

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *unge voksne med kræft samt arvelig kræft*

Bilag til beslutningsoplæg til *styregruppen for
implementering af personlig medicin*

Indledning	3
Specialistnetværkets medlemmer	4
Resumé af anbefalinger	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne</i>	8
Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen <i>unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne</i>	21
Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling	23
Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	24
Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	27
Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper	28
Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)	31
Indstillinger der ligger til grund for patientgruppen	32

Indledning

Dette notat samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i nationalt specialistnetværk for *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne* med undtagelse af referater fra møder i specialistnetværket (referater kan findes [her](#)).

Notatet er et bilag til beslutningsoplægget til *styregruppen for implementering af personlig medicin*, mhp. godkendelse af endelig implementering af patientgruppen på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Specialistnetværket vedrørende *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 27). Specialistnetværket bidrager med rådgivning om den pågældende patientgruppe for Nationalt Genom Center, og rådgivningen indgår i den videre sagsbehandling om implementering af patientgruppen. Specialistnetværkets opgave har været:

1. At afgrænse patientgruppen klinisk samt komme med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer (WGS).
2. At kortlægge nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Specialistnetværkene har desuden en tredje igangværende opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt.

De indstillinger, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne* findes i deres fulde længde fra side 31.

Proces for kommentering af anbefalinger og forelæggelse for styregruppen

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har kommenteret anbefalingerne og *arbejdsgruppen for fortolkning* har kommenteret de laboratorie- og analyse-mæssige behov. Deres kommentering findes på side 24 og 26.

Nationalt Genom Center har vurderet anbefalingerne i forhold til modenheden af Nationalt Genom Centers infrastruktur for patientgruppen samt arbejdsgruppernes kommenteringer. NGC's samlede vurdering kan læses i beslutningsoplægget til styregruppen, når dette er offentliggjort.

Styregruppen vil til enhver tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, når der er opnået erfaringer med helgenomsekventering.

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Britt Elmedal Laursen (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Charlotte Kvist Laurrup (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Onkologi	Karen Julie Gehl
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Karina Rønlund
Region Hovedstaden	Onkologi	Bent Ejlertsen
Region Nordjylland	Klinisk genetik	Lone Sunde
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk akademiker	Mads Thomassen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Charlotte Kvist Laurrup
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Karin Wadt
Regioners Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram	Udvalg for Genetik, Danish Breast Cancer Cooperative Group	Karin Wadt
Danske Patienter	Kræftens Bekæmpelse	Bo Rix

Specialistnetværkets møderække: 26. maj, 1. juni, 24. august, 30. september, 26. oktober, 22. november 2021 og 24. februar 2022 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forlægges anbefalinger for implementering til skriftlig godkendelse.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8-20. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Resumé af anbefalinger for patientgruppen <i>unge voksne med kræft samt arvelig kræft</i> med forslag til klinisk anvendelse og antal helgenomsekventeringer	
Indikationer	<p>Patientgruppen <i>unge voksne med kræft samt arvelig kræft hos voksne</i> indeholder følgende 3 indikationer:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Invasiv cancer2. Hæmatologisk malign lidelse3. Behandlingskrævende CNS-tumorer <p>Kræftsygdomme skal være stillet ved patologisk undersøgelse som led i almindelig diagnostisk udredning (med få undtagelser).</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<ul style="list-style-type: none">• Alle kræftpatienter mellem 18 og 30 år tilbydes helgenomsekventering mhp. at stille en præ-dispositionsdiagnose.• Patienter der mistænkes for arvelig kræftdisposition, og som opfylder kriterierne beskrevet i afgrænsningsskemaet for arvelig kræft hos voksne, tilbydes helgenomsekventering såfremt de efter udredning iht. gældende guidelines fra Dansk Selskab for Medicinsk Genetiksguidelines fortsat er uafklarede. <p>Det bemærkes, at der grundet alderskriteriet kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgrupperne: <i>Børn og unge med kræft</i> og indikationen <i>arvelig kræft hos voksne</i> i denne patientgruppe. Derudover kan der være overlap til patientgruppen <i>hæmatologisk cancer</i>.</p>
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 1910 per år. Det er derudover estimeret, at 150 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes ca. 3660 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, somatiske analyser, trioanalyser, samt et antal tidligere henviste patienter.</p>

Der er i den oprindelige indstilling ansøgt om 2000 helgenomsekventeringer. Forskellen på tidligere og nuværende estimat skyldes, at det oprindelige tal ikke var opgjort i antal helgenomsekventeringer á dybde 30x.

Diagnostisk udbytte

Nuværende diagnostik

Hos unge voksne med kræft (18-30 år) er det i dag kun udvalgte kræftsygdomme som mamma- og kolorektalcancer, der tilbydes genetisk udredning systematisk mhp. at stille en prædispositionsdiagnose, og denne gruppe udgør kun en mindre del af den samlede gruppe af unge kræftpatienter (For CRC PMID 29146522). Her påvises en germline variant ved ca. 10-15 % af patienterne. For den resterende gruppe unge voksne med andre kræftsygdomme end mamma- og kolorektalcancer er forekomsten ukendt.

For patienter med mistanke om arvelig kræftdisposition er det diagnostiske udbytte meget forskelligt. Det afhænger af tumor-type, alder, familieanamnese mv. Men det skønnes samlet set at være ca. 20 %. Det diagnostiske udbytte er baseret på et skøn i oversættelse til danske forhold, både i forhold til alder og gener, der er indeholdt i aktuelt anvendte paneler.

Ved overgang til helgenomsekventering

For den samlede patientgruppe unge voksne med kræft og arvelig kræft hos voksne er forbedringen af det diagnostiske udbytte primært drevet af, at der bliver et systematisk tilbud om genetiske undersøgelser. Derudover vil en bredere molekylær-genetisk screening af den enkelte kræftpatient forventeligt øge det diagnostiske udbytte.

For unge voksne med kræft (18-30 år) forventes det, at 5-10 % af den samlede screenede patientgruppe vil få en prædispositionsdiagnose i forhold til nuværende strategi, da tilbuddet vil gælde alle unge på tværs af kræftsygdomme (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige, at det absolutte antal, der får en diagnose vil øges grundet det mere systematiske tilbud om genetiske undersøgelser, men procentuelt forventes der ikke en øgning.

