

ENDELIGT REFERAT

Emne 11. møde i Sundhedsstyrelsen Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer

Mødedato 21. september 2020 kl. 13-16

Sted Sundhedsstyrelsen, mødelokale Auditoriet

Deltagere Marlene Øhrberg Krag (Formand), Sundhedsstyrelsen
Søren Birkeland, Syddansk Universitet
Elsebeth Lyng, Københavns Universitet
Janne Villemoes Bigaard, Danske Patienter
Jesper Lihn, Danske Regioner
Christian Torp-Pedersen, Aalborg Universitet
Berit Andersen, Danske Regioner
Anne-Marie Gerdes, Etisk Råd
John Brodersen, Lægevidenskabelige Selskaber
Rikke Søgaard, Aarhus Universitet
Olav Bjørn Petersen, Danske Regioner

30. oktober 2020

Sagsnr. 03-0500-2/

Reference KLA

E kla@sst.dk

Sekretariat/Sundhedsstyrelsen:

Kristoffer Lande Andersen, Sundhedsstyrelsen
Helene Marie Moustgaard, Sundhedsstyrelsen
Katarina Gesser, Sundhedsstyrelsen
Camilla Krogh, Sundhedsstyrelsen
Marie Louise S. Christiansen, Sundhedsstyrelsen

Afbud:

Ingen

11. møde i Sundhedsstyrelsens Rådgivende Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer

Punkt 1. Godkendelse af dagsorden

Dagsorden godkendt uden bemærkninger.

Punkt 2. Orientering ved Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen orienterede om aktuelle aktiviteter på screeningsområdet.

Eftersom det er to år siden de nuværende medlemmer af Sundhedsstyrelsens rådgivende udvalg for nationale screeningsprogrammer blev udpeget, er det nu tid til, ifølge kommissoriet, igen at udpege/genudpege medlemmer til udvalget. Sundhedsstyrelsen vil i løbet af efteråret sende breve ud til de organisationer,

der er repræsenteret i udvalget med anmodning om at udpege/genudpege medlemmer.

Sundhedsstyrelsen har været i kontakt med Dansk Lunge Cancer Gruppe (DLCG), som har fremsendt et udkast til forslag om at indføre nationalt screeningsprogram for lungekræft. Sundhedsstyrelsen har lavet en umiddelbar vurdering af udkastet til forslaget, og vil gå i videre dialog med forslagsstiller herom. Det forventes at DLCG fremsender et egentligt forslag inden næste frist, 1. februar 2021. Sundhedsstyrelsen vurderer, at der er flere udeståender i udkastet som bør afklares, herunder afgrænsning af screeningspopulationen, invitationsproceduren, organiseringen af programmet, manglen på radiologer, håndtering af bifund, mv.

Sundhedsstyrelsen udarbejder i øjeblikket nyt informationsmateriale til de kvinder, der inviteres til livmoderhalskræftscreening. Materialet består, ud over en pjece, også af en FAQ og et datanotat, der kommer til at ligge på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. Behovet for at udarbejde nyt informationsmateriale på området skyldes bl.a. planerne om at indføre et differentieret screeningstilbud, hvor nogle kvinder i alderen 30-59 år tilbydes cytologi og andre tilbydes en HPV-test. Oprindeligt skulle det differentierede tilbud indføres i oktober 2020, men opstarten forventes flyttet til januar 2021.

Sundhedsstyrelsen har planer om at udarbejde en årlig statusrapport, der går på tværs af de tre kræftscreeningsprogrammer for henholdsvis tarm-, livmoderhals- og brystkræft. Statusrapporten skal indeholde centrale effekt- og procesindikatorer for programmerne, men skal også trække på nyere forskning og udvikling inden for screeningsprogrammerne og perspektivere hvilke nye initiativer der vurderes at være behov for at iværksætte. Der vil i statusrapporten også være plads til at fokusere på bestemte temaer såsom fx social ulighed i deltagelsen. Forslaget om at udarbejde en årlig statusrapport præsenteres på næste møde i Sundhedsstyrelsens Task Force for patientforløb på kræft- og hjerteområdet. Første rapport forventes udgivet i 2021 og vil basere sig på data fra 2020.

