

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *børn og unge med kræft*

Bilag til beslutningsgrundlag til styregruppen for
implementering af personlig medicin
den 15. oktober 2021.



Indledning.....	3
Indstillinger for patientgruppen	3
Opgaver i specialistnetværket for <i>børn og unge med kræft</i>	3
Kommentering fra <i>arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af</i> <i>helgenomsekventering</i>	4
Nationalt Genom Centers vurdering.....	4
Specialistnetværkets medlemmer	4
Resume af anbefalinger	6
Bilag 1: Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>børn og unge med</i> <i>kræft</i>	8
Indikation for <i>børn og unge med kræft</i>	8
Bilag 2: Oversigt over laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen <i>børn og unge med kræft</i>	14
Bilag 3: Kortlægning af nationale set-up for udredning og behandling	16
Region Nordjylland	16
Region Midtjylland.....	16
Region Syddanmark	17
Region Sjælland	17
Region Hovedstaden	17
Bilag 4: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	18
Bilag 5: Kommissorium	21
Bilag 6: Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)	24
Bilag 7: Indstilling af ny patientgruppe til klinisk anvendelse af helgenomsekventering.....	25

Indledning

Dette notat (sagsnr. 2111620) samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i specialistnetværk for *børn og unge med kræft* med undtagelse af referater fra møder i specialistnetværket (referater kan findes [her](#)). Notatet er en samling af bilag til beslutningsgrundlaget til *styregruppen for implementering af personlig medicin* vedrørende implementering af patientgruppen *børn og unge med kræft* på Nationalt Genom Centers infrastruktur den 15. oktober 2021.

Specialistnetværket består af 8 kliniske eksperter, en repræsentant fra Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram og en repræsentant fra Danske Patienter udpeget, jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 20). Specialistnetværket er rådgivende for Nationalt Genom Center og *styregruppen for implementering af personlig medicin*.

Når et specialistnetværk har afsluttet deres opgaver med hhv. at afgrænse patientgruppen og kortlægge regionernes nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen (jf. kommissoriets opgave 1 og 2), forelægges styregruppen et beslutningsgrundlag med henblik på endelig godkendelse. Dette beslutningsgrundlag indeholder specialistnetværkets anbefalinger inklusiv kommentarer fra *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* samt Nationalt Genom Centers vurdering af infrastrukturens modenhed. Beslutningsgrundlaget er ledsaget af dette notat indeholdende samtlige bilag for dette arbejde.

Indstillinger for patientgruppen

Til grund for udvælgelse af patientgruppen for *børn og unge med kræft* ligger 2 indstillinger fra indstillingsrunde 1 (2020). Indstillingerne indeholder både germline og somatiske analyser og kan findes i deres fulde længde fra side 24.

1. Børn (0-17.9 år) med kræft, herunder alle CNS-tumorer, samt myelodysplasi (MDS)
Indstillet via Region Midtjylland og Region Hovedstaden
Estimeret antal patienter per år: 200
2. Børn og unge med kræft
Indstillet nationalt
Estimeret antal patienter per år: 270

Opgaver i specialistnetværket for *børn og unge med kræft*

Specialistnetværket for *børn og unge med kræft* har, på baggrund af ovenstående indstillinger, afgrænset patientgruppen, jf. kommissoriets opgave 1 og 2 (side 20-21).

1. Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS).
2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Specialistnetværkene har desuden en tredje opgave vedr. vurderingen af den kliniske effekt der påbegyndes efter styregruppens godkendelse af opgave 1 og 2.

3. Opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen – vurdering af klinisk effekt (side 21).

Kommentering fra arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har kommenteret anbefalingerne forud for behandling i styregruppen for implementering af personlig medicin. Kommenteringen kan findes på side (18-19).

Nationalt Genom Centers vurdering

Nationalt Genom Center har vurderet modenheden af infrastrukturen med henblik på at kunne tilbyde helgenomsekventering til patientgruppen. Specialistnetværket har beskrevet de laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen (side 14-15). Sammen med afgrænsningen af patientgruppen og arbejdsgruppens kommentering forelægges dette i et beslutningsgrundlag til styregruppen med henblik på godkendelse af, at der udarbejdes en implementeringsplan for patientgruppen herunder plan for udvikling af Nationalt Genom Centers infrastruktur.