For voksne patienter med kræft OG hvor der er en mistanke om arvelig kræftdisposition men uafklaret genetisk ætiologi efter vanlig genetisk udredning, forventes det samlet set, at 25-30 % vil få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige de 20 % som diagnosticeres med nuværende genpaneler samt de yderligere 5-10 %, som forventes diagnosticeret med helgenomsekventering. Via en bedre dækning af genomet vil det give bedre mulighed for afklaring af betydningen af varianter af ukendt betydning. Dette forudsætter dog, at helgenomsekventering er af samme kvalitet som nuværende udbudte genpaneler (se skema for tekniske krav).

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Med indførelse af helgenomsekventering forventes alle patienter at opnå en klinisk effekt. Samlet set vil der for de patienter, hvor der findes genetisk disposition, kunne tilbydes:

- mere målrettet behandling af den aktuelle kræftsygdom (5-10%)
- forebyggelse i forhold til ny sygdom (100 %)
- håndtering af eventuel risiko hos slægtninge (100 %)
- hvor det er relevant - mulighed for reproduktive valg, herunder præimplantations-test(PGT-M) (ukendt andel).

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Ikke nødvendige for igangsættelse:

- Andre strukturelle varianter
- Analyser på andet væv end blod
- Somatisk pipeline
- Mosaik analyse
- Polygenic risk scores
- Analyse af telomerlængde

De unge voksne patienter mellem 18 og 30 år har ikke tidligere fået lavet panelundersøgelser. Det vides ikke om en 30x helgenomsekventering på germline giver dårligt variantkald i dårligt dækkede områder. Der kan derfor være behov for analyse med øget dækning (40-50x) for disse patienter.

Anbefalinger fra specialistnetværket for unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne

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.

Specialistnetværket har afsluttet og godkendt deres samlede afgrænsning af patientgruppen på deres møde d. 24.02.2022.

Den fulde beskrivelse består af:

1. Unge voksne med kræft (18-30 år)
2. Arvelig kræft hos voksne

1. Indikation for unge voksne med kræft (18-30 år)

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

Kræft hos patient mellem 18 og 30 år:

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

Bemærk, at der grundet alderskriteriet kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgrupperne: *Børn og unge med kræft* samt indikationen *arvelig kræft* i denne patientgruppe. Derudover kan der være overlap til patientgruppen *hæmatologisk cancer*.

Patientmæssigt vil der være et overlap til patientgruppen med *uhelbredelig kræft*, men indikationen for WGS i de to grupper er forskellige. I uhelbredelig kræft er det med sigte på antineoplastisk behandling, mens det i den aktuelle gruppe er udredning af arvelig disposition.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja.

Skal der være familiær disposition? Nej.

Er der er særlige alderskriterier?	Ja, patienten skal være 18-30 år.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Nej, ikke ud over diagnose i 18 til 30-års alderen.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Kræftdiagnosen skal være stillet ved patologisk undersøgelse som led i vanlig diagnostisk udredning (med få særlige undtagelser, som fx ikke-biopterbare CNS tumorer). Som led i udredning af den arvelige komponent vil helgenomsekventering være første valg mhp. at stille en præ-dispositionsdiagnose. Der er således ikke krav om udredning med genpaneler.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Hvis kriterierne for WGS er opfyldt, er der ingen grund til faglig drøftelse før rekvirering. Man skal dog være opmærksom på, at svaret ofte kræver konference på MDT/konferering iht. regionale instrukser.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, patienten bør informeres grundigt af behandlende læge eller klinisk genetiker om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende (f.eks. risiko for udvikling af anden associeret sygdom, muligheder for surveillance af raske familiedlemmer, betydningen af VUS og tilfældighedsfund).
Andet?	Etableret MDT samarbejde som organiseret i de enkelte regionerne, inkluderende Klinisk Genetik til understøttelse af variantfortolkning, håndtering af sekundære fund og håndtering af evt. familieudredning.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. Cirka 550 patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. Formentlig, men det afhænger af, hvad der findes ved systematisk WGS af nydiagnosticerede kræftpatienter i alderen 18-30 år, og kan være patienter, som fortsat går til klinisk kontrol eller bliver henvist til genetisk rådgivning. Anslået 50 patienter om året.

Samlet ønsket antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient? Som standard.

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)
Ved malign hæmatologisk sygdom som ikke er i remission foretages analysen på fibroblastkultur.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)
Enkelte gener f.eks. TP53, APC, POLE

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1 per patient.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Ca. 650 per år.

Dækker over såvel de 550 nydiagnosticerede og enkelte tilfælde af behov for trioanalyser og 50 tidligere diagnosticerede.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

Den kliniske kræftdiagnose vil allerede være stillet ved patologisk undersøgelse som led i vanlig diagnostisk udredning (med få særlige undtagelser, som fx ikke biopterbare CNS tumorer).

Som led i undersøgelse for arvelig cancerdisposition tilbydes i dag undersøgelse med targeterede genpaneler til en mindre andel af unge voksne med cancer, herunder patienter med tidlig mamma- eller kolorektalcancer. Mamma- og kolorektalcancer udgør kun en mindre andel af den samlede gruppe af unge kræftpatienter (For CRC PMID 29146522). Hos disse patienter påvises der en germline variant hos ca. 10-15 %.

Et tilsvarende udbytte, som beskrevet for mamma- og kolorektalcancer, ville forventes for resten af patientgruppen, men dette er behæftet med usikkerhed.

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

Forbedringen af det diagnostiske udbytte for unge voksne med kræft ved overgang til WGS er primært drevet af, at tilbuddet vil gælde alle unge på tværs af kræftsygdomme. Derudover vil en bredere molekylær-genetisk screening af den enkelte kræftpatient forventeligt øge det diagnostiske udbytte.

Samlet set forventes det, at ca. 10 % af patienterne i den samlede gruppe vil få en mere specifik genetisk prædispositionsdiagnose. Det vil sige, at det absolutte antal, der får en diagnose vil øges grundet det mere systematiske tilbud om genetiske undersøgelser, men procentuelt forventes der ikke en øgning.

