



Beslutningsoplæg: Implementering af patientgruppen *børn og unge med kræft* på Nationalt Genom Centers infrastruktur (B)

Indstilling

Det indstilles, at patientgruppen *børn og unge med kræft* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur under forudsætning af, at styregruppen godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen, baseret på de indstillinger der ligger til grund for patientgruppen, herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag, s. 8)
- b) at Nationalt Genom Center i første omgang igangsætter helgenomsekventering med de analyser der på nuværende tidspunkt er tilgængelige: Germline analyse på DNA fra blod samt Copy Number Variation analyser (CNV).
- c) at Nationalt Genom Center færdigudvikler den somatiske pipeline med henblik på også at kunne tilbyde analyser på væv, som er et behov for denne og andre patientgrupper. Der er en forventning om at dette kan tilbydes medio 2022.
- d) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er op til ca. 940 per år fordelt på ca. 240 patienter, da der skal udføres flere helgenomsekventeringer for at diagnosticere den enkelte patient. Det forventes, at sekventeringerne vil fordele sig på ca. 640 germline analyser og ca. 300 somatiske analyser.

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

Det indstilles, at styregruppen tager til efterretning:

- at implementering af patientgruppen sker på baggrund af anbefalinger fra *specialistnetværk for børn og unge med kræft* (godkendt af specialistnetværket d. 16. juni 2021), kommentering af disse i *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* (d. 13. sept. 2021) samt Nationalt Genom Centers samlede vurdering.
- at der efter godkendelse i styregruppen følger et arbejde med tilpasning og kvalificering af de laboratorie- og analysemæssige behov samt udvikling af infrastrukturen ift. klinisk praksis. Dette vil bl.a. ske i samarbejde med de tekniske arbejdsgrupper, ligesom der i regionerne må forventes at være interne forberedelser.
- at specialistnetværket har leveret kortlægning af regionernes nuværende nationale set-up for udredning og behandling som bidrag til regionernes planlægning (af visitering) for området.

Problemstilling

Nævrende sagsfremstilling udgør sammen med vedlagte bilag *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til børn og unge med kræft* det samlede beslutningsgrundlag vedrørende implementering af patientgruppen *børn og*

unge med kræft på Nationalt Genom Centers (NGC) infrastruktur. Bilaget indeholder anbefalingerne for patientgruppen samt tilhørende bilag til dette arbejde.

Det *nationale specialistnetværk børn og unge med kræft* består af otte sundhedsfaglige eksperter, en repræsentant fra Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram og en repræsentant fra Danske patienter. De har haft til opgave at beskrive patientgruppen børn og unge med kræft samt at kortlægge regionernes organisering i forhold til udredning og behandling af patientgruppen, jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (bilag s. 21)

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har efterfølgende kommenteret på specialistnetværkets anbefalinger.

NGC har vurderet anbefalingerne, herunder i hvilket omfang NGC's infrastruktur er moden set i sammenhæng med de laboratorie- og analyse-mæssige behov, som specialistnetværket har beskrevet for patientgruppen. Særligt for patientgruppen børn og unge med kræft, er der flere laboratorie- og analyse-mæssige behov, som endnu ikke tilbydes på NGC's infrastruktur.

Efter styregruppens godkendelse følger et arbejde med tilpasning og/eller udvikling af NGC's infrastruktur, samt kvalificering af de laboratorie- og analyse-mæssige behov i *Arbejdsgruppen for Tools and Workflow* og *Arbejdsgruppen for Fortolkning* (de tekniske arbejdsgrupper), der rådgiver NGC om de konkrete patientgrupper, når de er beskrevet i specialistnetværkene. Desuden må det forventes, at regionerne har interne forberedelser.

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

Baggrund

Novo Nordisk Fonden har bevilliget midler til 60.000 helgenomsekventeringer med henblik på nationalt at udvikle området for personlig medicin frem til 2024. De 60.000 sekventeringer skal fordeles på udvalgte patientgrupper fra indstillingsrunde 1 og efterfølgende indstillingsrunde 2 og eventuelt 3.