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

Specialistnetværkets medlemmer

Det nationale specialistnetværk for *børn og unge med kræft* består af følgende medlemmer:

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Britt Elmedal Laursen (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Pædiatri	Kjeld Schmiegelow (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Pædiatri	Lise Heilmann Jensen
Region Syddanmark	Pædiatri	Peter Skov Wehner
Region Midtjylland	Pædiatri	Henrik Hasle
Region Nordjylland	Pædiatri	Christina Friis Jensen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk Genetik	Karin A. W. Wadt
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk akademiker	Thomas van Overeem Hansen
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Karsten Nysom
Regionerne Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram	Dansk Børnecancer Register	Lisa Hjalgrim
Danske Patienter	Foreningen Cancerramte Børn	Jan Johnsen

Specialistnetværket havde sit første møde den 23. marts 2021, hvor der var introduktion til arbejdet i specialistnetværkene. Specialistnetværket har derudover afholdt yderligere tre møder henholdsvis den 13. april, den 18. maj og den 15. juni 2021 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forlægges anbefalinger og implementering af patientgruppen den 15. oktober 2021.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *børn og unge med kræft*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8-13.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	Patientgruppen børn og unge med kræft indeholder følgende 4 indikationer 1. Alle børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, herunder alle CNS-tumorer (inklusive lavgradstumorer) samt myelodysplastisk syndrom. 2. Unge i alderen 18-20 år, der behandles på en børneonkologisk afdeling, fordi de har en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne. 3. Alle patienter med nydiagnosticeret behandlingsresistent, progredieret eller recideret kræft herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom, når kræftdiagnosen er stillet i barnealderen (0-17 år) og resistens/progression/recidiv (i) opstår, mens patienten er <18 år og/eller (ii) opstår inden for 5 år fra diagnosetidspunktet, dvs. også hvis dette er efter det fyldte 18. år. 4. Alle patienter med nydiagnosticeret 2. (eller senere) kræftsygdom (herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom), der er diagnosticeret inden for 5 år fra den 1. kræftsygdom blev diagnosticeret i barnealderen (0-17 år). Ovenstående omfatter også børn fra Færøerne og Grønland, der er henvist til Danmark til udredning og behandling for kræft.
Forventet antal patienter per år (nationalt)	Det forventede antal patienter er 240 per år. Dette tal inkluderer 200 nyhenviste patienter samt 40 patienter med recidiv. Der skal benyttes 940 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, da der under det diagnostiske forløb for den enkelte patient er behov for at foretage flere helgenomsekventeringer.
Diagnostisk udbytte	<u>Nuværende diagnostik</u> Meget få patienter (<10%) udredes rutinemæssigt i dag, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer.

	Kun en del af patienterne udredes rutinemæssigt i dag ved behandlingssvigt, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer. <u>Ved indførsel af helgenomsekventering</u> Ca. 20% for germline DNA (cancer dispositionssyndrom). Heraf er 10% fund i gener, som kendt disponerer til pædiatrisk cancer, og de yderligere 10% er i gener, som kendt disponerer til cancer i voksenalderen og findes hyppigere hos børn med kræft. Ca. 50% for tumor DNA / RNA med mulighed for targeteret behandling. Patienter med kræftdisposition vil tilbydes kræftovervågning (fx ved regelmæssige skanninger) og mulig tilpasning af behandlingen. Ca. 50% af patienter med behandlingssvigt vil kunne tilbydes targeteret behandling.
Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)	Hurtigere diagnostik af foreliggende cancerdispositionssyndrom. Hurtigere diagnostik af mutationer der forklarer behandlingssvigt. Bedre prognose ved targeteret behandling af behandlingssvigt. Ændret behandling når der foreligger behandlingsmulighed rettet mod et molekylært target. I udvalgte tilfælde kan der være indikation for ændret primær behandling (fx transplantation, reduceret bestråling, reduceret brug af alkylende cytostatika, øget brug af targeteret behandling). Kræftovervågning for at fange ny kræft tidligt hos patienter med kræftdispositionssyndrom, hvorved overlevelsen forbedres. Den øvrige familie, i første omgang forældre, kan tilbydes udredning og genetisk rådgivning, hvis barnet har en kræftdispositionssyndrom.
Analyse- og laboratoriemæssige behov	• Germline på DNA fra blod • CNV analyser • Hurtig svartid for visse patienter • Øget dækning af genomet • Andre strukturelle varianter • Somatisk pipeline • RNA-sekventering • Analyser på andet væv end blod