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

Alle patienter, der får stillet en prædispositionsdiagnose, forventes at få en klinisk effekt. Se svaret i næste felt.

5-10 % ekstra af den samlede screenede patientgruppe forventes at få en prædispositionsdiagnose i forhold til nuværende strategi (baseret på national og international praksis jf. referencer).

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

Numerisk set vil flere unge voksne med kræft få tilbudt genetisk undersøgelse. Indholdsmæssigt er den kliniske effekt og den procentuelle andel af diagnosticerede patienter den samme som med nuværende diagnostik. Samlet set vil der for de patienter, hvor der findes genetisk disposition, kunne tilbydes:

F.eks. ved at:

- give hurtigere diagnose
 - forbedre prognose
 - ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
 - tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
 - ændre valg af behandling
- mere målrettet behandling af den aktuelle kræftsygdom (5-10%)
 - forebyggelse i forhold til ny kræftsygdom (100 %)
 - tilbud om familieudredning af de nære slægtninge (100 %)
 - mulighed for reproduktive valg, herunder præimplantations-test (PGT-M) (100 %).

Hvordan kan der følges op på diagnostik og merværdi. Findes der f.eks. nationale databaser?

1. Opdel i tumortyper, og så antal, som får udført WGS.
2. Turn-Around-Time (TAT).
3. Opdelt i tumortyper, evt. CNS-tumorer, hæmatologisk cancer, og bryst, thyroidea, colon, testis, og andre, angive % af fund og arten af fund, ex. Klasse 1-5, dominant/recessiv, penetrans.
4. Opfølgning på familierne hvor der er patogene varianter, mhp. antal præsymptomatisk gen-test, PGT-M.
5. Patientoplevelse.

Ad 1: Samkøring med cancerregisteret, men også registrering af tumortype på rekvisitionen.

Ad 2: Vigtigt med specifik indikation så TAT kan måles. TAT skal måles til formidling til patienten.

Ad 3: Registrering af fortolkningsafdeling, eller afdeling, som formidler fund til patienten.

Ad 4. Registreres på den genetiske afdeling.

Ad 5. Evt. antropologstudie.

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.

Nej, der tilbydes ikke helgenomsekventering til patientgruppen i Danmark.

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.

Det benyttes som led i studier, som beskrevet nedenfor, men så vidt vides ikke som generelt tilbud fraset, som det foregår hos Genomics England.

Undersøgelser af pædiatriske patienter har vist, at der findes en underliggende monogen cancer-prædisposition hos knap 10 % af patienterne (PMID 26580448, 29489754, 27479119), indstilling 24. Lignende resultat er fundet ved undersøgelse blandt pædiatriske cancerpatienter i Danmark (PMID 33332384).

Det er fortsat sparsomt med undersøgelser af voksne unge med kræft, men det forventes, at et lignende diagnostisk udbytte kan findes blandt disse. Dette bygger på eksisterende viden om unge med mamma- og kolorektalcancer samt de første resultater fra forskningsprojekter fra blandt andet England og USA. Se referencer nedenfor. Ligeledes er der en lignende kategori hos Genomics England.

https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/16_Supplement/1122

Og Genomics England: Young onset tumour syndromes (30781)

<https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/information-for-gmc-staff/rare-disease-documents/rare-disease-eligibility-criteria/>

<https://ascopost.com/news/june-2020/young-adults-with-cancer-may-benefit-from-germline-genetic-testing/>

2. Indikation for arvelig kræft hos voksne

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

Voksen patient diagnosticeret med:

1. Invasiv cancer
2. Hæmatologisk malign lidelse
3. Behandlingskrævende CNS-tumorer DZ800-DZ809

Samt mistanke om arvelig kræft/familiær disposition grundet opfyldelse af et af nedenstående kriterier.

Bemærk, at der grundet den maligne diagnose kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgrupperne: *Børn og unge med kræft* og indikationen *unge voksne (18-30 år) med kræft* i denne patientgruppe. Derudover kan der være overlap til patientgruppen hæmatologisk cancer.

Patientmæssigt vil der være et overlap til patientgruppen med *uhelbredelig kræft*, men indikationen for WGS i de to grupper er forskellige. I uhelbredelig kræft er det med sigte på antineoplastisk behandling, mens det i den aktuelle gruppe er udredning af arvelig disposition.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja, og efter relevant genetisk udredning i henhold til DSMG-guidelines. Dvs. patienter, der efter udredning med mindre genpaneler fortsat er uafklarede, tilbydes helgenomsekventering.

Beskriv hvilke patienter med familiær disposition, særlige alderskriterier eller særlige kliniske symptomer, der skal tilbydes helgenomsekventering.

Følgende patienter skal ud fra flg. kriterier tilbydes WGS:

Familiær disposition:

1. Personer i familier med ophobning af kolorektalcancer, svarende til Amsterdam i positive familier (anslået 200 individer).
2. Personer i familier med ophobede tilfælde af bryst- og ovariecancer uden fund af en BRCA-variant (max. 60 individer om året).

3. Personer i familier med 3 tilfælde af mamma-cancer, hos indbyrdes 1. gradsslægtninge og hvor to af tilfældene er under 50-årsalderen (anslået 300 individer).
4. Personer i familier med mindst en patient med kræft i barnealderen, og barnet har en 1. gradsslægtning med kræft før 50-årsalderen (anslået 100 individer).
5. Familier med 3 indbyrdes 1. gradsslægtninge med samme type cancer, hvor der ikke er stærkt kendt miljømæssig ætiologi. For sjældne cancerer (<100 nydiagnosticerede tilfælde per år i Danmark): To 1. gradsslægtninge med samme sjældne type af kræft (50 individer).

I alle tilfælde undersøges fortrinsvis det familiemedlem, der var yngste diagnosticerede, eller som på anden måde er mest påfaldende ift. arvelig disposition.

Alderskriterier:

6. Person med to primære cancerer <50 år (ikke non-melanom hudkræft) (300 individer).
7. Person med tre primære cancerer <60 års alderen, hvor den første er diagnosticeret før 50-års alderen (ikke non-melanom hudkræft) (300 individer).

