



NATIONALT
GENOM CENTER

DANISH NATIONAL
GENOME CENTER

Erfaringer med national implementering af helgenomsekventering

SJÆLDNE ARVELIGE SYGDOMME



Samlet rapport 2024

Indholdsfortegnelse

Forord	3
Resumé	4
Formål og grundlag for rapporten	7
Patientgrupper	8
Nationale specialistnetværk: Realisering af klinisk potentiale for patienternes adgang til helgenomsekventering	9
Statusrapporter	10
National implementering af helgenomsekventering i de 13 patientgrupper	11
Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe	11
Procestid	15
Specialistnetværkenes erfaringer med implementering af helgenomsekventering	16
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	17
Nationale erfaringer fra patientcases	18
Nationale erfaringer fra klinikerinterviews	19
Internationale perspektiver belyst ved systematiske litteraturgennemgange	23
Internationale erfaringer med brug af helgenomsekventering i sammenlignelige lande	27
Sammenfatning af interview med patientrepræsentanter	29
Sammenfatning af interview med medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering	30
Referenceliste	32

Forord



Med afsæt i den nationale strategi for personlig medicin og bevillingen fra Novo Nordisk Fonden er Nationalt Genom Center (NGC) i samarbejde med regionerne og de kliniske miljøer lykkedes med at implementere et systematisk tilbud om helgenomsekventering til 17 fagligt funderede patientgrupper i Danmark. Vi har i fællesskab implementeret en avanceret teknologi i sundhedsvæsenet nationalt, som gennem den direkte kliniske anvendelse skaber værdi gennem bedre diagnostik, bedre patientforløb, og mulighed for mere målrettet behandling for den enkelte patient og dennes familie. Et tilbud, som på den lange bane vil komme mange patienter til gavn, og som vi i Danmark godt kan være stolte af.

De kliniske miljøers tilbagemelding på implementeringen er, at der ses tydelige kliniske effekter af initiativet.

Helgenomsekventering, som tilbud til patienter med behov for genetisk diagnostik, følger den teknologiske udvikling på området, og det danske tilbud er helt på linje med tilbud i udlandet.

Den nationale implementering af helgenomsekventering har desuden bidraget til øget lighed i sundhed, kompetenceopbygning og ny organisering nationalt samt styrket tværfagligt samarbejde på alle niveauer til gavn for patienterne.

Vi hører også et stort ønske, om fortsat systematisk patientinddragelse samt fortsat national koordinering med et ensartet tilbud til alle patienter. Desuden fremhæves behovet for monitorering af effekt gennem sammenkøring med kliniske data.

Erfaringerne fra denne implementering viser klart, at når vi samarbejder på tværs af nationale, regionale og sundhedsfaglige kompetencer og specialer, kan vi realisere ambitiøse strategier for at udvikle det danske sundhedsvæsen til gavn for patienterne.

Tilbuddet til de 17 patientgrupper har udgjort fundamentet for skabelsen af en fælles national infrastruktur for omfattende genetisk diagnostik, herunder etablering af den Nationale Genomdatabase, som i dag bidrager til patientbehandlingen i sundhedsvæsenet. NGC har den 1. maj 2024 åbnet op for adgang til genomdatabasen for forskere med videnskabetisk godkendelse, således at endnu flere af fremtidens patienter kan få gavn af de teknologiske fremskridt, som hele tiden udvikler sig og kontinuerligt skaber nye muligheder for patienter i Danmark.

Tak til alle, der har bidraget!

Bettina Lundgren
CEO

Resumé

Med udgangspunkt i den nationale strategi for personlig medicin har 17 patientgrupper (13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme og fire patientgrupper med kræft) fået tilbud om helgenomsekventering som led i deres udredning og behandling. Tilbuddet er implementeret nationalt ud fra styrende principper om lighed i sundhed, faglighed og værdi for patienten og kickstartet via bevilling fra Novo Nordisk Fonden. Patientgrupperne er indstillet af klinikere nationalt og udvalgt efter en grundig faglig proces til at omfatte patienter, der formodes at have en genetisk årsag til deres sygdom og derfor vurderes at have gavn af tilbuddet i form af bedre diagnostik og behandling. Tilbuddet er samtidig afgrænset til patientgrupper/sygdomsområder, hvor man forud for implementeringen havde (en vis) erfaring med klinisk anvendelse af (omfattende) genetisk diagnostik mhp. at sikre, at det kliniske potentiale realiseres bedst muligt.

Erfaringerne fra hver patientgruppe er samlet i en statusrapport, der evaluerer implementeringen samt belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen på en ensartet måde, der tillader sammenligning på tværs ([Faglige anbefalinger \(ngc.dk\)](https://ngc.dk)). Effekt af helgenomsekventering belyses ud fra fire perspektiver med nationale erfaringer belyst igennem patientcases og klinikerinterviews og internationale perspektiver belyst ved litteraturgennemgang og tilbud i sammenlignelige lande.

Denne rapport indeholder Nationalt Genom Centers sammenskrivning af de overordnede erfaringer fra implementering af helgenomsekventering på tværs af de **13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme**, hvor der siden opstarten i 2021 er **sekventeret i alt 16.870 prøver**, med en procestid på 17 dage. Erfaringerne fra de fire patientgrupper med kræft er beskrevet separat, om end der kan være overlap mellem de 17 patientgrupper.

Nationale erfaringer, belyst ved patientcases og klinikerinterviews, viser, at tilbuddet på tværs af de 13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme har stor betydning for patienterne og klinikerne i form af **bedre patientforløb samt bedre diagnostik og behandling**. Hertil kommer **afklaring af arvelighed**, hvor diagnosen hos patienter med arvelig sygdom har betydning, der kan række ind i familien med betydning for opfølgning og behandling hos slægtninge. Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til de udvalgte patientgrupper vurderes at være fagligt indiceret, **da patienterne har konkret gavn af tilbuddet ved fx bedre diagnose og mulighed for målrettet opfølgning/behandling**. Såvel klinikere som patientorganisationer ønsker derfor, at brugen af helgenomsekventering fortsætter, da det rummer **vigtige teknologiske fordele og er et naturligt skridt i udviklingen på området**. For nogle patientgrupper har der været behov for mindre justeringer undervejs på baggrund af erfaringer fra implementeringen eller ny viden på området, hvilket også må forventes fremadrettet grundet den rivende teknologiske og videnskæssige udvikling på området. Implementeringen har dog også været en **omfattende proces**, der har krævet betydelige omlægninger af regionale arbejdsgange i laboratoriet og klinikken. Erfaringerne beskrevet i denne rapport viser en **umiddelbar effekt af helgenomsekventering** men samlet vurderes det, at den fulde effekt af implementeringen ikke er udmøntet endnu. **Effekten vil blive yderligere materialiseret over tid**, bl.a. grundet mulighed for reanalyse af data, muligheden for at undersøge med den nyeste viden og i takt med den teknologiske og videnskæssige udvikling.

Der pågår følgeforskning i lokal/regionalt regi, der bl.a. har til formål at belyse effekt af implementering af helgenomsekventering i konkrete patientgrupper, men resultaterne er endnu ikke opgjort.

På tværs af patientgrupperne fremhæves, at det ensartede og systematiske tilbud i høj grad har **bidraget til lighed i sundhed** og en fælles platform at samarbejde ud fra. Den nationale implementering har i væsentlig grad **styrket tværfagligt samarbejde nationalt** og har bidraget til **kompetenceopbygning** bredt ift. viden om og anvendelse af avanceret genomisk diagnostik. Samlet viser de opnåede erfaringer, at den nationale implementering har **opnået væsentlige strategiske mål om øget samarbejde og vidensdeling til gavn for patienterne.**

Samlet set viser de nationale erfaringer, at der gennem den nationale strategi for personlig medicin samt bevilling fra Novo Nordisk Fonden er implementeret en **ny avanceret teknologi i sundhedsvæsenet, i form af tilbud om helgenomsekventering til fagligt funderede patientgrupper, som er konsolideret nationalt.** Endvidere er der opbygget en national infrastruktur til analyse og sikker deling af data. Erfaringerne viser endvidere, at det er muligt at realisere visionære strategier for udvikling af det danske sundhedsvæsen til gavn for patienterne, når der **samarbejdes nationalt, regionalt og på tværs af sundhedsfaglige kompetencer og specialer.**

De internationale perspektiver, belyst ved systematisk litteraturgennemgang for de 13 patientgrupper, viser, at adgang til **omfattende genetisk diagnostik er afgørende for at sikre diagnostisk afklaring hos patienter** med sjældne arvelige sygdomme. En præcis diagnose er afgørende for at sikre individualiseret/måltrettet behandling og opfølgning hos patienter med sjældne sygdomme. Som eksempel fandt en ny stor meta-analyse **klinisk effekt hos 61-77% af patienter med sjældne sygdomme**, hvor en genetisk diagnose stillet ved helgenomsekventering medførte ændringer i den kliniske håndtering af patienterne. Hertil kommer, at en præcis diagnose muliggør familieudredning, og sikrer fx at (kun) relevante risikopersoner i familien tilbydes opfølgning. Den centrale betydning af genetisk diagnostik understreges af internationale kliniske anbefalinger på området. Den **teknologiske overlegenhed ved helgenomsekventering** betyder også, at **flere patienter får en præcis diagnose sammenlignet med standard genetisk udredning**, og det diagnostiske udbytte er steget over tid grundet den videnskæssige og teknologiske udvikling. Samtidig rapporteres stigende klinisk effekt over tid, hvilket forventes at accelerere yderligere i takt med at mulighederne for måltrettet behandling forbedres. En væsentlig pointe er desuden, at **effekt af helgenomsekventering beskrevet for de danske patienter/patientgrupper er i overensstemmelse med de internationale erfaringer**, ligesom tilbuddet til de 13 danske patientgrupper er på linje med tilbuddet i sammenlignelige lande, hvilket indikerer at **Danmark med tilbuddet følger udviklingen internationalt, ligesom anvendelsen af helgenomsekventering forventes at udvides i takt med den teknologiske og videnskæssige udvikling og den vigtige overgang til mere personlig medicin.**

De internationale perspektiver/erfaringer understøtter, at der foreligger **veldokumenteret klinisk effekt af (omfattende) genetisk diagnostik** til patienter med sjældne arvelige sygdomme, hvilket bl.a. afspejles i internationale kliniske retningslinjer og sygdomsklassifikationer. **Anvendelse af helgenomsekventering er veldokumenteret i en række sygdomsområder**, der overlapper med de danske patientgrupper.