Bilag 1: Anbefalinger fra specialistnetværket for *børn og unge med kræft*

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, der ligger til grund for 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 den forventede diagnostiske værdi er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen (nationalt)

Patientgruppe (godkendt på specialistnetværkets møde den 15. juni 2021)	
Angiv navnet for specialistnetværket	Nationalt specialistnetværk for <i>børn og unge med kræft</i>
Indikation for børn og unge med kræft	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	1. Alle børn (0-17 år) med nydiagnosticeret kræft, herunder alle CNS-tumorer (inklusive lavgradstumorer) samt myelodysplastisk syndrom. 2. Unge i alderen 18-20 år, der behandles på en børneonkologisk afdeling, fordi de har en tumor, der er typisk for barnealderen, men meget sjælden hos voksne. 3. Alle patienter med nydiagnosticeret behandlingsresistent, progredieret eller recideret kræft herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom, når kræftdiagnosen er stillet i barnealderen (0-17 år) og resistens/progression/recidiv (i) opstår, mens patienten er <18 år og/eller (ii) opstår inden for 5 år fra diagnosetidspunktet, dvs. også hvis dette er efter det fyldte 18. år. 4. Alle patienter med nydiagnosticeret 2. (eller senere) kræftsygdom (herunder alle CNS-tumorer samt myelodysplastisk syndrom), der er diagnosticeret inden for 5 år fra den 1. kræftsygdom blev diagnosticeret i barnealderen (0-17 år). Ovenstående omfatter også børn fra Færøerne og Grønland, der er henvist til Danmark til udredning og behandling for kræft.
Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation	
Uafklaret patogenese/ætiologi?	Nej

Skal der være familiær disposition?	Nej
Er der særlige alderskriterier?	Ja, alder ved debut af 1. kræftsygdom er inden det fyldte 18. leveår
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Ikke ud over kræftdiagnosen.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Ingen særlige krav.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej. WGS er indikeret på diagnosetidspunktet.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Nej
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	For de få patienter, hvor der histopatologisk og molekylært er usikkerhed om kræftdiagnosen, fx udvalgte lavgrads CNS-tumorer eller myelodysplastisk syndrom, kan MDT være nødvendig før henvisning til WGS.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Alle familier (patienten med kræft samt forældre hvis <18 år) skal informeres om hvad WGS indebærer.
Andet?	Nej

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering	
Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Knap 200
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes	Patienter, der tidligere er diagnosticeret med kræft, kan indgå hvis de opfylder inklusionskriterie 1 eller 2.

undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Der udføres trioanalyse af barn og forældre.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

Der udføres trioanalyse for at sikre hurtigt svar til klinikkerne. Dette medfører hurtigt afklaring af, om en forandring er de novo, og ligeledes ved autosomt recessive tilstande, hvor analysen hurtigt vil afklare om to forandringer i et gen, evt. er nedarvet på samme allel, og således ikke har betydning for barnet.

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

Andet prøvemateriale end blod ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)
For alle patienter, der opfylder inklusionskriterium 3 eller 4, er der behov for undersøgelse af cancervæv. For tumorer betyder dette undersøgelse af tumor + blod. For aktiv hæmatologisk sygdom betyder dette knoglemarv /lymfomvæv samt andet væv, typisk fibroblastkultur, f.eks. fra kindskrab.

Analyse af somatiske varianter ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)
Kræft er den hyppigste medicinske dødsårsag hos børn over 1 år. I Europa (inkl. Danmark) skyldes hvert 5. dødsfald hos børn ældre end 1.0 år kræft.

Selvom de fleste børn og unge med kræft helbredes, oplever 1 ud af 3-4 tilbagefald (recidiv), vækst af rest-tumor (progression) eller helt manglende effekt af behandlingen (resistens). Denne gruppe patienter indeholder det store flertal af dem, der ender med at dø af deres kræftsygdom. Identifikation af somatiske mutationer kan pege på hvilken targeteret behandling, der vil være mest effektiv.

Mindst 10% af alle børn med kræft har udviklet sygdommen pga. en medfødt genetisk disposition. Kortlægning af hvilke varianter i arvemateriale, der ligger til grund for sygdomsudviklingen, styrkes ved, at der både foreligger WGS af patientens eget genom og can- cergenomet.

