfølgning.
- De udvalgte patientgrupper er **fagligt indiceret, og anvendelsen er i tråd med anvendelsen internationalt**.
- Implementering af tilbud om helgenomsekventering nationalt i høj grad **har styrket samarbejdet nationalt og internationalt**, ligesom det forbedrer mulighed for forskning. Tilbuddet har bidraget til **øget vidensdeling og kompetenceudvikling**, samt bidraget til **lige adgang for patienterne nationalt**.
- Udfordringer ved implementeringen omfatter **mangel på fortolkere og logistiske udfordringer** vedr. rekvisition og samtykke.
- Desuden fremhæves behov for kobling og indsamling af data (fx i databaser), ligesom adgang til målrettede lægemidler nævnes, som begrænsende ift. effekten af præcisionsmedicin. Samlet fremhæves behov for vedvarende investeringer og engagement for at udmønte det fulde potentiale.

Internationale perspektiver belyst ved litteraturgennemgang og erfaringer fra sammenlignelige lande viser, at:

- Omfattende genetisk diagnostik som **helgenomsekventering spiller en central rolle i at sikre diagnostisk afklaring ved genetisk drevne sygdomme som kræft, inklusive arvelig betinget kræft**, og derved sikre individualiseret/målrettet behandling og opfølgning for patienter og evt. deres familier.
- **Diagnostisk udbytte er stigende over tid**, og forventes at øges yderligere i takt med den videnskæssige og teknologiske udvikling samt udvikling af nye behandlingstilbud.
- Tilbud om helgenomsekventering i **Danmark er i overensstemmelse med tilbud** i sammenlignelige lande, hvilket indikerer, at Danmark følger udviklingen i udlandet.

De fire perspektiver omfatter både de teknologiske fordele ved helgenomsekventering samt klinisk effekt af at få en diagnose. Erfaringerne viser sammenfattende, at omfattende genetisk diagnostik i form af helgenomsekventering spiller en central rolle hos patienter med kræft inklusive arvelig betinget kræft, ligesom **anvendelsen og udbyttet forventes at stige i fremtiden**. Endvidere er klinisk effekt af helgenomsekventering beskrevet for de danske patienter/patientgrupper i **overensstemmelse med klinisk effekt beskrevet i litteraturen og anvendelsen i sammenlignelige lande, hvilket understøtter, at internationale erfaringer kan bidrage til at belyse anvendelsen af helgenomsekventering hos danske patienter**.

Nationale erfaringer fra patientcases

Specialistnetværkene har i forbindelse med udarbejdelsen af statusrapport for patientgrupperne indsendt i alt 15 patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering ift. andre genetiske undersøgelser. Der har været fokus på betydningen for patienten og deres familie, samt potentielle afledte effekter af implementering af tilbud om helgenomsekventering, fx ensartet tilbud nationalt, øget fokus på patientgruppen, tværfagligt og/eller nationalt samarbejde eller lignende.

Nedenfor følger opsummering af vigtige erfaringer af de indsendte patientcases:

- Helgenomsekventering **bidrager til diagnostisk afklaring** og en forklaring på tilstanden, hvilket har stor betydning for patienterne, og medfører hos nogle en **afslutning på langvarige udredningsforløb**, der er belastende for patienterne/familierne, og som evt. kunne være undgået.
- Helgenomsekventering kan bidrage med **forbedret diagnostik** i form af ny viden, fx i tilfælde hvor standardudredning er uden fund, eller **hvor den genetiske defekt ikke ville kunne påvises ved andre metoder**.
- En præcis genetisk diagnose giver diagnostisk og prognostisk sikkerhed, som **styrker den kliniske beslutningstagen, for eksempel**:
 - En genetisk diagnose har behandlingsmæssig betydning, herunder individualiseret behandlingsstrategi ift. **(målrettet) behandling, evt. adgang til kliniske forsøg** eller planlægning af indgreb som fx knoglemarvstransplantation.
 - Helgenomsekventering af tumorvæv kan give **forbedret risikoklassifikation** samt information om forventet effekt af eller resistens mod (målrettet) behandling og **derved guide behandlingsvalg**. Desuden kan udvikling i kræften følges, så behandlingen kan tilpasses, hvilket giver patienterne flere gode leveår.
 - Planlægning af **langsigtet opfølgning**, fx kontrolprogram hos patienter med en medfødt arvelig (germline) prædisposition pga. øget livstidsrisiko for kræft.
- En germline prædisposition kan give forklaring på evt. **syndromale symptomer**, som rækker ud over kræftdiagnosen, og derved sikre **relevant opfølgning**. Et yderligere eksempel beskriver, hvordan et sekundært fund af en fremadskridende arvelig stofskiftesygdom giver mulighed for **tidligt at iværksætte relevant målrettet behandling heraf**.
- En germline prædisposition giver mulighed for **familieudredning**, herunder identifikation af risikoindivider mhp. tidlig opsporing og behandling, hvis de skulle udvikle kræft. Familieudredning fremhæves desuden i tilfælde med knoglemarvsdonation, hvor familiemedlemmer overvejes som donor.
- I nogle tilfælde kan en genetisk diagnose medføre, at **mistanke om arvelighed kan afkræftes**, ligesom et normalt resultat kan være forbundet med lettelse hos patienten/familien, fx hvis mistanke om en højrisiko-tilstand kan afkræftes.
- Nogle cases beskriver **øget samarbejde og vidensdeling** sfa. det nationale initiativ, fx i en case hvor det etablerede nationale samarbejde bidrog til **diagnostisk afklaring af kræftsygdom hos børn** og derved mulighed for relevant opfølgning samt familieudredning.