Afslutningsvist skal det bemærkes, at denne samlede rapport belyser erfaringer med den nationale implementering af helgenomsekventering, mens sundhedsøkonomiske aspekter af det danske initiativ er belyst i andet regi og således ikke er en del af denne rapport. Der har i Danmark ikke været tradition for opgørelse af klinisk effekt eller sundhedsøkonomiske implikationer af genetisk diagnostik på nationalt plan, **men internationalt findes betydelige erfaringer med klinisk anvendelse af helgenomsekventering til sygdomsområder, der overlapper med de danske patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme.** Disse erfaringer belyser – ud over klinisk effekt – også fx tekniske og sundhedsøkonomiske perspektiver. For eksempel finder en række studier et **højere diagnostisk udbytte og/eller forkortet udredningstid ved helgenomsekventering** sammenlignet med standard genetisk udredning hos personer med udviklingsforstyrrelser eller sjældne formodet genetiske sygdomme og hos fostre med misdannelser . Endvidere findes begyndende evidens for, at anvendelse af **helgenomsekventering som førstevalg kan være omkostningseffektivt hos børn med udviklingsforstyrrelser** eller formodet genetisk sygdom , sammenlignet med standardudredning. Idet klinisk effekt hos de danske patienter svarer til effekt beskrevet hos internationale patienter, kan tekniske og sundhedsøkonomiske erfaringer herfra, formodes tilsvarende at være relevante for Danmark, men konkret vurdering heraf vil kræve systematisk opgørelse af kliniske data.

Formål og grundlag for rapporten

Regeringen og Danske Regioner er enige om, at den danske strategi for personlig medicin i sundhedsvæsenet skal fokusere på de patientnære og kliniske behov. Et led i realiseringen af det mål er udvikling af personlig medicin gennem udbredelse af helgenomsekventering til en række patientgrupper og sjældne sygdomsområder mhp. at forstå sygdommene med afsæt i patienternes arvemasse og herigennem at kunne tilbyde bedre diagnostik og behandling. Som et led i strategien er Nationalt Genom Center (NGC) etableret mhp. at opbygge en sikker national infrastruktur til klinisk brug og forskning. For at kickstarte udviklingen er der via bevilling fra Novo Nordisk Fonden afsat midler til gennemførelse af op mod 60.000 helgenomsekventeringer i sundhedsvæsenet. Fra og med 2024 er der i finansloven afsat midler til en ny strategi for personlig medicin, herunder til infrastrukturen for udviklingen af personlig medicin og til governancestruktur for NGC. Sidstnævnte skal sikre konsolidering, koordinering og fælles national retning for national implementering af helgenomsekventering.

Et styrende princip i udmøntningen af den nationale strategi for personlig medicin er lighed i sundhed. Alle patientgrupper, der tilbydes helgenomsekventering via NGCs infrastruktur, skal være konsolideret landsdækkende, så alle patienter får et ensartet tilbud, uanset hvor i landet de udredes. Herunder er det et styrende princip, at patienter hurtigt skal have adgang til de forbedringer, som helgenomsekventering giver mulighed for. Adgang til hurtig og bedre behandling nationalt kan muliggøres ved at facilitere national vidensdeling og udbredelse af de erfaringer og kompetencer, der ligger i de stærke kliniske og forskningsmæssige miljøer, der allerede har erfaringer med at realisere det kliniske potentiale i brugen af omfattende genetiske analyser inkl. helgenomsekventering i diagnosticering og patientbehandling. Derfor er det også et væsentligt succesparameter i udmøntningen af den nationale strategi for personlig medicin, at implementeringsfasen ud over det konkrete tilbud om helgenomsekventering også understøtter øget nationalt samarbejde og vidensdeling.

Denne samlede rapport (der er udarbejdet en tilsvarende samlet rapport for de fire patientgrupper, der vedrører patienter med kræft) har til formål at skabe et overblik over de erfaringer, der er blevet gjort i forbindelse med den nationale implementering af helgenomsekventering for de 13 patientgrupper, der omfatter sjældne arvelige sygdomme, som i dag får tilbudt helgenomsekventering som en del af deres behandling. Der er udarbejdet en tilsvarende samlet rapport for de fire patientgrupper, der vedrører patienter med kræft.

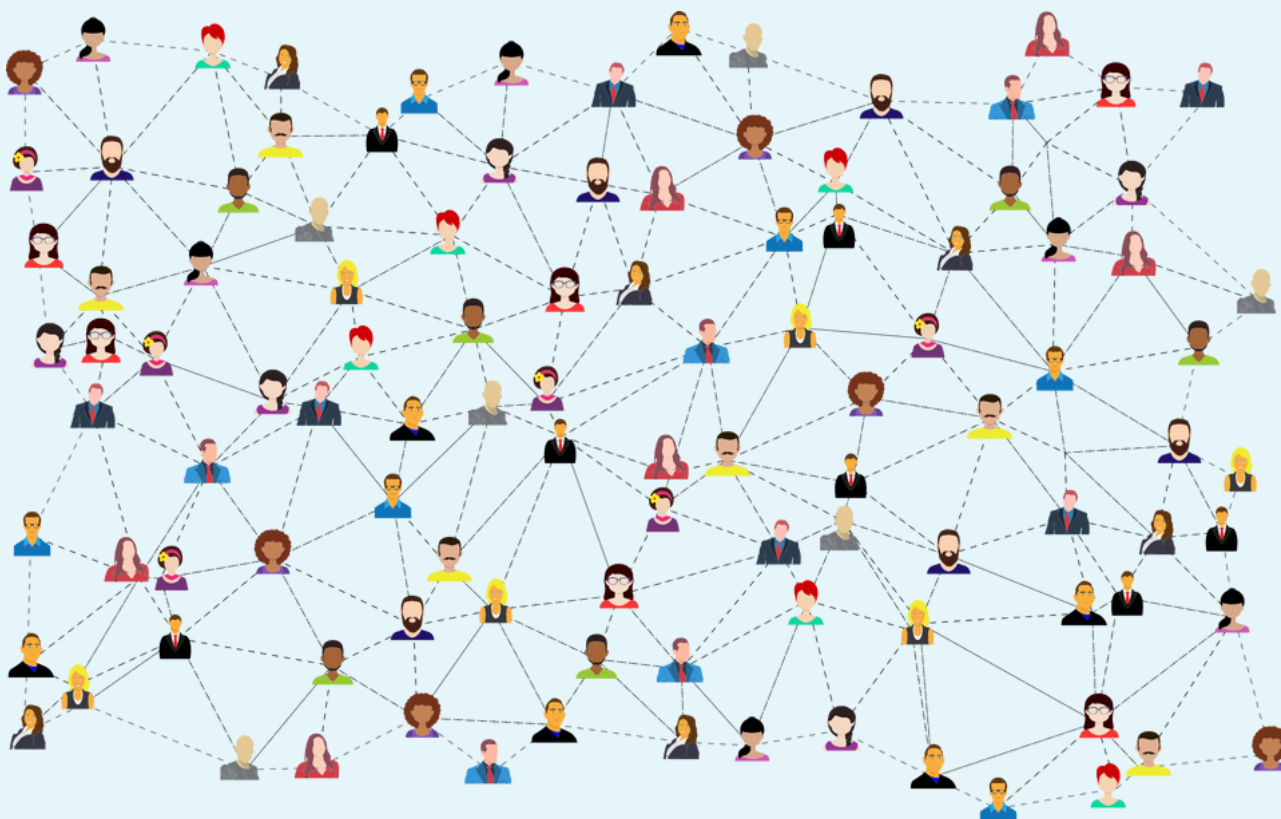
Patientgrupper

I alt 17 patientgrupper får i dag tilbud om helgenomsekventering, via den nationale infrastruktur, som led i deres behandling i det danske sundhedsvæsen. Patientgrupperne er indstillet af klinikere over hele landet eller af lægevidenskabelige selskaber og er udvalgt under en omfattende faglig proces med særlig fokus på faglighed og værdi for patienten og adgang til hurtig og bedre behandling nationalt, som er to af de styrende principper i strategien for personlig medicin.