Sundhedsstyrelsen har fremsendt forslag om en forbedret screeningsindsats overfor nyfødte med medfødt grå stær til Sundheds- og Ældreministeriet, hvor sagen nu behandles. Emnet blev drøftet på seneste udvalgs møde.

Sundhedsstyrelsen har fremsendt forslag om at screene nyfødte for galaktosæmi til Sundheds- og Ældreministeriet, hvor sagen ligeledes nu er under behandling. Emnet blev også drøftet på seneste udvalgs møde.

Punkt 3. Drøftelse af forslag om at indføre national screening af gravide for anlæg for cystisk fibrose

Inden punktet blev indledt, drøftedes det, hvorvidt udvalgsmedlem Olav Bjørn Petersen kunne deltage i den efterfølgende diskussion af forslaget i udvalget, da han sammen med flere andre havde bidraget til udarbejdelsen af forslaget. Eftersom Olav ikke formelt er forslagsstiller, besluttedes det, at han godt kunne deltage i den efterfølgende diskussion. Der var ingen fra udvalget, der havde indsigelser herimod.

Birgitte Rode Dines, som er formand for Dansk Selskab for Medicinsk Genetik, præsenterede sammen med Marianne Skov fra Dansk Pædiatrisk selskab og Olav Bennike Bjørn fra Dansk Føtalmedicinsk Selskab indledningsvist forslaget. Se medsendte slides.

Der spurgtes indledningsvist til, om behandlingsmulighederne blev bedre, når cystisk fibrose (herefter CF) diagnosticeres prænatalt end ved hælblodsprøven. Hertil svarede forslagsstiller, at der ikke var den store behandlingsmæssige gevinst at hente og ej heller effekt på den gennemsnitlige levealder, men at det dels gav forældrene mulighed for at træffe et reproduktivt valg, og at de forældre, som vælger at gennemføre graviditeten, har mere tid til at indstille sig og forberede sig på situationen.

Der spurgtes videre til, om den i forslaget anslåede sensitivitet på 95% var realistisk. Hertil svarede forslagsstiller, at erfaringerne fra den neonatale screening viste, at det var realistisk. Det handler om, hvordan man sammensætter det panel af genmutationer, som man vil kigge efter. Det blev påpeget fra et udvalgsmedlem, at den samlede sensitivitet var 90%, da der jo var to prøver: En fra den gravide og fra dennes mand/partner.

Ifølge forslaget foreslås trin 1 af anlægsbærer screeningen gennemført i forbindelse med første svangreundersøgelse hos egen læge i uge 5-8 af graviditeten. Her skal den gravide i forvejen have taget blodprøve, så der er ikke ekstra ubehag eller risiko forbundet hermed. Trin 2 gennemføres, hvis kvinden viser sig at være bærer af CF gen. Denne er en test af partner og hvis denne også har en af genmutationerne, tages en moderkageprøve, hvor risikoen for at abortere, ifølge forslagsstiller, i dag er meget lav. Hvis der konstateres CF hos fosteret og parret vælger at de ønsker at afbryde graviditeten efter trin 3, og at gestationsalder er mere end 12 uger, skal der søges om samrådstilladelse til abort. En sådan tilladelse vil for praktiske formål altid gives i tilfælde af CF.

Der spurgtes til, om man kunne speede denne tre-trins proces op ved fx at sende en SMS direkte til partneren, således at man ikke skulle vente på at denne åbnede sin e-boks. Forslagsstiller sagde, at det var muligt at speede processen op, når de nye digitale vandrejournaler indføres.

Der spurgtes videre til, hvad der sker, hvis den gravide ikke ved hvem faderen til barnet er. I så fald vil man, ifølge foreslagsstiller, springe trin 2 over (test af partneren) og gå direkte til trin 3 (moderkageprøve). Der er yderligere en etisk dimension i forhold til de tilfælde, hvor faderen viser sig at være en anden end den man tror. Det er ikke et ukendt fænomen i den genetiske rådgivning, og som man er vant til at håndtere.

Der spurgtes til, om det er dyrere jo flere mutationer, der tilføjes genpanelet. Hertil svarede forslagsstiller, at jo flere mutationer, der skal testes for desto dyrere, men at det ikke var særligt meget dyrere.