Alle indstillinger blev fagligt vurderet af *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*, kvalificeret i *Forsknings- og Infrastrukturudvalget* og tværfagligt vurderet i Lægevidenskabelige Selskaber og endeligt godkendt af styregruppen, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)* (bilag s. 24).

Rammen for specialistnetværkenes arbejde er de udvalgte indstillinger (sygdomstilstande) med de beskrevne patientgrupper samt det forventede antal helgenomsekventeringer (bilag s. 25-31).

Løsning

Anbefalinger fra specialistnetværk for børn og unge med kræft

De nationale specialistnetværk har til opgave overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt.

Specialistnetværk for børn og unge med kræft har afsluttet følgende opgaver (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*):

1. Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering, herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, antal helgenomsekventeringer samt forventet merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag, s. 8).
2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling som bidrag til regionernes planlægning for området (bilag, s. 16f).

Bilaget *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til børn og unge med kræft* indeholder samtlige bilag relateret til dette arbejde, specialistnetværkets fulde beskrivelse samt et resumé.

Nedenfor følger en kort sammenfatning af specialistnetværkets anbefalinger.

Indstillinger for patientgruppen

Specialistnetværket for børn og unge med kræft tager udgangspunkt i følgende to indstillinger fra indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020):

1. *Børn (0-17.9 år) med kræft, herunder alle CNS-tumorer, samt myelodysplasi (MDS)* (bilag s. 25ff).
2. *Børn og unge med kræft (fokus på recidiv, progression og resistens)* (bilag s. 28ff).

De to indstillinger omhandler samme patientgruppe. De indbefatter både indstilling om brug af germline-analyser med henblik på diagnostik af cancer prædispositions-syndromer samt indstilling om somatiske analyser med henblik på antineoplastisk behandling.

Indikationer

På baggrund af indstillingerne har specialistnetværket defineret, at patienter med følgende fire indikationer/sygdomsområder skal tilbydes helgenomsekventering:

1. Alle børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom.
2. Alle patienter med nydiagnosticeret behandlingsresistent, progredieret eller recidiveret kræft, når kræftdiagnosen er stillet i barnealderen (0-17 år), og resistens/progression/recidiv opstår, mens patienten er <18 år og/eller opstår inden for 5 år fra diagnosetidspunktet, dvs. også hvis dette er efter det fyldte 18. år.
3. Unge i alderen 18-20 år, der behandles på en børneonkologisk afdeling, fordi de har en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne.

4. Alle patienter med nydiagnosticeret anden (eller senere) kræftsygdom, der er diagnosticeret inden for 5 år fra den første kræftsygdom blev diagnosticeret i barnealderen (0-17 år).

Ovenstående omfatter også børn fra Færøerne og Grønland, der er henvist til Danmark til udredning og behandling for kræft.

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

- Der forventes at være ca. 240 patienter om året, herunder 200 nyhenviste samt 40 patienter med recidiv.
- Det forventes, at der skal udføres ca. 940 helgenomsekventeringer per år, da der skal udføres flere helgenomsekventeringer for at diagnosticere den enkelte patient. Herunder trioundersøgelser (dvs. forældre skal også undersøges), og nogle patienter skal have undersøgt tumorvæv, der skal sekventeres dybere (dvs. flere analyser per patient). Specialistnetværket har estimeret, at sekventeringerne vil fordele sig på ca. 640 germline-analyser samt ca. 300 somatiske analyser.

Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket har vurderet, at der er følgende laboratorie- og analyse-mæssige behov for at kunne tilbyde helgenomsekventering til patientgruppen:

Germline (medfødt):

(alle patienter)

- Analyse af DNA fra Blod
- CNV-analyse
- Analyse af andre strukturelle varianter
- Trio-analyse

Somatisk (nyopstået):

(kun patienter, der oplever progression på standardbehandling og/eller recidiv)

- Analyse af DNA fra tumorvæv
- Somatisk pipeline
- Øget dybde af sekventeringen
- RNA sekventering

Nuværende udredning med helgenomsekventering:

På nuværende tidspunkt er det meget få patienter (<10%), der udredes rutinemæssigt med helgenomsekventering, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer. De, der udredes rutinemæssigt, er børn med progredierende eller recidiverende sygdom, der undersøges for somatiske varianter med sigte på valg af anti-neoplastisk behandling. Der benyttes exomsekventering, helgenomsekventering samt RNA sekventering.

