



# Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *udbredt og uhelbredelig kræft*

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

<b>Indledning .....</b>	<b>3</b>
<b>Specialistnetværkets medlemmer .....</b>	<b>4</b>
<b>Resumé af anbefalinger .....</b>	<b>5</b>
<b>Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i> .....</b>	<b>10</b>
<b>Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen <i>udbredt og uhelbredelig kræft</i> .....</b>	<b>53</b>
<b>Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling .....</b>	<b>54</b>
<b>Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger .....</b>	<b>56</b>
<b>Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger .....</b>	<b>57</b>
<b>Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper .....</b>	<b>58</b>
<b>Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020) .....</b>	<b>61</b>
<b>Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021) .....</b>	<b>62</b>
<b>Indstillinger der ligger til grund for patientgruppen .....</b>	<b>63</b>

## Indledning

Dette notat samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i nationalt specialistnetværk for *udbredt og uhelbredelig kræft* 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 *udbredt og uhelbredelig kræft*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 58). 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 helgenomsekventering (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 *udbredt og uhelbredelig kræft* findes i deres fulde længde fra side 62.

### 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 forud for behandlingen i styregruppen. Arbejdsgruppernes kommentering findes hhv. på side 56 og 57.

Nationalt Genom Center har vurderet anbefalingerne i forhold til modenheden af Nationalt Genom Centers infrastruktur for patientgruppen. Vurderingen kan læses i beslutningsoplægget til styregruppen, når det 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 Hovedstaden	Onkologi	Ulrik Lassen ( <i>næstformand</i> )
Region Sjælland	Klinisk onkologi	Malene Støchkel Frank
Region Syddanmark	Klinisk Onkologi	Karin Holmskov
Region Midtjylland	Onkologi	Anni Ravnsbæk Jensen
Region Nordjylland	Onkologi	Morten Ladekarl
Lægevidenskabelige Selskaber	Molekylær diagnostik	Mads Sønderkær
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk onkologi	Marianne Ingslev Holt
Lægevidenskabelige Selskaber	Patologi	Marie Louise Jespersen
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram		<i>Ingen udpeget</i>
Danske Patienter	Kræftens Bekæmpelse	Mette Lemser

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

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

## Resumé af anbefalinger

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

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

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

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

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

**Forventet antal patienter per år (nationalt)**

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

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

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

Overordnet fordeler antallet sig på flg. måde:

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

**Diagnostisk udbytte**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Analyse- og laboratoriemæssige behov**

Nødvendige for igangsættelse:

Germline:

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

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.



Somatisk:

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

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

## Anbefalinger fra specialistnetværket for udbredt og uhelbredelig kræft

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

Specialistnetværket har afsluttet og godkendt deres samlede afgrænsning af patientgruppen d. 20.4.2022.

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

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

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

## Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

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

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

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

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

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

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal

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

### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

WGS skal tilføjes allerede eksisterende genetiske diagnostik.

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

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

Når denne foreligger tilbydes WGS som supplement mhp. behandlingsvalg.

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?

Ikke relevant.

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

Nej.

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

Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumorstof

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumor

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja (beskriv behov)

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

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv)

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

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

2 uger

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

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

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

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

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

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

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

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter:

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

***I alt 12.000 WGS/år***

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter:

## Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

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

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

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

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

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

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

**fx ved at:**

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

**(Indsæt referencer)**

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Indikation: Sarkom

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

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

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

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

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

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

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

Andet?

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

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

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

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

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

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal

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

#### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

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

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

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

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

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

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja (beskriv behov)

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

Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv behov)

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

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

2 uger

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

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

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

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

1 germline af 30x (blod) + 1 somatisk (tumor) med min 90x dybde og dertil kommer 1 RNA seq  
**I alt 4 WGS (30x) per patient**

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

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter til NGC-regi:  
150 x 4 (sv.t værdien af WGS germline + tumor. Hertil kommer RNA seq)  
**I alt 600 WGS/år**

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

(Indsæt referencer)

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

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

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

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

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

(Indsæt referencer)