Patientgrupperne kan overordnet inddeles i patienter med sjældne arvelige sygdomme (13 patientgrupper) og patienter med kræft (4 patientgrupper), om end der kan være overlap mellem de 17 patientgrupper. De 17 patientgrupper omfatter ca. 90 sygdomsområder, som har det tilfælles, at man mistænker en genetisk årsag. Genetisk diagnostik spiller derfor en væsentlig rolle ift. diagnostisk afklaring og dermed afklaring af behandlingsmuligheder ved disse sygdomsområder.

Denne rapport vil således følge op på effekten af implementering af helgenomsekventering for de nedenstående 13 patientgrupper, der omfatter sjældne arvelige sygdomme, inklusive de organspecifikke sjældne sygdomme:

- 1. Arvelige hjertesygdomme**
- 2. Arvelig hæmatologisk sygdom**
- 3. Arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme**
- 4. Audiogenetik**
- 5. Endokrinologiske patienter**
- 6. Føtal medicin**
- 7. Neurogenetiske patienter**
- 8. Nyresvigt**
- 9. Oftalmologi**
- 10. Primær immundefekt**
- 11. Psykiatri børn og unge**
- 12. Sjældne sygdomme hos børn og voksne**
- 13. Svære arvelige hudsygdomme**



Nationale specialistnetværk: Realisering af klinisk potentiale for patienternes adgang til helgenomsekventering

For hver inkluderet patientgruppe er der nedsat et nationalt specialistnetværk bestående af:

- Klinikere med erfaring med omfattende genetisk udredning til patientgruppen, udpeget af regionerne og Lægevidenskabelige Selskaber
- Patientrepræsentant udpeget af Danske Patienter
- Repræsentant udpeget af regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

Danske Patienter og Regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram har ikke udpeget repræsentanter til alle specialistnetværk.

Formålet for de nationale specialistnetværk har været at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patientgruppen realiseres bedst muligt. Herunder har specialistnetværkenes formål været at sikre, at patienterne på tværs af landet får lige adgang til helgenomsekventering gennem en koordineret og ensartet ibrugtagning og klinisk anvendelse af den nationale infrastruktur. I den forbindelse har der været afholdt >140 møder med deltagelse af >150 specialister og patientrepræsentanter omkring udarbejdelse af anbefalinger og statusrapporter for patientgrupperne.

Statusrapporter

Der er udarbejdet statusrapporter for alle de 17 patientgrupper, der omfatter både patienter med sjældne arvelige sygdomme og med kræft. Metodebeskrivelse kan findes på www.ngc.dk. Statusrapporterne beskriver erfaringerne med national implementering af helgenomsekventering for patientgruppen, og er godkendt af specialistnetværkene. Statusrapporterne følger en model, der sikrer ensartet vurdering af patientgrupperne og samtidig tillader sammenligning på tværs. Metodebeskrivelse kan findes på ngc.dk

De parametre, der indgår i statusrapporterne og i denne samlede rapport, er besluttet af styregruppen for implementering af personlig medicin, og indeholder følgende:

Status på implementering af helgenomsekventering

- Antal helgenomsekventeringer rekvireret per region/patientgruppe.
- Procestid (tid fra prøven modtages til data frigives til fortolkning).

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

- Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser.
- Semistruktureret interview med klinikere, og (for nogle patientgrupper) patientrepræsentanter for at belyse erfaringer ved national implementering af helgenomsekventering.
- Systematisk litteraturgennemgang for at belyse klinisk effekt ved anvendelse af omfattende genetisk diagnostik for patientgruppen.
- Sammenligning af anvendelsen af helgenomsekventering internationalt (England, Frankrig og Sverige).

Erfaringerne fra statusrapporterne for de 17 patientgrupper er yderligere suppleret med

- Interview med patientrepræsentanter for at belyse patientperspektivet på implementering af helgenomsekventering yderligere.
- Interview med medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering for at belyse, om/hvordan de styrende principper faglighed og værdi for patienten og adgang til hurtigere og bedre behandling er blevet opfyldt.

Denne rapport indeholder Nationalt Genom Centers sammenfatning af de samlede erfaringer fra statusrapporterne for de 13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme, suppleret med perspektiver indhentet fra interview med patientrepræsentanter samt arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering.

Sundhedsøkonomisk analyse er ikke en del af denne rapport. Der er, i regi af styregruppen for implementering af personlig medicin, nedsat en arbejdsgruppe, der har beskæftiget sig med evaluering af drifts- og sundhedsøkonomi forbundet med tilbud om helgenomsekventering. Der indgår ikke opgørelse af kliniske patientdata til belysning af effekt i statusrapporterne eller i denne samlede rapport, da data for nuværende skal indsamles manuelt, og det blev på baggrund af en pilottest vurderet, at udbyttet ikke stod mål med indsatsen. Det er forventningen, at erfaringsopsamlingen i statusrapporterne og de samlede rapporter for patientgrupperne over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning.

National implementering af helgenomsekventering i de 13 patientgrupper

I forbindelse med implementeringen ses helt overordnet en stor variation, hvad angår erfaringer med anvendelse af helgenomsekventering, både imellem de enkelte patientgrupper og indenfor/på tværs af regioner, hvilket afspejles i statusrapporterne for de enkelte patientgrupper. Nogle patientgrupper har været i gang længe og anvendt helgenomsekventering (til udvalgte indikationer) i dele af Danmark forud for opstart, hvor tilbuddet nu er implementeret nationalt. For andre patientgrupper har brugen af målrettet genetisk diagnostik været etableret indenfor højt specialiserede funktioner, mens anvendelse af omfattende genetisk diagnostik som helgenomsekventering er en ny teknologi, der på grund af det nationale initiativ er godt på vej til at blive systematisk del af udredningen for mange patientgrupper.

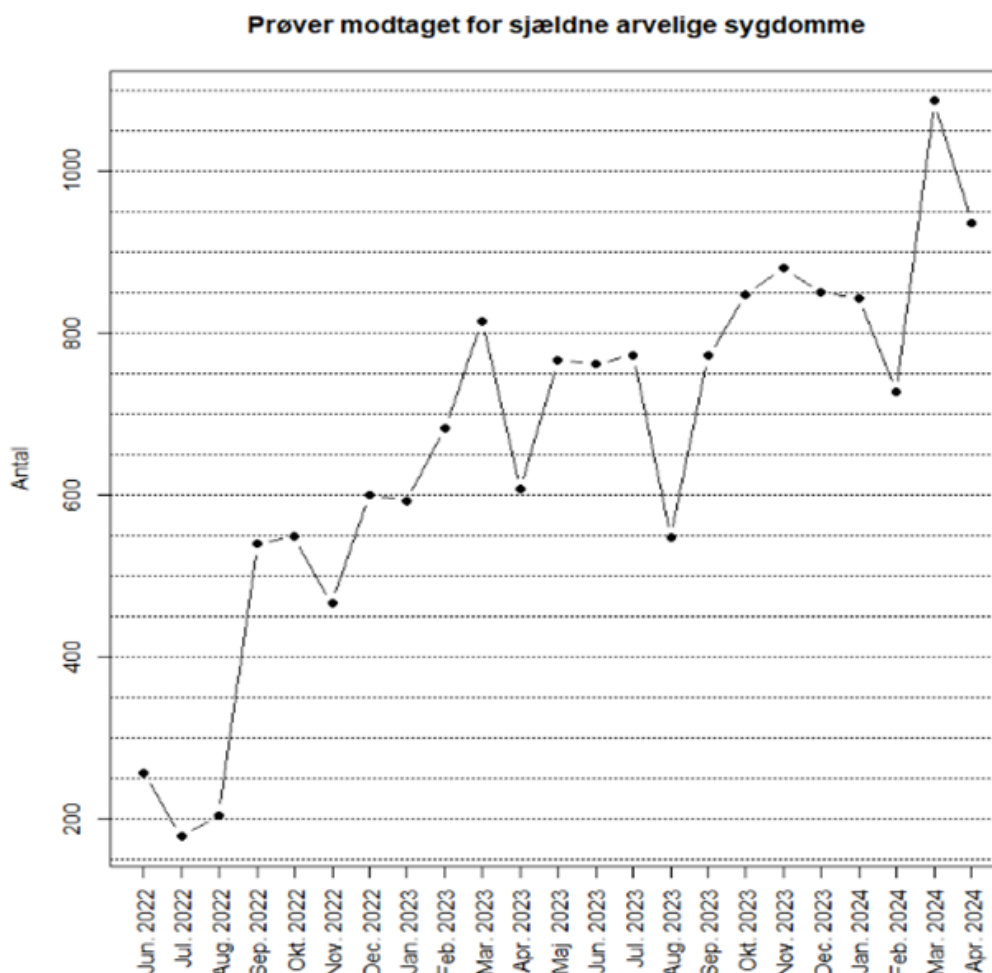
På trods af de forskellige udgangspunkter ses overlappende erfaringer fra den nationale implementering af helgenomsekventering i de 13 patientgrupper. Fælles gælder, at tilbuddet, trods den omfattende implementeringsproces, er konsolideret nationalt til gavn for patienterne.

Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe

Status for implementering er belyst ved antal rekvirerede helgenomsekventeringer per patientgruppe. Ved opgørelsen af antal "prøver" eller "analyser" menes antal helgenomsekventeringer med en sekventeringsdybde på 30X (refereret til som en genomækvivalent). Hos patienter med sjældne arvelige sygdomme svarer én prøve som udgangspunkt til én genomækvivalent. Når der rekvireres en helgenomsekventering, kan det somme tider udløse flere prøver/analyser, hvis der fx laves familieprøver (trio-analyse af barn + forældre), der samlet udgør 3 prøver. Der er beskrevet behov for trio-analyser indenfor flere patientgrupper, men NGC har ikke mulighed for at opgøre andelen af trio-analyser i det samlede antal sekventerede prøver. Det samlede antal prøver for patientgrupperne er derfor ikke nødvendigvis det samme som antallet af patienter.

De nationale specialistnetværk for de 13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme har indmeldt et årligt behov på 15907 prøver for nyhenviste patienter. Siden opstart af den første pilot-gruppe i 2021 er der sekventeret 16870 prøver for de 13 patientgrupper.

Nationalt Genom Center (NGC) meldte i april 2022 klar til at modtage prøver fra alle patientgrupper. De forskellige patientgrupper er løbende klarmeldt til regionen i perioden juli 2022 til september 2023, hvorefter tilbuddet har været implementeret til alle patientgrupper på nationalt plan. Efter en implementeringsperiode i 2022 ses, at antallet af prøver for de 13 patientgrupper er relativt stabilt på ca. 800 prøver per måned svarende til ca. 10.000 årligt (figur 1). Der kan dog observeres en let stigning i antallet over de sidste 6 måneder. Mellem 1/11 2023 og 1/5 2024 er der samlet set sekventeret, hvad der svarer til 67% af det indmeldte antal for nyhenviste patienter.



Figur 1 viser udviklingen i antallet af sekventerede prøver for de 13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme.

Tabel 1 viser hvor mange prøver, der er indsendt for hver af de 13 patientgrupper samt procent indsendte prøver af indmeldt fra november 2023 til maj 2024. Der ses betydelig variation i procentdelen af indsendte prøver indenfor patientgrupperne, fra 26% til 135%.

Patientgruppe	Ækvivalenter total	Procent indsendte af nyhenviste patienter november 2023 til maj 2024
Arvelige hjertesygdomme	1421	84%
Arvelig hæmatologisk sygdom	602	135%
Arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme	121	49%
Audiogenetik	589	56%
Endokrinologiske patienter	569	105%
Føtal medicin	819	51%
Neurogenetiske patienter	1771	74%
Nyresvigt	276	93%
Oftalmologi	372	59%
Primær immundefekt	1013	87%
Psykatri børn og unge	367	26%
Sjældne sygdomme hos børn og voksne	8668	69%
Svære arvelige hudsygdomme	282	49%
Total	16870	67%

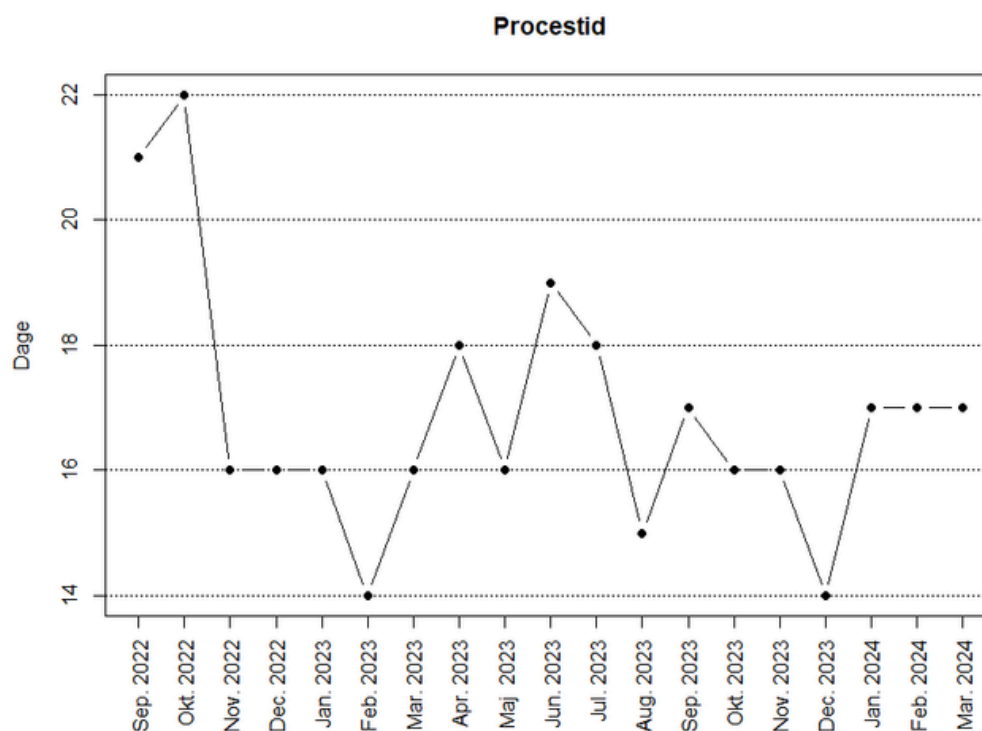
Tabel 1 Total indsendte antal prøver samt procentdelen af det forventede antal for nyhenviste patienter mellem 1/11 2023 og 1/5 2024.



Procestid

Procestiden (tid fra prøven modtages til data frigives til fortolkning) opgøres månedligt og kan findes på ngc.dk. Procestiden for marts 2024 var 17 dage. Procestiden var lidt længere under opstarten (fx 21 dage i september 2022), men har siden ligget stabilt på trods af stigende prøveantal, jf. figur 2. Grundet behovet for at analysere mange prøver parallelt på sekventeringsmaskinerne kan **et øget prøveantal potentielt føre til en lavere procestid**.

Tilbud om helgenomsekventering til patientgrupperne er afgrænset ud fra procestiden, hvilket betyder, at visse akutte indikationer analyseres udenom den nationale infrastruktur grundet behov for akut svar af hensyn til patienternes behandling. Disse analyser er dermed ikke omfattet af implementeringsdata i denne rapport eller i statusrapporterne, selv om specialistnetværkene påpeger, at nogle af disse patienter kunne have gavn af tilbud om helgenomsekventering.



Figur 2 viser månedlig procestid for 90% af alle prøverne for de 17 patientgrupper i perioden september 2022 til marts 2024.

Specialistnetværkenes erfaringer med implementering af helgenomsekventering

Specialistnetværkene rapporterer, at implementering af systematisk tilbud om helgenomsekventering som led i diagnostik og behandling til 13 patientgrupper har været en **stor opgave, og det har taget tid at justere de relevante arbejdsgange**, der både involverer organiseringen i laboratoriet og de kliniske arbejdsgange. Det har også taget tid at få udbredt viden om tilbuddet og processen for rekvirering i de kliniske miljøer, samt for nogle patientgrupper at få systematiseret brugen af genetiske undersøgelser. Dette forklarer den gradvise implementering af tilbuddet om helgenomsekventering, der fremgår af figur 1, der for nogle specialistnetværk forventes endnu ikke at være fuldt implementeret. Samlet vurderer specialistnetværkene, at den fulde effekt af implementeringen ikke er udmøntet endnu, men at effekten forventes at blive materialiseret over tid.

På baggrund af specialistnetværkenes erfaringer forventes det ikke, at antallet når 100% af de indmeldte antal prøver for de fleste patientgrupper. Dette skyldes, at der er **et naturligt overlap imellem flere patientgrupper, hvorfor prøver kan sendes ind under flere indikationer**. Nogle specialistnetværk vurderer samtidigt, at **det forventede prøveantal var sat for højt til at begynde med**. Endelig rapporterer nogle specialistnetværk, at patienterne ikke er kommet ind i det forventede tempo, samt at **nogle patienter frabeder sig undersøgelsen**, ligesom nogle klinikere kan være tilbageholdende med at tilbyde analysen fx af hensyn til økonomi og evt. bekymring for overdiagnosticering. Herudover er der, grundet det store prøveantal, opstået en **mangel på ressourcer til fortolkning, hvilket har medført forlængede svartider**. Hos nogle specialistnetværk medfører det, at man **starter med mindre omfattende genetiske analyser, hvorved færre efterfølgende sendes til helgenomsekventering**.

Specialistnetværkene rapporterer samtidig, at implementering af det nationale tilbud om helgenomsekventering til 13 patientgrupper repræsenterer et **markant og vigtigt teknologisk fremskridt som bør fortsætte**, da det har en væsentlig betydning for både patienter og klinikere, hvilket belyses i afsnittet nedenfor.

“implementering af det nationale tilbud om helgenomsekventering repræsenterer et markant og vigtigt teknologisk fremskridt som bør fortsætte”

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Nationale erfaringer belyst ved patientcases og klinikerinterviews viser, at:

- **helgenomsekventering rummer teknologiske fordele med potentiale til hurtigere og mere præcis diagnostik**, hvilket forbedrer forløb og behandling af patienter med sjældne arvelige sygdomme. Dette skaber klarhed for patienter og deres familier og kan potentielt forbedre livskvaliteten. De udvalgte patientgrupper er **fagligt indiceret, og anvendelsen er i tråd med anvendelsen internationalt**.
- implementering af tilbud om helgenomsekventering nationalt i høj grad **har styrket samarbejdet nationalt og internationalt**, ligesom det forbedrer mulighed for forskning. Tilbuddet har bidraget til **øget vidensdeling og kompetenceudvikling**, samt **lige adgang for patienterne nationalt**.
- udfordringer ved implementeringen omfatter **mangel på fortolkere, samt logistiske udfordringer** vedr. rekvisition og samtykke, og kræver vedvarende investeringer og engagement for udmøntning af det fulde potentiale.

