



Implementering af patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse juni/august 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* 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 diagnostisk udbytte og klinisk effekt i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 7ff).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 700 per år fordelt på ca. 250 nyhenviste patienter og derudover ca. 120 tidligere henviste patienter årligt.
- 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. 22ff).

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 2 er gennemført i 2021. Alle indstillinger blev fagligt vurderet af *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*, herefter blev de indstillinger, der gik videre, tværfagligt vurderet og kvalificeret i Lægevidenskabe-

Dato: 13-06-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: RKA.NGC

Sagsnr.: 2206770

Dok.nr.: 2253754

lige Selskaber, inden endeligt godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 2 (2021)* (bilag s. 29).

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.

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen. (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 26).

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* indeholder fire dele:

1. Specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen
2. Kommentering af anbefalinger fra *Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*
3. Kommentering af laboratorie- og analysemæssige 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 svære arvelige hudsygdomme* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme*

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 7ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5ff.

Indikationer

På baggrund af indstillingen, der ligger til grund for patientgruppen (bilag s. 30ff), anbefaler specialistnetværket, at patientgruppen *svære arvelige hudsygdomme* indeholder følgende indikationer:

- 1) Iktyosis
- 2) Epidermolysis bullosa

- 3) Ektodermal dysplasi
- 4) Palmoplantar keratodermi
- 5) Primært lymfødem
- 6) Udiagnosticeret, alvorlig, mistænkt, genetisk hudlidelse (efter MDT).

Enkeltvis er de svære former af disse sygdomme sjældne. Der er stor variation inden for grupperne. Sygdommene har stor betydning for patienternes hverdag og livskvalitet samtidig med, at der kan være øget dødelighed. Der kan både være tale om isoleret sygdom og om et syndrom med yderligere associerede sygdomme eller misdannelser. Der henvises til bilag s. 7ff for nærmere beskrivelse af de 6 sygdomsgrupper.

Overlap til indikationer i patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*

I denne patientgruppe kan der være et overlap til indikationer i patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*. Næstformanden for *svære arvelige hudsygdomme* er forelagt afgrænsning af de pågældende indikationer fra *specialistnetværk for børn og voksne med sjældne sygdomme* og vurderer, 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 erstatter den nuværende genetiske diagnostik inden for de angivne indikationer. I særlige tilfælde vil der fortsat kunne være behov for at køre særlige separate analyser.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Gennemsnitligt vurderes det nuværende genetiske udbytte at være 50%. Udbyttet for den enkelte indikation er afhængig af hvor klar en fænotype patienten har før tilbud om test. (Se detaljeret genetisk udbytte for de enkelte indikationer i bilag s. 13f).

Det vurderes, at det samlede diagnostiske udbytte vil stige 10 procentpoint ved anvendelse af helgenomsekventering frem for de traditionelle metoder. Tallet er stærkt afhængigt af fænotype og sygdomsgruppe. Det estimeres, at det diagnostiske udbytte vil ligge mellem 60% og 90%. Dette er baseret på et skøn, idet der i litteraturen på nuværende tidspunkt foreligger lille evidens. Den diagnostiske gevinst ved omfattende sekventering forventes generelt øget med tiden, i takt med at viden om nye sygdomsfremkaldende gener øges.

Klinisk effekt for patientgruppen

Det forventes, at helgenomsekventering vil kunne give patienterne:

- øget diagnostisk præcision.
- mulighed for behandling af evt. associerede sygdomme eller iværksættelse af relevant opfølgingsprogram (f.eks. ved øget cancerisiko).
- mulighed for skræddersyet behandling (personlig medicin).
- genetisk rådgivning med bedre mulighed for risikovurdering ved efterfølgende graviditeter, prädiktiv gentest af raske familiemedlemmer og prænatal diagnostik.
- potentielt øget livskvalitet på baggrund af at have fået en molekylærgenetisk verificeret diagnose.
- ensartet udredningstilbud nationalt.

- mulighed for at indgå i forskning og kliniske forsøg.

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 250 per år. Det er derudover estimeret, at ca. 1200 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering.

Der er behov for ca. 700 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, et antal trioanalyser samt ca. 10% af de tidligere henviste patienter per år.

Laboratorie- og analysemæssige behov

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

Specialistnetværket har anført behov for akut svartid i yderst sjældne tilfælde. I disse tilfælde foretages genetisk udredning i regi af de klinisk genetiske afdelinger. Ved mistanke om mosaicisme kan der være behov for yderligere analyser i lokalt klinisk genetisk regi, grundet behov for dyb sekventering. Specialistnetværket ønsker endvidere, at NGC's generelle procestid nedbringes.

Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for indikationen. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering (bilag s. 22ff).

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 helgenomsekventering tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.
- At helgenomsekventering ligger i forlængelse af eksisterende panelsekventering og forekommer som en naturlig forlængelse heraf.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 25.

3. Kommentering af de laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen 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 bemærkede, at specialistnetværket har angivet mosaikanalyse og hurtig svartid som et behov – dog, at det ikke er nødvendigt for at igangsætte patientgruppen på NGC's infrastruktur.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 24.

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 den indstilling, 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.

Vurdering af laboratorie- og analyse-mæssige behov

Patientgruppen kan umiddelbart igangsættes på NGC's etablerede infrastruktur. Specialistnetværket er orienteret om NGC's nuværende tilbud i forbindelse med helgenomsekventering, som kan læses [her](#).

Antal helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 250 per år. Det er derudover estimeret, at ca. 1200 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering. Dette er i overensstemmelse med det anførte antal i indstillingen. Der er behov for ca. 700 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, et antal trioanalyser samt ca. 10 % af de tidligere henviste patienter.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillingen og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et veludviklet og godt 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 dette. 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 indikationerne 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 *svære arvelige hudsygdomme*