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

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

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

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

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

**fx ved at:**

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

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

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

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb</li> <li>• tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning</li> <li>• ændre praksis for patientgruppen</li> </ul> <p>(Indsæt referencer)</p>	<p>at foretrække frem for anden tilgængelig behandling.</p> <p>iii) Flere behandlingstilbud</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fund af targeterbare varianter vil i visse tilfælde kvalificere patienterne til eksperimentel behandling på det tidspunkt, hvor der ellers ikke foreligger flere behandlingstilbud. Det vil således samtidig tiltrække flere kliniske forsøg til Danmark.</li> </ul> <p>iv) Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ved omfattende genomiske undersøgelser findes til tider genforandringer, der kvalificerer patienten til genetisk rådgivning og familieudredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger (fx fund af BRCA1/2).</li> </ul>
<p>I forhold til det ovenfor angivne, hvordan kan der da følges op på diagnostik og merværdi. Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.</p>	<p>Der findes et nationalt, ugentlig, virtuelt molekylært tumor board, der kvalificerer svar, foreslår relevant behandling og forestår registrering, åbent for alle onkologiske afdelinger, aktuelt med deltagelse fra Rigshospitalet, Herlev, Roskilde, Næstved, Odense, Vejle Aarhus og Ålborg.</p> <p>Det foreslås, at effekten af WGS til aktuelle patientgruppe følges ved antal patienter med potentielt targeterbare/behandlelige varianter.</p> <p>Dette antal vil fortløbende kunne registreres i relation til det nationale genomiske tumor board. Alternativt lave et tilsvarende separat tumor board for sarkomer.</p>
<p>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.</p>	<p>Patienter henvist fra hele landet til Fase 1 Enheden på Rigshospitalet (500 årligt) tilbydes aktuelt helgenomsekventering ved Center for Genomisk Medicin. Der udføres også omfattende genomsekventering (primært exom) i Aarhus på MOMA, Aarhus Universitetshospital, mens nogle patienter tilbydes andre analyser andre steder (paneler og exomanalyse).</p>
<p>Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere</p>	<p>I Holland udføres helgenomanalyser på alle patienter med uhelbredelig kræft og god almentilstand (Hartvig Foundation).</p> <p>Andre steder er det primært WES eller genpaneler, der benyttes til aktuelle patientgruppe og formål. Det Australske Genom Center laver NGS på alle patienter med sjældne kræftformer, herunder sarkomer. Patienterne bliver behandlet på basis af de mutationer, man</p>



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

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

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

### 3. Indikation: Pancreas cancer

#### Indikation

Pancreas cancer

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

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

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

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

- Betydelig hyppighed af targeterbare fund.

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

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

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

- 1) Pancreas cancer (uhelbredelig/metastisk sygdom)
- 2) Unge patienter med pancreas cancer (alle stadier)
- 3) Patienter med familiær disposition til pancreas cancer (alle stadier)

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

**Uafklaret patogenese/ætiologi?**

Nej. Selve diagnosen pancreas cancer stilles ved vanlige histopatologiske undersøgelser.

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

**Skal der være familiær disposition?**

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

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

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

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

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

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

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

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

Der ønskes helgenomsekventering til 400 patienter med pancreas cancer. Dette tal dækker de 400 patienter, der er kandidater til pallierende kemoterapi. Heraf vil nogle være "unge patienter med pancreas cancer" og "patienter med familiær disposition til pancreas cancer"

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

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

Ja  Nej

Angiv forventet samlet antal

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor

1 år

2 år

3 år

### Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

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

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Når denne foreligger tilbydes WGS som supplement mhp.:

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

Skal helgenomsekventering kun foretages på proband/index-patient?

Ikke relevant.

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

Nej, ikke relevant.

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

Andet prøvemateriale end blod  
Tumorstøvs

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter  
Tumor

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme

Nej  Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet

Nej  Ja (beskriv behov)

Tumor-analyse er det primære

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

Gentagne analyser under et patientforløb

Nej  Ja (beskriv behov)

behov)

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

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

Nej  Ja (beskriv behov)

2 uger

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

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

Andre behov

Nej  Ja (beskriv behov)

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

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

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

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.

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

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

I alt 1600 WGS/år.

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

(Indsæt referencer)

Patienterne har fået stillet diagnosen pancreas cancer med vanlige histopatologiske undersøgelser.

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

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

(Indsæt referencer)

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

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

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

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

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

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

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



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

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

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

#### Referencer:

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

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

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

- i) Mere målrettet behandling.