Internationale perspektiver belyst ved litteraturgennemgang og erfaringer fra sammenlignelige lande viser, at:

- omfattende genetisk diagnostik som **helgenomsekventering har en central rolle i at sikre diagnostisk afklaring hos patienter med sjældne arvelige sygdomme**, hvilket reducerer unødvendige undersøgelser og bidrager til bedre behandlingsforløb for patienter og deres familier.
- **diagnostisk udbytte og klinisk effekt er stigende over tid** og forventes at øges yderligere i takt med den videnskæssige og teknologiske udvikling, samt forbedrede muligheder for målrettede behandlinger.
- tilbud om helgenomsekventering i **Danmark er i overensstemmelse med tilbud i sammenlignelige lande**, hvilket indikerer, at Danmark følger udviklingen i udlandet.

De fire perspektiver omfatter både de teknologiske fordele ved helgenomsekventering samt klinisk effekt af at få en diagnose. Erfaringerne viser sammenfattende, at omfattende genetisk diagnostik i form af helgenomsekventering spiller en central rolle for patienter med sjældne arvelige sygdomme, ligesom **anvendelsen og udbyttet forventes at stige i fremtiden**. Endvidere er klinisk effekt af helgenomsekventering beskrevet for de danske patienter/patientgrupper i **overensstemmelse med klinisk effekt beskrevet i litteraturen og anvendelsen i sammenlignelige lande**, hvilket understøtter, at **internationale erfaringer kan bidrage til at belyse anvendelsen af helgenomsekventering hos danske patienter**.

Nationale erfaringer fra patientcases

Specialistnetværkene har i forbindelse med udarbejdelsen af statusrapport for patientgruppen indsendt i alt 39 patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering ift. andre genetiske undersøgelser. Der har været fokus på betydningen for patienten og deres familie, samt potentielle afledte effekter af implementering af tilbud om helgenomsekventering, fx ensartet tilbud nationalt, øget fokus på patientgruppen, tværfagligt og/eller nationalt samarbejde eller lignende.

Nedenfor følger opsummering af vigtige erfaringer af de indsendte patientcases:

- Helgenomsekventering kan bidrage til **hurtigere diagnostisk afklaring**, hvilket forkorter en ofte langvarig diagnostisk proces, der kan være både frustrerende og belastende for patienterne.
- **Helgenomsekventering rummer en teknologisk fordel**, sammenlignet med andre genetiske analyser, der medfører forbedret detektion af bl.a. strukturelle varianter samt varianter udenfor de kodende områder. Det øgede antal diagnoser, der kan stilles med helgenomsekventering, medfører bedre patientforløb- og behandling, herunder potentielt at kunne undgå ineffektive behandlinger eller unødige indgreb.
- En genetisk diagnose bidrager til diagnostisk afklaring, hvilket kan være afgørende i forhold til at **forstå og håndtere sygdommen**, og fjerner samtidig usikkerheden ved at være diagnostisk afklaret.
- En genetisk diagnose giver en **mere præcis prognose, hvilket er afgørende for at implementere målrettede behandlingsstrategier** og individuelle kontrolprogrammer og behandlingsvalg der er bedre tilpasset patientens behov og sygdommens karakteristika.
- En genetisk diagnose skaber desuden klarhed om **gentagelsesrisiko og muliggør reproduktive valg** som tidlig fosterdiagnostik og ægsortering, hvilket har betydning for familiens fremtidige planlægning og beslutninger fx vedrørende familieforøgelse.
- En genetisk diagnose giver endvidere mulighed for **familieudredning**, herunder genetisk frikendelse af slægtninge og identifikation af risikopersoner med behov for opfølgning/behandling. En tidlig diagnose giver mulighed for tidlig intervention, der potentielt kan udsætte eller forhindre sygdomsudvikling.
- En genetisk diagnose kan desuden give adgang til **forskningsprojekter med nye behandlinger**, samt bidrage med ny viden på området.

Nationale erfaringer fra klinikerinterviews

Der er i perioden marts 2023 til januar 2024 afholdt i alt 13 semi-strukturerede interviews med alle specialistnetværk samt yderligere personer inviteret fra regionernes kontaktpersoner for personlig medicin. Formålet har været at indhente væsentlige erfaringer fra patientnært personale til en kvalitativ vurdering af den kliniske effekt af implementering af tilbud om helgenomsekventering. Der har desuden været fokus på eventuelle andre afledte effekter af implementering af tilbud om helgenomsekventering, fx i form af ensartet tilbud nationalt, øget fagligt fokus på patientgruppen, tværfagligt og/eller nationalt samarbejde.

Herunder følger de væsentligste positive erfaringer:

- Det, der fremhæves i særlig høj grad af klinikerne på tværs af de 13 patientgrupper, er det **øgede formaliserede og uformelle samarbejde** mellem og på tværs af specialer. Helgenomsekventering kræver ekspertise fra forskellige medicinske discipliner, og den nationale implementering har fremmet **et tættere samarbejde mellem specialister inden for en lang række af medicinske specialer**. Denne tværfaglige tilgang skaber en platform for erfaringsudveksling og optimering af patientbehandling på tværs. Der er specielt opstået **nye samarbejder og multidisciplinære teams (MDT)** mellem klinikere, genetikere og fortolkere, hvor komplekse patientcases diskuteres, og udrednings- og behandlingsplaner koordineres for **at sikre mere præcise og individualiserede behandlingsstrategier til gavn for patienten**. Specialistnetværkene fremhæver også øget nationalt samarbejde organiseret regionalt eller via medicinske selskaber. Her kan som eksempel nævnes GenNets under Dansk Selskab for Medicinsk Genetik, som arbejder med at fremme vidensdeling og national ensartet klinisk håndtering af patienter og familier i risiko for at udvikle genetisk sygdom.
- Implementeringen af helgenomsekventering, herunder sikring af en **national adgang til avanceret diagnostisk teknologi** på tværs af regioner og patientgrupper, har bidraget til **øget lighed for patienterne**. Alle patienter får lige muligheder for at drage fordel af helgenomsekventering, uanset deres geografiske placering.
- Helgenomsekventering rummer **vigtige teknologiske fordele** sammenlignet med andre metoder, fordi alle dele af arvematerialet sekventeres, både de såkaldt kodende og ikke-kodende områder. Den bredere dækning giver øget mulighed for påvisning af sjældne- samt strukturelle varianter, samt varianter i 'nye' gener, hvilket betyder **at flere patienter får stillet en genetisk diagnose**. Dog er det klinikernes vurdering, at merværdien ved helgenomsekventering ift. exomsekventering for nuværende, er relativt begrænset, da analysen fokuserer på kendte sygdomsgener, og der endnu kun findes relativt begrænset viden om den sygdomsmæssige betydning af varianter udenfor de kodende områder, men at det bidrager til en mere omfattende forståelse af genetiske varianter og sygdomsrisici, hvilket er afgørende for at udvikle personlig medicin.
- En betydelig fordel ved helgenomsekventering og opbevaring af genomer, er også **muligheden for at kunne reanalysere patienternes data** på et senere tidspunkt i lyset af ny viden. Dette sikrer, at diagnostiske resultater løbende kan opdateres og forfines, hvilket gavner både patienter og sundhedsvæsenet.

- Det betyder noget for klinikerne, at kunne **tilbyde patienterne den bedste diagnostik**, der er til rådighed, i første omgang, hvorved et potentielt langtrukket udredningsforløb med gentagne (mindre omfattende) undersøgelser i nogle tilfælde kan undgås.
- Oprettelsen af en national platform for analyse af helgenomsekventering er en nødvendig struktur for effektiv implementering. Platformen har **faciliteret dataudveksling, standardisering af processer og koordinering af nationale initiativer**. Den tjener som en centraliseret ressource, der letter samarbejdet mellem sundhedsudbydere, laboratorier og forskningsinstitutioner.
- Det er vigtigt for specialistnetværkene at understrege, at helgenomsekventering til de udvalgte indikationer er **fagligt indiceret, og at patienterne i høj grad har gavn af tilbuddet**. Set ud fra et lægefagligt perspektiv **kan tilbuddet ikke rulles tilbage** – også fordi den teknologiske udvikling, herunder anvendelse af helgenomsekventering – i **Danmark følger udviklingen i udlandet**. Det er under interviewene fremført, at patientforeningerne næppe vil acceptere en tilbagerulning af en teknologi, der har vist sig at have stor betydning for patienternes udredning og behandling.