Analyse af mosaicisme ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
Kan i sjældne tilfælde være relevant, når patienter har et klinisk sandsynligt cancer dispositions syndrom, men intet er fundet ved WGS. Formentlig <10 om året i Danmark.

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

Ved undersøgelse for somatiske forandringer i tumurvæv skal analysen være 60X.

Ved recidiv/progression/resistent sygdom er der for tumorgenomet også behov for sekventering af tumors RNA.

Gentagne analyser under et patientforløb ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

Ved ny progression mindst 3 måneder efter forrige undersøgelse, eller nyt recidiv efter at patienten har opnået remission.

En række tumorer, som progredierer eller recidiverer gentagne gange, er anderledes fra gang til gang, oftest som følge af fremvækst af nye, særligt resistente og/eller aggressive subkloner. Eksempler på dette er: 1) højgradsgliomer, der oftest vil få tiltagende høj mutationsload, for hvert recidiv og/eller hver gennemgået type behandling. Højere mutationsload er bl.a. en biomarkør for højere chance for effekt af immunterapi.

2) tumor drevet af NTRK-genfusion, som ved recidiv behandles med NTRK-hæmmer. Ved nyt recidiv kan der være tilkommet resistensmutation in NTRK-fusionsgenet, eller der kan være tilkommet anden molekyler *driver*-mutation, f.eks. driver i MAPK-pathway, hvilket giver nye behandlingsmuligheder.

3) tilsvarende ses ved cancer drevet af BRAF V600-mutation: Der ses jævnligt behandlingssvigt efter behandling af BRFi med/uden MEKi, som følge af anden molekyler driver, der kan give anledning til nye behandlingsmuligheder.

Mindste interval mellem to sekventeringer er arbitrært sat til 3 måneder, men vil variere fra sag til sag og blive baseret på en konkret vurdering af, hvor sandsynligt det er, at der er ny molekyler biologi i tumor. F.eks. vil nyligt respons efterfulgt af ny progression/nyt recidiv øge sandsynlighed for, at den aktuelle tumor drives af en anden molekylerbiologi end den forrige, sammenlignet med en tumor, som ikke for alvor er svundet, men snarere langsomt progredierer under pågående behandling.

Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 2.2 (germline DNA, tumor DNA, samt gentaget tumor-DNA ved behandlingssvigt (recidiv hos hver 4 patient)

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

Germline:
200 ny-diagnosticerede og 40 recidiv (i alt 240 30x WGS).
Deres forældre 400 WGS.

Tumorprøver:

100 prøver 60x, dertil skal der for en del også køres 30x germline WGS, hvis patienten ikke er kørt før, og afhængig af normalvævsstiblanding vil der for udvalgte skulle køres 90x. Anslået i alt svarende til 300 30x WGS.

Total således 940 stk. 30x 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?

Meget få patienter (<10%) udredes rutinemæssigt i dag, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer.

Kun en del af patienterne udredes rutinemæssigt i dag ved behandlingssvigt, dvs. uden for eksternt finansierede forskningsprogrammer.

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

Ca. 20% for germline DNA (cancer dispositionssyndrom). Heraf er 10% fund i gener, som kendt disponerer til pædiatrisk cancer, og de yderligere 10% er i gener, som kendt disponerer til cancer i voksenalderen, og findes hyppigere hos børn med kræft.

Ca. 50% for tumor DNA / RNA med mulighed for targeteret behandling.

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

Patienter med kræftdisposition vil tilbydes kræftovervågning (fx ved regelmæssige skanninger) og mulig tilpasning af behandlingen.

Ca. 50% af patienter med behandlingssvigt vil kunne tilbydes targeteret behandling.

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

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

Hurtigere diagnostik af foreliggende cancerdispositionssyndrom.
Hurtigere diagnostik af mutationer der forklarer behandlingssvigt.
Bedre prognose ved targeteret behandling af behandlingssvigt.
Ændret behandling når der foreligger behandlingsmulighed rettet mod et molekylært target.

I udvalgte tilfælde kan der være indikation for ændret primær behandling (fx transplantation, reduceret bestråling, reduceret brug af alkylende cytostatika, øget brug af targeteret behandling).

Kræftovervågning for at fange ny kræft tidligt hos patienter med kræftdispositionssyndrom, hvorved overlevelsen forbedres.

