



Implementering af patientgruppen *arvelige kolestatisk* og *fibrotiske leversygdomme* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse juni 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *arvelige kolestatisk* og *fibrotiske leversygdomme* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur, og herunder godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 7ff).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 216 de første tre år fordelt på ca. 160 nyhenviste årligt og 60 tidligere henviste patienter i alt (20 årligt) samt behov for trioanalyser. Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter ca. 192 per år, inkl. trioanalyser. Antal for hhv. nyhenviste og tidligere henviste patienter ligger samlet set under antallet af patienter i indstillingen.
- 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. 23ff).

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 Indstillingsrunde 2, 2021* (bilag s. 30).

Dato: 20-05-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: GTH.NGC

Sagsnr.: 2207438

Dok.nr.: 2270527

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. 27).

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* 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. 7ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5f.

Indikationer

På baggrund af den oprindelige indstilling (bilag s. 31ff) har specialistnetværket anbefalet, at den samlede patientgruppe *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme* omhandler følgende indikationer:

1. Uafklarede kolestatiske leversygdomme
2. Uafklarede fibrotiske leversygdomme

De enkelte patientgrupper indeholder

- 1) patienter med tilstande hvor leveren har svært ved at komme af med affaldsstoffer som f.eks. det gule farvestof bilirubin. Årsagerne er multifaktorielle og skyldes ofte nedsat funktion af forskellige cellulære transportører

og pumper. Der kan ligeledes være flere faktorer der medvirker til en sygdomsproces f.eks. medicin eller graviditet. Symptomerne er typisk gulsot, kløe og træthed.

- 2) Patienter med tilstande hvor der i leveren kan dannes tiltagende mængder bindevæv/ arvæv, så leverens normale opbygning ødelægges. Med tiltagende forstyrrelser i leverens arkitektur kan der opstå afledte konsekvenser som nedsat leverfunktion og forhøjet blodtryk i leveren som igen medfører øget risiko for andre sygdomme inkl. leverkræft. Symptomerne kan være hudkløe, leversvigt, åreknuder i spiserøret, væske i bughulen (ascites), træthed mv.

Diagnostisk strategi

Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik for begge indikationer.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Patienterne tilbydes kun i yderst begrænset omfang genetiske undersøgelser på nuværende tidspunkt og dette er meget landsdelsafhængigt.

Ved *fibrotiske leversygdomme* tilbydes gendiagnostik primær til patienter hvor man mistænker, at det er kolestase, som har udløst fibrose. Af denne patientgruppe er det ca. 15-25%, der får en genetiske diagnose på baggrund af nuværende diagnostik

Ved *kolestatiske leversygdomme* er det primært patienter i region Midtjylland og til dels region Hovedstaden og Syddanmark, der i dag får tilbud om gendiagnostik.

Af denne patientgruppe, er det ca. 25-30%, der får en genetiske diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

Ved børn er det 30% som får en genetisk diagnose (både ved fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

Efter overgang til helgenomsekventering forventes samlet set et diagnostisk udbytte på 25-35% ved *fibrotiske leversygdomme* og 35-40% ved *kolestatiske leversygdomme*.

Det skønnes at ca. 15% af patienterne, som har fået lavet helgenomsekventering, vil kunne modtage en mere specifik behandling på baggrund af en genetisk diagnose (både ved fibrotisk og kolestatisk leversygdom).

Klinisk effekt for patientgruppen

I fremtiden forventes helgenomsekventering at kunne medføre:

- Bedre prognostisering
- Mere individuelt tilrettelagte kontrolprogrammer
- Mere specifik behandling
- Genetisk rådgivning i forbindelse med graviditet
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- Forebyggelse
- Øget livskvalitet, skole- og arbejdsevne

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 160 per år, og at der derudover er ca. 60 tidligere henviste patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 192

helgenomsekventeringer årligt for nyhenviste i patientgruppen og i alt 72 for tidligere henviste (inklusive trioanalyser) (bilag s. 7ff).

Laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer (bilag s. 22).

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. 23ff).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger og vurderer:

- At der i høj grad er sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering, herunder at helgenomsekventering for patientgruppen vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 26.

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 tilslutter sig specialistnetværkets tilkendegivelse af, at fortolkningen er en specialiseret kompetence.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 25.

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 den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.
- At patientgruppen kan igangsættes med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

NGC vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer (bilag s. 22).

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

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer er vurderet til ca. 216 de første tre år fordelt på ca. 160 nyhenviste (årligt) og 60 tidligere henviste patienter (samlet), 20 årligt. Rammen for antallet af helgenomsekventering er herefter ca. 192 per år inkl. trio-analyser.

I indstillingen er der angivet behov for op mod 450 helgenomsekventeringer årligt, hvorfor specialistnetværkets anbefaling vedr. det samlede antal helgenomsekventeringer ligger under antallet i indstillingen.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillingen og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at det nationale initiativ vil kunne løfte diagnostikken indenfor arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme og sikre et tilbud, der ensartet tilgængeligt i hele landet. Det er endvidere NGC's vurdering, at der er et godt nationalt samarbejde på området, og at dette vil blive styrket i forbindelse med tilbud om helgenomsekventering i regi af NGC.

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 *arvelige kolestatiske og fibrotiske leversygdomme*