



Implementering af patientgruppen voksne med sjældne sygdomme (en delmængde af den samlede patientgruppe børn og voksne med sjældne sygdomme) på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse maj/juni 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *voksne med sjældne sygdomme* 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 diagnostisk udbytte og klinisk effekt i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 8ff).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 1.600 årligt de første to år fordelt på ca. 600 nyhenviste og 400 tidligere henviste patienter samt behov for trioanalyser. Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter 1.200 per år, inkl. trioanalyser.
- 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. 27f).

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: 24-05-2022
Enhed: NGC
Sagsbeh.:
Sagsnr.: 2206722
Dok.nr.: 2275134

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. 34).

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. Dette sker gennem afgrænsning af patientgruppen ved beskrivelse af indikationer, kriterier, anbefalinger vedr. diagnostisk strategi og målepunkter til vurdering af den kliniske effekt af helgenomsekventering.

Særligt for denne patientgruppe gælder,

- at den, efter beslutning i styregruppen for implementering af personlig medicin, er slået sammen med pilotnetværk for børn og unge under 18 år med sjældne sygdomme, der i samme ombæring blev nedlagt i sin oprindelige form. Nærværende sagsfremstilling omhandler kun gruppen af voksne. Sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år er tidligere blevet afgrænset, og anbefalingerne er godkendt af Styregruppen for implementering af personlig medicin.
- at det i forbindelse med nedsættelsen af specialistnetværket blev besluttet, at der til specialistnetværket skulle tilkobles en referencegruppe, som består af næstformænd i eksisterende specialistnetværk. Hensigten med referencegruppen har været at sikre en hensigtsmæssig afgrænsning af denne patientgruppe i forhold til andre patientgrupper, hvor allerede nedsatte specialistnetværk har afgrænset mere specielle specifikke sjældne tilstande og /eller hvor der kan være overlap mellem de indikationerne indenfor patientgrupperne.

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 27ff).

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *voksne med sjældne sygdomme* indeholder fire dele:

1. Specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen
2. Kommentering af anbefalinger fra *Arbejdsgruppen for 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 patientgruppen voksne med sjældne sygdomme* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *voksne med sjældne sygdomme*

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. 5ff.

Indikationer

Indikationerne for denne gruppe er, for de flestes vedkommende, de samme som beskrevet hos patientgruppen *børn og unge under 18 år med sjældne sygdomme (pilotnetværk)*. Da anbefalingerne for *børn og unge under 18 år med sjældne sygdomme*, er godkendt og patientgruppen i drift gælder nedenstående anbefalinger kun for patienter på 18 år eller derover.

På baggrund af indstillingerne, der ligger til grund for patientgruppen (bilag s. 35ff), anbefaler specialistnetværket, at patientgruppen *voksne med sjældne sygdomme* indeholder følgende indikationer:

Mistanke om en genetisk årsag og tilstanden skyldes ikke en i forvejen genetisk tilstrækkeligt afklaret sygdom og mindst en af følgende tilstande/fund:

1. En eller flere misdannelser.
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes og hvor indikationen ikke er omfattet af andre specialistnetværk.
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning, med IQ<70 eller behov for specialinstitution eller ikke mulighed for at leve et selvstændigt liv.
4. Skeletanomali.
5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom.
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom.
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier.

Overlap til indikationer i patientgrupper afgrænset i øvrige specialistnetværk

I denne patientgruppe er der et overlap til indikationer i patientgrupper, som også er afgrænset i øvrige specialistnetværk. Næstformænd for de øvrige specialistnetværk er forelagt afgrænsning af de pågældende indikationer fra *specialistnetværk for voksne med sjældne sygdomme*, ligesom næstformanden for specialistnetværk for børn og voksne med sjældne sygdomme er forelagt afgrænsning af de pågældende indikationer fra øvrige specialistnetværk. Det vurderes, at der ikke er risiko for, at patienter udelukkes fra muligheden for tilbud om helgenomsekventering, såfremt det er indiceret, uafhængigt af patientens primære henvisningsafdeling.

Diagnostisk strategi

Det anbefales, at helgenomsekventering, i vidt omfang, erstatter den nuværende genetiske diagnostik. Afhængig af indikationen vil der skulle suppleres med enkelte andre genetiske analyser (se bilag s. 14).

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Ikke alle voksne patienter med sjældne sygdomme får tilbudt genetisk undersøgelse i dag. De grupper af voksne, der i dag tilbydes genetisk diagnostik er fx patienter med ataksi og mistanke om metabolisk lidelse, og der vil da oftest være tale om genpanelanalyser. Det estimeres, at 20-30 % af de patienter, som *faktisk tilbydes genetisk udredning* med den nuværende genetiske diagnostik, får en genetisk diagnose.

Vurdering af den diagnostiske gevinst ved overgang til helgenomsekventering er vanskeliggjort ved, at der er tale om nogle ret heterogene grupper, hvor det er svært at finde sammenlignelige grupper i litteraturen. Det diagnostiske udbytte ved omfattende sekventering forventes generelt øget med tiden, idet viden om nye sygdomsfremkaldende gener øges til stadighed.

Nedenfor følger estimat for diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering.