- **ændre valg af behandling** Den øvrige familie, i første omgang forældre, kan tilbydes udredning og genetisk rådgivning, hvis barnet har en kræftdispositions-syndrom.

Bilag 2: Oversigt over laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen børn og unge med 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 laboratorie-mæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Disse informationer er blevet vurderet af Nationalt Genom Center i forbindelse med beslutningsgrundlaget til styregruppen og udgør derfor ikke den endelige oversigt over tilgængelige analyser på Nationalt Genom Centers infrastruktur. Såfremt styregruppen godkender implementeringen af patientgruppen vil de tekniske arbejdsgrupper blive involveret.

Børn og unge med kræft (godkendt på specialistnetværkets møde den 15. juni 2021)		
Bioinformati-ske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	
Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	
Andre strukturelle varianter	Ja	F.eks. fusioner, translokationer, transversioner
Somatiske Varianter	Ja	
Mosaikker	Nej (udvalgte patienter)	Kan i sjældne tilfælde være relevant, når patienter har et klinisk sandsynligt cancer dispositions-syndrom, men intet er fundet ved WGS. Formentlig <10 om året i Danmark.
Repeat expansions	Nej	
Øget dækning af genomet	Ja	Ved sekventering af tumorvæv 60X
Mitokondrie-analyser	Nej (udvalgte patienter)	Kan afhjælpes ved at NGC stiller værktøjer til analyse af mitokondriedelektioner til rådighed
	Nej (udvalgte patienter)	

Telomer-længde		Kan afhjælpes ved at NGC stiller værktøjer til rådighed
RNA sekventering	RNA sekventering bruges til at finde fusioner, og kan ikke på nuværende erstattes af WGS Specialistnetværket ønsker: 1. at RNA og DNA data kan integreres på NGCs infrastruktur 2. at NGC kan varetage RNA sekventering.	RNA sekventeringsdata skal indberettes til NGC
Svartid	For denne patientgruppe er en samlet hurtig svartid vigtig. Jo hurtigere jo bedre. Som udgangspunkt bør følgende opnås Fra modtagelse i NGC til data frigives: 3-4 uger som standard. Hos udvalgte patienter* er der behov for svar på germline-genetiske analyser af få selekterede gener indenfor 1-2 uger mhp. planlægning af behandling (anslået n=10-20 per år). For patienter hvor der laves WGS på tumor**, vil der være behov for svar hurtigst muligt, aktuelt 3-4 uger mhp. svar, da det hurtigst muligt bør vurderes, om der bør tages kliniske behandlingsmæssige konsekvenser af fundene fra WGS. For denne gruppe er der således brug for data efter 2-3 uger efter NGC har modtaget prøven.	Angiv behov hvis under 17-30 dage
Prøvemateriale		
Blod	Ja	
Fibroblast-kultur	Ja	Kindskrab Hudbiopsi
Tumorstvæv	Ja	
Gentagne analyser af patienter	Ja	

* Patienter med medulloblastom og patienter, hvor der er klinisk mistanke om et tumorsyndromer (cMMRD, Ataxia telangiectasi, Bloom syndrom, Fanconi anæmi, etc.

**Alle patienter med progression, resistens eller recidiv samt visse patienter med særlig højrisikotumor ved diagnosen.

Bilag 3: Kortlægning af nationale set-up for udredning og behandling

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

Nedenstående oversigt er udarbejdet af specialistnetværkets regionale repræsentanter og beskriver hvilke nuværende 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.

Specialistnetværk for *børn og unge med kræft* (godkendt den 15. juni 2021)

Region Nordjylland	
Indikation	ICD10
Genetisk diagnostik	Exom Mikroarray Genpanel
Rekvirerende afdeling	Børne og Unge Afdelingen og Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital (AAUH)
Udførende afdeling	Afdeling for Molekylær Diagnostik, AAUH Aktuelt, i de tilfælde hvor patienter deltager i STAGING studiet, sendes prøverne til Børneonkologisk Laboratorium – Bonkolab og udføres der.
Fortolkende afdeling	Klinisk Genetisk Afdeling og Afdeling for Molekylær Diagnostik, AAUH
Afdelinger, der afgiver klinisk svar	Børne og Unge Afdelingen og Klinisk Genetisk Afdeling, AAUH

