



Implementering af patientgruppen *hæmatologisk cancer* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse april/maj 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *hæmatologisk cancer* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur, og herunder godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet klinisk effekt i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 8).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 2000 per år fordelt på ca. 500 nyhenviste patienter, hvilket følger antallet af patienter i indstillingerne.
- c) at Nationalt Genom Center først igangsætter helgenomsekventering af patientgruppen, når den somatiske pipeline og tilhørende fortolkningsværktøjer er etableret, hvilket forventes først at ske i 2. halvår 2022.

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

Det indstilles, at styregruppen tager til efterretning, at specialistnetværket har beskrevet den regionale organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen, herunder hvilke afdelinger der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar til patienten (bilag s. 36f).

Problemstilling

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

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

Baggrund

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

Indstillingsrunde 1 er gennemført i 2020 og alle indstillinger blev fagligt vurderet af *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*, herefter blev alle indstillinger, der gik videre, kvalificeret i *Forsknings- og Infrastrukturudvalget*, tvær-

Dato: 07-04-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: MKK.NGC

Sagsnr.: 2204528

Dok.nr.: 2213648

fagligt vurderet i Lægevidenskabelige Selskaber og endeligt godkendt af *styregruppen for implementering af personlig medicin*, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)* (bilag s. 44).

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

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen. (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 41f)

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *hæmatologisk cancer* indeholder fire dele:

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

Bilaget *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patienter med hæmatologisk cancer* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patienter med hæmatologisk cancer

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 8ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5f.

Indikationer

På baggrund af de oprindelige to indstillinger (bilag s. 45ff) har specialistnetværket anbefalet, at den samlede patientgruppe *hæmatologisk cancer* omhandler følgende hæmatologiske cancere ved *relaps eller behandlingskævende progression* af: lymfekræft, knoglemarvskræft, kroniske tilstande med defekt blodcelleproduktion af forstadier til blodkræft samt blodkræft. Desuden ved diagnose: aggressiv blodkræft samt forstadium til aggressiv blodkræft præget af knoglemarvssvigt med meget varierende klinisk præsentation (*myeloid cancer*).

Patienter med hæmatologiske kræfttilstande gennemgår allerede i dag 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 sygdomsgruppen og egnethed til terapi. Mere en 90 % af patienterne får, i forbindelse med denne udredning, en diagnose.

Tilbud om helgenomsekventering i denne gruppe vil være afgørende for at fremme udviklingen af diagnostik og behandling af *hæmatologisk cancer*.

Indikationer for patientgruppen *hæmatologisk cancer* er følgende:

1. Hæmatologisk cancer som er enten *refraktær* over for behandling eller har *relaps/behandlingskrævende progression*, og hvor behandlingsmuligheder er udtømte: Dette inden for følgende sygdomsgrupper:
 - Lymfomsygdomme
 - Plasmacellesygdomme
 - Kroniske myeloide neoplasier
 - Akutte leukæmier/lymfoblastært lymfom
 - 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)
2. *Myeloid cancer*:
 - Akut myeloid leukæmi (AML)
 - Myelodysplastisk syndrom (MDS)
 - Myelodysplastisk/myeloproliferative neoplasier (MDS-MPN)

Det bemærkes, at der kan være overlap til beskrevne indikationer i anbefalinger for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* og grundet alderskriteriet også til patientgruppen *børn og unge med kræft*.

Diagnostisk strategi

Specialistnetværket anbefaler, at helgenomsekventering for nuværende vil være et supplement til de etablerede diagnostiske analyser for patienter med *hæmatologisk cancer*.

Specialistnetværket bemærker, at det er en udfordring, at NGC ikke tilbyder akutte analyser i relation til denne patientgruppe, idet der ofte er behov for akut behandling. Derfor kan helgenomsekventering på nuværende tidspunkt ikke erstatte den nuværende diagnostik. Helgenomsekventering som supplement forventes at bidrage med værdifuld information om sygdomsdrivende forandringer og give muligheder for protokolleret eksperimentel behandling. Specialistnetværket ser således et stort udviklingspotentiale i helgenomsekventering for denne gruppe (bilag s. 12ff).

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

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 skønnes 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-medi-
ret terapi, CAR-T celle terapi eller anden immunterapi.