Andre særlige kliniske kriterier:

8. Person (eller familie) som opfylder kliniske kriterier for et kendt cancersyndrom (50 individer), eks. Li Fraumeni, PTEN Hamatoma Tumor syndrom mv.
9. Person med kræft og VUS i gen af potentiel betydning for HRD (f.eks. BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C og RAD51D) udføres WGS på tumorvæv mhp. undersøgelse af BRCA-ness (200 individer) (PMID: 31570822, 28288110).
10. Person med kræft og VUS som er under særlig mistanke for at være betydende, hvor undersøgelse af tumorvæv potentielt vil kunne afklare betydningen (f.eks. VUS i NTHL1, MUTYH, POLE, POLD1 samt MMR-gen, hvis der er særlig mistanke om variant i et sådant og tumor er MSS (PMID: 34148618, 25085081) (150 individer)).

Tilbuddet er til patienter afficeret af kræft (patientgruppe 1-10), men behøver ikke at være nydiagnosticerede patienter, men skal identificeres i forbindelse med et aktuelt behov for genetisk udredning af familie dels mht. vurdering af risiko for kræft for familiemedlemmer, dels evt. mhp. behandling af patienten.

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	En cancerdiagnose skal som udgangspunkt være stillet ved en patologisk undersøgelse. Der er dog i særlige tilfælde mulighed for undtagelse, hvis der er tale om en radiologisk identificeret tumor, som ikke er biopoterbar, f.eks. CNS-tumor.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Hvis kriterierne for WGS er opfyldt, er der ingen grund til yderligere faglig drøftelse før rekvirering, men rekvirering skal ske fra klinisk genetiske afdelinger eller subspecialiserede afdelinger typisk i onkologisk regi. Man skal dog være opmærksom på, at svaret ofte kræver konference på MDT/konferering iht. regionale instrukser.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, patienten bør informeres grundigt af genetisk vejleder eller behandlende læge om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende (f.eks. risiko for udvikling af anden associeret sygdom, muligheder for surveillance af raske familiedømmer og betydningen af VUS og sekundært fund).
Andet?	Etableret MDT samarbejde, som inkluderer klinisk genetik til understøttelse af variantfortolkning, håndtering af sekundære fund og håndtering af evt. familieudredning.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. Ca. 1360 patienter per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter. 100. Det vil som udgangspunkt være patienter som følges, eller bliver genhenvist til fornyet vurdering, og vil være over en periode på 3 år.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient? Som standard kun på proband.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet) I udvalgte tilfælde, hvor en person f.eks. opfylder kriterierne for et cancersyndrom, og WGS ikke har påvist en patogen variant, vil der blive tilbud om trioanalyse (anslået 50 WGS om året).

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)
Kan være alle typer tumorer, undersøgelsen er relevant for inklusionskriterierne 9 og 10.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)
Ved fund af germline VUS i relevant gen (kun relevant for inklusionskriterierne 9 og 10).

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)
Ved udvalgte patienter vil det være relevant svarende til enkelte gener f.eks. TP53, APC, POLE.

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)
For tumorsekventering vil 90X være ønskeligt.

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

I alt ca. 1610 patienter/år, heraf:

- Ca. 1360 nyhenviste
- Ca. 100 tidligere henviste (eller patienter, som følges)
- Ca. 50 trio WGS (150 WGS)

Antal WGS af dybde 30x = 3010, svarer til:

350 tumoranalyser, svarende til 4 analyser af 30x WGS pr stk.,

I alt således 1610 30x germline

350*3 tumor og 30x germline = 1400 30X WGS

Der er i indstillingen ansøgt om 2000 WGS, hvor forskellen skyldes at dette ikke var opgjort i antal af 30x WGS'er.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose (præ-dispositionsdiagnose) på baggrund af nuværende diagnostik?

I dag undersøges specifikke genpaneler ved mistanke om arvelig cancerdisposition, udvalgt efter hvilken disposition der mistænkes ud fra familieanamnesen. I virkeligheden er der store fænotypiske overlap mellem de hidtil definerede grupper.

Det diagnostiske udbytte er meget forskelligt. Det afhænger af tumortype, alder, familieanamnese mv. Men det skønnes samlet set at være ca. 20 %. Det diagnostiske udbytte er baseret på et skøn i oversættelse til danske forhold, både i forhold til alder og gener, der er indeholdt i aktuelt anvendte paneler.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose (præ-dispositionsdiagnose) på baggrund af helgenomsekventering?

Det forventes, at samlet set vil 25-30 % få en diagnose på baggrund af WGS (baseret på national og international praksis jf. referencer). Det vil sige de 20 % som diagnosticeres med nuværende genpaneler samt de yderligere 5-10 % som forventes diagnosticeret med WGS.

For patienter med mistanke om arvelig kræftdisposition dækker det diagnostiske udbytte dels over en mere ensartet tilbud på tværs af

kræftsygdomme, dels en bredere molekylærgenetisk screening af den enkelte kræftpatient via en bedre dækning af genomet og muligheden for afklaring af betydningen af varianter af ukendt betydning.

Dette forudsætter, at WGS er af samme kvalitet som nuværende udbudte genpaneler. Se også oversigt over laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen.

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

Alle patienter, der får stillet en prædispositionsdiagnose forventes at få en klinisk effekt. Se svaret i næste felt.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

Med indførelse af helgenomsekventering forventes en mere effektiv supplerende screening.

F.eks. ved at:

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

De patienter, der findes at være genetisk disponerede, kan tilbydes:

- mere målrettet behandling af den aktuelle kræftsygdom (5-10%)
- forebyggelse i forhold til ny sygdom (100 %)
- håndtering af eventuel risiko hos slægtninge (100 %)
- hvor det er relevant - mulighed for reproduktive valg, herunder præimplantations-test(PGT-M) (ukendt andel).

Hvordan kan der følges op på diagnostik og merværdi. Findes der f.eks. nationale databaser?

1. Opgørelse på de enkelte grupper mht. antal.
2. Opgørelse af Turn-Around-Time (TAT).
3. Har WGS medført en genetisk diagnose (j/n). Supplerende: Hvor ofte førte WGS til at etiologien til det, der gav indikation for us., blev fundet.
4. Værdi for familien (antal prædiktivt testede), antal PGT-M.

