



Implementering af patientgruppen *udbredt og uheldelig kræft* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse juni/juli 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *udbredt og uheldelig kræft* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur, og herunder godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 10).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 17.000 årligt (inkl. somatisk analyse), fordelt på ca. 4200 nyhenviste patienter, hvilket følger antallet af patienter i indstillingerne.
- c) at Nationalt Genom Center igangsætter helgenomsekventering, da somatisk pipeline er klar per 1. juni 2022.

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

Det indstilles, at styregruppen tager til efterretning, at specialistnetværket har beskrevet den regionale organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen, herunder hvilke afdelinger der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar til patienten (bilag s. 54f).

Problemstilling

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

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

Baggrund

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

Indstillingsrunderne er afsluttet og alle indstillinger blev fagligt vurderet jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)*, samt *Proces for Indstillingsrunde 2 (2021)* (bilag s. 61f).

Dato: 07-06-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: MKK.NGC

Sagsnr.: 2206494

Dok.nr.: 2274214

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

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen. (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 54f)

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft* indeholder fire dele:

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

Bilaget *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen udbredt og uhelbredelig kræft* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen udbredt og uhelbredelig kræft

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 10ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5ff.

Indikationer

På baggrund af de oprindelige seks indstillinger, fra henholdsvis indstillingsrunde 1 og indstillingsrunde 2, (bilag s. 63ff) har specialistnetværket anbefalet, at den samlede patientgruppe *udbredt og uhelbredelig kræft* omhandler følgende indikationer:

1. Metastatisk kræft (solide tumorer)
2. Sarkom: Metastatisk eller recidiverende sarkom
3. Pancreas kræft
4. Thymus epithel celle tumorer
 - Nydiagnosticeret thymus epithel celle tumorer.
 - Patienter med thymus epithel carcinoma ved stillingtagen til systemisk medicinsk behandling.
5. Primære hjernetumorer.

Den samlede patientgruppe omhandler patienter ≥ 18 år med udbredt og uhelbredelig kræft uden tilstrækkelig effekt af standardbehandling. Der er tale om alle typer af kræft med spredning eller tilbagefald og tilstanden betragtes som uhelbredelig.

Vedrørende anbefaling for *primær hjernetumorer*: Anbefaling omhandler patientgrupper fra indstillingsrunde 1 og 2. Specialistnetværket har vurderet, at vedr. indstillingen *Meningeomer* (runde 2) vil tilbud om helgenomsekventering kun være relevant for *recidiverende meningeomer*, og ikke for den resterende gruppe, der er omfattet af indstillingen. NGC har drøftet og afklaret dette med indstillere.

Diagnostisk strategi

Specialistnetværket anbefaler, at helgenomsekventering som udgangspunkt er et supplement til den etablerede kliniske udredning. Alle patienter får udført primær diagnostik af den specifikke kræfttype med almindelige histopatologiske undersøgelser, for visse kræftformer evt. suppleret med specifikke genetiske analyser (fx mindre NGS-paneler).

Når patienten progredierer på standardbehandling (for metastatisk/uhelbredelig sygdom) kan mere omfattende genetiske undersøgelser af tumor (og patient) tilbydes mhp. at identificere targeterbare varianter og dermed muliggøre allokering af patienten til eksperimentel behandling.

Før tilbud om helgenomsekventering skal den enkelte patient som udgangspunkt have gennemført 1. linje standard behandling for metastatisk/uhelbredelig sygdom, dog med enkelte undtagelser. Således er der diagnoser med sparsom/manglende evidensbaseret standardbehandling til metastatisk/uhelbredelig sygdom (fx cholangiokarcinom, pancreascancer, ukendt primær tumor samt andre sjældne kræftsygdomme), hvor tilbud om WGS anbefales på diagnosetidspunktet for metastatisk/helbredelig sygdom, mens andre diagnoser med en relativ god prognose og mange anerkendte behandlingslinjer med fordel kan vente til efter 2. og 3. linjebehandling mhp. at tage højde for eksempelvis resistensmekanismer. De respektive Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) vil kvalificere hvornår i sygdomsforløbet en given kræfttype tilbydes helgenomsekventering.