**fx ved at:**

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

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

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

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

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

**Referencer:**

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

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

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

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

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

Ydermere findes der for pancreas cancer specifikke databaser:

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

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

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

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

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

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

**Referencer:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Andet?**

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

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

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

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

**Total: 45 nyhenviste.**

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

Ja  Nej

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

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

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

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

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

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

Ikke relevant.

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

Nej.

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

Andet prøvemateriale end blod  
Tumorvæv

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter  
Tumor

Nej  Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme

Nej  Ja (beskriv behov)

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

Nej  Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb

Nej  Ja (beskriv behov)

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

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

Nej  Ja (beskriv behov)

2 uger



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

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

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

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

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

I alt 4 WGS (30x) per patient

*4 WGS/patient x 45 patienter = 180 WGS/år.*

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

Nyhenviste patienter:

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

***I alt 180 WGS/år.***

Tidligere henviste patienter:

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

***I alt 400 WGS***

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

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

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

(Indsæt referencer)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Identifikation af prognostiske markører
- Identifikation af targeterbare varianter

**fx ved at:**

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

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

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

**Referencer:**

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

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

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Man kan tilføje thymus epithel carcinomer til dette tumor board.

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

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

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

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

## 5. Indikation: Primær hjernetumor

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

### Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Nej.

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

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

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

## Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

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

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

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

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

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

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

Ikke relevant.

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

Nej.

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

Andet prøvemateriale end blod  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumorstof

Analyse af somatiske varianter  Nej  Ja (beskriv behov)  
Tumor

Analyse af mosaicisme  Nej  Ja (beskriv behov)

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



Gentagne analyser under et patientforløb  Nej  Ja (beskriv behov)

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

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

Andre behov  Nej  Ja (beskriv behov)

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

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

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

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

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

**I alt 2600 WGS.**

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

### Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

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

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

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**fx ved at:**

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

**(Indsæt referencer)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen udbredt og uhelbredelig kræft

**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 laboriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Ønskerne indgår sammen med ønsker fra andre specialistnetværk i NGC's samlede prioritering. NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet og implementeret i 2022 kan læses [her](#).

Specialistnetværkets beskrivelse af de laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen (godkendt på specialistnetværkets møde den 20.04.2022).

Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal analysen foretages på WGS data	Er analysen nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
<b>Germline</b>					
SNV	Ja	Ja	Ja	100	
CNV analyse	Ja	Ja	Ja	100	
Andet				100	
<b>Somatisk</b>					
SNV	Ja	Ja	Ja	100	
CNV	Ja	Ja	Ja	100	
Øget dækning af genomet	Ja	Ja	Ja	100	
RNA sekventering	Ja	Ja	Ja	100	Se nedenfor.
<b>Bemærkning til RNA sekventering</b>	RNA sekventering på tumorbvæv. Det er et behov for patientgruppen, og kører allerede i andre regi end NGC. RNA sekventering komplementerer DNA sekventeringen. RNA sekventering benyttes internationalt for patientgruppen. Skal køres på samme prøve hvor der laves DNA og RNA analyse. Det er derfor ikke realistisk at RNA sekventering kører et andet sted, end der hvor prøven sendes hen.				
<b>Krav til NGC's svartid (ekskl. fortolkning)</b>	Ja	Ikke relevant	Nej	Sarkom, metastatisk kræft (ca. 90%)	
<b>Bemærkning til svartid</b>	Der er behov for hurtigere svartid på 2 uger (NGC's svartid). Der er behov for akut spor for visse patienter. Visse patienter udredes inden for en uge. Ved behov for akut svartid skal prøver analyseres lokalt, og ikke i NGC regi da svartiden på nuværende er for lang.				
<b>Prøvemateriale</b>					
Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal WGS foretages på prøvematerialet	Er implementering af prøvematerialet nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger	
Blod	Ja	Ja	Ja	100	
Tumorbvæv	Ja	Ja	Ja	100	

## 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 i skriftlig proces efter specialistnetværkets møde den 20.04.2022.

