



Implementering af patientgruppen *endokrinologiske patienter* på Nationalt Genom Centers infrastruktur – skriftlig godkendelse nov. 2021

Indstilling

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

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 10ff).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er op til 605 per år fordelt på ca. 320 nyhenviste patienter og et antal tidligere henviste, uafklarede patienter.
- c) at Nationalt Genom Center igangsætter helgenomsekventering med de funktioner og services, der på nuværende tidspunkt er tilgængelige.

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. 65ff).

Problemstilling

Styregruppen har til opgave at godkende de nationale specialistnetværks anbefalinger vedr. patientgrupper før implementering på Nationalt Genom Centers (NGC) infrastruktur.

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, indstillingsrunde 2 og eventuelt efterfølgende indstillingsrunder.

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*, tværfagligt 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. 78).

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 og anbefalinger vedr. diagnostisk strategi.

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen, herunder hvilke afdelinger der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar til patienten (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 74).

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *endokrinologiske patienter* 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 for endokrinologiske patienter* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til endokrinologiske patienter

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

Indikationer

På baggrund af den oprindelige indstilling (bilag s. 78) har specialistnetværket anbefalet, at patienter med følgende ti indikationer/sygdomsområder skal tilbydes helgenomsekventering:

1. Multiple endokrine neoplasier
2. Fækromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme
3. Monogen diabetes
4. Sjældne thyroidea sygdomme
5. Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme
6. Organisk hypoglykæmi
7. Disorder of sex development
8. Vækst og fedmesyndromer
9. Hypogonadotrop hypogonadisme
10. Medfødt multipel hypofysedefekt

Den samlede patientgruppe er bred og omhandler en række arvelige tilstande /hormon- og stofskiftesygdomme, hvor patienterne fx udvikler benigne og evt. maligne hormonproducerende tumorer, der kan give symptomer i form af forhøjet blodtryk, hovedpine, hjertebanken og svedtendens, eller patienter som udvikler en særlig form for sukkersyge, får forstyrrelser i omsætningen af calcium og fosfat i knoglerne eller i dannelsen af stofskiftehormon. Gruppen indbefatter også patienter med lavt blodsukker, patienter hvor udviklingen af kønsorganerne ikke er entydigt maskuline eller feminine, ekstremt fedme i tidlig alder, nedsat vækst, eller overvækst fx af arm, ben eller organ eller øget uforklaret højdevækst. Endelig indbefatter gruppen også patienter med forsinket eller manglende pubertetsudvikling og/eller nedsat udskillelse af kønshormoner samt hypofysehormonmangel og/eller nedsat aktivitet og andre sygdomme i hypofysen, der fx viser sig som retardering og dysmorfe træk.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

For ca. halvdelen af de ti indikationer forventes det samlet set, at det diagnostiske udbytte for patientgruppen kan øges fra ca. 30% til mellem ca. 50-85% ved overgang til helgenomsekventering.

For de indikationer, hvor der er et højt diagnostisk udbytte ved nuværende genetisk diagnostik på ca. 70 %, forventes det diagnostiske udbytte at kunne øges med ca. 10 % (bilag s. 10ff).

Merværdi for patientgruppen

Specialistnetværket forventer for alle indikationer, at følgende kan opnås i større eller mindre grad ved overgang til helgenomsekventering:

- Hurtigere diagnose
- Mindre indgribende behandling
- Forbedring af prognose (i visse tilfælde)

Herudover fremhæves det som en merværdi, at man vil kunne lave mere præcis diagnostik, behandling og opfølgning, samt vejlede familier bedre (bilag s. 10ff).

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 320 per år. Der er endvidere ca. 700 tidligere henviste, uafklarede patienter, man gerne vil tilbyde helgenomsekventering inden for en periode på 5 år, og endvidere skal der laves nogle trioungersøgelse.

Der skal således udføres ca. 605 helgenomsekventeringer årligt de første 5 år for patientgruppen (bilag s. 10ff).

Diagnostisk strategi

For den samlede patientgruppe anbefales en differentieret diagnostisk strategi afhængigt af diagnostisk udbytte ved nuværende genetiske diagnostik, hvor helgenomsekventering erstatter eller supplerer den nuværende genetisk diagnostik.

Laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer. Der er laboratorie- og analysemæssige behov, der skal afklares, men som ikke er udsættende for igangsættelse (bilag s. 61ff).

Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering (bilag s. 65ff).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger og vurderer, at der i høj grad er sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af højt diagnostisk udbytte og merværdi i forhold til nuværende diagnostik. For arbejdsgruppens samlede besvarelse se bilaget s. 72f.

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

Arbejdsgruppen vurderer, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen var dækkende beskrevet.

Herunder tilkendegiver arbejdsgruppen, at den er enig i specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes. For arbejdsgruppens mere specifikke kommentarer vedr. mosaikanalyser og diagnostisk strategi se bilaget s. 71.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

På baggrund af anbefalinger og kommenteringer er det NGC's overordnede vurdering:

- at patientgruppen kan igangsættes med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.
- at anbefalingerne beskriver patientgruppen og de laboratorie- og analyse-mæssige behov med udgangspunkt i den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.

Vurdering af laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket har anført, at patientgruppen i sjældne tilfælde har andre laboratorie- og analyse-mæssige behov end de funktioner og services, NGC på nuværende tidspunkt kan tilbyde. Dette gælder f.eks. somatisk pipeline og analyse på andet væv end blod. Den somatiske pipeline er under udvikling og forventes igangsat medio 2022 (bilag s. 61ff).

NGC erfarer, at analyser på andet væv end blod bliver efterspurgt i andre patientgrupper, og prioritering af dette derfor skal afklares snarest muligt.

For patientgruppen *endokrinologiske patienter* er der desuden i ganske særlige og få tilfælde behov for en hurtigere svartid, end det NGC for nuværende kan levere. Det drejer sig om nogle af patienterne under indikationen *organisk hypoglykæmi*.

NGC's infrastruktur udvikles løbende baseret på de behov, der identificeres for de forskellige patientgruppers laboratorie- og analyse-mæssige behov. Den præcise udviklingsplan er ikke kortlagt men vil involvere rådgivning fra de tekniske arbejdsgrupper såvel som NGC's erfaringer fra internationale samarbejder omkring udviklingen af personlig medicin.

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af patienter er som beskrevet i indstillingen for de første fem år. Når tidligere henviste patienter er blevet tilbudt helgenomsekventering i løbet af de første fem år, vil antallet forventeligt være lavere end de 600, der er angivet i indstillingen.

Kommenteringer fra arbejdsgrupper

Kommenteringer fra Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering og arbejdsgruppen for fortolkning vil blive taget med i det videre arbejde med implementering af patientgruppen. Kommentarerne vurderes ikke at være udsættende for igangsættelsen af patientgruppen med de funktioner og services, som NGC for nuværende kan tilbyde.

Potentialet for igangsættelse nationalt

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

Opfølgning

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

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementering af patientgruppen følger et arbejde i NGC med evt. justering og udvikling af infrastrukturen samt videre rådgivning om laboratorie- og analyse-mæssige behov i de tekniske arbejdsgrupper.

NGC vil i forbindelse med implementering have behov for, at regionerne afklarer og informerer NGC om, hvilke afdelinger der skal fortolke resultaterne for de enkelte patientgrupper. Herefter følger en proces med at informere og introducere disse afdelinger om mulighederne i og brugen af NGC's infrastruktur.

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 *endokrinologiske patienter*