Nationale erfaringer fra klinikerinterviews

Der er i januar 2024 afholdt semistrukturerede interviews med alle fire specialistnetværk samt yderligere personer inviteret fra regionernes kontaktpersoner for personlig medicin. Formålet har været at indhente væsentlige erfaringer fra patientnært personale til en kvalitativ vurdering af den kliniske effekt af implementering af tilbud om helgenomsekventering. Der har desuden været fokus på eventuelle andre afledte effekter af implementering af tilbud om helgenomsekventering, fx i form af ensartet tilbud nationalt, øget fagligt fokus på patientgruppen, tværfagligt og/eller nationalt samarbejde.

Herunder følger de væsentligste positive erfaringer:

- På tværs af de fire patientgrupper fremhæver klinikerne, at anvendelsen af helgenomsekventering har **stor betydning for patientgruppen** i forhold til udredning og (målrettet) behandling af patienterne, herunder ift. at **fastlægge behandlingsstrategi og evt. åbne for nye behandlingstilbud**.
- Tilbuddet om helgenomsekventering som første analyse kan bidrage til at **forkorte udredningstiden**, fx ved at **erstatte tidligere diagnostisk odysse** med gentagne analyser i én samlet analyse, hvilket reducerer bekymringer hos patienter og deres familie pga. hurtigere afklaring.
- Helgenomsekventering kan give **viden om arvelighed** i form af en medfødt (germline) prædisposition, der har betydning for **målrettet behandlingstilbud**, og også giver mulighed for familieudredning og evt. reproduktive valg.
- Helgenomsekventering har **teknologiske fordele**, sammenlignet med fx genpaneler og exomsekventering, der giver vigtige data om fx strukturelle varianter og varianter udenfor de kodende områder (introns). Den bredere dækning ved helgenomsekventering kan være medvirkende til at **flere patienter får stillet en genetisk diagnose**. Man har dog på nuværende tidspunkt ikke opgørelser af kliniske data fra danske patienter, der kan benyttes til at vurdere evt. merværdi ved helgenomsekventering sammenlignet med tidligere genetisk udredning.
- Et perspektiv, der blev fremhævet på tværs er, at indsamling af data fra helgenomsekventering har et **stort fremtidigt potentiale**, fx muligheden for at undersøge data ud over de sygdomsgener, der er kendt på nuværende tidspunkt, eller ud over det, der blot er monogent (såkaldt **polygene risikoscorer**). I samme forbindelse blev også muligheden for at kunne **reanalysere patienternes data** på et senere tidspunkt i lyset af ny viden fremhævet som **et vigtigt aspekt ved opbevaringen af helgenomdata**.