Ud over mindre paneler, tilbydes WGS i dag i regionalt regi/på anden infrastruktur end NGC. Alle patienter, der henvises til Fase-1 enheden på Rigshospitalet samt relevante patienter på Kræftafdelingen på Aarhus Universitetshospital tilbydes i dag WGS/WES ved henholdsvis Center for Genomisk Medicin og Molekylær Medicinsk Afd., mens der andre steder i landet tilbydes andre omfattende genetiske undersøgelser til patientgruppen (bilag s. 13ff).

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Samlet for *patienter med udbredt og uhelbredelig kræft*, der aktuelt undersøges med omfattende genomiske undersøgelser (ikke nødvendigvis kun WGS, jf. *diagnostisk strategi*), modtager ca. 20 % målrettet behandling på baggrund af de genomiske undersøgelser. Dette er baseret på erfaring fra Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital samt internationale studier. (Se procentandel for de forskellige kræfttyper i resumé (bilag s. 15ff)).

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

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

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

Klinisk effekt for patientgruppen

Det forventes, at patienter, der tilbydes helgenomanalyse vil kunne tilbydes:

- Mere målrettet behandling
- Ændret valg af behandling
- Flere behandlingstilbud
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning.

For yderligere detaljer vedr. klinisk effekt, se resumé (bilag s. 16ff).

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 4.200 per år, og at der derudover er ca. 100 tidligere henviste patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 17.000 helgenomsekventeringer årligt for nyhenviste i patientgruppen og 400 for tidligere henviste (bilag s. 12ff).

Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes, når somatisk pipeline er tilgængelig. (bilag s. 53).

Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering (bilag s. 54f).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger og bemærker, at udredning med panel og exomsekven-

tering/ helgenomsekventering allerede foregår i vid udstrækning, så en videreførelse til helgenomsekventering synes naturligt.

Arbejdsgruppen hæfter sig ved, at der aktuelt ikke anvendes genetiske analyser til patientgruppen *thymus epithel celle tumorer* og ikke foreligger noget litteratur. Det anbefales at gruppen inkluderes.

For arbejdsgruppens samlede kommentering se bilag s. 57.

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

Arbejdsgruppen for fortolkning vurderer, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet. Herunder tilkendegiver arbejdsgruppen, at den er enig i specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 56.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

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

- At anbefalingerne beskriver patientgruppen, med udgangspunkt i de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.
- At patientgruppen kan igangsættes, da somatisk pipeline er klar per 1. juni 2022 med en analysetid på 7-14 dage.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

Patientgruppen har behov for somatisk pipeline og RNA sekventering af tumorbæve. Det er NGC's vurdering, at patientgruppen kan igangsættes, da somatisk pipeline er klar per 1. juni 2022. Analysetid for helgenomsekventering forventes at være 7-14 dage.

NGC's aktuelle tilbud, herunder typer af prøvemateriale, samt hvad der forventes udviklet i 2022 kan læses [her](#).

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer er vurderet til ca. 17.000 årligt, fordelt på ca. 4200 nyhenviste patienter. Derudover er der ca. 100 tidligere henviste patienter. Antallet af helgenomsekventeringer svarer således ikke til antallet af patienter, men skyldes at der er behov for somatiske analyser i patientgruppen.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Det er NGC's vurdering, at der er et stort potentiale for igangsættelse nationalt for denne patientgruppe, idet der allerede er et stærkt samarbejde på tværs af regioner og tilbud om helgenomsekventering bliver et systematisk tilbud for alle patienter.

Det skal bemærkes at en væsentlig del af denne patientgruppe allerede på nuværende tidspunkt er inkluderet i National Genomic Test Directory i regi af NHS (National Health Services), England.

Opfølgning

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

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementering af patientgruppen vil NGC påbegynde implementering af patientgruppen. Regionerne er parallelt med styregruppens skriftlige godkendelse blevet bedt om at oplyse hvilke afdelinger/personer, der skal tilknyttes og oplæres i brugen af NGC's infrastruktur.

NGC har udarbejdet rekvisition for indikationen samt en oversigt over de kriterier, der skal lægges til grund for en rekvirering af helgenomsekventering. Disse er godkendt af specialistnetværket og offentliggøres på hjemmesiden.

NGC informerer regionerne, når NGC er klar til at modtage prøver, hvorefter den egentlige ibrugtagning afventer en tilsvarende regional klarmelding for patientgruppen.

Bilag

- Bilag Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *udbredt og uhelbredelig kræft*