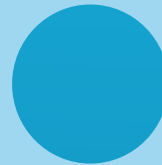
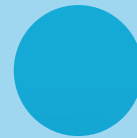




NATIONALT
GENOM CENTER

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *hæmatologisk cancer*

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af
Nationalt Genom Center



Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for hæmatologisk cancer november 2021 - marts 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 31. marts 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 31. marts 2022

Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin 3. juni 2022

Indhold:

Specialistnetværkets medlemmer4

Resumé af anbefalinger.....5

Anbefalinger fra specialistnetværket for *hæmatologisk cancer*8

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Britt Elmedal Laursen (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Hæmatologi	Anne Stidsholt Roug (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Hæmatologi	Hans Hasselbalch
Region Syddanmark	Hæmatologi	Claus Werenberg Marcher
Region Hovedstaden	Hæmatologi	Kirsten Grønbæk
Region Nordjylland	Hæmatologi	Tove-Christina Choe Kristensen
Lægevidenskabelige Selskaber	Molekylær diagnostik	Thomas Kristensen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Mette Klarskov Andersen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Lotte Krogh
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram	Epidemiologi	Hanna Birkbak Hovaldt
Danske Patienter	Kræftens Bekæmpelse	Bo Rix

Specialistnetværkets møderække: 9. november, 7. december 2021, 11. januar, 8. februar og 8. marts 2022 (referater kan findes [her](#)).

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

- Patienter med hæmatologisk cancer som enten er refraktære overfor eller har relaps efter behandling og hvor godkendte behandlingsmuligheder er udtømte
- Patienter med myeloid cancer

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *hæmatologisk cancer*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Resumé af anbefalinger for patientgruppen *hæmatologisk cancer* med forslag til klinisk anvendelse og antal helgenomsekventeringer

Indikationer	<p>Patientgruppen <i>hæmatologisk cancer</i> er inddelt i følgende indikationer:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lymfomsygdomme• Plasmacellesygdomme• Kroniske myeloide neoplasier• Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom <p>– og som er enten refraktær over for behandling eller har relaps/behandlingskrævende progression, hvor behandlingsmuligheder er udtømte.</p> <ul style="list-style-type: none">• Særlige tilfælde af hæmatologisk cancer med stor risiko for behandlings-refraktaritet vurderet ud fra standardudredning (eksempelvis akut myeloid leukæmi med TP53 mutation og monosomal karyotype (Rücker, Blood (2012) 119 (9): 2114-2121) OG som på MDT er vurderet som højrisikosygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet. <p>Samt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Myeloid cancer:<ul style="list-style-type: none">○ akut myeloid leukæmi (AML)○ myelodysplastisk syndrom (MDS)○ myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN) <p>Patienterne har etableret diagnose på baggrund af grundig diagnostisk udredning iht. gældende kliniske retningslinjer.</p> <p>Det bemærkes, at der kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgruppen <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i> og grundet alderskriteriet også til patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>For patienter med hæmatologisk cancer vil helgenomsekventering være et supplement til de etablerede diagnostiske analyser.</p> <p>Specialistnetværket er bevidste om, at tidsaspektet kan være en klinisk udfordring, idet visse patienter har akut behandlingsbehov og NGC ikke modtager akutte prøver.</p>

	<p>Det forventes, at helgenomsekventering vil kunne bidrage med værdifuld information om sygdomsdrivende forandringer og muligheder for protokolleret eksperimentel behandling.</p>
<p>Forventet antal patienter per år (nationalt)</p>	<p>Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 500 per år. Det er desuden estimeret, at 60 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.</p> <p>Der skal benyttes ca. 2200 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen. Antallet inkluderer analyse af nyhenviste og tidligere henviste patienter, somatiske analyser samt enkelte trioanalyser.</p>
<p>Diagnostisk udbytte</p>	<p><u>Nuværende diagnostik</u></p> <p>Patienter med hæmatologisk cancer er en heterogen gruppe og består af en række undergrupper. Patienterne gennemgår et meget grundigt udredningsprogram i henhold til gældende guidelines med en lang række forskellige laboratorie- og analyse-mæssige metoder, hvor flere undersøgelser gentages afhængig af sygdomsgruppe og egnethed til terapi. På baggrund af ovenstående får mere end 90 % patienter en diagnose.</p> <p><u>Ved overgang til helgenomsekventering</u></p> <p>For den samlede patientgruppe forventes det, at et tilbud om helgenomsekventering vil kunne bidrage til og supplere den nuværende diagnostik ved at identificere tumor-involverede varianter/den bagvedliggende patogenese mhp. at forbedre diagnostik, prognostisk vurdering og kvalificere behandlingsvalg.</p> <p>Der er findes ikke studier, som har undersøgt effekt af helgenomsekventering i forhold til behandlingsvalg på hele gruppen af patienter med relaps af/refraktær hæmatologisk cancer, men for gruppen af disse patienter forventes helgenomsekventering at kunne tilvejebringe et tilbud om targeteret behandling til 10-15% på fase 1 enhed, medens en lidt større andel formentlig ville kunne tilbydes antistof-medieret terapi, CAR-T celle terapi eller anden immunterapi.</p> <p>For patienter med myeloid cancer forventes det, at helgenomsekventering med tiden vil kunne bidrage til forbedret diagnostik og/eller prognostisk vurdering hos 16-25%, med mulige behandlingsmæssige konsekvenser (NEJM, Duncavage, marts 2021 PMID: 33704937). Desuden formodes det, at helgenomsekventering har potentiale til at samle dele af nuværende diagnostiske analyser på sigt.</p>
<p>Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)</p>	<p>Helgenomsekventering forventes samlet set at bidrage med større viden om den bagvedliggende patogenese, og patienter vil kunne tilbydes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mere målrettet og korrekt behandling af den aktuelle kræftsygdom • Forbedret prognostisk vurdering

Analyse- og laboratoriemæssige behov

For at igangsætte patientgruppen er flg. behov nødvendige på NGC's infrastruktur:

- Myeloide sygdomme: DNA fra fibroblastkultur fra hud
- Øvrige sygdomme: DNA fra blod eller fibroblastkultur fra hud
- CNV analyser
- Somatisk pipeline
 - Analyse på DNA fra blod
 - Analyse på DNA fra knoglemarv
 - SNV analyser
 - CNV analyser

Følgende behov/ønsker for patientgruppen indgår i NGC's løbende prioritering ift. udvikling af infrastruktur:

- Akut svartid
- Analyse på DNA oprenset fra hudbiopsi (alternativ til DNA fra fibroblastkultur)

Anbefalinger fra specialistnetværket for *hæmatologisk cancer*

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.