I forskningsmæssig sammenhæng tilbydes alle børn med kræft deltagelse i projektet STAGING. Her analyseres der for germline-varianter, og det vurderes, at ca. 80 % af patienter og familier er interesserede i at deltage i forskningsprojektet.

Diagnostisk værdi ved overgang til helgenomsekventering

Alle patienter har forud for helgenomsekventering fået stillet en klinisk diagnose, hos flertallet bekræftet histopatologisk. Specialistnetværket forventer, at helgenomsekventering yderligere vil bidrage til, at:

- Ca. 20 % med cancer dispositionssyndrom (germline-analyse af DNA på blod) vil få en mere præcis diagnose.
- Ca. 50 % af patienter med behandlingssvigt vil kunne tilbydes targeteret behandling.

Herudover forventes det, at patienter med kræftdisposition vil kunne tilbydes kræftovervågning (fx ved regelmæssige skanninger) og mulig tilpasning af behandlingen.

Merværdi for patientgruppen:

Specialistnetværket fremhæver følgende muligheder for merværdi for patientgruppen:

- Hurtigere diagnostik af foreliggende cancerdispositionssyndrom.
- Hurtigere diagnostik af mutationer, der forklarer behandlingssvigt.
- Bedre prognose ved targeteret behandling af behandlingssvigt.
- Ændret behandling når der foreligger behandlingsmulighed rettet mod et molekylært target.
- I udvalgte tilfælde kan der være indikation for ændret primær behandling (fx transplantation, reduceret bestråling, reduceret brug af alkylende cytostatika, øget brug af targeteret behandling).
- Kræftovervågning for at fange ny kræft tidligt hos patienter med kræftdispositionssyndrom, hvorved overlevelsen forbedres.
- Den øvrige familie, i første omgang forældre, kan tilbydes udredning og genetisk rådgivning, hvis barnet har en kræftdispositionssyndrom.

Kortlægning af nuværende nationale set-up

De fem regionale repræsentanter i *specialistnetværk for børn og unge med kræft* har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering.

- Region Nordjylland, bilag s. 16
- Region Midtjylland, bilag s. 16
- Region Syddanmark, bilag s. 17
- Region Sjælland, bilag s. 17
- Region Hovedstaden, bilag s. 17

Kommentering af anbefalinger i arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har i forbindelse med indstillingsrunde 1 udvalgt de to indstillinger, der ligger til grund for patientgruppen. Efter arbejdet i specialistnetværket er det arbejdsgruppens opgave at kommentere på anbefalingerne. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fo-

kus på de styrende principper *faglighed og værdi for patienten* samt *adgang til hurtig og bedre behandling nationalt*.

Arbejdsgruppens kommentarer

Overordnet set har *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* tilsluttet sig specialistnetværkets anbefalinger og vurderer, at der i høj grad er sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af højt diagnostisk udbytte og merværdi i forhold til nuværende diagnostik.

Arbejdsgruppen har italesat, om antallet af triundersøgelser bidrager til klinisk gavn for patienten med hensyn til målrettet behandling. Se under *NGC's vurdering*.

Arbejdsgruppen har i deres kommentering desuden haft fokus på habilitetsspørgsmålet i relation til forskningsprojektet STAGING, hvor flere af medlemmerne er engageret. NGC er i proces med at håndtere dette.

Arbejdsgruppens kommentering kan ses i sin fulde længde (bilag s. 18-20).

Nationalt Genom Centers vurdering

NGC har vurderet anbefalingerne fra *specialistnetværk for børn og unge med kræft*, herunder NGC's modenhed i infrastruktur samt det estimerede antal helgenomsekventeringer.