Datakilder:

Ad 1: Vigtigt at rekvisitionsskema indeholder afkrydsning af indikation.

Ad 2, 3, 4: Dataopsamling vedr. genetisk diagnose og værdi for familien/antal med positiv prædiktiv genetisk test (se ovenfor) kan med fordel varetages af de afdelinger, der afgiver genetisk svar. Fortolkende afdelinger skal desuden registrere varianter i kategorier svarende til ACMGs kriterier; 1) sikker patogen, 2) mulig patogen eller 3) ikke patogen.

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.

Identifikation af nye gener disponerende til brystkræft (Engelsk: Novel genes explaining breast cancer inheritance and navigating treatment), hvor vi udfører WGS af blod og tumor på brystkræftpatienter <45 år på diagnosetidspunkt. Maria Rossing, GM (Region Hovedstaden).

Udvalgte familier med ophobede tilfælde af coloncancer har i et nationalt forskningsprojekt fået udført WGS.

I Region Hovedstaden udføres WGS på udvalgte af ovenstående kategorier aktuelt.

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.

Hos Genomics England er der en del af ovenstående patientgrupper, som også tilbydes WGS.

<https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/information-for-gmc-staff/rare-disease-documents/rare-disease-eligibility-criteria/> 3 or more primary malignancies (all diagnosed aged <70), not including the following malignancies after the age of 50 years: breast, prostate, lung, colorectal, cervix, head and neck, mesothelioma, anal, Kaposi sarcoma, unknown primary. Note: Non-melanoma skin cancers are not included in this definition of primary malignancy.

Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen *unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne*

Bemærk, at der er tale om et øjebliksbillede på daværende tidspunkt.

Specialistnetværket har i løbet af deres arbejde identificeret og beskrevet hvilke behov, der er i den laboratoriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Disse informationer er blevet vurderet af Nationalt Genom Center i forbindelse med beslutningsoplægget til styregruppen og udgør derfor ikke den endelige over-sigt over tilgængelige analyser på Nationalt Genom Centers infrastruktur. Såfremt styregruppen godkender im-plementeringen af patientgruppen vil de tekniske arbejdsgrupper blive involveret.

Godkendt på specialistnetværkets møde den 24.02.2022.

Indikationer: Invasiv cancer, hæmatologisk malign lidelse og behandlingskrævende CNS-tumorer		
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	I udvalgte tilfælde, se afgrænsning familiær cancer.
Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	
Andre strukturelle varianter	Ja	Ønske for patientgruppen. <i>Ikke nødvendighed for at igangsætte.</i>
Somatiske varianter	Ja	Ved fund af VUS i relevant gen. Kriterie 9 og 10 i afgrænsning for familiær cancer. Tools og workflow. Muligvis øget dækning. Høj dækning ved tumor signaturer. <i>Ikke nødvendighed for at igangsætte.</i>
Mosaikker	Ja	I udvalgte tilfælde f.eks. TP53 (alle patienter under invasiv cancer, hæmatologisk malign lidelse og behandlingskrævende CNS-tumorer). For de patienter (primært 18-30 årige), hvor der ikke er lavet et panel med høj dækning først, giver den lave dækning ved WGS udfordringer. Udfordring ved lavgrads mosaik. Kan til start udføres med 30x. Problemstilling kan formodentligt håndteres bioinformatisk. <i>Ikke en nødvendighed for at igangsætte.</i>

Repeat expansions	Nej	
Øget dækning af genomet	Ja	90x ved tumor. Kan være ønske ved mosaikker i fremtiden, svært at sætte dækning på. <i>Ikke nødvendighed for at igangsætte.</i>
Polygenic risk scores	Ja	F.eks. ved brystkræft, tarmkræft og melanomer. Kan udføres decentralt. <i>Ikke nødvendighed for at igangsætte.</i>
Telomerlængde	Ja	<i>Ikke nødvendighed for at igangsætte.</i>
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)	Nej	
<i>Angiv behov hvis helgenomsekventering (NGC's svartid) skal udføres hurtigere end 17-30 dage.</i>		
Prøvemateriale		
Blod	Ja	
Andet materiale	Ja	Frisk frosset tumurvæv. Hvis dette ikke muligt da FFPE-væv. <i>Ikke nødvendighed for at igangsætte.</i>

De unge voksne patienter mellem 18 og 30 år har ikke tidligere fået lavet panelundersøgelser. Det vides ikke om en 30x helgenomsekventering på germline giver dårligt variantkald i dårligt dækkede områder. Der kan derfor være behov for analyse med øget dækning (40-50x) for disse patienter.

Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling

(Jf. opgave 2 i *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*).

Specialistnetværkets regionale repræsentanter har kortlagt det nationale set-up for nuværende genetiske udredning og behandling af patientgruppen.

Nedenstående oversigt er udarbejdet på baggrund af kortlægningen og udspecificerer hvilke regionale kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Dette skal bidrage til regionernes interne regionale organisering.

Godkendt på specialistnetværkets møde den 22.11.2021.

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel • Exom 	Klinisk Genetisk afd., Aalborg Universitetshospital	Afd. for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital	Samarbejde mellem Klinisk Genetisk afd. og Afd. for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital	Rekvirerende afdeling.
Midtjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel 	Klinisk Genetisk afd. (KGA), Aarhus Universitetshospital	Molekylær Medicinsk afd. (MOMA), Aarhus Universitetshospital	MOMA/KGA, AUH	Rekvirerende afdeling.
Syddanmark	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel • Exom 	Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital og Vejle Sygehus	Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital og Vejle Sygehus	Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital og Vejle Sygehus	Rekvirerende afdelinger.
Sjælland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel 	Klinisk genetisk afd. og Hæmatologisk afd., Sjællands Universitetshospital, Roskilde Klinisk onkologisk afd. og palliative enheder, Sjællands Universitetshospital, Roskilde og Næstved	Patologisk afd., Sjællands Universitetshospital, Roskilde og Næstved. Endvidere er der aftaler med Odense Universitetshospital og Genomisk medicin, Rigshospitalet. Disse aftaler revideres løbende.	Klinisk genetisk afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde	Rekvirerende afdelinger.
Hovedstaden	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel • Exom 	Afd. for genetik og Afd. for kræftbehandling, Rigshospitalet	Afd. for Genomisk Medicin og Afdeling for Genetik, Rigshospitalet	Afd. for Genomisk Medicin og afdeling for Genetik, Rigshospitalet	Rekvirerende afdelinger.

Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

Som et led i samarbejdet mellem specialistnetværkene og arbejdsgruppen for fortolkning, skal arbejdsgruppen for fortolkning rådgive i forhold til specialistnetværkets angivelse af laboratorie- og analysemæssige behov for patientgrupperne, jf. arbejdsgruppens formål, som er beskrevet i arbejdsgruppens kommissorium: *Afdække behov for justering af Nationalt Genom Centers infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (bl.a. rekvisition, sekventering og fortolkning af data).*

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 31. januar 2022.

Rådgivningen tog udgangspunkt i nedenstående tre spørgsmål:

1. Er de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen dækkende beskrevet?
2. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes?
3. Har arbejdsgruppen i øvrigt bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratiemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen for hver indikation?

Ad 1.

Det er arbejdsgruppens samlede vurdering, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen dækkende beskrevet.

Ad 2.

Arbejdsgruppen er enig i specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes. Arbejdsgruppen havde dog følgende bemærkninger hertil (a-f):

a) Arbejdsgruppen fastholder bemærkning fra tidligere rådgivning vedr. patientgrupper (af 13. oktober 2021), at såfremt der inden for en indikation stilles mange diagnoser på baggrund af mosaikanalyse, bør helgenomsekventering som udgangspunkt ikke være første valg. Arbejdsgruppen supplerede med, at det ikke bør være mål for analysen at have mosaik-delen med.

Specialistnetværkets svar:

Bemærkning taget til efterretning. På linje med andre arvelige sygdomme er mosaicisme for monogen cancerprædisposition mere hyppigt end tidligere antaget og svært at erkende klinisk grundet den manglende familieanamnese. Udfordringen med at detektere mosaicisme er den samme ved eksisterende diagnostik. I dag undersøges for mosaicisme på særlig begrundet mistanke fx ved at sekventere flere tumores. Denne praksis fortsættes, men det er ønskværdigt, at der arbejdes på at optimere de diagnostiske pipelines, så de i højere grad kan detektere mosaicisme.

b) Arbejdsgruppen gav udtryk for, at det ikke er hensigtsmæssigt at lave helgenomsekventering på FFPE-væv, og var derfor uforstående overfor, at dette er blevet angivet som et behov for patientgruppen.

Specialistnetværkets svar:

Bemærkning taget til efterretning. Der er kun for patienterne som opfylder kriterierne 9 og 10 i skemaet for familiær kræft hvor der er ønske om undersøgelse af tumorvæv. Det drejer sig om patienter hvor der er fundet germline VUS i relevant gen, og hvor undersøgelse af tumor kan være med til at afdække variantens betydning, fx i form af at tumor udviser BRCAness eller andre specifikke mutationssignaturer. Ideelt set laves analysen på friskfrosset væv, men dette findes ikke altid.

Behovet understreger vigtigheden af at der indsamles friskfrosset tumorvæv i fb med cancerdiagnostik. At på sigt er ønsket at der kan foretages WGS på FFPE-væv.

c) Specialistnetværket har angivet ønske om trioanalyse ifm. med fund af VUS. Arbejdsgruppen stiller spørgsmål ved, om helgenomsekventering er det bedste valg som efterbestilling i forbindelse med afklaring af VUS.

Specialistnetværkets svar:

Bemærkning taget til efterretning. Det kan være relevant at gå videre med undersøgelse af slægtninge fx i forbindelse med afklaring af varianter af ukendt betydning. Det er ikke specialistnetværkets tanke, at det skal være som trio WGS, hvilket vi heller ikke har anført, at det skulle i det tilsendte. Teksten er præciseret og skemaet for de laboratoriemæssige behov rettet til. Trioanalyse kan være relevant i udvalgte tilfælde. Hvor en person fx opfylder kriterierne for et cancersyndrom, og WGS ikke har påvist en patogen variant, vil der blive tilbudt om trioanalyse. (Anslået 50 WGS om året). Se afgrænsningsskema for familiær kræft.

d) Arbejdsgruppen stiller spørgsmål ved, om helgenomsekventering er den bedste metode, hvis man har brug for stor dybde på relativ få gener (BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C og RAD51D)

Specialistnetværkets svar:

Bemærkning taget til efterretning. Specialistnetværket har ikke ønsket helgenomsekventering af få gener, men for patienter der opfylder kriterier 9 og 10 under familiær kræft, er der ønske om WGS på tumorvæv. Se også kommentar til 2b). Tekst i afgrænsningsskema er præciseret.

e) Specialistnetværket har angivet, at germline på DNA fra blod er nødvendig for igangsættelse. I relation hertil spørger arbejdsgruppen, hvordan man kan adskille somatisk og germline i blod ved fx hæmatologisk kræft?

Specialistnetværkets svar:

Bemærkning taget til efterretning. Ved hæmatologisk cancer, som ikke er i remission, bør analysen udføres på andet væv (fibroblastkultur). Afgrænsningsskema vedr. unge kræftpatienter er præciseret.

f) Som en generel kommentar bemærker arbejdsgruppen, at det bør overvejes, om der er en grænse for hvor mange af de laboratorie- og analyse-mæssige behov, der samtidigt kan undværes ved igangsætning af WGS, før den samlede pakke ikke længere er god nok til at WGS giver mening/forventet klinisk acceptabelt udbytte.

Specialistnetværkets svar:

Bemærkning taget til efterretning. WGS vurderes fortsat relevant for patienterne omfattet af de to afgrænsningskemaer jf. specialistnetværkets svar ovenfor og præciseringer af afgrænsningskemaer.

Ad 3.

Arbejdsgruppen havde ikke øvrige bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen.

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialnetværkets anbefalinger

I indstillingsrunde 1 havde *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* til opgave fagligt at vurdere de indkomne indstillinger. På baggrund af de indstillinger, som ligger til grund for en patientgruppe er det arbejdsgruppens opgave at kommentere anbefalingerne med henblik på implementering. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fokus på de styrende principper: Faglighed og værdi for patienten samt adgang til hurtig og bedre behandling nationalt.