- På tværs af de fire patientgrupper understreger klinikerne, at etableringen af det nationale set-up har haft stor betydning ift. **øget viden, samarbejde og standardisering**, fx ift. en national strategi for udredning. Det ensartede tilbud om helgenomsekventering, hvor de samme data analyseres på en ensartet måde, giver en **fælles platform der understøtter national vidensdeling** og letter samarbejdet på tværs af afdelinger og regioner, og bidrager til **lighed i sundhedsvæsenet**. Det tværfaglige samarbejde er blevet styrket i form af fx multidisciplinære teams (MDT) eller national tumor board. **Det øgede samarbejde bidrager samlet set til, at kvaliteten af svarene er blevet bedre, hvilket giver bedre diagnostik og behandling for patienterne.**
- Den nationale implementering og data fra helgenomsekventering, har styrket det **internationale samarbejde**, og spiller en vigtig rolle ift. Danmarks fremtidige **deltagelse i international forskning og behandlings-/kliniske forsøg.**
- Der er, på tværs af patientgrupperne, bred enighed om, at helgenomsekventering til **de udvalgte patientgrupper er fagligt indiceret**, og at Danmark følger med den teknologiske udvikling, hvilket understreges af at **tilbuddet er i tråd med tilbuddet internationalt**, i de lande vi normalt sammenligner os med i Europa. Foreneligt hermed understreger klinikerne, at en tilbagerulning af adgang til helgenomsekventering risikerer at forsinke udredning af patienterne samt begrænse adgangen til nye behandlinger. Ét specialistnetværk udtrykker det som at "skæres der for tilbud om helgenomsekventering til patienterne (og lign. analyser som exomsekventering), er det reelt set at lukke for hovedhanen til præcisionsmedicin i Danmark".
- Klinikerne anfører, at implementeringen kan ses som led i en udviklingsfase, både teknisk og behandlingsmæssigt, hvorfor **potentialet for helgenomsekventering ikke nødvendigvis realiseres øjeblikkeligt, men snarere over tid**. Der findes på nuværende tidspunkt ikke opgørelser, der kan benyttes til at belyse evt. merværdi af helgenomsekventering sammenlignet med hidtidig udredning, da man fortsat er ved at indsamle erfaringer og opføre data lokalt.
- En vigtig forudsætning for, at potentialet ved anvendelse af helgenomsekventering i klinisk praksis udnyttes til fulde er **systematisk dataopsamling, samt kobling mellem kliniske og genetiske data**, samt forbedret mulighed for forskning i data.

Med belysning af disse positive aspekter er det også vigtigt at adressere de u hensigtsmæssige aspekter, der er fremhævet i forbindelse med implementering af helgenomsekventering nationalt:

- Processen omkring implementering af tilbuddet har været **omstændelig og tidskrævende**, og visse dele har været **overraskende svært at få implementeret**, som fx en fælles somatisk pipeline. Endvidere beskrives ønske om at få indfriet **dele af ambitionen, som endnu ikke er indfriet, fx kvalitetsdatabaser og variantklassifikationsdatabaser**, ligesom systematisk dataindsamling, fx til belysning af effekt, blev fremhævet som vigtigt ift. at indfri det fulde potentiale af implementeringen. En væsentlig pointe er således, at **en national implementering af helgenomsekventering er en gradvis proces**, der har krævet (og fortsat kræver) **betydelige investeringer i organisering, uddannelse og infrastruktur til håndtering af data.**

- Fortolkning af omfattende genetisk udredning som helgenomsekventering er kompleks og har medført **øget arbejdsbyrde for fortolkere**, hvilket er noget der skal håndteres. Der er behov for **flere ressourcer til fortolkning**, herunder også til **uddannelse og kompetenceopbygning** i bred forstand. Der er desuden behov for at **styrke kommunikationen** om de muligheder og begrænsninger, der er forbundet med omfattende genetiske analyser, både imellem patient og kliniker, og i den brede befolkning.
- Nogle klinikere nævnte **barrierer** ift., at helgenomsekventering nogle steder er rekvireret mindre end forventet, herunder **økonomi fx udgifter til fortolkning**, ligesom **svartid** nævnes som en barriere indenfor nogle patientgrupper/indikationer, ift. at få svar på helgenomsekventering indenfor en klinisk relevant tidsramme.
- På tværs af patientgrupperne beskrives processen med indhentelse af **samtykke som ressourcetungt, hvor indsatsen ikke vurderes at stå mål med udbyttet**. Blandt andet nævnes samtykkets fokus på sekundære fund at være stort sammenlignet med klinikernes erfaringer med, hvor meget sekundære fund reelt betyder i dagligdagen. Der er behov for at **evaluere processen omkring samtykket**, hvor fx internationale erfaringer med fordel kan inddrages.
- Indenfor nogle patientgrupper blev **adgang til målrettede lægemidler fremhævet som begrænsende ift. effekten af præcisionsmedicin**. Barriererne beskrives dels som generel mangel på udvikling af lægemidler der er målrettet genetiske varianter, dels **manglende (reel) adgang til målrettede lægemidler, fx betinget af procedurer omkring godkendelse af lægemidler**.

Endelig har specialistnetværkene udtrykt ønske om yderligere tilbud til diagnostik og opfølgning.

- Udvidelse mhp. at øge det diagnostiske udbytte:
 - Mulighed for at undersøge data på det, der ikke blot er monogent (dvs. såkaldt polygene risikoscorer).
 - Optimeret somatisk pipeline nationalt.
 - Adgang til danske frekvens- og variantdatabaser.
 - Dansk clinical trials database.
 - Bedre kobling af flere datakilder (kliniske, genetiske samt forskningsdata).
 - Forbedret datadeling samt mulighed for at forske i data.
- Ønsker til yderligere opfølgning:
 - Systematisk dataindsamling til prospektive kliniske opgørelser, fx via kvalitetsdatabaser.
 - Evaluering af regionernes implementering af helgenomsekventering.