Det er NGC's vurdering, at anbefalingerne beskriver patientgruppen og de ønsker, der er til laboratorie- og analysemæssige behov med udgangspunkt i de to indstillinger, der ligger til grund for patientgruppen.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket har identificeret, at patientgruppen har særlige laboratorie- og analysemæssige behov (bilag s. 14f). Der følger et arbejde med at få disse vurderet og/eller kvalificeret bl.a. ved rådgivning fra de tekniske arbejdsgrupper.

NGC har på nuværende tidspunkt mulighed for at tilbyde helgenomsekventering med følgende analyser:

- Germline-analyser på DNA fra blod.
- CNV-analyser (Copy number variation analysis).

For patientgruppen har specialistnetværket vurderet, at det vil kunne blive op til 640 germline-analyser per år, da der er behov for triundersøgelser.

NGC kan på nuværende tidspunkt ikke tilbyde analyser på andet væv end blod, somatisk pipeline samt RNA-sekventering. NGC arbejder på udviklingen af somatisk pipeline og det forventes, at der medio 2022 vil kunne tilbydes somatiske analyser. NGC vil benytte en dansk udviklet pipeline som benyttes til diagnosticering på Molekylærmedicinsk afdeling, Aarhus Universitetshospital og på afdeling for Genomisk medicin, Rigshospitalet. RNA-sekventering er fortsat under vurdering.

For patientgruppen drejer det sig om yderligere ca. 300 helgenomsekventeringer.

Det er NGC's vurdering, at de analyser, som NGC endnu ikke tilbyder, også vil blive efterspurgt i andre patientgrupper. Desuden vil en udvikling af de nævnte laborato-

rie- og analyse-mæssige behov følge udviklingen inden for personlig medicin internationalt.

Antal helgenomsekventeringer

NGC har vurderet patientgruppens estimerede antal helgenomsekventeringer. I forhold til udgangspunktet i indstillingerne var den estimerede ramme på 270 patienter. Det skal bemærkes, at NGC ikke efterspurgte antallet af helgenomsekventeringer i indstillingsrunde 1, men kun antallet af patienter.

Specialistnetværkets faglige kvalificering har ført til et estimat for antallet af helgenomsekventeringer, i alt 940 årligt for 240 patienter. Dette indbefatter, at nogle patienter skal have lavet trio-analyser (familieundersøgelse) og andre patienter skal have lavet flere helgenomsekventeringer for at identificere eventuelle genetiske variationer.

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har i deres kommentering stillet spørgsmålstejn ved, om antallet af trioundersøgelser bidrager til klinisk gavn for patienten med hensyn til målrettet behandling. Det er NGC's vurdering, at specialistnetværkets rådgivning vedrørende det ønskede antal sekventeringer er realistisk, og at patientgruppen holder sig inden for rammen af indstillingerne. Samtidig er det NGC's vurdering, at såvel analysebehov som type af og antal af helgenomanalyser, herunder sekventeringsdybden, skal behandles i de tekniske arbejdsgrupper med henblik på yderligere kvalificering. De tekniske arbejdsgrupper skal afdække behov for justering af NGC's infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (bl.a. rekvisition, sekventering og fortolkning af data).

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

Implementering

Ud fra indstillinger og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et veludviklet nationalt samarbejde mellem alle fire børneonkologiske afdelinger og klinisk genetiske afdelinger.

Videre proces

Arbejdet med ibrugtagning af helgenomsekventering på NGC's infrastruktur indeholder flere dele. Til første del hører de *nationale specialistnetværks* beskrivelse af patientgrupperne med efterfølgende kommentering i *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*. Med denne sag er specialistnetværkets første del afsluttet.

Efter styregruppens godkendelse af implementering af patientgruppen følger et arbejde med justering og udvikling af pipeline samt rådgivning om laboratorie- og analyse-mæssige behov i både *arbejdsgruppen for tools & workflow* samt *arbejdsgruppen for fortolkning*.

Når NGC er klar til at gennemføre helgenomsekventeringer på en patientgruppe vil dette blive meldt ud til regionerne.

I forhold til patientgruppen *børn og unge med kræft* påbegyndes planlægning af implementering af de analyser, NGC kan tilbyde på nuværende tidspunkt og den somatisk pipeline etableres.

Bilag

- Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til børn og unge med kræft