Den fulde beskrivelse består af to afgrænsningskemaer:

1. Refraktær/relaps hæmatologisk cancer
2. Myeloid cancer

Indikation	
Indikation	<p>Patienter med hæmatologisk cancer:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lymfomsygdomme• Plasmacellesygdomme• Kronisk myeloidplasier• Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom <p>– og som er enten refraktære over for behandling har relaps/behandlingskrævende progression, og hvor godkendte behandlingsmuligheder er udtømte.</p> <p>Desuden patienter med:</p> <ul style="list-style-type: none">• Særlige tilfælde af hæmatologisk cancer med stor risiko for behandlings-refraktaritet vurderet ud fra standardudredning (eksempelvis akut myeloid leukæmi med TP53 mutation og monosomal karyotype (Rücker, Blood (2012) 119 (9): 2114–2121) OG som på MDT er vurderet som højrisikosygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet. <p>WGS i denne gruppe skal afklare, om patienter med refraktær eller relaps/behandlingskrævende progression af hæmatologisk cancer kan tilbydes targeteret behandling i fase-1 studier.</p>

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

Hæmatologisk cancer dækker over subgrupperne lymfomsygdomme (lymfekræft), plasmacellesygdomme (knoglemarvskræft) kroniske myeloide sygdomme (kroniske tilstande med defekt blodcelleproduktion af forstadier til blodkræft) og akut leukæmi (blodkræft).

Den nuværende diagnostik for patienter med hæmatologisk cancer er dels multidisciplinær, og for nogle patienter identificeres de malignitets-drivende forandringer ikke. WGS i denne gruppe vil dels være afgørende for at fremme udviklingen af diagnostik af hæmatologisk cancer, idet tidlige studier viser, at WGS i et omfang formentlig kan samle visse diagnostiske analyser. Desuden er WGS mere ekstensiv og vil bidrage til afklaring af sygdomsdrivende varianter, herunder særligt varianter der ikke undersøges for med nuværende analyser. Denne mere detaljerede kortlægning af tumorforandringer vil også bane vejen for at tilbyde flere patienter eksperimentel behandling i fase-I protokoller.

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

Inden for hver af de 4 nedenstående sygdomsgrupper skal diagnose være angivet i henhold til gældende WHO-kriterier.

Lymfomsygdomme:

Modne B-celle neoplasier, modne T- og NK-celle neoplasier, Hodgkins lymfom, lymfoproliferative sygdomme associeret med primære immundefekter (LPD-PID).

Plasmacellesygdomme

Kroniske myeloide neoplasier:

Myeloproliferative neoplasier, myelodysplastiske syndromer*, myelodysplastiske/myeloproliferative neoplasier*#, myeloide/lymfoid neoplasier med eosinifili og PDGFRA, PDGFRB eller FGFR1, histiocytt- og dendritcelle neoplasier.

Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom*:

Akut myeloid leukæmi og relaterede precursor neoplasier, Akut leukæmi med tvetydig linje, lymfoid precursor neoplasi.

*Juvenile former ej inkluderet (Behandles under myeloide sygdomme med germline disposition samt børn og unge med uafklaret cytopeni).

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Nej, disse patienter har etableret diagnose på baggrund af morfologi, cytogenetik, flowcytometrisk immunfænotype og ofte også molekylærgenetisk diagnostik.
Skal der være familiær disposition?	Nej.
Er der særlige alderskriterier?	≥18 år.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	<p>Patienterne skal vurderes egnede til inklusion i protokolleret behandling, hvilket vil indebære en beskrivelse af deres almentilstand vha.:</p> <p>WHO/ECOG score: ≥2</p> <p>Karnofsky Score: ≥60</p> <p>Fravær af betydende komorbiditet.</p>
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	<p>Patologi: Morfologisk verificeret diagnose med WHO-kode og ICD-10-kode.</p> <p>Laboratoriediagnostik: Relevant biokemi i forhold til diagnose inkl. organmarkører.</p> <p>Billeddiagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lymfomsygdomme: PET-CT og/eller CT og/eller MR-scanning• Plasmacellesygdomme: Evt PET-CT og/eller CT og/eller MR-scanning• Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom: evt. PET-CT/CT/MR. <p>Molekylær genetik:</p> <p>Cytogenetik og anden molekylær diagnostik (panelsekventering, FISH, qPCR for restsygdomsmåling etc.) er en etableret del af udredningen af mange hæmatologiske neoplasier.</p> <p>For nuværende må WGS betragtes som et supplement til den etablerede diagnostik, men det forventes inden for en årrække, at WGS vil kunne supplere og i et vist omfang erstatte og samle store dele af den nuværende cytogenetiske/molekylærgenetisk udredning.</p>

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej, ikke når verificeret diagnose foreligger.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej, ikke ud over det, der er beskrevet ift. indikationen.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	<p>Der skal fra henvisende afdeling foreligge en MDT-vurdering med gennemgang af tidligere linjers behandling samt en argumentation for hvorfor nuværende godkendte behandlinger ikke har effekt og behandlingsmulighederne vurderes udtømte.</p> <p>Inden for de forskellige hæmatologiske sygdomsgrupper, vil der være individuelle karakteristika, der kendetegner risiko for primær behandlingsrefraktaritet. På MDT-konferencen og på rekvisition til WGS skal det for hver sygdomsgruppe angives, hvorfor man opfatter det konkrete sygdomstilfælde som højrisiko-sygdom med risiko for primær behandlingsrefraktaritet.</p>
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)	<p>WGS kan rekvireres af speciallæge i hæmatologi ansat på hæmatologiske specialafdelinger eller på en afdeling med hæmatologisk subspecialisering i Danmark.</p> <p>Der skal fra henvisende afdeling foreligge en MDT-vurdering med gennemgang af tidligere linjers behandling samt en argumentation for hvorfor nuværende godkendte behandlinger ikke har effekt og behandlingsmulighederne udtømte. Patienter med meget stor risiko for refraktaritet og som henvises til WGS (eks patienter med hepatosplenisk T-celle lymfom, Pro, Blood, (2020), 136, p 2018-2026) skal på samme vis være vurderet på MDT-konference med en argumentation for hvorfor nuværende behandlinger skønnes insufficiante.</p>
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	<p>”Informeret samtykke til omfattende genetisk analyse som led i din behandling” skal være underskrevet og gennemgået efter gældende retningslinjer.</p> <p>Patienten skal oplyses om, at WGS ikke nødvendigvis tilvejebringer fornyet information om diagnose eller åbner mulighed for fornyet eller ændret behandling.</p>

Patienten skal ligeledes informeres om tilfældighedsfund samt tage stilling til, hvad patienten ønsker at få at vide om eventuelle tilfældighedsfund.