Der spurgtes til, hvorvidt man havde opgjort effekten af screeningen af nyfødte for CF, som indførtes i 2017 og i så fald, hvad resultaterne var. Hertil svarede forslagsstiller, at ikke-randomiserede studier viser, at børnenes lungefunktion er bedre efter den neonatale screening er indført, ligesom livskvaliteten også er forbedret.

Der spurgtes til, om formålet med den prænatale screening ikke reelt var at forhindre, at børn med CF blev født og dermed på sigt udrydde sygdommen. Erfaringerne fra den prænatale undersøgelse for Downs Syndrom har, ifølge spørgeren, vist, at rigtig mange børn bliver fravalgt. Og må man ikke forvente en tilsvarende rate her? Hertil svarede forslagsstiller, at erfaringen var, at jo alvorligere sygdommen er, desto flere vil afbryde graviditeten. Erfaringen er også, at de fleste par som i dag får at vide, at der er risiko for CF, vælger at afbryde graviditeten. Forslagsstiller understregede dog, at hovedformålet med screeningen er at tilbyde forældrene et reproduktivt valg og dermed understøtte forældres reproduktive autonomi. Det blev tilføjet, at CF for- eningen var medforslagsstiller og støttede op om anlægsbærer screeningen.

Der spurgtes til, hvor mange nye anlægsbærere man forventer at finde. Hertil svarede forslagsstiller, at man forventer at finde 1738 nye anlægsbærere om året, men at man på lang sigt i princippet vil kende til hele puljen af anlægsbærere – reservoiret. I forlængelse heraf spurgtes til, om man ikke også opnåede netop dette ved screenin- gen af nyfødte. Hertil svarede forslagsstiller, at screeningen af nyfødte kun fandt en lille andel af anlægsbærere, og at der derfor var en meget lang vej til man kendte hele reservoiret.

Der spurgtes til, om der kan forekomme nye mutationer inden for familien, således at forældre, som ikke er anlægsbærere, kan få børn som er anlægsbærere. Hertil sva- rede forslagsstiller, at det sker uhyre sjældent, da CF nedarves autosomt recessivt, dvs. der skal være to defekte gener, før sygdommen slår igennem.

Der spurgtes til det informerede valg. Det kan være svært for den praktiserende læge på 10 minutter at informere grundigt om fordele og ulemper ved at lade sig screene for CF-anlægsbærerstatus. Desuden kender de fleste til Downs Syndrom, men knap så mange til CF. Hvordan forestiller man sig, at der kan opnås et informeret valg? Hertil svarede forslagsstiller, at de gravide generelt var meget velorienterede og havde søgt informationer på nettet og de sociale medier. Men at det bestemt er en stor og vigtig opgave at sikre, at den gravide træffer en beslutning, som er i overens- stemmelse med dennes værdigrundlag. Spørgeren kommenterede, at det ikke altid er lige hensigtsmæssigt, at den gravide henter sin viden på internettet og på de sociale medier.

En udvalgsmedlem kommenterede på, at det var ulogisk, at man skal være gravid for at få en anlægsbærertest, da man som ikke-gravid også skal have muligheden for at fravælge en kommende graviditet med risiko for CF hos barnet.

En anden kommentar gik på, at der med indførelsen af genetisk screening af gravide for at være anlægsbærer sker et paradigmeskift, idet man med den genetisk screening kan vælge, om man skal udvide genpanelet, der testes for. Dermed er der også åbnet op for genetisk test af andre sygdomme blandt de gravide. Jævnfør hælblodsprøven hos nyfødte, hvor der konstant kommer nye sygdomme til, der testes for. Derfor kan man, ifølge kommentaren, ikke se isoleret på anlægsbærer screening af gravide for CF, men må drøfte det i et bredere, etisk perspektiv. Hertil vurderes der at være be- hov for kriterier for anlægsbærer screening, fx hvornår en sygdom er tilstrækkelig alvorlig til, at der kan blive tale om anlægsbærerscreening.

Der spurgtes i forlængelse heraf til, hvorfor man ikke bare laver en helgenom-sekventering i stedet for kun at teste for udvalgte mutationer. Hertil svarede forslagsstiller, at det var for at undgå falsk positive.