Konklusioner på nationale erfaringer

“Derfor er tålmodighed og et vedvarende engagement en vigtig forudsætning for en succesfuld implementering af helgenomsekventering på nationalt plan”

På tværs af de fire patientgrupper med kræft fremhæver klinikerne, at **helgenomsekventering spiller en afgørende rolle i diagnostik og behandling af patienterne**, herunder åbne for evt. **nye behandlingsmuligheder**, ligesom tilbuddet kan give vigtig viden om arvelighed. Helgenomsekventering som første analyse har potentiale til at **forkorte udredningstiden** ved at erstatte flere eksisterende analyser, hvor den teknologiske overlegenhed kan bidrage til **forbedret diagnostik** af patienterne. Dette ikke kun effektiviserer diagnostiske processer, men **reducerer også sundhedsomkostninger** i et langsigtet perspektiv.

Den nationale implementering har haft stor betydning ift. **øget viden, samarbejde og standardisering**, og bidraget til **lighed i sundhed samt bedre diagnostik og behandling af patienterne**. Udfordringer omfatter en **ressourcekrævende implementeringsproces og øget arbejdsbyrde** for fortolkere, hvilket understreger behov for uddannelse og kompetenceopbygning, ligesom **lang svartid** begrænser anvendelsen af helgenomsekventering i visse patientgrupper. Endelig er der behov for **evaluering af processen omkring samtykket**.

Samlet set er der enighed om, at tilbud om helgenomsekventering til de udvalgte patientgrupper er **fagligt indiceret, og at tilbuddet er i tråd med udlandet**. Effekten af implementeringen er dog ikke fuldt udmøntet endnu. For at realisere det fulde potentiale er der behov for **systematisk dataopsamling** fx i databaser samt bedre kobling af data. Desuden ses stort fremtidigt potentiale i muligheden for inklusion af ny viden samt prædiktiv anvendelse fx i form af såkaldt polygene risikoscorer. Derfor er **tålmodighed og et vedvarende engagement** en vigtig forudsætning for en succesfuld implementering af ny teknologi på nationalt plan.



Internationale perspektiver belyst ved systematiske litteraturgennemgange

Nationalt Genom Center (NGC) har i samarbejde med specialistnetværkene gennemført systematisk litteraturgennemgang for hver patientgruppe med det formål at indsamle international viden om klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen. Hver litteraturgennemgang bygger på referencer fra specialistnetværket samt søgning i PubMed-databasen efter nyeste videnskabelige litteratur. Metoden er inspireret af en anerkendt model til systematisk litteraturgennemgang (PRISMA) og tilpasset det aktuelle formål.

Litteraturgennemgang for de fire patientgrupper omfatter i alt 15 unikke publikationer, der belyser den nyeste internationale viden om klinisk effekt af helgenomsekventering til udredning ved kræft, herunder (mistanke om) arvelig kræft. Genetisk diagnostik ved kræft rummer overordnet set to forskellige diagnostiske tilgange, dels såkaldt somatisk analyse for erhvervede varianter i tumurvæv, med behandlingsmæssig betydning for patienten, dels såkaldt germline analyse af normalt væv for en underliggende arvelig prædisposition, med helbredsmæssige konsekvenser både for patienten og evt. pårørende. Litteraturgennemgangen har omfattet begge disse anvendelser hos patienter med kræft.

Helt overordnet vurderes den inkluderede litteratur at være repræsentativ for de fire patientgrupper med (arvelig disposition til) kræft, der tilbydes helgenomsekventering i regi af NGC, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering hos patienterne, jf. tabel 2.

Patientgruppe	Inkluderet litteratur repræsentativ for patientgruppen	Den inkluderede litteratur belyser klinisk effekt af (omfattende) genetisk diagnostik	Internationale kliniske retningslinjer/eks pertudtalelser vedr. (omfattende) genetisk diagnostik
Hæmatologisk kræft	Ja	Ja	Ja
Kræft hos børn og unge	Ja	Ja	Ja
Unge voksne med kræft og arvelig kræft hos voksne	Ja	Ja	Ikke belyst i /omfattet af de inkluderede artikler
Udbredt og uhelbredelig kræft	Ja	Ja	Ja

Tabel 2 viser sammenfatning af systematisk litteraturgennemgang for de fire patientgrupper.