Andet?

Der skal være etableret et samarbejde mellem henvisende afdeling og en klinisk genetisk afdeling i tilfælde af tilfældighedsfund eller mistanke om arvelig disposition.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

Baseret på et skøn vurderes der at være ca. 100 patienter årligt, som er refraktære over for behandling eller har relaps/behandlingskrævende progression, hvor godkendte behandlingsmuligheder er udtømte, og som er egnede til behandling i fase-1 kliniske studier.

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: 10

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

Samlet ønsket antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Specialistnetværket er bevidste om, at den hastighed hvormed NGC aktuelt vil kunne levere analyser og fortolkede svar, for nuværende ikke dækker de krav, der gælder for udredning af hæmatologisk cancer iflg. kræftpakke-beskrivelserne for de indstillede sygdomme. Tidsaspektet kan også være en klinisk udfordring, idet visse patienter har akut behandlingsbehov.

Desuden er specialistnetværket også bevidste om, at WGS' potentiale i diagnostik af hæmatologisk cancer er i sin begyndelse - men også i hastig udvikling. Således kan WGS ikke på nuværende tidspunkt erstatte de etablerede diagnostiske analyser. Med tiden forventes, at WGS i et omfang vil kunne samle dele af de diagnostiske analyser. Det er desuden specialistnetværkets overbevisning, at WGS vil kunne bidrage til og supplere den nuværende diagnostik af

hæmatologisk cancer ved at identificere tumor-involverede varianter og åbne mulighed for inklusion i protokolleret behandling.

WGS på patienter med relaps af/ refraktær hæmatologisk cancer vil ydermere bidrage på internationalt niveau i udviklingen af WGS som diagnostisk værktøj.

For akut leukæmi, myelodysplastisk syndrom og visse yderst aggressive lymfomsygdomme er der behov for information om både punktmutationer og strukturelle varianter, før behandlingen kan iværksættes. Dette vil forhåbentlig i fremtiden kunne afklares inden for få dage med WGS. Disse svar fås i dag inden for max 10 dage og er afgørende for iværksættelse af korrekt og livredende behandling. Den fulde udredning for ikke akutte tilfælde tager i øjeblikket typisk max 2 uger, primært pga. manglende kapacitet.

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Ja.

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

Nej. Hæmatologisk cancer under denne indikation vil i meget vidt omfang være drevet af somatiske varianter. I nogle tilfælde vil der dog vækkes mistanke om arvelig disposition, hvor patienten vil blive tilbudt udredning herfor.

Patienter med kendt arvelig myeloid neoplasi, børn med cytopeni, arvelige trombocytdefekter, arvelig hæmolyse alle patientgrupper, der er indstillet til WGS under NGC på selvstændige indikationer (patientgrupperne arvelig hæmatologisk sygdom og børn og unge med kræft).

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

Andet prøvemateriale end blod (beskriv behov)

Nej Ja (beskriv)

For WGS i denne gruppe kræves sekventering af tumorvæv. I nedenstående er angivet de typiske kilder for tumorvæv:

Lymfekræftsygdomme: Lymfeknude, knoglemarv, blod, evt. andet væv

Plasmacellesygdomme: Knoglemarv, blod, evt. andet væv

Kronisk myeloid neoplasi: Knoglemarv, blod, evt. andet væv

Akut leukæmi: Knoglemarv, blod, lymfeknude, evt. andet væv

Germline for alle patienter: Hudbiopsi.

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)

Sekventeringsdybden med implementerede paneelsekventeringer er meget dyb og kan ikke forventes opfyldt for nuværende med WGS. En acceptabel sekventeringsdybde for identifikation af somatiske varianter på tumurvæv vil være 90x og på germline-væv 30x.

Gentagne analyser under et patientforløb? Nej Ja (beskriv behov)

Enkelte patienter vil initielt respondere på eksperimentel behandling, men senere hen progrediere. For afklaring af molekylær evolution kan fornyet WGS være relevant. Patienter med relaps efter allogen knoglemarvstransplantation kan præsentere samme behov for fornyet WGS.

Det skønnes, at det hos max 10 patienter vil være indiceret at gentage WGS-analysen.

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

Ja, visse hæmatologiske neoplasier vil vise meget aggressiv klinisk fænotype, og her vil der være behov for at lægge en hurtig behandlingsplan. Baseret på et skøn vil dette dreje sig om ca. 5 patienter om året. En acceptabel tidsfrist vil i disse tilfælde være max 7-14 dage. Hvis WGS i fremtiden fuldt ud skal supplere og i et vist omfang erstatte den nuværende diagnostik i henhold til gældende kræftpakker, kræves meget hurtigere turn-over tid på 3-7 døgn.

Til trods for, at WGS aktuelt ikke kan gennemføres og analyseres inden for de i kræftpakkerne fastsatte tidsfrister, vil man forvente af kunne opnå vigtig viden om sygdomsinitierende mekanismer og man vil kunne udvikle det fulde diagnostiske potentiale af WGS.

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 4 WGS (3x30 på tumor + 1 x 30x på germline)

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: 100 patienter a 90x (3x30 på tumor + 1 x 30x på germline)

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 10 patienter a 90x (3x30 på tumor + 1 x 30x på germline)

Antal WGS 440 per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

>99% af patienterne har fået en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik, enkelte patienter vil have usikker subklassifikation

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

I hæmatologisk cancer anvendes inden for lymfekræft, plasmacellessygdomme, kroniske myeloide neoplasier og akut leukæmi i varierende omfang G-båndskaryotypering, FISH og array-CGH for at detektere mikroskopiske og submikroskopiske strukturelle kromosomale forandringer. Disse undersøgelser kan i sig selv være diagnostiske (eksempelvis t(8;21) ved akut myeloid leukæmi) men er også prognostisk betydende (patienter med akut myeloid leukæmi og t(8;21) favorabel prognose) og afgørende for behandlingsvalg (patienter med akut myeloid leukæmi og t(8;21) skal have tillæg af et antibody-drug conjugate i form af gemtuzumab-ozagamicin til standardbehandling bestående af antracyclin og cytarabin).

(Beskriv også antallet/andelen)

Somatiske mutationer i cancerdrivende gener undersøges ved qPCR (eksempelvis JAK2 V617F ved polycytæmia vera). Sådanne forandringer kan også indgå i diagnostiske kriterier (Eksempelvis JAK2 mutationer ved polycytæmia vera).