“Danmark følger udviklingen i udlandet”

- Potentialet for helgenomsekventering realiseres ikke nødvendigvis øjeblikkeligt, men snarere over tid. **Teknologiens udvikling, forskning og klinisk erfaring vil bidrage til en stadig forbedring af dens anvendelse og effektivitet**. Derfor er det vigtigt at være opmærksom på, at selvom der **allerede kan ses positive resultater, er der stadig et uudnyttet potentiale**, der forventes at vokse i fremtiden. Der er et stort behov for yderligere muligheder for at dele data. **Nationale databaser og internationale samarbejder er afgørende** for at opnå større indsigter og forbedret forståelse af genetiske variationer på tværs af befolkninger. Dette kræver investeringer og teknologiske platforme, der **muliggør sikker og standardiseret datadeling**.

Med belysning af disse positive aspekter er det også vigtigt at adressere de u hensigtsmæssige aspekter, der er blevet fremhævet i forbindelse med implementering af helgenomsekventering nationalt:

- En væsentlig pointe er, **at en national implementering af helgenomsekventering tager tid**, og det er vigtigt at erkende, at det er en **gradvis proces**. Det har krævet (og kræver fortsat) betydelige investeringer i organisering, uddannelse og infrastruktur til håndtering af data. Den fulde effekt af implementeringen er derfor ikke udmøntet endnu.

- En anden stor udfordring er **den øgede svartid**, som patienterne oplever på grund af et stigende antal prøver og mangel på ressourcer til fortolkning. Dette kan forsinke diagnosticering og behandlingsbeslutninger og potentielt påvirke patienternes oplevelse og forløb negativt.
- Der er et påtrængende behov for at adressere **mangel på læger, bioinformatikere og fortolkere** inden for omfattende genetisk diagnostik. **Uddannelse og kapacitetsopbygning er nødvendigt** for at imødekomme den stigende efterspørgsel efter specialiseret ekspertise på dette område. Dette omfatter ikke kun at uddanne eksisterende sundhedspersonale, men også at tiltrække og uddanne nye fagfolk.
- **Logistikken omkring rekvisition og patientsamtykke beskrives som en betydelig udfordring**, på tværs af patientgrupperne. At sikre en smidig proces fra prøveindsamling til analyse kræver effektiv koordinering og klare processer. Nogle regioner har arbejdet med **elektroniske løsninger** til fx samtykkeblanketter for at reducere mængden af papirblanketter ifm. anvendelsen af helgenomsekventering. Andre regioner har ikke haft samme elektroniske løsninger og har dermed oplevet en større administrativ byrde forbundet med tilbud om helgenomsekventering. Effektive systemer og teknologiske løsninger bør implementeres for at reducere den manuelle byrde og forbedre processens effektivitet.
- Under interviewene har nogle specialistnetværk fremført, at de har observeret en øget forekomst af varianter af ukendt betydning, hvor andre netværk har fremført, at de har observeret færre af disse varianter end forventet.

Endelig har specialistnetværkene udtrykt ønske om yderligere tilbud til diagnostik og opfølgning.

- Udvidelse mhp. at øge det diagnostiske udbytte:
 - Udvidelse af de diagnostiske værktøjer, hvorved andre supplerende analyser på sigt kan udelades, fx i form af bedre detektion af såkaldt repeat sygdomme ud fra helgenom-data.
 - RNA-sekventering i visse tilfælde for de sjældne arvelige sygdomme.
 - Dybere sekventering i forbindelse med undersøgelse for mosaiktilstande.
 - Adgang til danske frekvens- og variantdatabaser.
 - Bedre kobling af flere datakilder.
 - Mulighed for sekventering af afdøde.
- Ønsker til yderligere opfølgning:
 - Systematisk indsamling af data til prospektive kliniske opgørelser.
 - Opgørelse af den samlede tid før patienten får svar.
 - Evaluering af regionernes implementering af helgenomsekventering.

Konklusioner på nationale erfaringer

“Derfor er tålmodighed og et vedvarende engagement en vigtig forudsætning for en succesfuld implementering af helgenomsekventering på nationalt plan.”

På tværs af de 13 patientgrupper beskriver interviews af klinikere, hvordan den nationale implementering af tilbud om **helgenomsekventering har haft betydelige konsekvenser for diagnostik og behandling af patienter** og nu er en systematisk del af patientudredningen nationalt. **Flere udredes og diagnosticeres genetisk**, hvilket har stor betydning for patienterne, og åbner mulighed for **individualiseret opfølgning og behandling**. Brugen af helgenomsekventering kan spare både patienten og sundhedsvæsenet for mange ekstra undersøgelser og/eller besøg/konsultationer ved at undgå gentagne tests og diagnosticere tilstande mere præcist på et tidligere tidspunkt. Dette ikke kun **effektiviserer diagnostiske processer**, men **reducerer også sundhedsomkostninger** i et langsigtet perspektiv.

Den nationale implementering har i **høj grad fremmet tværfagligt samarbejdet** lokalt, regionalt og nationalt, og medført øget fokus på og viden om genetisk udredning. Helgenomsekventering har **teknologiske fordele, ligesom opbevaring af genomer i en national database muliggør reanalyser af patienternes data, hvilket kan spare tid og ressourcer**. **Udfordringer ved implementeringen omfatter manglende ressourcer** især til fortolkning, hvilket nogle steder har medført **øget svartid**, logistiske udfordringer vedr. rekvirition, samt uhensigtsmæssig proces vedr. samtykke. Samlet vurderes det, at den fulde effekt af implementeringen ikke er udmøntet endnu, men at effekten vil blive materialiseret over tid. Derfor er **tålmodighed og et vedvarende engagement** en vigtig forudsætning for en succesfuld implementering af helgenomsekventering på nationalt plan.



Internationale perspektiver belyst ved systematiske litteraturgennemgange

Nationalt Genom Center (NGC) har i samarbejde med specialistnetværkene, gennemført systematisk litteraturgennemgang for hver patientgruppe med det formål at indsamle international viden om klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen. Hver litteraturgennemgang bygger på referencer fra specialistnetværket samt søgning i PubMed-databasen efter nyeste videnskabelige litteratur. Metoden er inspireret af en anerkendt model til systematisk litteraturgennemgang (PRISMA) og tilpasset det aktuelle formål. Litteraturgennemgang for de 13 patientgrupper omfatter i alt 106 unikke publikationer, der belyser den nyeste internationale viden om klinisk effekt af helgenomsekventering til diagnostik af sjældne arvelige sygdomme.

Overordnet set vurderes den inkluderede litteratur at være repræsentativ for de 13 patientgrupper med sjældne arvelige sygdomme, der tilbydes helgenomsekventering i regi af NGC, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering hos patienterne, jf. tabel 2.

Patientgruppe	Inkluderet litteratur repræsentativ for patientgruppen	Den inkluderede litteratur belyser klinisk effekt af (omfattende) genetisk diagnostik	Internationale kliniske retningslinjer/ekspertudtalelser vedr. (omfattende) genetisk diagnostik
Arvelige hjertesygdomme	Ja	Ja	Ja
Arvelig hæmatologisk sygdom	Ja	Ja	Ja
Arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme	Ja	Delvist	Ikke belyst i /omfattet af de inkluderede artikler
Audiogenetik	Ja	Ja	Ikke belyst i /omfattet af de inkluderede artikler
Endokrinologiske patienter	Ja	Ja, overordnet	Ja
Føtal medicin	Ja	Ja	Ja
Neurogenetiske patienter	Ja	Ja	Ja
Nyresvigt	Ja	Ja	Ja
Oftalmologi	Ja	Ja	Ja
Primær immundefekt	Ja	Ja	Ikke belyst i /omfattet af de inkluderede artikler
Psykatri børn og unge	Ja	Ja	Ja
Sjældne sygdomme hos børn og voksne	Ja	Ja	Ja
Svære arvelige hudsygdomme	Ja	Delvist	Ja

Tabel 2 viser sammenfatning af systematisk litteraturgennemgang for de 13 patientgrupper.

Herunder opsummeres først de positive aspekter af omfattende genetisk diagnostik hos patienter med sjældne arvelige sygdomme, efterfulgt af typiske begrænsninger eller udfordringer på området, som beskrevet i litteraturen:

- **De systematiske litteraturgennemgange viser på tværs af de 13 patientgrupper, at omfattende genetisk udredning spiller en central rolle ift. at sikre diagnostisk afklaring hos patienter med sjældne arvelige sygdomme**, hvilket er afgørende for, at patienterne kan tilbydes individualiseret behandling og opfølgning.
- De 13 patientgrupper omfatter mange forskellige og individuelt sjældne tilstande, som har det til fælles, at de formodes at have en underliggende genetisk årsag. Mange er alvorlige, komplekse og livslange tilstande, som kan involvere flere organsystemer. Flere tilstande har overlappende sygdomsudtryk, som vanskeligt kan skelnes klinisk, eller de kan vise sig pludseligt eller uventet, hvor en tidlig forebyggende indsats potentielt kunne have forhindret eller mildnet sygdomsforløbet. På den baggrund beskrives (omfattende) genetisk udredning at spille en **central rolle ift. diagnostisk afklaring hos patienter med sjældne arvelige sygdomme, og sikre en rettidig og præcis (genetisk) diagnose, der er afgørende for korrekt behandling og opfølgning af patienterne**. Foreneligt hermed findes internationale kliniske anbefalinger for anvendelsen af (omfattende) genetisk diagnostik for en lang række sjældne arvelige tilstande, fx fra internationale lægevidenskabelige selskaber og ekspertgrupper¹¹⁻¹⁷ eller europæiske referencenetværk for sjældne sygdomme¹⁸⁻²⁰.
- En væsentlig klinisk effekt af en genetisk diagnose er at give diagnostisk afklaring ved de ofte komplekse og alvorlige tilstande, hvilket sikrer **afslutning af en ofte årelang diagnostisk odysseé**, samt giver forklaring på tilstanden til patienten/familien. En præcis diagnose **forhindrer samtidig yderligere unødvendige og potentielt skadelige undersøgelser og behandlinger**. En genetisk diagnose har desuden prognostisk betydning, fx ift. at forudsige udvikling/sværhedsgrad af sygdommen, forventet effekt af et indgreb/behandling, eller evt. risiko for udvikling af yderligere sygdom, der ikke er kendt på diagnosetidspunktet, som fx symptomer fra andre organsystemer eller forhøjet risiko for kræft, der medfører behov for individualiseret opfølgning.
- Hos en betydelig del af patienter med sjældne arvelige sygdomme beskrives **en genetisk diagnose at have behandlingsmæssige konsekvenser** i forhold til at sikre rettidig og korrekt klinisk håndtering, herunder individualiseret opfølgning og (evt. målrettet) behandling. **Som eksempel fandt en ny stor meta-analyse klinisk effekt hos 61-77% af patienter med sjældne sygdomme**, hvor en genetisk diagnose stillet ved helgenomsekventering medførte **ændringer i den kliniske håndtering af patienterne, samt at den kliniske effekt var stigende over tid**¹. Desuden beskrives stadig bedre muligheder for målrettet behandling, herunder adgang til kliniske forsøg, inkl. nogle med genterapi, hvor inklusion kræver genetisk diagnostik, hvorfor betydningen af genetisk diagnostik forventes at stige yderligere i fremtiden.

- En genetisk diagnose rækker ud over den enkelte patient, da den giver **mulighed for genetisk rådgivning, herunder om gentagelsesrisiko og reproduktive muligheder som fx tidlig fosterdiagnostik eller ægsortering**. Hertil kommer mulighed for **familieudredning, bl.a. identifikation af risikopersoner** med behov for særlig opfølgning (fx for kræft), samt genetisk frikendelse af personer, der således ikke behøver kontrol/opfølgning. **Familieudredning fremhæves desuden særligt i tilfælde hvor organdonation (fx nyre eller lever) indenfor familien overvejes**.
- I litteraturen beskrives diagnostisk udbytte at variere betydeligt indenfor og på tværs af patientgrupper og indikationer, bl.a. afhængigt af den konkrete population/indikation og metode, hvilket vanskeliggør sammenligning på tværs. Generelt beskrives **diagnostisk udbytte dog at være højere** ved anvendelse af mere omfattende genetisk udredning som fx heleksom- eller helgenomsekventering for sammenlignelige indikationer, sammenlignet med standard genetisk udredning (fx kromosomalmikroarray, enkeltgen analyse eller genpanel), grundet den teknologiske overlegenhed. Desuden beskrives **tendens til, at det diagnostiske udbytte stiger over tid, hvilket relateres til den videnskæssige og teknologiske udvikling**, herunder fund af nye gener og øget viden om sygdomsmekanismer.
- På tværs af patientgrupperne beskriver litteraturen, hvordan vurdering af effekt ved de sjældne arvelige sygdomme er vanskelig. De fleste studier omfatter kun få patienter og/eller meget heterogene patientgrupper, og der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier, hvilket vanskeliggør en ensartet vurdering fx af diagnostisk udbytte eller klinisk effekt på tværs af studier/patientgrupper. Generelt nævnes derfor **behov for ensartet effektmåling samt yderligere forskning** mhp. øget viden om tilstandene, hvilket kan forbedre diagnostik og behandling af patienterne og bidrage til udvikling af nye behandlingsformer på sigt.
- Samlet set understøtter litteraturen, at anvendelse af omfattende genetisk diagnostik som helgenomsekventering har potentiale til at **forbedre helbred og livskvalitet hos patienter** med sjældne arvelige sygdomme. Der er dog behov for standardisering/harmonisering og forskning for at afklare den konkrete kliniske effekt.
- Afslutningsvist bemærkes, at **klinisk effekt af helgenomsekventering beskrevet i den internationale litteratur overlapper med klinisk effekt for de danske patienter/patientgrupper**, hvilket understøtter, at erfaringer fra litteraturen kan bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering hos danske patienter.

Internationale erfaringer med brug af helgenomsekventering i sammenlignelige lande

Nationalt Genom Center (NGC) har sammenfattet brugen af helgenomsekventering for patientgrupperne i England, Frankrig og Sverige med henblik på at belyse overlap i anvendelsen af helgenomsekventering for de udvalgte indikationer under de enkelte patientgrupper (tabel 3). England, Frankrig og Sverige er udvalgt, da de har tilbud om helgenomsekventering i et offentligt regi. Der er mange ligheder i brugen af helgenomsekventering mellem de tre lande og Danmark, hvor mange af de samme patienter tilbydes helgenomsekventering. Landene har sammenlignelige procedurer for, hvordan de enkelte lande inkluderer nye sygdomsindikationer eller patientgrupper til helgenomsekventering (tabel 4).

Patientgruppe	Sammenligning af indikationer internationalt
Arvelige hjertesygdomme	Fuldt overlap
Arvelig hæmatologisk sygdom	Fuldt overlap
Arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme	Noget overlap
Audiogenetik	Fuldt overlap
Endokrinologiske patienter	Fuldt overlap
Føtal medicin	Lille overlap
Neurogenetiske patienter	Fuldt overlap
Nyresvigt	Fuldt overlap
Oftalmologi	Fuldt overlap
Primær immundefekt	God overensstemmelse
Psykatri børn og unge	Fuldt overlap
Sjældne sygdomme hos børn og voksne	Fuldt overlap
Svære arvelige hudsygdomme	Fuldt overlap

Tabel 3: Sammenligning mellem brugen af helgenomsekventering internationalt og i regi af NGC.

Land	Inklusion af patientgrupper
Danmark	Indstillingsrunder med bearbejdelse hos 'arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering' under NGC, og godkendelse hos 'styregruppen for implementering af personlig medicin'.
England	England har et 'National Genomic Test Directory' for både sjældne sygdomme og kræft, der beskriver alle genetiske analyser, der tilbydes i det offentlige sundhedsvæsen. Ønsker om udvidelse/ændring af dette, bearbejdes af Genomics Clinical Reference Group og 'test evaluation working groups' under Genomics England og NHS England efter en struktureret, evidens-baseret proces.
Frankrig	Indstillinger bearbejdes hos det franske initiativ (Plan France Médecine Génomique) og de franske sundhedsmyndigheder (Haute Autorité de Santé).
Sverige	Udarbejdelse af kliniske retningslinjer

Tabel 4: Sammenligning mellem procedurer for inklusion af nye sygdomsindikationer eller patientgrupper til helgenomsekventering.

Sammenfatning af internationale erfaringer med brug af helgenomsekventering i sammenlignelige lande viser, at:

- der overordnet set nærmest er **fuldt overlap imellem de danske indikationer** og de indikationer, der tilbydes helgenomsekventering i sammenlignelige lande som England, Frankrig og Sverige, jf. tabel 3.
- **det store internationale overlap formodentlig skyldes relativt ens kliniske kriterier** for, hvornår en patient bør have tilbudt helgenomsekventering som en del af sin udredning/behandling.
- der dog er enkelte undtagelser i den føtalmedicinske patientgruppe, hvor der kun tilbydes begrænset helgenomsekventering internationalt. Specialistnetværket for føtal medicin bemærker, at dette skyldes, at **Danmark er meget langt fremme** inden for dette felt. Hos patientgruppen arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme ses kun noget overlap i brugen af helgenomsekventering internationalt.

Sammenfatning af interview med patientrepræsentanter

NGC har den 20. marts 2024 holdt et semistruktureret fokusgrubeinterview med deltagelse af 9 patientrepræsentanter fra hhv. de nationale specialistnetværk, advisory board for patient, borgere og etik samt foreninger under Danske Patienter, herunder: Foreningen for ataksi/HSP, Wilson Patientforening, Sjældne diagnoser, Kræftens Bekæmpelse, Foreningen for cancerramte børn, Muskelsvindsfonden og Rehabiliteringscenter for muskelsvind, Patientforeningen Osler/HHT, Epilepsi og Nyreforeningen. Formålet var at belyse patientperspektivet på implementering af helgenomsekventering yderligere. Herunder følger sammenfatning af de vigtigste pointer fra interviewet. Den fulde sammenskrivning af interview med patientrepræsentanter er godkendt af deltagerne og kan rekvireres hos NGC.