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
<b>Nordjylland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exom</li> <li>Genpanel</li> </ul>	Onkologisk afd. og neurokirurgisk afd., Aalborg Universitetshospital	Nordjyllands Gensekventeringscenter: Patologisk institut (mindre NGS-paneler) og Afd. for Molekylær Diagnostik (større paneler og WES), Aalborg Universitetshospital.	I samarbejde med Klinisk Genetisk Afdeling ved germline-fund.	Onkologisk afd. Evt. Klinisk Genetisk Afdeling ved germline-fund, Aalborg Universitetshospital.
<b>Midtjylland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exom</li> <li>Genpanel</li> </ul>	<u>Primær hjernetumor og metastatisk kræft:</u> Kræftafdelingen og Hjerne- Rygkirurgi, Aarhus Universitetshospital <u>Sarkom:</u> Kræftafdelingen, Ortopædkirurgisk og mavetarm kirurgisk afdelinger på Aarhus Universitetshospital.	Genpanel: Patologi, AUH Exom: Molekylærmedicinsk Afdeling (MOMA), AUH	Genpanel: Patologi, AUH Exom: Molekylærmedicinsk Afdeling (MOMA), AUH	Rekvirerende afd.
<b>Syddanmark</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exom</li> <li>Genpanel*</li> </ul>	SLB/Vejle: Onkologisk afdeling henviser og Klinisk Genetik rekvirerer, pt. bliver set begge steder. Samtykke indhentes ved Klinisk Genetik.  Onkologisk afd. bestiller (via frase til biopsitagende afd.) NGS analyse for somatiske varianter på Afd. for Klinisk Patologi ved metastatisk kræft. Klinisk genetisk afd., KGA, bestiller selv supplerende analyser mhp. arvelighed/germline efter henv. fra onkologerne (KGA deltager i OUH tumor board) såfremt	SLB/Vejle: Klinisk Genetik  OUH: Afdeling for Klinisk Patologi for somatiske forandringer. Klinisk Genetisk Afdeling, KGA, for arvelighedgermline.	SLB/Vejle: Klinisk Genetik (i udvalgte tilfælde Patologi, når der udføres TSO500-genpanel i stedet for)  OUH: Afdeling for Klinisk Patologi for somatiske forandringer. Klinisk Genetisk Afdeling, KGA, for arvelighedgermline.	SLB/Vejle: Klinisk Genetik (germline inkl. evt. sekundære fund) og Onkologisk Afdeling (svar og behandlingsplan).  OUH: onkologer informerer om konklusion på genomisk udredning. Onkologer henviser også til evt. udredning for arvelighed/germline på KGA efter patientens samtykke

		det er relevant. Afd. for Klinisk Patologi udfører som en del af standarddiagnostikken molekulære analyser ved hjernetumorer.			
<b>Sjælland</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genpanel</li> </ul>	Patologi-afdelingen/Onkologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologi-afdelingen, Sjællands Universitetshospital</li> </ul>	Patologi-afdelingen, Sjællands Universitetshospital	Patologi-afdelingen, Sjællands Universitetshospital
<b>Hovedstaden</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Helgenom</li> <li>• Genpanel</li> <li>• RNA-sekventering</li> </ul>	Onkologiske afdelinger i regionen	Genomisk Medicin, Rigshospitalet, udfører WGS, RNA-sekventering og større paneler (TSO500), både somatisk og germline. Afdeling for Patologi på Rigshospitalet og Herlev udfører andre større og mindre panelanalyser.	Analyserne fortolkes der hvor de udføres. Alle analyser præsenteres og diskuteres ved tværfaglige molekulære tumorboards.	De onkologiske afdelinger. Klinisk-Genetisk Afdeling involveres med genetisk rådgivning ved germline-fund.

\*Syddanmark:

SLB/Vejle:

Der udføres fuld exom- og RNA-sekventering på parrede prøver (tumor og blodprøve) på klinisk genetik Vejle for de fleste patienter i denne kategori.

I regi af Patologi Vejle udføres mindre genpaneler som led i udredningspakkerne for hhv. malignt melanom, gastrointestinal-, lunge- og mamma-cancer.

Endvidere udføres i udvalgte tilfælde større panel (TSO500) på FFPE-væv på patienter, der ikke kan få foretaget frisk biopsi til exom og RNA-sekventering.

På OUH anvendes genpanel analyse (Oncomine comprehensive version 3) til genomisk profilering af solide tumorer i regi af PRE-CODE projekt. Samme NGS panel anvendes i forbindelse med primær diagnostik af bl.a. NSCLC og CNS tumorer. For CNS tumorer anvendes desuden yderligere metyleringsprofilering i forbindelse med udredningen, samt evt. fokuseret analyse for specifikke genetiske forandringer. Der er tale om genetiske markører af nødvendighed for at kunne stille en præcis og hurtig diagnose.