Somatiske (og hereditære) mutationer i cancerdrivende gener undersøges i stigende omfang også ved brug af panelsekventering. Særligt er der udviklet paneler til detektion af mutationer associeret med udvikling af myeloid cancer og lymfoid cancer. Disse paneler udføres med en sekventeringsdybde på min 500X og kan dermed detektere små kloner. Mutationer detekteret ved panelsekventering er prognostisk og behandlingsmæssigt betydende (ek-

sempelvis medfører mutationer i TP53 hos patienter med akut myeloid leukæmi (og de fleste andre hæmatologiske cancers) en ufavorabel prognose. Hvis patienterne kan bringes i remission skal behandlingen konsolideres med allogen knoglemarvstransplantation). Enkelte mutationer åbner også mulighed for targeteret terapi (patienter med akut myeloid leukæmi og FLT3 forandringer, tilbydes behandling med tyrosinkinaseinhibitoren midostaurin).

Slutteligt anvendes sygdomsdrivende mutationer, fusionsgener og overudtrykte gener også til sygdomsmonitorering ved brug af qPCR og evt. også digital PCR. Eksempelvis monitoreres patienter med akut myeloid leukæmi og t(8;21) på fusionsgenet RUNX1/RUNX1T1, hvor et fald i blod og knoglemarv på min x 1000 efter anden induktionskur er tilfredsstillende, og medfører at patienten ikke skal tilbydes konsoliderende allogen knoglemarvstransplantation.

Det er ikke muligt at angive et antal af ovennævnte analyser inden for de nævnte sygdomsgrupper, da indikationerne er forskellige afhængig af bl.a. sygdomsgruppe og egnethed til terapi. De ovennævnte undersøgelser gentages ofte flere gange i et sygdomsforløb som status og ved mistanke om relaps/progression.

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

Idet denne indstilling omhandler patienter med kendt malign hæmatologisk sygdom forventes det ikke, at WGS bidrager til diagnostisk afklaring, men derimod til at afdække om der findes kliniske fase-1 forsøg af relevans for den enkelte patient. I nogle tilfælde vil et behandlingsvalg med tilgængelige lægemidler også kunne understøttes af WGS.

Den nuværende diagnostik afdækker forekomst både strukturelle og somatiske varianter ved brug af flere forskellige undersøgelser. Det forventes, at WGS i et vist omfang kunne supplere og i visse tilfælde måske erstatte den nuværende multidisciplinære diagnostik.

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

Der er findes **ikke** studier, som har undersøgt effekt af WGS i forhold til behandlingsvalg på hele gruppen af patienter med relaps af/refraktær hæmatologisk cancer.

Fra solide cancers er erfaringsgrundlaget lidt større. SHIVA studiet er indtil videre den eneste randomiserede kliniske undersøgelse af molekylært målrettede stoffer anvendt off-label. Patienter med metastatisk cancer og refraktaritet over for standardbehandling, blev tilfældigt fordelt til målrettet stof (11 godkendte stoffer) eller behandling i henhold til "physicians choice" (kontrolgruppe). Den

progressionsfri overlevelse (PFS) var ikke signifikant bedre i den eksperimentelle gruppe sammenlignet med kontrolgruppen (2,3 versus 2,0 måneder) (Le Tourneau et al., 2015). Studiet inkluderende tungt behandlede patienter, der var forekomst af adskillige molekyllære forandringer hos samme patient (inkluderende varianter, som kan indikere resistens), langt interval fra randomisering til start på behandling, og begrænsninger i antallet af tilgængelige stoffer. Et nyt randomiseret studie SHIVA02 er igangsat, men resultaterne er endnu ikke opgjorte.

Opdaterede resultater af IMPACT-studiet blev præsenteret på ASCO i 2018. Mellem 2007 og 2013 blev der foretaget molekyllær profilering hos 3.743 patienter med fremskreden kræft. 34,9 % af disse havde mindst en molekyllær forandring, som potentielt kunne behandles målrettet. Ved sammenligning mellem gruppen, der blev behandlet målrettet (54,4 %), og gruppen, der ikke blev behandlet målrettet (45,6 %), sås signifikant højere respons rate (RR) (35 % versus 20 %) og bedre overlevelse i den målrettet behandlede gruppe.

For gruppen af patienter med relaps af/refraktær hæmatologisk cancer forventes WGS at kunne tilvejebringe et tilbud om targeteret behandling til 10-15% på fase 1 enhed, medens en lidt større andel formentlig ville kunne tilbydes antistof-medieret terapi, CAR-T celle terapi eller anden immunterapi.

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

F.eks. ved at:

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

Diagnose:

Ved hurtig turnover-tid af WGS analyser og ved validering af analyser ift. nuværende diagnostisk work-up, vil WGS i fremtiden forventes at kunne erstatte molekyllærgenetiske og cytogenetiske analyser.

Ens tilbud om WGS i hele landet vil udviske eventuelle regionale og socioøkonomiske forskelle i tilgangen til genetiske testning og tilbud om transplantation, CAR-T, og eksperimentel behandling i fase 1 protokoller

Alle patienter med relaps/refraktær hæmatologisk cancer, uafhængigt af infrastruktur og subtypen af hæmatologisk cancer, kan tilbydes WGS ved relaps/refraktær sygdom.

Prognose:

Der kan ved WGS findes mutationer, der er rapporteret af prognostisk betydning og af betydning for forventet respons på terapi, hvorfor der må forventes en prognostisk værdi af WGS.

Udrednings- og behandlingsforløb:

Det forventes, at indførelsen af helgenomisk sekventering af patienter med relaps/refraktær malign hæmatologisk sygdom, vil medføre et mere korrekt behandlingsvalg, øget mulighed for at opnå tumorreduktion (bridging) før potentiel kurativ knoglemarvstransplantation og/eller CAR-T behandling, og spare andre patienter for en ineffektiv, omkostnings og bivirkningstung behandling.

Danske hæmatologer samarbejder bredt på tværs af landet om fase 1 studier. Der tilbydes flere og flere fase 1 studier både regionalt og i Den Hæmatologiske del af fase 1 enhed på Rigshospitalet. Fase-1 enheden på Rigshospitalet får henvist patienter fra hele landet og er Nordens førende site for tidlig eksperimentel behandling af hæmatologiske cancere, og et af verdens førende sites for eksperimentel immunterapi til maligne lymfomer.