Interviewet med patientrepræsentanterne gav et indgående og nuanceret indblik i deres erfaringer, bekymringer og håb i forhold til helgenomsekventering, herunder:

- Flere deltagere delte personlige historier om, **hvordan helgenomsekventering havde været afgørende for at stille korrekte diagnoser og tilbyde målrettet behandling**, hvilket havde væsentlige positive konsekvenser for deres livskvalitet og prognose.
- Det blev fremført at tilbuddet **om helgenomsekventering forventeligt kan føre til at diagnoser kan stilles tidligere**. Der var enighed om, at dette er meget vigtigt, da en tidlig diagnose kan medføre tidlig indsats og forebyggelse så sygdommen udvikler sig mindst muligt.
- Der blev udtrykt bekymring for, at **hvis tilbuddet om helgenomsekventering falder bort, så må patienter (igen) vente længere tid på en diagnose** eller ikke kunne få en diagnose og derved potentielt ikke få den rigtige behandling.
- Samtidig blev der adresseret udfordringer, især i forhold til kommunikation og forståelse blandt patienter, især i akutte situationer efter en ny diagnose. Mange patientrepræsentanter understregede vigtigheden af, at **information fra sundhedspersonalet tilpasses patienternes individuelle behov og deres aktuelle livssituation**. Som eksempel blev beskrevet den intense følelsesmæssige belastning hos forældre til akut syge børn, herunder fx kræftramte børn, der ofte er i en choktilstand, hvor det kan være svært at absorbere og forstå den givne information fx om helgenomsekventering. Dette understregede behovet for en individuelt tilpasset tilgang fra sundhedspersonalet.
- Desuden blev der rejst bekymring om **ressourcebehovet i sundhedsvæsenet** - både i form af tilstrækkelig tid til opfølgning efter diagnosen og i adgang til den rette medicin. Et andet vigtigt aspekt var håndteringen af de potentielle psykologiske og økonomiske konsekvenser heraf for patienterne.
- Trods udfordringerne var der enighed om, at **helgenomsekventering har potentiale til at revolutionere patientbehandlingen**. Deltagerne opfordrede til fortsat fokus på **systematisk inddragelse af patienterne i beslutningsprocesser**, herunder fokus på den enkelte patients behov og ønsker og en koordineret tilgang på nationalt plan for at sikre optimal udnyttelse af helgenomsekventering.

- Derudover var der også refleksioner over, hvordan man bedre kunne håndtere dialogen mellem patient og sundhedspersonale om sekundære fund, herunder skabe mere effektive systemer, der kan sikre en **individuel tilpasset opfølgning og kommunikation mellem sundhedspersonale og den enkelte patient**. Flere deltagere understregede vigtigheden af at skabe et trygt og informationsrigt miljø for patienterne, hvor de følte sig støttede og velinformerede gennem hele forløbet.

Det blev også fremført, at **når der findes behandling, så bør denne kunne tilbydes**. Der afvises jævnligt behandlingsmuligheder i medicinrådet grundet omkostninger.

Sammenfatning af interview med medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

NGC har den 29. april 2024 afholdt et semistruktureret interview med deltagelse af syv medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Formålet var at få arbejdsgruppens overordnede perspektiv på erfaringerne beskrevet i statusrapporter for de 17 patientgrupper. Under interviewet blev der fremhævet supplerende punkter til de beskrevne nationale erfaringer. Sammenfatning af interviewet er godkendt af deltagerne og findes på NGC's hjemmeside.

- Arbejdsgruppen pegede på **lovgivningsmæssige begrænsninger på området**, der hindrer anvendelse af erfaringer fra én patient til den næste. Dette vanskeliggør læring, herunder optimering af diagnostik og behandling pba. tilbuddet.
- Arbejdsgruppen understregede **behov for at måle og opgøre effekt af tilbuddet**, hvis man skal kunne udtale sig konkret om effekt af tilbuddet for patienterne.
- Arbejdsgruppen vurderede, at **helgenomsekventering på nogle områder har erstattet flere tidligere mindre omfattende genetiske analyser**, hvilket potentielt har **forkortet den diagnostiske proces**. Det blev fremhævet, at der er behov for, at man ved implementering af nye metoder evaluerer effekten i forhold til de eksisterende metoder, **så evt. unødvendige analyser kan suspenderes**.
- Arbejdsgruppen drøftede potentielle **besparelser ved anvendelse af helgenomsekventering**, der vurderes at være relevant på tværs af patientgrupperne, herunder **forenkling af arbejdsgange i laboratoriet og/eller klinikken**, samt **afslutning af ofte langvarige diagnostiske odysseer**. Hertil kommer mulig **fremtidig anvendelse fx indenfor farmakogenetik og forebyggelse, kan sikre rettidig målrettet behandling** - med stor betydning for både patienter og sundhedsvæsenet.

- Driftsøkonomiske overvejelser omfattede **bekymringer for overgang til lokalt/regionalt budgetansvar**. Én af bekymringerne var, at hvis den fælles nationale finansiering stopper, vil det være **slut med lighed for patienterne nationalt**, da der så kun ville være adgang til helgenomsekventering for nogle patienter samt fx ifm. (udenlandske) forskningsprojekter. Nogle vurderede helgenomsekventering som **en økonomisk samfundsmæssig gevinst, der bringer ellers `usynlige´ patienter med sjældne sygdomme længere frem i køen**.
- Arbejdsgruppen vurderede, at der **ikke er et realistisk alternativ til helgenomsekventering**, da teknologien anvendes internationalt og giver store fordele. **En ophævelse af det nationale tilbud vil skabe ulige adgangsmuligheder og begrænse forskning**.
- Arbejdsgruppen forventer **stigende brug af omfattende genetiske analyser**, også til nye indikationer som fx farmakogenetik, og prædiktion/polygene risikoscorer. **Teknologien bliver hele tiden billigere**, ligesom der udvikles bedre redskaber til fortolkning og automatisering. Desuden kan man **øge udbyttet ved at reanalysere data jævnlige**t, efterhånden som der kommer ny viden.



Referenceliste

1. Chung CCY, Hue SPY, Ng NYT, Doong PHL, Chu ATW, Chung BHY. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations. *Genetics in Medicine*. 2023;25(9). doi:10.1016/j.gim.2023.100896
2. Runheim H, Pettersson M, Hammarsjö A, et al. The cost-effectiveness of whole genome sequencing in neurodevelopmental disorders. *Sci Rep*. 2023;13(1). doi:10.1038/s41598-023-33787-8
3. Lindstrand A, Ek M, Kvarnung M, et al. Genome sequencing is a sensitive first-line test to diagnose individuals with intellectual disability. *Genet Med*. 2022;24(11):2296-2307. doi:10.1016/J.GIM.2022.07.022
4. Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, et al. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2020;20(11):1. Accessed September 7, 2022. /pmc/articles/PMC7080457/
5. Lowther C, Valkanas E, Giordano JL, et al. Systematic evaluation of genome sequencing for the diagnostic assessment of autism spectrum disorder and fetal structural anomalies. *Am J Hum Genet*. 2023;110(9):1454-1469. doi:10.1016/J.AJHG.2023.07.010
6. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med*. 2018;3(1).
7. Ewans LJ, Minoche AE, Schofield D, et al. Whole exome and genome sequencing in mendelian disorders: a diagnostic and health economic analysis. *Eur J Hum Genet*. 2022;30(10):1121-1131. doi:10.1038/S41431-022-01162-2
8. Westenius E, Conner P, Pettersson M, et al. Whole-genome sequencing in prenatally detected congenital malformations: prospective cohort study in clinical setting. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(5). doi:10.1002/UOG.27592

9. Nurchis MC, Riccardi MT, Radio FC, et al. Incremental net benefit of whole genome sequencing for newborns and children with suspected genetic disorders: Systematic review and meta-analysis of cost-effectiveness evidence. *Health Policy (New York)*. 2022;126(4). doi:10.1016/j.healthpol.2022.03.001
10. Nurchis MC, Radio FC, Salmasi L, et al. Cost-Effectiveness of Whole-Genome vs Whole-Exome Sequencing Among Children With Suspected Genetic Disorders. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):E2353514. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2023.53514
11. Gurnari C, Robin M, Godley LA, et al. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol*. 2023;10(12):e994-e1005. doi:10.1016/S2352-3026(23)00265-X
12. Has C, Liu L, Bolling MC, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2020;182(3):574-592. doi:10.1111/BJD.18128
13. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, et al. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 2021;23(11):2029-2037. doi:10.1038/S41436-021-01242-6
14. Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2020 22:4. 2020;22(4):675-680. doi:10.1038/s41436-019-0731-7
15. Mone F, McMullan DJ, Williams D, Chitty LS, Maher ER, Kilby MD. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *BJOG*. 2021;128(9):e39-e50. doi:10.1111/1471-0528.16616
16. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2019;21(11):2413-2421. doi:10.1038/S41436-019-0554-6
17. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19(7):e1-e60. doi:10.1016/J.HRTHM.2022.03.1225
18. Black GC, Sergouniotis P, Sodi A, et al. The need for widely available genomic testing in rare eye diseases: an ERN-EYE position statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1). doi:10.1186/s13023-021-01756-x
19. Eggermann T, Elbracht M, Kurth I, et al. Genetic testing in inherited endocrine disorders: joint position paper of the European reference network on rare endocrine conditions (Endo-ERN). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1). doi:10.1186/S13023-020-01420-W
20. Knoers N, Antignac C, Bergmann C, et al. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(2):239-254. doi:10.1093/NDT/GFAB218



Danish National Genome Center
Ørestads Boulevard 5, Bygning 208
2300 KBH S
Email: kontakt@ngc.dk
Phone: +45 2497 1765
CVR-no: 39851490
Grant NNF18SA0035348
and NNF19SA0035486

www.ngc.dk