## 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 møde den 30. maj 2022.

### Rådgivningen tager udgangspunkt i nedenstående fire 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?
4. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data.

Ad 1.

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

Ad 2.

Arbejdsgruppen bemærkede, at det i relation til denne patientgruppe er en forudsætning, at der er en somatisk national pipeline i drift. Derudover er arbejdsgruppen 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.

Ad 3.

Arbejdsgruppen havde ud over spørgsmål til behovet for ca. fire WGS'er per patient (For alle patienter er der behov for: 1 germline (blod) + 1 somatisk (tumor) med min. 90x dybde (svarer til 3\*30x) samt 1 RNA sekventering) ingen bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratiemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen.

Ad 4.

Arbejdsgruppen havde ingen øvrige bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data.



## Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialitnetværkets 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 de laboratorie- og analysemæssige behov på møde den 30. maj 2022.

Arbejdsgruppen tilslutter sig, at patientgruppen tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur. Arbejdsgruppen vurderer, at udredning med panel og exomsekventering/ 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.

Yderligere uddybet vurderer arbejdsgruppen:

- at helgenomsekventering i høj grad tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.
- at helgenomsekventering i høj grad giver særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, viden, opsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning.
- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen i høj grad vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

## 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 forelægges 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](http://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.

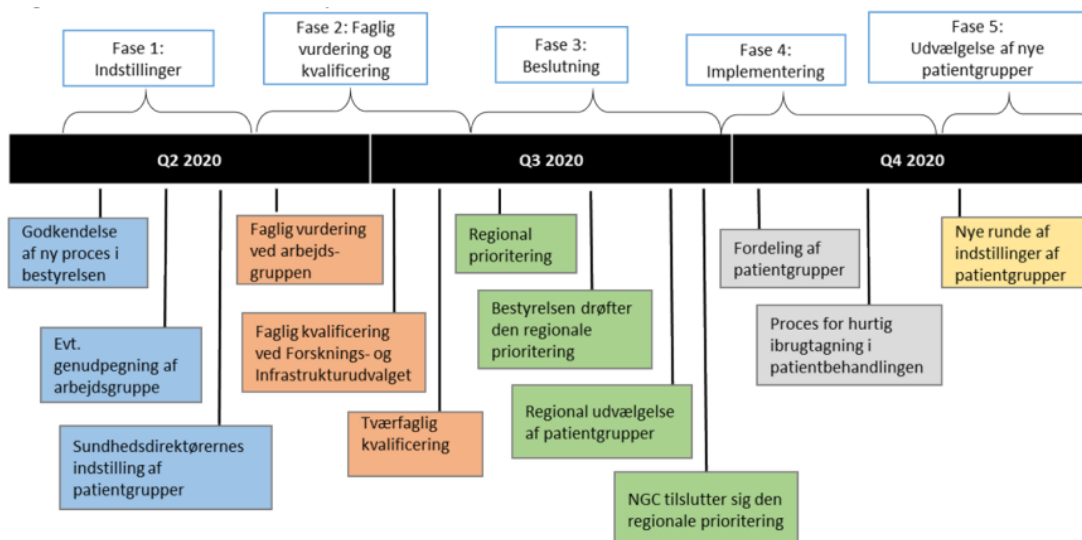
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

### 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:



## Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)