Der spurgtes til, hvor mange gravide par, man tilføjer bekymringer, for at give 15 forældre et reproduktivt valg? Er det de 1738 anlægsbærere, man finder, eller er det 49, som får foretaget en fostervandsprøve? Hertil svarede forslagsstiller, at der var forskel i ventetiden for de 1738 og de 49, og at erfaringen er, at jo længere ventetid desto flere bekymringer. Der spurgtes i forlængelse heraf om man vidste, hvorvidt ventetiden såvel som den nyerhvervede viden om, at man var anlægsbærer for CF (men ventede et barn, der ikke lider af CF), efterfølgende havde konsekvenser for børnenes trivsel og livskvalitet. Hertil svarede forslagsstiller, at en Phd har vist, at ventetiden har betydning, men at ligeså snart man har fået et negativt svar, så har forældrene ikke større bekymringer end dem, der ikke er anlægsbærere.

En kommentar gik på kvaliteten af de to hollandske studier, der refereredes til i forslaget. Studier, som undersøger de skadelige virkninger af screeningen, er af så lav kvalitet, at man ikke kan indføre et nationalt screeningsprogram udelukkende på disse. Der er i tillæg hertil også forhold vedrørende protestanter og katolikker i den danske befolkning vs. studiepopulation, der spiller ind.

Der spurgtes til, om der var andre lande, der havde indført et nationalt screeningsprogram af gravide for anlæg for CF? Hertil svarede forslagsstiller, at der ikke var andre lande, der havde et sådant nationalt screeningsprogram, men at flere delstater i Australien på forsøgsbasis havde indført testen. Dog i et noget andet format, hvor man blandt andet selv skal betale for testen.

Efter disse spørgsmål og kommentarer fra udvalgsmedlemmerne, forlod Marianne og Birgitte lokalet, hvorefter forslaget drøftedes videre og medlemmerne af udvalget rådgav Sundhedsstyrelsen i forhold til den videre behandling af forslaget.

Det drøftedes indledningsvist, hvorvidt man kunne bedømme forslaget selvstændigt, eller om man blev nødt til at tage en principiel diskussion og tænke forslaget ind i en bredere etisk sammenhæng, hvor man ved at indføre anlægsskæringsprogram og medfølgende reproduktivt valg, potentielt åbner op for en ny vej, hvor genpanelet kan udvides med nye sygdomme, der kan testes for. Over for dette glidebaneperspektiv argumenteredes, at alle sygdomme var forskellige og de diagnostiske tests ligeså.

De overordnede holdninger til forslaget i udvalget fordelte sig også på denne akse, idet et mindre flertal af medlemmerne var positivt stemt over for forslaget, idet der her er tale om en alvorlig sygdom, der belaster både børn og forældres livskvalitet i væsentlig grad. Og at man har patientforeningens opbakning til at indføre forslaget. Det blev påpeget at der i klinikken (medicinsk genetisk) opleves en stigende efterspørgsel efter testen, og mange par går på det private marked for at få lavet testen. Det argumenteredes videre, at man må vurdere sygdom for sygdom og ikke koble den genetiske test af gravide for anlæg for CF sammen med andre mulige fremtidige genetiske tests af gravide. Et medlem talte for vigtigheden af at monitorere konsekvenserne af at indføre screeningen, såfremt den indføres.

På den anden side argumenterede flere medlemmer af udvalget for, at der er et stort spring fra at screene nyfødte til at screene gravide, og det kræver en større, principiel diskussion, som ikke kun kan tages i Sundhedsstyrelsens rådgivende udvalg for nationale screeningsprogrammer. Argumentet suppleredes af et spørgsmål om, hvorvidt Sundhedsstyrelsens Anbefalinger for nationale screeningsprogrammer fra 2014 og de 10 kriterier heri egnede sig til at vurdere prænatale screeningsprogrammer. At undersøgelsen af genetisk disposition er en helt anden diskussion, som man måske endnu ikke er moden til. Endelig tilføjedes det, at ud fra de personlige erfaringer med at omgås personer med CF, så har de også meget livskvalitet, ligesom levealderen for disse ifølge statistikken også er jævnt stigende.

Sundhedsstyrelsen takkede for rådgivning og kommentarer og tilføjede, at styrelsen nu vil gå tilbage og viderebehandle forslaget og komme med en indstilling til den videre proces.