Desuden er der en række igangværende investigator-initierede kliniske forsøg for alle linjers behandling for CLL patienter i samarbejde med de tyske, hollandske og nordiske CLL studiegrupper. Heri indgår WGS og targeteret NGS. Disse translationelle studier vil forstærke mulighederne

for at drage nytte af WGS-analyser for patienter med relaps af lymfoide cancere.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- **Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?**
- **Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**
- **Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?**

De nationale miljøer omfatter Akut Leukæmi Gruppen, Dansk Lymfom Gruppe, Dansk Myelomatose Studiegruppe og Dansk Selskab for Kronisk Myeloproliferative Sygdomme, og i disse fora videreudvikles patientbehandling kontinuerligt. Der samarbejdes bredt på tværs af samtlige hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Kliniske data for patientgrupperne findes i de kliniske kvalitetsdatabaser under RKKP.

Hæmatologiske patienter med refraktær/relaps/progression af hæmatologisk cancer som undersøges med WGS bør opgøres i forhold til detektion af cancerdrivende forandringer, behandlingsvalg efter WGS og overlevelse.

Den kliniske effekt af WGS for den indstillede gruppe vil blive målt på følgende parametre:

1. Inklusion i protokolleret behandling ud fra WGS ud fra identifikation af sygdomsdrivende strukturelle varianter eller somatiske mutationer.

2. Effekt af protokolleret behandling: responsrater, tid til progression, overlevelse.

Opgørelse af data vil kræve de rette tilladelser og må også forventes at kræve manuel indhentelse af eksempelvis journaloplysninger. Forudsætningen for at opgøre ovenstående vil kræve et større arbejde omkring tilladelser, databaseopgørelse, indhentning af kliniske data etc. kan ikke forventes udført af de kliniske afdelinger. Specialistnetværket opfordrer NGC til at udfærdige en struktur og organisering heraf.

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.

Der tilbydes whole exome sequencing og hel-transkriptom-sekventering til patienter med relaps af/refraktær hæmatologisk cancer i Region Nord som en del af ProSeqCancer protokollen (PMID: 32013121).

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.

Disse tilbud foregår så vidt vides i forbindelse med kliniske trials, og forslaget her vil også være WGS i første omgang udføres i forbindelse med fase-1 kliniske forsøg.

Muligheden for WGS vil være et vigtigt element i forhold til at tiltrække ny behandling i fase 1-2 studier til Danmark.

2. Indikation for myeloid cancer

Indikation

Patienter med **myeloid cancer**.

Formålet med WGS i denne gruppe er:

1. Forbedret diagnostisk og afklaring af patogenese.

Inden for de myeloide neoplasier kan diagnostik være kompromitteret af særligt manglende opfyldelse af histomorfologiske kriterier eller molekylærgenetiske kriterier.

2. Optimering af diagnostiske metoder.

Myeloide neoplasier diagnosticeres i dag ved brug af biokemiske analyser, histomorfologi, undersøgelse af strukturelle kromosomale forandringer (G-båndskaryotypering, FISH, array-CGH) og molekylærgenetiske undersøgelser (panelsekventering, qPCR, fragmentanalyse). Strukturelle kromosomale forandringer og molekylær genetik forventes i nærmere fremtid suppleret analyseret og måske i nogle tilfælde erstattet af WGS (NEJM, Duncavage, marts 2021 PMID: 33704937).

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

Akut myeloid leukæmi (aggressiv blodkræft) og myelodysplastisk syndrom (forstadium til aggressiv blodkræft præget af knoglemarvsvigt men med meget varierende klinisk præsentation).

Den nuværende diagnostik for patienter med myeloid cancer er dels multidisciplinær og for nogle patienter identificeres de malignitetsdrivende forandringer ikke. WGS i denne gruppe vil dels være afgørende for at fremme udviklingen af diagnostik af myeloid cancer, idet tidlige studier viser, at WGS i et omfang formentlig kan samle visse diagnostiske analyser. Desuden er WGS mere ekstensiv og vil bidrage til afklaring af sygdomsdrivende varianter, herunder særligt varianter der ikke undersøges for med nuværende analyser. Nuværende diagnostiske undersøgelser er ikke fyldestgørende, og særligt diagnosen MDS kan være svær at etablere.

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

Akut myeloid leukæmi (AML) og relaterede myeloide precursor-sygdomme*: (AML med kendte genetiske forandringer, AML med myelodysplasi-relaterede forandringer, terapi-udløst AML, AML NOS, myeloidt sarkom, myeloid leukæmi relateret til Downs syndrom, plasmablastisk dendritcelle leukæmi)

Myelodysplastisk syndrom (MDS)*# og relaterede myeloide precursorsygdomme*: (refraktær cytopeni med unilinjedysplasi, refraktær anæmi, refraktær neutropeni, refraktær trombocytopeni, refraktær anæmi med ringsideroblaster, refraktær cytopeni med multilinjedysplasi, refraktær anæmi med overskud af blaster type 1, refraktær anæmi med overskud af blaster type 2, MDS-U, MDS med isoleret del(5q), terapiudløst MDS.

Myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN)*#: Kronisk myelomonocytær leukæmi, atypisk kronisk myeloid leukæmi, MDS-MPN-U, refraktær anæmi med ringsideroblaster og trombocytose.

*Arvelige former for MDS og AML sorteres under arvelig myeloid sygdom.

Juvenile former for MDS sorteres under cytopeni hos børn <18 år.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Patienter henvist til WGS med myeloid cancer skal på henvisningstidspunktet være fuldt udredte efter gældende nationale guidelines: Biokemi, knoglemarvsundersøgelse med cytogenetik og molekylær genetik samt relevante billeddiagnostiske undersøgelser.

Patienter som fænotypisk og klinisk præsenterer sig som patienter med myeloid neoplasi, men hvor diagnosen ved standardudredning ikke formelt har kunnet lade sig etablere, kan henvises for nærmere afklaring af underliggende patogenese. Et eksempel herpå kan være massivt transfusionskrævende patienter, som klinisk ikke adskiller sig fra patienter med verificeret MDS-diagnose.