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen kommenterede anbefalingerne på et møde d. 31. januar 2022).

På baggrund af anbefalingerne tilslutter arbejdsgruppen sig, at patientgruppen tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Der var enighed i, at det i høj grad giver mening at tilbyde denne patientgruppe helgenomsekventering. Desuden at det er en patientgruppe, hvor man allerede har viden om og national erfaring med at undersøge gener i forbindelse med sygdom. Vurderingen af effekten ved et systematisk tilbud om helgenomsekventering blev fundet velbegrundet.

Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper

1. Baggrund

Formålet med Nationalt Genom Center (NGC) er at understøtte den fortsatte udvikling af personlig medicin til gavn for patienterne i samarbejde med regionerne og det samlede danske sundhedsvæsen, forskningsinstitutioner, patientforeninger m.v.

NGC skal i tæt samarbejde med bl.a. de sundhedsfaglige miljøer i regionerne og forskningsverdenen opbygge en fælles, national teknologisk infrastruktur til helgenomsekventering og anvendelse af andre relevante oplysninger, og deraf følgende behov for dataanalyse, lagring og vidensdeling i sundhedsvæsenet. Målet er at gøre Danmark til et af de førende lande på området ved at tilvejebringe en infrastruktur, der er "state of the art".

Der nedsættes for hver patientgruppe/sygdomsområde, der er godkendt til inklusion i den nationale infrastruktur for helgenomsekventering, et nationalt specialistnetværk. Nationale specialistnetværk skal bidrage med sundhedsfaglig rådgivning om den pågældende patientgruppe til Nationalt Genom Center (NGC) til brug for den nationale ibrugtagning af helgenomsekventering.

2. Nationale specialistnetværks formål og opgaver

Formålet for de nationale specialistnetværk er overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt inden for de rammer, der er fastsat i forbindelse med beslutning om inklusion. Herunder at sikre, at patienterne på tværs af landet får lige adgang til helgenomsekventering gennem en koordineret og ensartet ibrugtagning og klinisk anvendelse. Specialistnetværket skal desuden rådgive vedrørende opfølgning på klinisk effekt af indsatsen.

Specialistnetværk har følgende overordnede opgaver:

1. Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS)

Der udarbejdes en klinisk afgrænsning af patientgruppen på baggrund af skabelon udarbejdet af NGC. Følgende punkter skal beskrives:

- beskrive den kliniske afgrænsning samt indikationer for adgang til helgenomsekventering for patientgruppen og undergrupper.
- beskrive kriterier for inklusion til helgenomsekventering med præcisering af indplacering af WGS i udredningsstrategi afhængigt af f.eks. kliniske fund og resultater af forudgående udredning.
- beskrive det forventede diagnostiske udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.
- anføre skøn for fordeling af helgenomsekventering på indikationer ud fra den anbefalede udredningsstrategi.

2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Kortlægningen skal bidrage til at afdække behov for justering af NGC infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (rekvisition, sekventering, fortolkning af data og udarbejdelse af svar).

- beskrive hvilke nuværende kliniske og fortolkende miljøer, der varetager udredning og behandling af patientgruppen (afdelinger, der varetager rekvirering, genetisk laboratoriediagnostik, fortolkning af data og udarbejdelse af klinisk svar)
 - beskrive, hvilke typer genetisk diagnostik, der anvendes i udredning af patientgruppen.
3. Opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen – vurdering af klinisk effekt.
- bidrage med faglig vurdering af data til den årlige statusrapport for patientgruppen
 - udarbejdelse en afsluttende rapport for opfølgning og vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen
 - rådgive om behov for eventuelle supplerende målepunkter til vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.
 - rådgive om behov for eventuelle faglige justeringer.

3. Organisatorisk ramme

De nationale specialistnetværk etableres under Nationalt Genom Center, der har formandskabet og sekretariatsbetjener specialistnetværkene. Specialistnetværkenes rådgivning indgår i Nationalt Genom Centers arbejde med etablering af infrastruktur til helgenomsekventering. Governance omkring etableringen af national infrastruktur består af en række advisory boards, arbejdsgrupper og specialistnetværk. Formanden sikrer koordination og sammenhæng på tværs mellem arbejdsgrupper, advisory boards og specialistnetværk.

Specialistnetværkets dokumenter og rapporter vil blive forelagt arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering mhp. orientering og kommentering. Specialistnetværket samarbejder med arbejdsgruppen for fortolkning om patientgruppen. Den endelige indstilling vedr. specialistnetværkets patientgruppe forlægges styregruppen for implementering af personlig medicin til godkendelse.

Nationale specialistnetværk fungerer for en begrænset periode og varigheden vil afhænge af den enkelte patientgruppe/sygdomsområde.

4. Specialistnetværkets medlemmer

Regionerne, Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) og Danske Patienter udpeger medlemmer til nationale specialistnetværk. Medlemmerne, der udpeges fra regionerne og LVS, forventes at være klinikere fra de kliniske afdelinger, der har ansvar for behandling af patienter i den/de relevante patientgruppe(r), som endvidere har erfaring i brug af omfattende genetiske test i patientbehandling. Hvor det er relevant, bør LVS udpege medlemmer fra relevante samarbejdende afdelinger, der tager del i udredning og behandling af patienterne. De klinikere der udpeges, bør repræsentere alle regioner. RKKP udpeger repræsentant fra RKKP Videnscenter. Danske Patienter udpeger en patientrepræsentant til specialistnetværket. Der udpeges ikke suppleanter.

Nationalt Genom Center varetager formandskabet for specialistnetværket ved Chief Medical Officer (CMO) eller en anden sundhedsfaglig medarbejder udpeget af CMO. Danske Regioner udpeger en næstformand blandt de regionalt udpegede medlemmer.

Et specialistnetværk består af følgende medlemmer:

- 1 medlem udpeget af Nationalt Genom Center (formand for specialistnetværket)
- 5 medlemmer (klinikere) udpeget af regionerne – én fra hver region. En udpeges til næstformand

- 3 medlemmer udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber
- 1 medlem fra RKKP Videnscenter
- 1 medlem (patientrepræsentant) udpeget af Danske Patienter

Medlemmer, der udpeges til specialistnetværk, skal underskrive en habilitetserklæring.