Herunder opsummeres først de positive aspekter af omfattende genetisk diagnostik hos patienter med (arvelig disposition til) kræft, efterfulgt af typiske begrænsninger eller udfordringer på området, som beskrevet i litteraturen:

- Kræft beskrives at være **genetisk drevne sygdomme** karakteriseret ved betydelig genetisk kompleksitet og heterogenitet. De fire patientgrupper omfatter mange forskellige former for kræft, herunder (ofte sjældne) arvelig betingede kræftformer, der tilsammen er forbundet med betydelig sygelighed og dødelighed, både ifm. den primære kræftdiagnose og ved evt. efterfølgende (kræft)sygdom.
- På den baggrund fremhæver litteraturen **genetisk diagnostik som centralt for korrekt diagnostik og risikostratificering, med behandlingsmæssig betydning**. Foreneligt hermed indgår genetisk diagnostik i WHO-klassifikationer fx for hjernetumorer og hæmatologisk kræft, ligesom der findes anbefalinger fra internationale lægevidenskabelige selskaber og ekspertgrupper vedr. omfattende genetisk diagnostik inkl. helgenomsekventering^{10,11}.
- En væsentlig klinisk effekt af genetisk diagnostik hos patienter med kræft er **diagnostisk afklaring**. Analyse for somatiske varianter kan bidrage til **diagnose, klassificering, risikostratificering og prognostisering**, samt **guide behandlingsvalg** hos patienten, fx ved at forudsige respons på (eller resistens overfor) kemoterapi eller målrettet behandling. **Tværfaglig specialiseret samarbejde**, fx i form af molekylær tumor board (MTB), ser ud til at forbedre resultaterne for kræftpatienter. For eksempel fandt et systematisk review klinisk effekt af en MTB-anbefalet målrettet behandling hos 42-100%, og i ét af studierne havde patienterne **signifikant bedre overlevelse end patienter** i kontrolgruppen, der modtog standardbehandling³. I et stort studie af patienter med fremskreden kræft fandt helgenomsekventering off-label indikationer for registrerede målrettede lægemidler hos 8%. Et følgestudie om alternativ brug af godkendte lægemidler (såkaldt drug repurposing) **inkluderede 50% af patienterne baseret på helgenomsekventering**, hvilket hver tredje patient havde klinisk gavn af¹.

- Fund af en germline prædisposition beskrives som afgørende for **diagnose, risikovurdering og prognose hos patienter og pårørende** pga. øget livstidsrisiko for kræft og risiko for kræft i yngre alder. Påvisning af en germline prædisposition har **behandlingsmæssig betydning** på kort og lang sigt, fx adgang til målrettet behandling eller planlægning af indgreb ved den primære kræftdiagnose. Desuden kan den **langsigtede overvågning målrettes den specifikke tilstand** mhp. tidlig detektion/intervention ved evt. ny kræft, eller ved symptomer fra andre organsystemer som kan ses ved nogle arvelige kræftsyndromer. For eksempel: Påvisning af en genetisk prædisposition havde **klinisk effekt hos 92% ifa. individualiseret behandling og opfølgning hos 128 danske børn med hjernekræft** og bidrog til afklaring af evt. syndromiske manifestationer, der rækker ud over kræftdiagnosen¹².
- Fund af en germline prædisposition **rækker ud over patienten**, da den giver mulighed for reproduktive valg og **familieudredning**, herunder **identifikation af risikopersoner** med behov for opfølgning pga. kræftisiko samt **genetisk frikendelse** af personer, der således ikke behøver kontrol/opfølgning. Familieudredning fremhæves bl.a. ved arvelig hæmatologisk kræft, hvor brug af knoglemarvsdonor indenfor familien overvejes.
- I litteraturen beskrives **diagnostisk udbytte** varierende, afhængigt af om der er tale om somatisk eller germline analyse. For eksempel: I tre store studier af patienter med kræft fandt man **generelt en høj forekomst (typisk 20-100%) af targeterbare somatiske varianter** potentielt tilgængelige for målrettet behandling¹⁻³. I to studier af børn med kræft fandtes en germline prædisposition hos 5-10%^{12,13}, mens forekomsten af en germline prædisposition var få % til 10% hos voksne med kræft i æggestokke, bryst, tarm, livmoder eller bugspytkirtel, eller hæmatologisk kræft^{2,11}. Diagnostisk udbytte varierede afhængigt af den konkrete population og metode, hvilket vanskeliggør sammenligning på tværs af patientgrupperne. Overordnet beskrives dog **tendens til højere diagnostisk udbytte ved omfattende genomisk udredning med fx helgenomsekventering** end ved målrettet sekventering, ligesom diagnostisk udbytte beskrives at være **stigende over tid**, formentlig relateret til identifikation af nye targets og nye behandlingstilbud.
- På tværs af patientgrupperne beskriver litteraturen, at det komplekse genetiske landskab ved kræft kan give **diagnostiske udfordringer**, hvorfor der er behov for specialiseret multidisciplinært samarbejde. Kendskab til sekventeringsmetoder er afgørende, da tekniske begrænsninger (fx ved genpaneler eller exomsekventering) kan medføre, at genetiske diagnoser overses. Helgenomsekventering tilbyder omfattende genomisk analyse, men er dyrere og kræver kompleks dataanalyse. Andre begrænsninger omfatter heterogene studiepopulationer og -design, inkonsistent rapportering af resultater, samt få randomiserede kontrollerede kliniske forsøg, hvilket gør det **vanskeligt at sammenligne klinisk effekt fx af målrettet behandling**. Generelt nævnes derfor **behov for yderligere undersøgelser af klinisk effekt af genomisk diagnostik indenfor kræftområdet**, med standardiseret rapportering af resultater, hvilket kræver ressourcer.
- Afslutningsvist bemærkes, at klinisk effekt af helgenomsekventering beskrevet i **den internationale litteratur overlapper med klinisk effekt for de danske patienter/patientgrupper**, hvilket understøtter at erfaringer fra litteraturen kan bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering hos danske patienter.