Panelsekventering anvendes i dag til at påvise klonal hæmatopoiesese ved fund af somatiske varianter i gener associeret med myeloid cancer, hvor tilstanden så karakteriseres som CCUS (clonal hematopoiesis of unknown significance). En del tilfælde får ikke påvist klonalitet ved standardudredning. Sådanne tilfælde uden påviste somatiske varianter karakteriseres som ICUS (idiopathic cytopenia of unknown significance). Både patienter med ICUS og CCUS men kan fænotypisk præsentere sig som MDS patienter, og det forventes, at WGS vil kunne bidrage til diagnostik af sådanne tilfælde

	WGS kan for nuværende ikke erstatte de aktuelt anvendte diagnostiske analyser, men WGS har potentiale til at kunne samle dele af diagnostikken og ikke mindst være et afgørende supplement til den eksisterende diagnostik.
Skal der være familiær disposition?	Nej, børn med uafklaret cytopeni samt voksne med arvelig myeloid cancer sorteres under selvstændige indikationer.
Er der særlige alderskriterier?	>18 år.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Nej, sygdomsbilledet hos de ovennævnte diagnoser er meget heterogent.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	<p>Patologi: Morfologisk diagnose forenelig med AML eller MDS (morfologisk og /eller cytogenetisk) med WHO-kode, med undtagelse af patienter som klinisk præsenterer sig som patienter med myeloid neoplasia men uden opfyldelse af diagnostiske kriterier. Disse patienter har med stor sandsynlighed lavrisiko MDS, men diagnosen lader sig ikke stille med tilgængelige analyser.</p> <p>Laboratoriediagnostik: Relevante blodprøver ift diagnose. Cytogenetik og anden molekylær diagnostik (eks. panelsekventering og qPCR for restsygdomsmåling) er en etableret del af udredningen og i opfølgning af myeloide neoplasier.</p> <p>Prognostisk score: AML: ELN risikoprofil. Inkluderer forskellige strukturelle varianter og mutationer i 11 gener. Tidssvarende prognostisk vurdering af AML kræver således i dag sekventering, enten som panelsekventering eller WGS/WES med dyb sekventeringsdybde MDS: IPSS og IPSS-R. I december 2021 er den prognostiske vurdering suppleret med IPSS-Molecular, som inkluderer 21 gener udover strukturelle varianter. Tidssvarende prognostisk vurdering af MDS kræver således i dag sekventering, enten som panelsekventering eller WGS/WES med dyb sekventeringsdybde.</p> <p>Billeddiagnostik: PET-CT og/eller MR og/eller CT med isoleret myeloidt sarkom eller ved anden myeloid sygdom med ekstramedullær manifestation.</p>

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	<p>Udredning af MDS og AML i henhold til gældende nationale guidelines inkluderer differentialdiagnostiske overvejelser som udelukkelse af medicinbivirkning, reumatologisk sygdom etc.</p> <p>Diagnoserne AML og myeloidt sarkom vil altid kunne verificeres histomorfologisk eller cytogenetisk, men patogenesen i form af leukæmidrivende somatiske varianter kan være uafklaret.</p> <p>Myelodyplastisk syndrom kan være en udfordrende diagnose at stille. Således er der patienter, der klinisk præsenterer sig som MDS-patienter, og behandles derefter, men hvor der ikke kan stilles en diagnose med histomorfologi eller molekylærgenetiske analyser. Differentialdiagnostik er særlig vigtig i denne gruppe og inkluderer som nævnt bl.a. udelukkelse af medicin-bivirkning, autoimmune sygdomme mv.</p>
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Der skal fra henvisende afdeling foreligge en MDT-vurdering med gennemgang af udredning i henhold til gældende nationale guidelines samt en formål med WGS analysen. Et eksempel herpå kunne være påvisning af klonal hæmatopoiese som argumentation for at tilbyde patienten allogen knoglemarvstransplantation.
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)	<p>WGS kan rekvireres af speciallæge i hæmatologi ansat på hæmatologiske specialafdelinger eller afdeling med hæmatologisk subspecialisering i Danmark.</p> <p>AML-patienter kan kun henvises til WGS fra AML-behandlende hæmatologiske afdelinger, jf. gældende specialeplan, i København, Roskilde, Odense, Aarhus og Aalborg). MDS-patienter kan henvises fra den afdeling, som har behandlingskompetencen i forhold til prognostisk score.</p>
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	"Informeret samtykke til omfattende genetisk analyse som led i din behandling" skal være underskrevet og gennemgået efter gældende retningslinjer.

Patienten skal oplyses om, at WGS ikke nødvendigvis tilvejebringer fornyet information om diagnose eller åbner mulighed for fornyet eller ændret behandling.

Andet?

Information om tilfældighedsfund samt stillingtagen til hvad patienten ønsker at få at vide om tilfældighedsfund.

I nogle tilfælde vil der være mistanke om arvelig disposition, hvor patienten vil blive tilbudt udredning herfor.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

Ca. 150 AML- og 250 MDS-patienter.

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: 50

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

Samlet ønsket antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

Specialistnetværket er bevidste om, at den hastighed hvormed NGC aktuelt vil kunne levere analyser og fortolkede svar, for nuværende ikke dækker de krav, der gælder for udredning af myeloid cancer iflg. kræftpakke-beskrivelserne for de indstillede sygdomme.

Tidsaspektet kan også være en klinisk udfordring, idet visse patienter har akut behandlingsbehov. Desuden er specialistnetværket også bevidste om, at WGS' potentiale i diagnostik af myeloid cancer er i sin begyndelse - men også i hastig udvikling.

Således kan WGS ikke på nuværende tidspunkt erstatte de etablerede diagnostiske analyser. Med tiden forventes, at WGS i et omfang vil kunne samle dele af de diagnostiske analyser.

Det er desuden specialistnetværkets overbevisning, at WGS vil kunne bidrage til og supplere den nuværende diagnostik af myeloid cancer ved at identificere tumor-involverede varianter og åbne mulighed for inklusion i protokolleret behandling.

WGS på patienter med myeloid cancer vil ydermere bidrage på internationalt niveau i udviklingen af WGS som diagnostisk/prognostisk værktøj. Patienter med MDS og AML gennemgår et omfattende udredningsprogram, der som minimum omfatter histomorfologi, flow cytometri, cytogenetisk analyse og panelsekventering. Det drejer sig både om nydiagnosticerede patienter og patienter med relaps. Inden for hæmatologiske cancerer er targeteret deep sequencing blevet standardundersøgelse på diagnosetidspunktet og ofte også ved tilbagefald. Formålet hermed er at foretage en mere præcis præterapeutisk risikovurdering, og der er i 2021 introduceret en ny MDS-klassifikation, som inddrager genetiske diagnostik.

I gennemsnit findes 4-5 somatiske mutationer i cancercellerne på diagnosetidspunktet. Helt præcist anvendes den molekylærgenetiske profilering inden for akut myeloid leukæmi og myelodysplastisk syndrom til dels at: 1) foretage en risikovurdering og vurdere om patienten forventes at have effekt af standardbehandling, 2) tilbyde targeteret behandling (FLT3 hæmmer) og 3) afgøre om patienten skal tilbydes en konsoliderende behandling med knoglemarvstransplantation (PMID: 23634996, PMID: 27895058). Det er her afgørende at man både får information om både punktmutationer og strukturelle varianter og allelstatus, f.eks. i forbindelse med TP53 mutationer, hvor det er vist, at bi-alleliske TP53 patogene varianter er forbundet med en utrolig dårlig prognose, og som ikke profiterer af knoglemarvstransplantation, mens patienter med patogene monoalleliske varianter bør transplanteres (Nature med PMID: 32747829).