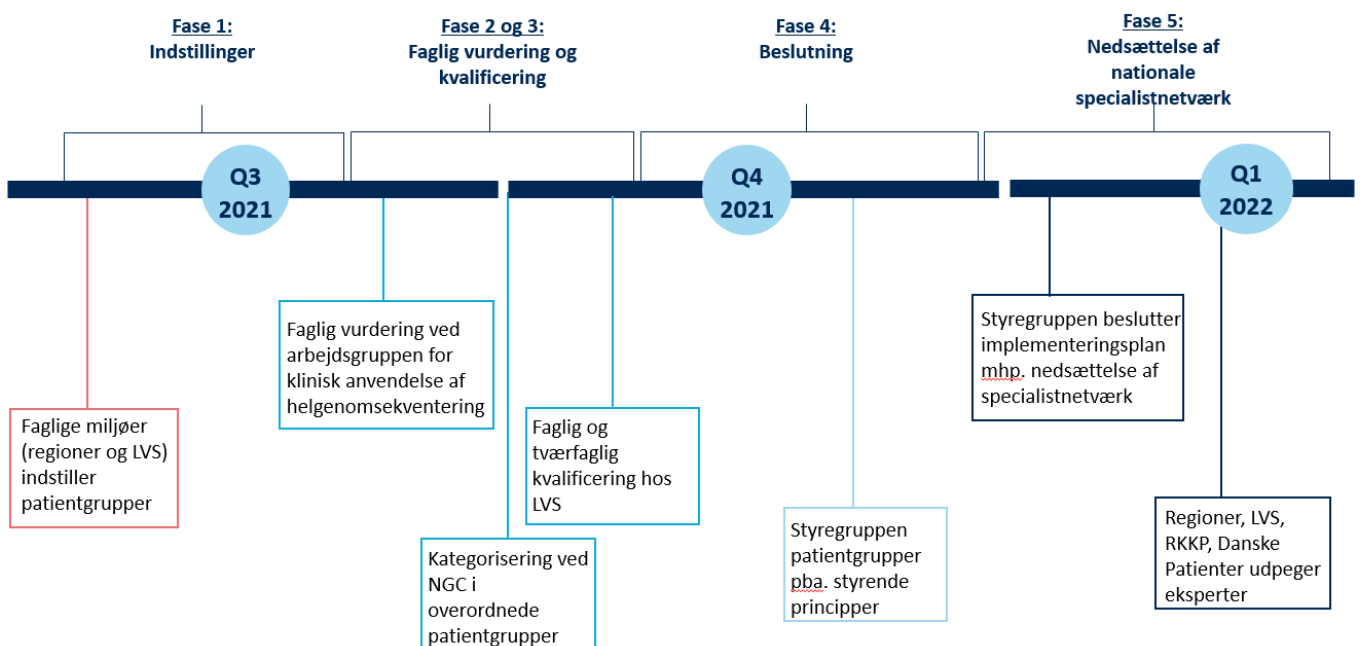
Processen er tilrettelagt på baggrund af evaluering af og erfaring fra processen fra indstillingsrunde 1. Dispositionen for procesplanen blev godkendt af *styregruppen for implementering af personlig medicin* (herefter styregruppen) på 2. møde i styregruppen 26. februar 2021.

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:** De faglige miljøer (regioner og/eller LVS) kan indstille patientgrupper til helgenomsekventering.
2. **Faglig vurdering:** De indkomne indstillinger, gennemgår en faglig vurdering i arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Den faglige vurdering danner grundlag for den efterfølgende faglige kvalificering.
3. **Faglig og tværfaglig kvalificering:** De indstillinger der går videre efter den faglige vurdering, vil blive kategoriseret i overordnede sygdomsspecifikke patientgrupper. Kategoriseringen vil blive fagligt kvalificeret af relevante lægevidenskabelige selskaber via LVS. Samtidigt med den faglige kvalificering vil der foregå en tværfaglig kvalificering, med henblik på at identificere lægefaglige specialer der deltager i behandling af patientgruppen, men som ikke er nævnt i indstillingerne. Herved sikres det at alle relevante lægefaglige specialer er identificeret for patientgrupperne, således at specialistnetværk for patientgrupper kan sammensættes hensigtsmæssigt.
4. **Beslutning:** Styregruppen drøfter og udvælger de patientgrupper der skal tilbydes helgenomsekventering. Udvælgelsen sker på baggrund af den faglige og tværfaglige kvalificering og på baggrund af de styrende principper.
5. **Nedsættelse af nationale specialistnetværk:** Styregruppen for implementering af personlig medicin beslutter en implementeringsplan for de udvalgte patientgrupper mhp. nedsættelse af specialistnetværk. Regioner, LVS, Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram samt Danske Patienter, udpeger herefter faglige eller relevante tværfaglige eksperter til de nationale specialistnetværk for de udvalgte patientgrupper.



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

- Patienter med uheldelig kræft uden tilstrækkelig effekt af standardbehandling
- Patienter med specifikke undertyper af sarkom
- Patienter med hjernetumorer
- Thymus epithel celle tumorer
- Pancreas cancer



**NATIONALT  
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center  
Ørestads Boulevard 5  
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M  
[kontakt@ngc.dk](mailto:kontakt@ngc.dk) W  
[www.ngc.dk](http://www.ngc.dk)