For patienter med *myeloid cancer* forventes det, at helgenomsekventering med ti-
den vil kunne bidrage til forbedret diagnostik og/eller prognostisk vurdering hos
16-25%, med mulige behandlingsmæssige konsekvenser. Desuden formodes det, at
helgenomsekventering har potentiale til at samle dele af nuværende diagnostiske
analyser på sigt (bilag, s. 15, 28).

Klinisk effekt for patientgruppen

Helgenomsekventering forventes samlet set at bidrage med større viden om den
bagvedliggende patogenese, og patienter vil kunne tilbydes (bilag s. 17, 30):

- Mere målrettet og korrekt behandling af den aktuelle kræftsygdom
- Forbedret prognostisk vurdering.

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca.
500 per år, og at der derudover er ca. 60 tidligere henviste patienter, der kunne
have gavn af helgenomsekventering. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca.
2000 helgenomsekventeringer årligt for nyhenviste i patientgruppen og 200 for tid-
ligere henviste (inklusive somatiske analyser og enkelte trioanalyser) (bilag s. 12, 24).

Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen først skal igangsættes på NGC's in-
frastruktur, når somatisk pipeline og tilhørende analyseværktøjer er etableret. (bi-
lag s. 34f).

Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering
er vedrørende kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på
genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Denne oversigt kan bidrage til
regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomse-
kventering (bilag s. 36f).

2. Kommentering af anbefalinger ved Arbejdsgruppen for klinisk an- vendelse af helgenomsekventering

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

- tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger, men anfører samtidig, at
en direkte, klinisk effekt for den enkelte patient vil være afhængig af en
hurtig analyse- og svartid, 6-10 dage, hvilket også er beskrevet af specia-
listnetværket. Arbejdsgruppen vurderer, at der er et stort udviklingspoten-
tiale i helgenomsekventering for denne gruppe.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 39.

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

Arbejdsgruppen for fortolkning vurderer:

- At de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.
- At den er enig i, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur.

For arbejdsgruppens øvrige kommentering vedr. prøvemateriale se bilag s. 38.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

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

- At anbefalingerne beskriver patientgruppen, med udgangspunkt i de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.
- At patientgruppen kan igangsættes, når somatisk pipeline og tilhørende analyseværktøjer er etableret.
- At den direkte, kliniske effekt for patienten er afhængig af en hurtigere analyse- og svartid end NGC tilbyder, men at der er et stort klinisk potentiale for den samlede patientgruppe.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

Patientgruppen har behov for somatisk pipeline og tilhørende analyseværktøjer og kan ikke igangsættes før dette er etableret. Dette forventes at ske i 2. halvår 2022. Specialistnetværket er vidende om, at helgenomsekventering i regi af NGC ikke kan tilbydes patienter, hvor der er behov for akut behandling. NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet i 2022 kan læses [her](#).

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer er vurderet til ca. 2000 hos i alt knapt 500 nyhenviste patienter. I indstillingerne efterspurgte NGC kun antallet af patienter og ikke antallet af helgenomsekventeringer. Antallet af helgenomsekventeringer svarer således ikke til antallet af patienter, men skyldes at der er behov for trioanalyser og somatiske analyser i patientgruppen.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillinger og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et godt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der samarbejder om denne patientgruppe.

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

<https://www.england.nhs.uk/publication/national-genomic-test-directories/>

Opfølgning

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

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementering af patientgruppen afventer NGC etablering af den somatiske pipeline og tilhørende analyseværktøjer før implementering af patientgruppen kan påbegyndes. Oplæring af de fortolkende afdelinger i brugen af NGC's infrastruktur vil blive koordineret og tilrettelagt efter hvornår, den somatiske pipeline er etableret.

NGC udarbejder rekvisitionsblanket og kriterieoversigt, der skal lægges til grund for en rekvirering af helgenomsekventering. Dette koordineres med specialistnetværket. Alle rekvisition og kriterieoversigter vil løbende blive lagt på hjemmesiden.

Når NGC og de fortolkende miljøer er klar til at gennemføre helgenomsekventeringer for en patientgruppe, vil dette blive meldt ud til regionerne.

Bilag

- Bilag Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patienter med *hæmatologisk cancer*