Panelsekventering for analyse af somatiske mutationer associeret med myeloid neoplasi udføres med en nødvendig sekventeringsdybde på 500x for at detektere mindre kloner. Panelsekventering har bidraget til en øget sygdomsforståelse, men også nuanceret diagnostikken. Således findes ofte CCUS hos patienter med cytopeni, men manglende opfyldelse af histomorfologiske eller cytogenetiske diagnostiske kriterier. CCUS - disse patienter har betydeligt øget risiko for at udvikle MDS og AML.

En del patienter med mistænkt eller histomorfologisk påvist myeloid neoplasi har dog ikke påviselig klonal hæmatopoiese bedømt på panelsekventering, og en del af forklaringen herpå er, at sjældnere varianter ikke detekteres med panelsekventering.

Det forventes, at WGS med tiden vil kunne supplere og samle nogle cytogenetik og panelsekventeringer og også bidrage til evaluering af behandlingsrespons. Et nyligt studie viste, at WGS kan anvendes til diagnostisk undersøgelse for både genetik og strukturelle varianter inden for en rimelig tid. I dette prospektive studie af 117 konsekutive patienter var det muligt at afgive svar på begge dele inden for median 5 dage. Ny genetisk information blev fundet hos 29 patienter (24.8%), og resultaterne ændrede klassifikationen hos 19 patienter (16.2%) (NEJM, Duncavage, marts 2021 PMID: 33704937).

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Ja.

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)

For WGS i denne gruppe kræves sekventering af tumorvæv og germlinevæv.

Knoglemarv: Foretrukne materiale til analyse af tumorvæv.

Blod: Kan være egnet i AML og MDS, særligt ved "dry tap"

Myeloidt sarkom/ekstramedullær sygdom.

Germline: Fibroblaster fra hud biopsi, evt. sekventering af DNA fra hud

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Myeloid neoplasi drives af somatiske varianter. De arvelige myeloid neoplasier er indstillet på selvstændig indikation.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

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

Sekventeringsdybden med nuværende panelsekventeringer er meget dyb og kan ikke forventes opfyldt for nuværende med WGS. En acceptabel sekventeringsdybde for identifikation af somatiske varianter på tumurvæv vil være 90x og på germlinevæv 30x.

Gentagne analyser under et patientforløb? Nej Ja (beskriv behov)

En del patienter med AML, og som behandles med intensiv kemoterapi, vil initielt respondere på behandling men senere oplever tilbagefald (>50%). For afklaring af molekylær evolution kan fornyet WGS være relevant.

Patienter med tilbagefald efter allogeknoglemarvstransplantation kan præsentere samme behov for fornyet WGS.

Patienter med MDS udvikles over tid fra indolente former til aggressiv højrisiko sygdom (HR MDS eller AML), hvor der er behov for ny behandling.

WGS vil ligeledes være nødvendigt som del af responseevalueringen, hvor WGS vil hjælpe med at afklare om de somatiske leukæmidrivende forandringer forsvinder/reduceres under behandling. Det fulde potentiale af WGS som diagnostisk og prognostisk værktøj vil altså kræve WGS som led i responseevalueringen, som minimum efter første induktionskur.

Det estimerede antal patienter er ca. 50.

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

Nogle AML-tilfælde vil vise meget aggressiv klinisk fænotype, og her vil der være behov for at lægge en hurtig behandlingsplan. En acceptabel tidsfrist vil i disse tilfælde være 6 dage, hvilket er den tidsfrist, der er gældende for kræftpakkeforløbene for akut leukæmi. Et dansk studie har vist, at man kan tillade en udredningsperiode på op til 10 dage uden at dette vil påvirke overlevelsen negativt (Østgård LSG, Leukemia 2014, PMID: 24813919).

Til trods for, at WGS aktuelt ikke kan gennemføres og analyseres inden for de i kræftpakkerne fastsatte tidsfrister, vil man forvente af kunne opnå vigtig viden om sygdomsinitierende mekanismer, og man vil kunne udvikle det fulde diagnostiske potentiale af WGS. Hvis WGS skal supplere og samle den nuværende diagnostik, kræves turn-over tid på max 6 dage hvis kræftpakkeforløbene skal overholdes men 10 døgn vil være klinisk acceptabelt.

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede samlede behov for helgenomsekventering per patient per år: 4 x 30x

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: $400 (400 \times 90x + 400 \times 30x) = 1600$ WGS

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: $50 (50 \times 90x) = 150$ WGS

Diagnostisk udbytte og merværdi

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

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

Ca. 90% patienter har fået en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik, enkelte patienter vil have usikker subklassifikation

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

Indenfor myeloide neoplasier og akut leukæmi anvendes i varierende omfang G-båndskaryotypering, FISH og array-CGH for at detektere mikroskopiske og submikroskopiske strukturelle kromosomale forandringer. Disse undersøgelser kan i sig selv være diagnostiske (eksempelvis t(8;21) ved akut myeloid leukæmi) men er også prognostisk betydende (patienter med akut myeloid leukæmi og t(8;21) favorabel prognose) og afgørende for behandlingsvalg (patienter med akut myeloid leukæmi og t(8;21) og skal have tillæg af et antibody-drug conjugate i form af gemtuzumab-ozagamicin til standardbehandling bestående af antracyclin og cytarabin).

(Beskriv også antallet/andelen)

Somatiske mutationer i cancerdrivende gener undersøges ved qPCR (eksempelvis JAK2 V617F ved polycytæmia vera). Sådanne forandringer kan også indgå i diagnostiske kriterier (JAK2 mutationer ved polycytæmia vera).

Somatiske (og hereditære) mutationer i cancerdrivende gener undersøges i stigende omfang også ved brug af panelsekventering. Særligt er der udviklet paneler til detektion af mutationer associeret med udvikling af myeloid cancer og lymfoid cancer. Disse paneler udføres med en sekventeringsdybde på min 500X og kan dermed detektere små kloner. Mutationer detekteret ved panelsekventering er prognostisk og behandlingsmæssigt betydende (eksempelvis medfører mutationer i TP53 hos patienter med akut myeloid leukæmi en ufavorabel prognose. Hvis patienterne kan bringes i remission skal behandlingen konsolideres med allogent knoglemarvstransplantation). Enkelte mutationer åbner også mulighed for targeteret terapi (eksempelvis skal patienter med akut myeloid leukæmi og FLT3 forandringer, tilbydes behandling med tyrosinkinaseinhibitoren midostaurin).