1. Misdannelser: op til 30 % afhængigt af patientgruppen.
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om mængden lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes ikke omfattet af andre specialitnetværk: Ved stærk mistanke om genetisk årsag og syndromal fænotype er det diagnostiske udbytte formentlig høj (erfaringsmæssigt 40-50 %). For gruppen med komplekse sygdomsbilleder, som ikke genkendes som et kendt genetisk syndrom, er det diagnostiske udbytte mere usikkert.
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning: 15-40 %.
4. Skeletanomier: 40-50 %.
5. Medfødt neuromuskulær eller neurologisk sygdom: 20-50 % afhængigt af den specifikke misdannelse eller sygdom.
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom: formentlig lidt større end ved genpaneler, således forventet 70-80 % ved stærk mistanke på baggrund af metabolisk undersøgelse, og 30-40 % i mindre selekteret gruppe baseret på klinisk mistanke.
7. Mistanke om bindevævs lidelse med kranomier: formentlig lidt større end ved paneler, således forventet 10-30 %.

Klinisk effekt for patientgruppen

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne medføre:

- At flere patienter får en sikker diagnose.
- Ændring i medicinering/behandling (f.eks. iværksættelse af ny behandling eller stop af eksisterende).
- Ændring i procedurer eller opfølgning (f.eks. iværksætte opfølgningsprogram, afbryde unødvendige procedurer, færre invasive indgreb).
- Henvielse til relevant specialist på baggrund af den genetiske diagnose.
- Ophør af behandling f.eks. overgang til palliation (sjældent hos voksne).
- Familieudredning.
- Reproduktive muligheder (f.eks. prænatal diagnostik eller ægsortering).
- Psykosocialt outcome (f.eks. nedsat ængstelse, ændret årsagsmæssig fokus (afstigmatisering), planlægning for fremtiden).

- For nogle patienter kan et normalt resultat (ingen patogene varianter) også være af betydning, idet man så med de i dag tilgængelige redskaber har afvist, at der skulle være tale om en genetisk diagnose. Dette gælder i særdeleshed patienter med et komplekst sygdomsbillede.
- Evt. mulighed for målrettet behandling eller kliniske forsøg.

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 600 per år og det forventes at der er ca. 400 tidligere henviste patienter.

I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 1.600 helgenomsekventeringer årligt de to første år. Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter 1.200 per år, inkl. trioanalyser.

Laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer.

Specialistnetværket ønsker i sjældne tilfælde at kunne indsende DNA fra hudbiopsier mhp. at udføre mosaikanalyse. Der er endvidere ønske om hurtigere procestid i NGC.

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. 27f).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger med forslag om, at ordet "medfødt" tilføjes til indikationen Neuromuskulær eller neurologisk sygdom (er via specialistnetværket tilføjet efterfølgende), samt at der til underpunkt 2 ved indikation 2 *Komplekst sygdomsbillede* suppleres med ordene "hos patient uden diagnose". Dette er imødekommet af specialistnetværket, dog med ordlyd hentet fra en af de indstillinger, der ligger til grund for patientgruppen.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 29.

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. 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.

Arbejdsgruppen er endvidere enig med specialistnetværket i, at forudgående re-peatanalyse ved ataksier er relevant, hvis fænotypen er forenelig hermed, og arbejdsgruppen understregede, at anbefalingen hensigtsmæssigt kan hedde, at der i disse tilfælde skal laves repeatanalyse.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 30.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

På baggrund af specialistnetværkets anbefalinger og arbejdsgruppernes kommenteringer 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 med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.
- At en hensigtsmæssig afgrænsning af denne patientgruppe i forhold til patientgrupper, hvor der allerede er nedsat nationale specialistnetværk er sikret.
- At der på baggrund af dels høringssvar fra næstformænd fra øvrige specialistnetværk, dels afholdte møder mellem næstformand for *Specialistnetværk for børn og voksne med sjældne sygdomme* og næstformænd fra nogle af de øvrige specialistnetværk ikke vurderes at være risiko for, at patienter udelukkes fra muligheden for tilbud om helgenomsekventering, såfremt det er indiceret, uanset patientens primære henvisningsafdeling.
- Det bemærkes, at der er tale om en meget heterogen gruppe af patienter og endvidere at patientgruppen overvejende lægger sig op af de indikationer, der er beskrevet i børn og unge under 18 år med sjældne sygdomme, som ikke er genetisk udredt i barnealderen.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket ønsker i sjældne tilfælde at kunne indsende DNA fra hudbiopsier mhp. at udføre mosaikanalyse. Der er endvidere ønske om hurtigere procestid i NGC. Forventet procestid fra juni 2022 er 7-14 dage. (bilag s. 26).

NGC's aktuelle tilbud, herunder typer af prøvemateriale, samt hvad der forventes udviklet i 2022 kan læses [her](#).

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer er vurderet til ca. 1.600 årligt de to første år, herefter ca. 1.200 årligt inkl. trioanalyser.

I indstillingerne er der angivet op til 5.000 patienter, hvorfor specialistnetværkets anbefaling vedr. det samlede antal helgenomsekventeringer ligger under antallet af patienter i indstillingerne. Dette skyldes at mange indikationer, som overordnet kan kategoriseres som sjældne sygdomme, er afgrænset i øvrige specialistnetværk som mere specialespecifikke sjældne tilstande.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillinger og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et veludviklet og stærkt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der varetager genetisk udredning for denne patientgruppe.

Opfølgning

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

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementeringen af patientgruppen vil NGC påbegynde implementering af patientgruppen. Det betyder blandt andet, at NGC vil bede regionerne om at oplyse hvilke afdelinger/personer, der skal tilknyttes og oplæres i brugen af NGC's infrastruktur.

NGC har udarbejdet rekvisition for indikationen samt en oversigt over de kriterier, der skal lægges til grund for en rekvirering af helgenomsekventering. Disse er godkendt af specialistnetværket og offentliggøres 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 voksne med sjældne sygdomme