Punkt 4. Drøftelse af forslag om at indføre national screening af nyfødte for alvorlige former af 5q spinal muskelatrofi (SMA)

Dansk Pædiatrisk Selskabs udvalg for klinisk genetik og screening har fremsendt forslag til indførelse af nationalt screeningsprogram for alvorlige former af 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos nyfødte.

Allan Lund Meldgaard, formand for Dansk Pædiatrisk Selskabs udvalg for klinisk genetik og screening præsenterede indledningsvist forslaget sammen med Marie Bækvad-Hansen og David Hougaard, som er henholdsvis afsnitsleder og afdelingschef for medfødte sygdomme, Statens Serum Institut. Se medsendte slides.

Der spurgtes indledningsvist til, om der er behandlingstilbud til alle de børn, der diagnosticeres med SMA i forbindelse med screeningen af nyfødte. Dette ikke mindst i relation til Medicinrådets behandling af Spinraza (nusinersen), som aktuelt er eneste godkendte præparat til at behandle børn med SMA, men hvor Medicinrådet har anbefalet visse restriktioner i anvendelsen. Altså, risikerer man at finde nogle børn, som der ikke er et behandlingstilbud til?

Hertil svarede forslagsstiller indledningsvist, at dette ikke var tilfældet, da aldersgrænsen var sat til 4 år. Alt efter, hvor mange kopier af det sygdomsmodificerende *SMN2*-gener man har, så vil behandlingen skulle sættes i gang på forskellige alderstrin. Det vil dog være ved maksimalt 24 måneder, og det er meget sjældent man ser børn med 4 eller flere kopier, som ikke vil kunne få behandling under de nuværende retningslinjer.

Sundhedsstyrelsen, som har en observatørpost i Medicinrådet præciserede, at Medicinrådet aktuelt kun anbefaler præsymptomatisk behandling med nusinersen (spinraza) af børn med 2-3 *SMN2*-kopier. Børn med 4 *SMN2*-kopier vil skulle have symptomdebut før 18 måneders alderen, for at kunne diagnosticeres med fænotype SMA type 2 og dermed være omfattet af Medicinrådets anbefaling om behandling. Børn med 4 *SMA2*-kopier med symptomdebut efter 18 måneder, vil blive diagnosticeret med fænotype SMA type 3, og aktuelt er de ikke omfattet af Medicinrådets anbefaling om behandling. Hvor stor denne gruppe vil være, er ikke helt afklaret.

Ifølge forslagsstiller vil ca. 20% af de neonatalt diagnosticerede patienter forventes ubehandlet at udvikle fænotype SMA type 3. Men en del af disse vil have 3 kopier af *SMN2* og vil dermed komme i betragtning til præsymptomatisk behandling. Restgruppen (80%), patienter med 4 *SMN2*-kopier, vil aktuelt ikke komme i betragtning til behandling. Forslagsstiller henviste videre til et dansk studie af Per Born, som har undersøgt netop dette. Det aftaltes, at Allan Lund kontakter Per Born med henblik på at få afklaret dette.

Forslagsstiller refererede desuden et nyligt revideret europæisk arbejde¹, hvor præsymptomatisk diagnose af patienter med 4 *SMN2*-kopier, der ikke kommer i betragtning til behandling, diskuteres. Antallet af denne type patienter er ifølge dette arbejde stigende. Tidligere har det ikke været anbefalingen, at disse patienter skulle behandles præsymptomatisk. Men efter en nylig revision (2020) anbefaler det europæiske arbejde nu præsymptomatisk behandling af patienter med 4 *SMN2*-kopier.

Der blev derefter spurgt, i forlængelse af forrige punkt om CF, hvorvidt man kunne screene gravide for anlæg for SMA. Hertil svarede forslagsstiller, at et israelsk studie har vist, at det teknisk vil være muligt, men at fokus lige nu og her er på at behandle de børn, der bliver født med sygdommen. Behandling af SMA er tilgængelig og den kan gives tre dage efter barnet er født. Det tilføjes, at behandlingen lige nu var meget dyr grundet patentet, men at den var relativ simpel, hvorfor prisen på sigt må forventes at falde. Sundhedsstyrelsen har efterfølgende undersøgt sagen og fundet, at patentet på nusinersen (spinraza) tidligst udløber i 2027.

