



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

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *nyresvigt* 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. 820 det første år fordelt på ca. 195 nyhenviste og 545 tidligere henviste patienter. Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter 245 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. 43ff).

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.

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. 53).

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 specialnetværk for patientgrupper*, bilag s. 48)

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

Løsning

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

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen nyresvigt

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 to indstillinger, fra henholdsvis indstillingsrunde 1 og indstillingsrunde 2, (bilag s. 51ff) har specialistnetværket anbefalet, at den samlede patientgruppe *nyresvigt* omhandler følgende indikationer:

- 1) Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne,
- 2) Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge,
- 3) Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne.

Den samlede patientgruppe omhandler patienter i alderen 0-60 år, der udvikler eller har medfødt terminal nyresvigt af ukendt årsag, og som har behov for dialyse eller nyretransplantation, samt patienter med svækket nyrefunktion samt samtidig hastigt progredierende tab af nyrefunktion, hvor der derfor kan siges at være stor

risiko for udvikling af terminalt nyresvigt. Endeligt omfatter den samlede patientgruppe en tilstand med vedvarende uforklaret, forøget mængde albumin i urinen, som skyldes sygdom i nyrernes glomeruli og kan medføre nyresvigt på sigt.

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 nyresvigt 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

For indikationerne *Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne*, og *Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge* anbefales, at helgenomsekventering som udgangspunkt erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Dog, ved primær mistanke om velkendt genetisk betinget sygdom fx polycystisk nyresygdom (som er en undergruppe af ovenstående to indikationer) anbefales, at helgenomsekventering tilføjes allerede eksisterende genetisk diagnostik.

For indikationen *Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne* anbefales det – ved mistanke om patogen variant i *MUC1*-genet – at der først udredes med specialanalyse af *MUC1*-genet.

For indikationen *Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne* anbefales, at helgenomsekventering erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

For indikationerne *Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne*, og *Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos børn og unge* er det overordnet set en meget begrænset del af den samlede patientgruppe, som modtager tilbud om genetisk diagnostik. Tilbuddet er varierende på tværs af regioner. Hos undergruppen af patienter med polycystisk nyresygdom kan der ved genpanelundersøgelsen påvises en genetisk forklaring hos >90% (både børn og voksne). Ved medfødte misdannelser i nyrer- og urinveje (CAKUT) kan der påvises genetisk forklaring hos <30%.

Ved overgang til helgenomsekventering forventes yderligere ca. 15-20% af patienterne inden for indikationerne at få en diagnose/mere specifik diagnose, afhængig af klinik/indikation og tidligere genetisk udredning.

For indikationen *Vedvarende, uforklaret albuminuri hos børn og voksne* er tilbud om genetisk diagnostik for nuværende meget varierende på tværs af landet. Især voksne patienter tilbydes kun genetisk diagnostik i meget begrænset omfang. Det præcise diagnostiske udbytte ved helgenomsekventering i denne patientgruppe kendes ikke.

Forventet diagnostisk udbytte for de angivne kriterier under indikationen er: Steroidresistent nefrotisk syndrom: Børn og unge <18 år: 30%, Voksne: 15%. Sekundær FSGS: 65%. Familiær albuminuri: 50%. Tidlig nefrotisk syndrom: 60-80%.

Klinisk effekt for patientgruppen

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne medføre:

- At flere patienter får en hurtigere og mere specifik genetisk diagnose
- Bedre mulighed for at familiemedlemmer henvises til genetisk udredning og får afklaret, om de bærer den arvelige disposition.
- Bedre mulighed for at tilbyde præsymptomatisk gentest, prænatal diagnostik og præimplantationsgenetisk testning (PGT) (ægsortering) i familien.
- Større tilfredshed hos patienten og pårørende.
- Bedre forløb ved behov for nyretransplantation og valg af donor i familien
- Bedre afklaring af risiko for tilbagefald af sygdommen
- Afklaring af mulighed for målrettet behandling

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 195 per år, og at der derudover er ca. 545 tidligere henviste patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 245 helgenomsekventeringer årligt for nyhenviste i patientgruppen og 575 for tidligere henviste (inklusive trioanalyser) (bilag s. 8ff).

Laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer. (bilag s. 42f).

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. 43ff).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

- tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger og bifalder, at patientgruppen er udvidet til også at indeholde patienter med præ-terminal nyresvigt, hvilket vil give større gavn for den enkelte patient.

For arbejdsgruppens samlede kommentering se bilag s. 47.

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. Dog bemærker arbejdsgruppen flg.:

- En forholdsvis hyppig årsag til nyresvigt af ukendt årsag skyldes varianter, der ikke kan detekteres med illumina-WGS; eksempelvis ADTKD (OMIM # 174000), hvor langt de fleste patogene varianter ligger i en såkaldt VNTR region. Det kan dreje sig om ca. 5% af patienterne, som har en patogen variant i MUC1 (der indeholder en såkaldt VNTR region).

Ovenstående bemærkning har ført til justering i diagnostisk strategi for indikationen *Terminal og præ-terminal nyresvigt af ukendt årsag hos voksne*, hvor det jf. ovenstående afsnit vedr. diagnostisk strategi – ved mistanke om patogen variant i *MUC1*-genet – anbefales, at der først udredes med specialanalyse af *MUC1*-genet.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 46.

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

Patientgruppen har i mindre omfang behov for akut svartid. Specialistnetværket er vidende om, at helgenomsekventering i regi af NGC ikke kan tilbydes patienter, hvor der er behov for akut behandling. NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet i 2022 kan læses [her](#).

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer er vurderet til ca. 820 det første år fordelt på ca. 195 nyhenviste og 545 tidligere henviste patienter. Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter 245 per år inkl. trioanalyser.

I indstillingerne er der angivet 210 nyhenviste og 1125 tidligere henviste patienter, hvorfor specialistnetværkets anbefaling vedr. det samlede antal helgenomsekventeringer ligger under antallet af patienter i indstillingerne.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Det er NGC's vurdering, at der er et stort potentiale for igangsættelse nationalt for denne patientgruppe, idet der derved etableres et systematisk tilbud om genetisk udredning, som er ensartet på tværs af regioner.

NHS, UK tilbyder helgenomsekventering til børn og unge med terminal nyresvigt af ukendt årsag og med mulighed for undersøgelse af unge voksne.

Opfølgning

Styregruppen og NGC vil følge implementeringen tæt, herunder antallet og fordeling 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 *nyresvigt*