Slutteligt anvendes sygdomsdrivende mutationer, fusionsgener og overudtrykte gener også til sygdomsmonitorering ved brug af qPCR og evt. også digital PCR. Eksempelvis monitoreres patienter med akut myeloid leukæmi og t(8;21) på fusionsgenet RUNX1/RUNX1T1, hvor et fald i blod og knoglemarv på min x 1000 efter anden induktionskur er tilfredsstillende, og medfører at patienten IKKE skal tilbydes konsoliderende allogen knoglemarvstransplantation.

Det er ikke muligt at angive et antal af ovennævnte analyser inden for de nævnte sygdomsgrupper, da indikationerne er forskellige afhængig af bl.a. sygdomsgruppe og egnethed til terapi. De ovennævnte undersøgelser gentages ofte flere gange i et sygdomsforløb som status og ved mistanke om relaps/progression.

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

Den nuværende diagnostik afdækker forekomst både strukturelle og somatiske varianter ved brug af flere forskellige undersøgelser. Der forventes, at WGS i et vist omfang kunne supplere og i visse tilfælde måske erstatte den nuværende multidisciplinære diagnostik.

Hos nogle patienter med AML, som udredes efter gældende nationale retningslinjer, detekteres der ikke leukæmi-drivende eller -initierende forandringer, hvilket formentlig skyldes forandringer i gener, der ikke undersøges ved panelsekventering eller pga. forekomst af submikroskopiske strukturelle forandringer, der ikke detekteres ved standard cytogenetik. WGS vil hos disse patienter bidrage med viden om den bagvedliggende patogenese og formentlig bidrage til forbedret prognostisk vurdering og dermed kvalificere behandlingsvalg.

Ved MDS vil WGS bidrage til mere sikker diagnostik af de patienter, som ikke opfylder morfologiske eller cytogenetiske diagnostiske kriterier. Her vil WGS kunne detektere klonal hæmatopoiese forårsaget af sjældnere varianter i gener, som ikke er inkluderet i de aktuelt anvendte paneler.

Ligesom i AML vil WGS hos patienter med etableret MDS-diagnose kunne bidrage med viden om den bagvedliggende patogenese og formentlig bidrage til forbedret prognostisk vurdering og dermed kvalificere behandlingsvalg.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en

I AML tilbydes i dag FLT3-hæmmer til patienter med FLT3-ITD eller FLT3-TKD forandringer.

mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Der findes på nuværende tidspunkt ikke andre godkendte targeterede behandlinger i myeloid cancer, men der forventes en snarlig godkendelse af venetoclax i kombination med azacitidin eller lavdosis cytarabin, som har vist sig særlig effektiv til patienter med IHD1/IDH2 mutationer samt NPM1 mutationer. Desuden er en række targeterede behandlinger under klinisk afprøvning i fase 1-3 studier, og WGS vil være vigtig for at identificere patienter, der kan indgå i kliniske trials/ anvendes, hvis lægemidlerne godkendes. Dette er særligt relevant for patienter med højrisiko-sygdom, som vides at respondere meget dårligt på standardbehandling og som, hvis de initielt har effekt af behandling, vil opleve tilbagefald efter behandlingsophør/efter knoglemarvstransplantation.

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

Hvis WGS workflow optimeres ift. svartid forventes det for ens stor del af patienterne på sigt betyde en mere optimal diagnostik (NEJM, Duncavage, marts 2021 PMID: 33704937).

F.eks. ved at:

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

Det forventes at WGS på sigt kan føre til forbedret klassifikation (jvf den nye MDS klassifikation "IPSS-mol" og bedre udvælgelse af patienter til transplantation., jf. ovenfor (Nature med PMID: 32747829).

WGS vil også gavne familieudredning og udvælgelse af donorer til transplantation (se pt-gruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*).

Se desuden punktet vedr. beskrivelsen af hvilke ændringer tilbud om helgenomsekventering forventes at give ift. nuværende diagnostik.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

De nationale miljøer er samlet under Akut Leukæmi Gruppen. I dette forum videreudvikles patientbehandling kontinuerligt. Der samarbejdes bredt på tværs af samtlige hæmatologiske afdelinger i Danmark.

Kliniske data for patientgruppen findes i de kliniske kvalitetsdatabaser under RKKP (akut leukæmi databasen og MDS databasen).

- **Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?**

Akut leukæmi gruppen (ALG) i Danmark opgør årligt diagnose- og behandlingsdata i akut leukæmi og MDS databasen under RKKP. Desuden er der et igangværende initiativ i ALG omkring prospektiv indsamling af genomiske data og opgørelse heraf. Slutteligt er der

- **Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.**
- **Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?**

et igangværende nationalt forskningsprojekt, som opgør den kliniske nytteværdi af retrospektivt udførte panelsekventeringer.

Den kliniske effekt af WGS for den indstillede gruppe vil blive målt på følgende parametre:

- Identifikation af sygdomsdrivende varianter i AML og MDS, som ikke identificeres ved standardudredning.
- Behandlingsvalg understøttet af WGS.

Opgørelsen af den kliniske værdi af WGS på denne patientgruppe med AML og MDS vil kræve de rette tilladelser og må også forventes at kræve manuel indhentelse af eksempelvis journaloplysninger. Arbejdet omkring tilladelser, databaseopgørelse, indhentning af kliniske data etc. kan ikke forventes udført af de kliniske afdelinger. Specialistnetværket opfordrer NGC til at udfærdige en struktur og organisering heraf.

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.

For nuværende tilbydes der WES og hel-transkriptom-sekventering til patienter med relaps af/refraktær hæmatologisk cancer i Region Nord som en del af ProSeqCancer protokollen (PMID: 32013121).

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.

Behandlingsvalg baseret på drug screen kombineret med omfattende genetisk karakterisering, inkl. WGS, er bl.a. planlagt i en stort europæisk klinisk trial om AML og MDS-behandling. Der er etableret et stærkt

nordisk samarbejde (ledet af Prof Kimmo Pörkkä) og med UK (prof Jude Fitzgibbon).

Desuden væsentlige samarbejder omkring anvendelse af WGS i kliniske trials i nordisk MDS gruppe og Stand up to Cancer, Epigenetics Dream Team.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

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