Internationale erfaringer med brug af helgenomsekventering i sammenlignelige lande

Nationalt Genom Center (NGC) har sammenfattet brugen af helgenomsekventering for patientgrupperne i England, Frankrig og Sverige med henblik på at belyse overlap i anvendelsen af helgenomsekventering for de udvalgte indikationer under de enkelte patientgrupper (tabel 3). England, Frankrig og Sverige er udvalgt, da de har tilbud om helgenomsekventering i et offentligt regi, og mange ligheder i brugen af helgenomsekventering mellem de tre lande og Danmark. Landene har sammenlignelige procedurer for hvordan de enkelte lande inkluderer nye sygdomsindikationer eller patientgrupper til helgenomsekventering (tabel 4).

Patientgruppe	Sammenligning af indikationer internationalt
Hæmatologisk kræft	Stort overlap
Kræft hos børn og unge	Stort set fuldt overlap
Unge voksne med kræft samt arvelig kræft hos voksne	Stort set fuldt overlap
Udbredt og uhelbredelig kræft	Stort set fuldt overlap

Tabel 3: Sammenligning mellem brugen af helgenomsekventering internationalt og i regi af NGC.

Land	Inklusion af patientgrupper
Danmark	Indstillingsrunder med bearbejdelse hos 'arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering' under NGC, og godkendelse hos 'styregruppen for implementering af personlig medicin'.
England	England har et 'National Genomic Test Directory' for både sjældne sygdomme og kræft, der beskriver alle genetiske analyser, der tilbydes i det offentlige sundhedsvæsen. Ønsker om udvidelse/ændring af dette, bearbejdes af Genomics Clinical Reference Group og 'test evaluation working groups' under Genomics England og NHS England efter en <u>struktureret, evidensbaseret proces</u> .
Frankrig	Indstillinger bearbejdes hos det franske initiativ (Plan France Médecine Génomique) og de franske sundhedsmyndigheder (Haute Autorité de Santé).
Sverige	Udarbejdelse af kliniske retningslinjer

Tabel 4: Sammenligning mellem procedurer for inklusion af nye sygdomsindikationer eller patientgrupper til helgenomsekventering.

Sammenfatning af internationale erfaringer med brug af helgenomsekventering i sammenlignelige lande for de fire patientgrupper med kræft viser, at:

- der overordnet set **stort set er fuldt overlap imellem de danske indikationer**, og de indikationer der tilbydes helgenomsekventering i sammenlignelige lande som England, Frankrig og Sverige, jf. tabel 3.
- det store internationale overlap formodentlig skyldes relativt **ens kliniske kriterier** for, hvornår en patient bør have tilbudt helgenomsekventering som en del af sin udredning/behandling.

Sammenfatning af interview med patientrepræsentanter

NGC har den 20. marts 2024 holdt et semistruktureret fokusgruppeinterview med deltagelse af 9 patientrepræsentanter fra hhv. de nationale specialistnetværk, advisory board for patient, borgere og etik samt foreninger under Danske Patienter, herunder: Foreningen for ataksi/HSP, Wilson Patientforening, Sjældne diagnoser, Kræftens Bekæmpelse, Foreningen for cancerramte børn, Muskelsvindsfonden og Rehabiliteringscenter for muskelsvind, Patientforeningen Osler/HHT, Epilepsi og Nyreforeningen. Formålet var at belyse patientperspektivet på implementering af helgenomsekventering yderligere. Herunder følger sammenfatning af de vigtigste pointer fra interviewet. Den fulde sammenskrivning af interview med patientrepræsentanter er godkendt af deltagerne og kan rekvireres hos NGC.