Efter disse spørgsmål og kommentarer fra udvalgsmedlemmerne, forlod Allan, Marie og David lokalet, hvorefter forslaget drøftedes videre og medlemmerne af udvalget rådgav Sundhedsstyrelsen i forhold til den videre behandling af forslaget.

Der var udbredt enighed i udvalget om at rådgive til fordel for at indføre screeningsprogrammet. Det begrundedes med, at behandlingsresultaterne i den eksisterende evidens for disse børn synes at være overbevisende, og at screeningen kan indgå som en del af den hælblodsprøve, som allerede tages af nyfødte. At såfremt behandlingen via screeningsprogrammet kan fremrykkes til tidligere, forventes det, at man kan opnå endnu bedre behandlingsresultater. Da effekten er klar, betyder det også, at der ikke her er behov for yderligere randomiserede studier.

Sundhedsstyrelsen kommenterede hertil, at der ikke er enighed om, at evidensen er så entydig, som det fremgår af forslaget. At det reviderede europæiske arbejde ganske rigtigt anbefaler behandling med nusinersen til præsymptomatiske patienter med 4 *SMN2*-kopier, men at denne anbefaling baserer sig på en ekstrapolation af data fra præsymptomatiske patienter med 3 *SMN2*-kopier. Der vil altså være en ikke nærmere bestemt andel af de diagnosticerede nyfødte (måske mellem 5-15 %) med 4 *SMN2*-kopier, som med de gældende anbefalinger fra Medicinrådet ikke vil kunne få et behandlingstilbud.

¹ <https://content.iospress.com/download/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd190468?id=journal-of-neuromuscular-diseases%2Fjnd190468>

Sundhedsstyrelsen fortsatte, at der eksisterer et andet produkt, Zolgensma, på markedet, som i foråret 2020 er godkendt af EMA, og som snart skal behandles i Medicinrådet. Dette produkt er en genterapi og dermed potentiel kurativ. Hvis dette produkt anbefales, vil det kunne påvirke både pris og anvendelse af nusi- nersen væsentligt, ligesom det også kan tænkes, at Zolgensma kunne få en selv- stændig plads i behandlingen af SMA diagnosticeret som led i et screeningspro- gram af nyfødte.

Foreholdt disse informationer angav et udvalgsmedlem, at på basis af disse nye informationer, som ikke angives i forslaget, så vil det være svært for udvalget at rådgive Sundhedsstyrelsen i sagen. Det er således nødvendigt at kende forslags- stillers mere præcise vurdering af, hvor stor en andel af de diagnosticerede børn, der, med de gældende regler, ikke vil være et behandlingstilbud til. Det er også nødvendigt at kende ansøgers vurdering af, hvilken rolle Zolgensma kan komme til at spille i et eventuelt kommende screeningsprogram af nyfødte.

Hertil kommenterede et andet udvalgsmedlem, hvorvidt det ikke var rigeligt, at 85-90% af de diagnosticerede børn kunne få behandlingen, og om man ikke på den baggrund kunne indføre screeningsprogrammet. At forslaget på den para- meter ikke adskilte sig fra screening af nyfødte for SCID, som udvalget tidli- gere havde rådgivet om at indføre som nationalt screeningsprogram.

Sundhedsstyrelsen takkede for rådgivningen og kommentarer og tilføjede, at styrelsen vil indhente yderligere information om andelen af børn, der kan mod- tage behandlingstilbuddet ifølge de gældende regler, samt om den rolle, som Zolgensma tænkes at få fremadrettet i behandlingen af SMA. Derefter vil sty- relsen vurdere, hvordan den videre proces med forslaget bliver.

Punkt 5. Kommende møder

Det næste møder i Sundhedsstyrelsens Udvalg for Nationale Screeningsprogrammer er planlagt til:

- Tirsdag den 16. marts 2021, kl. 13-16 i Sundhedsstyrelsens mødelok. Audi- toriet
- Tirsdag den 16. november 2021, kl. 13-16 i Sundhedsstyrelsens mødelok, Auditoriet

Punkt 6. Eventuelt