Specialistnetværk kan nedsætte arbejdsgrupper ad hoc til konkrete opgaver og formandskabet kan endvidere, efter konkret vurdering af faglig kompleksitet og bredde af patientgruppen og i samarbejde med specialistnetværket, beslutte at invitere yderligere supplerende fagspecialer til at deltage i specialistnetværkets opgaver eller til at indgå i specialistnetværket, evt. for en afgrænset periode. Regioner og Lægevidenskabelige Selskaber udpeger eventuelle supplerende faglige repræsentanter.

Fra Nationalt Genom Center deltager, ud over formanden, 1-2 medlemmer fra det sundhedsfaglige team. Øvrige medarbejdere kan deltage ad hoc i møderne og vil indgå i specialistnetværkets arbejde med specifikke opgaver.

Medlemmer af specialistnetværk er forpligtede til at gøre sekretariatet opmærksom på, hvis de er inhabile i specifikke sager, der behandles i regi af arbejdet i specialistnetværket. Medlemmerne skal ligeledes underskrive en habilitetserklæring og følge NGC's habilitetspolitik.

5. Møder og sekretariat

Nationale specialistnetværk holder, som udgangspunkt, 3-4 møder det første år, herefter vurderes specialistnetværkets opgave og tidsplan. Den nærmere tilrettelæggelse af specialistnetværkets arbejde fastsættes i en forretningsorden for specialistnetværk.

Nationalt Genom Center yder administrativ støtte til nationale specialistnetværk i form af forberedelse af dagsordener og udarbejdelse af mødereferater mv.

Specialistnetværkets kommissorium, sammensætning samt referater fra møder og andet relevant materiale offentliggøres på www.ngc.dk. Specialistnetværkets opgaver og sammensætning evalueres senest efter et år fra specialistnetværkets første møde. Status for opgaveløsning vurderes, og der lægges en videre plan for specialistnetværkets arbejde.

Kommissorium blev godkendt af styregruppen den 26. februar 2021.

Sagsnummer: 2104755. Dokumentnummer: 1650276.

Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)

Procesbeskrivelse: Ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.

På baggrund af drøftelsen på mødet i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin den 30. januar 2020 har formandskabet udarbejdet en ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

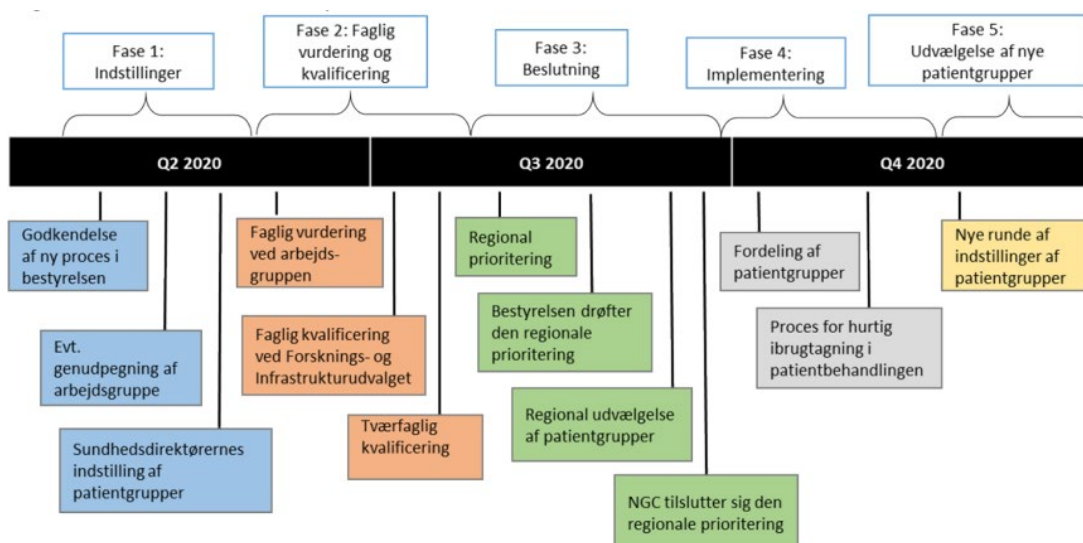
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** Fasen skal sikre, at der er enighed om den nye proces og de faglige indstillinger, som allerede er blevet meldt ind. Derudover har regionernes sundhedsdirektører mulighed for at tilføje evt. yderligere indstillinger til udvælgelsesprocessen.
2. **Faglig vurdering og kvalificering:** De indstillinger, der er modtaget skal gennem en faglig vurdering og kvalificering, som skal danne grundlag for den endelige beslutning om udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.
3. **Beslutning:** Regionernes sundhedsdirektører skal prioritere patientgrupperne på baggrund af de faglige vurderinger og kvalificeringer. Prioriteringen drøftes på et bestyrelsesmøde i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin, hvorefter sundhedsdirektørerne foretager deres udvælgelse. Udvælgelsen tiltrædes af NGC.
4. **Implementering:** Beslutningen om udvælgelse af patientgrupper skal implementeres i sundhedsvæsenet med udgangspunkt i faglige behov, og at alle relevante patienter i hele landet får adgang til helgenomsekventering som en del af patientbehandlingen.
5. **Udvælgelse af nye patientgrupper:** Bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin og NGC skal initiere en ny proces for udvælgelse af yderligere patientgrupper til helgenomsekventering.

Figur 1 er et overblik over processen med overordnede tidsestimater:



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

- Unge voksne med cancer uanset cancerform. Indstillet af Region Syddanmark.
- Patienter med arvelig kræft. Indstillet af Region Hovedstaden.
- Patienter med mistanke om arvelig cancer hvor der ikke findes årsag med panelsekventering. Indstillet af Region Syddanmark.
- Patienter mistænkt for arvelig disposition til kræft, hvor der ikke er fundet patogene varianter ved konventionel sekventering af genpaneler. Indstillet af LVS, Dansk Selskab for Medicinsk Genetik.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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