Interviewet med patientrepræsentanterne gav et indgående og nuanceret indblik i deres erfaringer, bekymringer og håb i forhold til helgenomsekventering, herunder:

- Flere deltagere delte personlige historier om, **hvordan helgenomsekventering havde været afgørende for at stille korrekte diagnoser og tilbyde målrettet behandling**, hvilket havde væsentlige positive konsekvenser for deres livskvalitet og prognose.
- Det blev fremført at tilbuddet om **helgenomsekventering forventeligt kan føre til at diagnoser kan stilles tidligere**. Der var enighed om at dette er meget vigtigt, da en tidlig diagnose kan medføre tidlig indsats og forebyggelse så sygdommen udvikler sig mindst muligt.
- Der blev udtrykt bekymring for, at **hvis tilbuddet om helgenomsekventering falder bort så må patienter (igen) vente længere tid på en diagnose**, eller ikke kunne få en diagnose og derved potentielt ikke få den rigtige behandling.

- Samtidig blev der adresseret udfordringer, især i forhold til kommunikation og forståelse blandt patienter, især i akutte situationer efter en ny diagnose. Mange patientrepræsentanter understregede vigtigheden af, at **information fra sundhedspersonalet tilpasses patienternes individuelle behov og deres aktuelle livssituation**. Som eksempel blev beskrevet den intense følelsesmæssige belastning hos forældre til akut syge børn, herunder fx kræftramte børn, der ofte er i en choktilstand, hvor det kan være svært at absorbere og forstå den givne information fx om helgenomsekventering. Dette understregede behovet for en individuelt tilpasset tilgang fra sundhedspersonalet.
- Desuden blev der rejst bekymring om **ressourcebehovet i sundhedsvæsenet**, både i form af tilstrækkelig tid til opfølgning efter diagnosen og i adgang til den rette medicin. Et andet vigtigt aspekt var håndteringen af de potentielle psykologiske og økonomiske konsekvenser heraf for patienterne.
- Trods udfordringerne var der enighed om, at **helgenomsekventering har potentiale til at revolutionere patientbehandlingen**. Deltagerne opfordrede til fortsat fokus på **systematisk inddragelse af patienterne i beslutningsprocesser**, herunder fokus på den enkelte patients behov og ønsker og en koordineret tilgang på nationalt plan for at sikre optimal udnyttelse af helgenomsekventering.
- Derudover var der også refleksioner over, hvordan man bedre kunne håndtere dialogen mellem patient og sundhedspersonale om sekundære fund, herunder skabe mere effektive systemer, der kan sikre **en individuelt tilpasset opfølgning og kommunikation mellem sundhedspersonale og den enkelte patient**. Flere deltagere understregede vigtigheden af at skabe et trygt og informationsrigt miljø for patienterne, hvor de følte sig støttede og velinformede gennem hele forløbet.
- Det blev også fremført, at **når der findes behandling, så bør denne kunne tilbydes**. Der afvises jævnligt behandlingsmuligheder i medicinrådet grundet omkostninger.

Sammenfatning af interview med medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

NGC har den 29. april 2024 afholdt et semistruktureret interview med deltagelse af syv medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Formålet var at få arbejdsgruppens overordnede perspektiv på erfaringerne beskrevet i statusrapporter for de 17 patientgrupper. Under interviewet blev der fremhævet supplerende punkter til de beskrevne nationale erfaringer. Sammenfatning af interviewet er godkendt af deltagerne og findes på NGC's hjemmeside.

