



## **Implementering af patientgruppen *neurogenetiske patienter* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse maj/juni 2022**

### **Indstilling**

---

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *neurogenetiske patienter* 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 merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 8).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 2.147 de første to år fordelt på ca. 1.390 nyhenviste og 650 tidligere henviste patienter samt behov for trioanalyser. Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter ca. 1.790 per år, inkl. trioanalyser. Antal for hhv. nyhenviste og tidligere henviste patienter ligger samlet set under antallet af patienter i indstillingerne.
- 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. 56ff).

### **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.

Dato: 05-05-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: GTH.NGC

Sagsnr.: 2205558

Dok.nr.: 2249828

Indstillingsrunderne er afsluttet og alle indstillinger blev fagligt vurderet jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020), samt proces for Indstillingsrunde 2, 2021* (bilag s. 63).

For de patientgrupper, der blev godkendt af styregruppen, er der nedsat nationale specialistnetværk. Disse har til opgave overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt gennem afgrænsning af patientgruppen ved beskrivelse af indikationer, kriterier, 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. 56).

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

## Løsning

---

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *neurogenetiske patienter* indeholder fire dele:

1. Specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen
2. Kommentering af anbefalinger fra *Arbejdsgruppen klinisk anvendelse af helgenomsekventering*
3. Kommentering af laboratorie- og analyse-mæssige behov fra *Arbejdsgruppen for fortolkning*
4. NGC's vurdering af anbefalingerne og modenhed af NGC's infrastruktur mhp. implementering af patientgruppen.

Bilaget *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen neurogenetiske patienter* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

### 1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen neurogenetiske patienter

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. 5f.

#### Indikationer

På baggrund af de oprindelige fire indstillinger, fra henholdsvis indstillingsrunde 1 og indstillingsrunde 2, (bilag s. 64ff) har specialistnetværket anbefalet, at den samlede patientgruppe *neurogenetiske patienter* omhandler følgende indikationer:

1. Tidligt debuterende demenssygdom
2. Hereditær neuropati
3. Hereditær ataksi og spastisk paraplegi
4. Mistanke om arvelig muskelsygdom
5. Arvelig basalgangliesygdom

## 6. Mistanke om arvelig epilepsi

De enkelte patientgrupper indeholder patienter med:

- 1) tidligt debuterende demenssygdomme som den dødeligt forløbende neurodegenerative sygdom amyotrofisk lateral sklerose (ALS), samt frontotemporal demens (FTD) og øvrige tidligt debuterende demenssygdomme,
- 2) arvelig sygdom/skader i nervesystemet der medfører muskelsvind og/eller følenedsættelse
- 3) arvelige neurodegenerative tilstande karakteriseret bl.a. ved fremadskridende gang-, balance- og taleforstyrrelser samt evt. neuropsykiatriske symptomer og demens
- 4) arvelige muskelsygdomme karakteriseret ved muskelsvind, kraftnedsættelse eller funktionsforstyrrelser som f.eks. hurtig udtrætning og kramper i skeletmuskulaturen med sværhedsgrad fra mild funktionsnedsættelse i voksenalder til dødeligt forløbne tilfælde i børnealder
- 5) basalgangliesygdomme (herunder f.eks. Parkinsons, Huntingtons og Tourette) der er karakteriseret ved enten ufrivillige bevægelser/overbevægelser (hyperkinesier) eller mangel på frivillige bevægelser (hypokinesier), evt. med ledsagende og invaliderende søvnforstyrrelser, depression, adfærd ændringer og kognitive deficit,
- 6) epileptiske anfald.

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

I denne patientgruppe er der et overlap til indikationer i patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*. Næstformanden for specialistnetværk for neurogenetiske patienter 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 nuværende genetiske diagnostik for alle indikationer.

### Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

For indikationerne *Tidligt debuterende demenssygdom og hereditær neuropati* får ca. 30% procent af patienterne stillet en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik. Ved overgang til helgenomsekventering forventes ca. 35% af patienterne at få stillet en genetisk diagnose, dvs. det forventes at den diagnostiske gevinst øges med fem procentpoint.

For indikationen *hereditær ataksi og spastisk paraplegi* får ca. 30% procent af patienterne stillet en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik. Ved overgang til helgenomsekventering forventes ca. 40% af patienterne at få stillet en genetisk diagnose.

For indikationen mistanke om *arvelig muskelsygdom* får ca. 25% procent af patienterne stillet en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik. Ved overgang til

helgenomsekventering forventes ca. 30% af patienterne at få stillet en genetisk diagnose.

For indikationen *arvelig basal gangliesygd*om får mellem 15 og 45% procent af patienterne stillet en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik. Ved overgang til helgenomsekventering forventes ca. 35% af patienterne at få stillet en genetisk diagnose.

For indikationen *mistanke om arvelig epilepsi* får ca. 20% procent af patienterne stillet en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik. Ved overgang til helgenomsekventering forventes ca. 25% af patienterne at få stillet en genetisk diagnose.

#### Klinisk effekt for patientgruppen

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne medføre:

- Hurtigere diagnose
- Identifikation af kompleks genetisk baggrund
- Identificere patogene varianter udenfor de kodende områder
- Bedre prognostisering
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- Mere specialiseret opfølgning
- Bedre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- Bedre praksis for patientgruppen
- Mere specifik behandling og forebyggelse, eller forsøgsbehandling hos en mindre del af patienterne
- Muliggøre prädiktiv test af raske, og give handlemuligheder i forbindelse med graviditet.

#### Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 1390 per år, og at der derudover er ca. 650 tidligere henviste patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 1790 helgenomsekventeringer årligt for nyhenviste i patientgruppen og i alt 714 for tidligere henviste (inklusive trioanalyser) (bilag s. 8ff).

#### Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer. Specialistnetværket ønsker at kunne analysere for repeat expansions, og mosaikanalyse på hjernevæv er klinisk relevant i enkelte tilfælde og ønskes som et udviklingsområde. Dette er ikke udsættende for igangsættelse (bilag s. 54).

#### 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. 56ff).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger.

## 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 repeatanalyse 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. 58.

## 4. Nationalt Genom Centers vurdering

På baggrund af anbefalinger fra specialistnetværket og arbejdsgruppernes kommentering 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.

### Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

NGC vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer. Specialistnetværket ønsker at kunne analysere for repeat expansions, og mosaikanalyse på hjernevæv er klinisk relevant i enkelte tilfælde og ønskes som et udviklingsområde. Dette er ikke udsættende for igangsættelse (bilag s. 54).

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

### Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer er vurderet til ca. 2.147 de første to år fordelt på ca. 1.390 nyhenviste (årligt) og 650 tidligere henviste patienter (samlet). Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter 1.790 per år 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.

### Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillinger og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et godt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger

samt samarbejdende specialer, herunder neurologi, neurofysiologi, patologi, pædiatri, og klinisk genetik for denne patientgruppe.

NHS, UK tilbyder helgenomsekventering til hovedparten af indikationer indenfor patientgruppen.

#### Opfølgning

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

#### Videre proces

---

Efter styregruppens godkendelse af implementering 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.

NGC informerer regionerne, når NGC er klar til at modtage prøver, hvorefter den egentlige ibrugtagning afventer en tilsvarende regional klarmelding for patientgruppen.

#### Bilag

---

- Bilag Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *neurogenetiske patienter*