Region Midtjylland	
Indikation	ICD10
Genetisk diagnostik	Exom Mikroarray
Rekvirerende afdeling	BørneUngeAfdelingen, AUH
Udførende afdeling	Molekylær medicinsk afdeling MOMA, AUH
Fortolkende afdeling	MOMA samt Klinisk Genetisk Afdeling, AUH
Afdelinger, der afgiver klinisk svar	Germline: Klinisk Genetisk Afdeling og BørnUngeAfdelingen AUH Somatisk: BørneUngeAfdelingen, AUH

Region Syddanmark	
Indikation	ICD10
Genetisk diagnostik	Exom Mikroarray
Rekvirerende afdeling	H.C. Andersen Børne og Ungehospital. OUH eller BørneUngeAfdelingen, RH (Hjernetumor og AML i henhold til formaliseret samarbejdsaftale)
Udførende afdeling	Genomisk Medicin, RH (herunder specielt Staging Projekt samt for recidiv patienter) eller Klinisk Genetisk Afdeling, OUH
Fortolkende afdeling	Genomisk Medicin samt Klinisk Genetisk Afdeling, RH og Klinisk Genetisk Afdeling, OUH (inklusive Staging Projekt)
Afdelinger, der afgiver klinisk svar	Germline: Klinisk Genetisk Afdeling, RH samt Klinisk Genetisk Afdeling, OUH (inklusive Staging Projekt) Somatisk: H.C. Andersen Børne og Ungehospital, OUH

Region Sjælland	
Region Sjælland varetager ikke behandling af børn og unge med kræft, men sender dem direkte til Region Hovedstaden, jf. specialeplanen.	

Region Hovedstaden	
Indikation	ICD10
Genetisk diagnostik	Exom Mikroarray
Rekvirerende afdeling	BørneUngeAfdelingen, Rigshospitalet
Udførende afdeling	Genomisk Medicin, Rigshospitalet
Fortolkende afdeling	Genomisk Medicin samt Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet
Afdelinger, der afgiver klinisk svar	Germline: Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet Somatisk: BørneUngeAfdelingen, Rigshospitalet

Bilag 4: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets 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, udarbejder et specialistnetværk anbefalinger for patientgruppen og det er arbejdsgruppens opgave at kommentere anbefalingerne. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fokus på de styrende principper: Faglighed og værdi for patienten samt adgang til hurtig og bedre behandling nationalt.

Kommentering af anbefalinger fra specialistnetværk for *børn og unge med kræft* (godkendt af arbejdsgruppen den 13. september 2021)

1. Kan arbejdsgruppen på baggrund af specialistnetværkets anbefalinger tilslutte sig, at patientgruppen tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur?

Ja	Nej
X	

Kommentar:

-

2. Har arbejdsgruppen forbehold og opmærksomhedspunkter i forhold til afgrænsning af patientgruppen og/eller antallet af helgenomsekventeringer?

Ja	Nej
X	

Kommentar:

Kommentar fra enkeltstående medlem:

Det essentielle for denne patientgruppe er undersøgelsen for somatiske *driver*mutationer til målrettet behandling, og det er lidt uklart, hvorfor man foreslår at inkludere trio analyser, som anvendes i relation til kortlægning af *germline*-variationer.

Kommentar på ovenstående fra andet enkeltstående medlem:

Jeg synes, der redegøres for, at trioanalysen er foreslået for hurtigt at kunne vurdere varianterets betydning - herunder også evt. germline varianter. Der lægges ikke særlig vægt på det i beskrivelsen, men for nogle cancer typer må germline varianter udgøre en relevant andel, hvor viden giver væsentligt gavn, hvis der kan tilbydes relevant forebyggende kontrol til patienten og evt. familiemedlemmer med øget risiko.

Uddybende spørgsmål:

3. I hvilken grad er der sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af højt diagnostisk udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik?

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

Hvis fokus er på somatiske mutationer (se ovenfor).

- I hvilken grad giver helgenomsekventering særligt potentiale ved at tilføre væsentlig klinisk værdi for den enkelte patient og/eller den samlede patientgruppe, fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.?

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

Der er kommentar fra enkeltstående medlem og svar på kommentar fra enkeltstående medlem i arbejdsgruppen. Kommentarerne blev drøftet og der var enighed om, at fokus er på klinisk effekt.