- Arbejdsgruppen pegede på **lovgivningsmæssige begrænsninger på området**, der hindrer anvendelse af erfaringer fra én patient til den næste. Dette vanskeliggør læring, herunder optimering af diagnostik og behandling pba. tilbuddet.
- Arbejdsgruppen understregede **behov for at måle og opgøre effekt af tilbuddet**, hvis man skal kunne udtale sig konkret om effekt af tilbuddet for patienterne.
- Arbejdsgruppen vurderede, at helgenomsekventering på nogle områder **har erstattet flere tidligere mindre omfattende genetiske analyser**, hvilket potentielt har forkortet den diagnostiske proces. Det blev fremhævet, at der er behov for, at man ved implementering af nye metoder evaluerer effekten i forhold til de eksisterende metoder, så evt. **unødvendige analyser kan suspenderes**.
- Arbejdsgruppen drøftede potentielle **besparelser ved anvendelse af helgenomsekventering**, der vurderes at være relevant på tværs af patientgrupperne, herunder **forenkling af arbejdsgange i laboratoriet og/eller klinikken**, samt **afslutning af ofte langvarige diagnostiske odysseer**. Hertil kommer mulig **fremtidig anvendelse fx indenfor farmakogenetik og forebyggelse, kan sikre rettidig målrettet behandling** - med stor betydning for både patienter og sundhedsvæsenet.
- Driftsøkonomiske overvejelser omfattede **bekymringer for overgang til lokalt/regionalt budgetansvar**. Én af bekymringerne var, at hvis den fælles nationale finansiering stopper, vil det være **slut med lighed for patienterne nationalt**, da der så kun ville være adgang til helgenomsekventering for nogle patienter samt fx ifm. (udenlandske) forskningsprojekter. Nogle vurderede **helgenomsekventering som en økonomisk samfundsmæssig gevinst, der bringer ellers `usynlige` patienter med sjældne sygdomme længere frem i køen**.
- Arbejdsgruppen vurderede, at der **ikke er et realistisk alternativ til helgenomsekventering**, da teknologien anvendes internationalt og giver store fordele. **En ophævelse af det nationale tilbud vil skabe ulige adgangsmuligheder og begrænse forskning**.
- Arbejdsgruppen forventer **stigende brug af omfattende genetiske analyser**, også til nye indikationer som fx farmakogenetik, og prædiktion/polygene risikoscorer. **Teknologien bliver hele tiden billigere**, ligesom der udvikles bedre redskaber til fortolkning og automatisering. Desuden kan man **øge udbyttet ved at reanalysere data jævnlige**, efterhånden som der kommer ny viden.

Referenceliste

1. Rosenquist R, Cuppen E, Buettner R, et al. Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology. *Semin Cancer Biol.* 2022;84. doi:10.1016/j.semcancer.2021.06.018
2. Sosinsky A, Ambrose J, Cross W, et al. Insights for precision oncology from the integration of genomic and clinical data of 13,880 tumors from the 100,000 Genomes Cancer Programme. *Nat Med.* 2024;30(1):279-289. doi:10.1038/S41591-023-02682-0
3. Larson KL, Huang B, Weiss HL, et al. Clinical Outcomes of Molecular Tumor Boards: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol.* 2021;(5). doi:10.1200/po.20.00495
4. Casolino R, Paiella S, Azzolina D, et al. Homologous Recombination Deficiency in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Prevalence Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(23). doi:10.1200/JCO.20.03238
5. Samsom KG, Schipper LJ, Roepman P, et al. Feasibility of whole-genome sequencing-based tumor diagnostics in routine pathology practice. *Journal of Pathology.* 2022;258(2). doi:10.1002/path.5988
6. Shukla N, Levine MF, Gundem G, et al. Feasibility of whole genome and transcriptome profiling in pediatric and young adult cancers. *Nat Commun.* 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-022-30233-7
7. Trotman J, Armstrong R, Firth H, et al. The NHS England 100,000 Genomes Project: feasibility and utility of centralised genome sequencing for children with cancer. *Br J Cancer.* 2022;127(1). doi:10.1038/s41416-022-01788-5
8. Rezayee F, Eisfeldt J, Skaftason A, et al. Feasibility to use whole-genome sequencing as a sole diagnostic method to detect genomic aberrations in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol.* 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1217712
9. Simons MJHG, Retèl VP, Ramaekers BLT, et al. Early Cost Effectiveness of Whole-Genome Sequencing as a Clinical Diagnostic Test for Patients with Inoperable Stage IIIB,C/IV Non-squamous Non-small-Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics.* 2021;39(12). doi:10.1007/s40273-021-01073-y
10. Goodman AL, Velázquez Vega JE, Glenn C, Olson JJ. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of neuropathology in the management of progressive glioblastoma in adults. *J Neurooncol.* 2022;158(2). doi:10.1007/s11060-022-04005-8
11. Gurnari C, Robin M, Godley LA, et al. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e994-e1005. doi:10.1016/S2352-3026(23)00265-X
12. Stoltze UK, Foss-Skiftesvik J, van Overeem Hansen T, et al. Genetic predisposition and evolutionary traces of pediatric cancer risk: a prospective 5-year population-based genome sequencing study of children with CNS tumors. *Neuro Oncol.* 2023;25(4):761-773. doi:10.1093/neuonc/noac187
13. Chen C, Qin N, Wang M, et al. Cancer germline predisposing variants and late mortality from subsequent malignant neoplasms among long-term childhood cancer survivors: a report from the St Jude Lifetime Cohort and the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1147-1156. doi:10.1016/S1470-2045(23)00403-5



Danish National Genome Center
Ørestads Boulevard 5, Bygning 208
2300 KBH S

Email: kontakt@ngc.dk

Phone: +45 2497 1765

CVR-no: 39851490

Grant NNF18SA0035348
and NNF19SA0035486

www.ngc.dk