- Nuværende erfaringer tyder på, at WGS er at foretrække frem for andre sekventeringsstrategier.
- Jeg læser spørgsmålet mindre 'teknisk' og mere 'klinisk', om WGS (generelt/overhovedet) givet 'et særligt potentiale. Det mener jeg naturligvis er tilfældet, f.eks. identificering af mutationer som ikke tidligere er beskrevet, og derfor inkluderet i paneler.
- I hvilken grad giver helgenomsekventering særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, videnopsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning?

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
	X			

Kommentar:

WGS giver et mere komplet billede af eventuelle genetiske aberrationer i patientgruppen og giver bedre muligheder for reanalyse når der opstår ny viden.

- I hvilken grad vurderes det, at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
	X			

Kommentar:

-

Evt. supplerende kommentarer:

Kommentar fra enkeltstående medlem:

Mindst tre medlemmer af arbejdsgruppen er en del af samme forskergruppe (STAGING) fra Rigshospitalet. Det ser ikke ud som om at dette har været deklareret inden påbegyndelsen af udvalgsarbejdet. Set i lyset af at STAGING projektet er fokuseret på identifikation af *germline*-varianter med WGS inden for samme patient-gruppe kan man ikke udelukke, at nogen kunne opfatte det som om udvalget har været majoriseret og at specialistgruppens anbefalinger var påvirket af medlemmernes tilknytning til STAGING.

Kommentar fra andet enkeltstående medlem:

Jeg ved slet ikke noget om dette og dermed heller ikke om det er en reel bekymring, så måske skal denne kommentar have en afsender der ikke er hele gruppen?

Kommentar fra NGC:

Når NGC bliver gjort opmærksom på mulige habilitetsproblematikker, afføder det altid en undersøgelse af de oplyste forhold. I dette tilfælde revurderes specialistnetværkets habilitet af NGC.

Bilag 5: 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 fx 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. 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.

Bilag 6: Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)

Procesbeskrivelse: Ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.

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

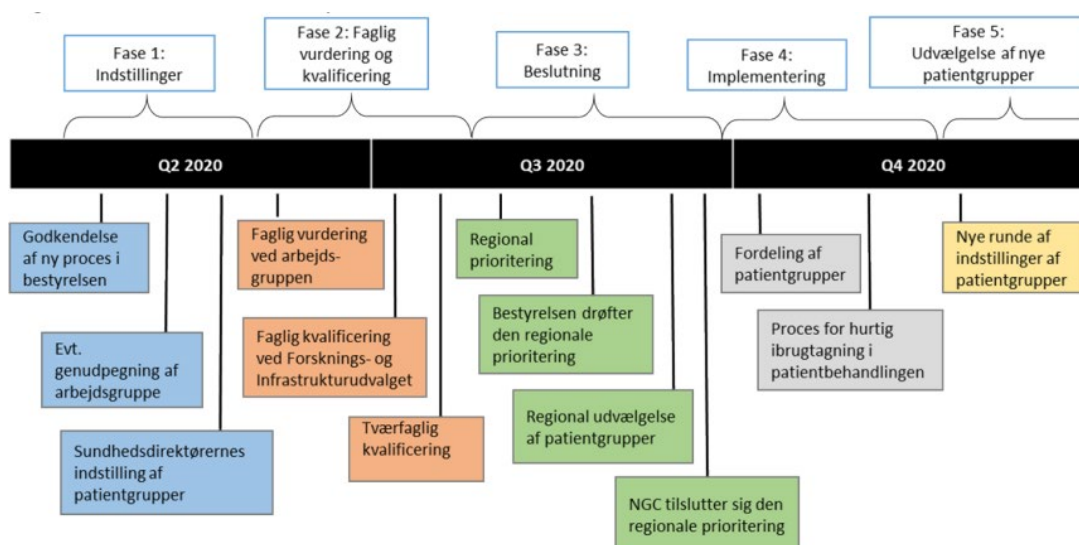
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

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

Figur 1 er et overblik over processen med overordnede tidsestimater:



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

- Børn (0-17.9 år) med kræft, herunder alle CNS-tumorer, samt myelodysplasi (MDS). Indstillet af Region Midtjylland
- Børn og unge med kræft. Indstillet nationalt

.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.
.	.	.

.	.	.
.	.	.
.	.	.

.	.	.
---	---	---

