

Vurdering av søknad om endring av nasjonal og flerregional behandlingstjeneste 2023

NAVN PÅ TJENESTEN:	Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer
Lokalisering:	Helse Sør-Øst RHF
Søkers beskrivelse av tjenesten innhold (inkl. diagnosekoder og prosedyrekoder), formål og avgrensning):	
<p>Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte sykdommen metakromatisk leukodystrofi (MLD).</p> <p>Nyfødtscreeningen vil bruke sulfatider i filterkort som 1. tier-analyse. Bruk av neste generasjon sekvensering (NGS) gir svært høy sensitivitet og spesifisitet i screeningen av monogenetiske tilstander. Med bruk av genetisk analyse som 2. tier ved MLD, vil spesifisitet øke utover hva som er rapportert i foreliggende litteratur, bl.a. ved at man får ekskludert pasienter med villtype-varianter i ARSA-genet, pasienter med nevnte pseudomangel-varianter, samt pasienter med sykdomsgivende gen-varianter i PSAP- og SUMF1-genet. Disse vil, som ved ARSA gendefekt, ha forhøyede filterkort sulfatider. Nyfødtscreeningen vil basere seg på genetisk analyse av alle barn med sulfatide-nivåer over cut-off. Dette er også i tråd med erfaringer fra pilotstudier i flere internasjonale sentra.</p> <p>Basert på foreliggende litteratur vil en cut-off verdi på sulfatider i filterkort som sikrer nær 100 % sensitivitet medføre at opp mot 0,7 % av normalpopulasjonen tester positivt. I norsk nyfødtpopulasjon ville dette medføre om lag 400 positive prøver årlig. Nyfødtscreeningen antar at antall positive sulfatideprøver vil bli betydelig mindre enn dette, men har tatt høyde for dette og de vil ha mer enn god nok kapasitet til å analysere 400 genprøver årlig som 2. tier screeningprøve. Det er korrelasjon mellom nivå på sulfatider i filterkort og MLD fenotype, slik at de høyeste nivåene på sulfatider oftest, men ikke utelukkende, er assosiert med tidlig debuterende MLD. De kommer derfor til å operere med 2 nivåer av forhøyede sulfatider: Ett lavere nivå hvor alle positive prøver går til genpanel og regnes som screening negative ved negativt panelfunn, og ett høyere nivå hvor prøver som går videre til genpanel med negativt resultat går videre til helgenomanalyse av ARSA genet. Dette for å i så stor grad som mulig unngå at klinisk relevante genforandringer som ikke alltid fanges opp ved et genpanel (dype introniske varianter, spleisedefekter, deleasjoner, duplikasjoner og inversjoner) har større sjanse for å identifiseres.</p> <p>Ut fra foreliggende data og estimater ser man for seg følgende fordeling av norske MLD-pasienter de neste 10 år, forutsatt implementering av nasjonal screening for tilstanden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ca. 20 % av pasientene vil ha genotype forenlig med sen-juvenil eller voksen MLD, PSAP eller SUMF1 defekter og regnes som screening negative• Ca. 40 % vil ha 0/0 genotype• Ca. 20 % vil ha tvetydig genotype, men enzymundersøkelse som gir behandlingsindikasjon	

- Ca. 10 % vil både ha tvetydig genotype og enzymundersøkelse og symptomdebutere før 7 års alder og således ha behandlingsindikasjon i kraft av symptomframbrudd
- Ca. 10 % vil ha både tvetydig genotype og enzymundersøkelse og symptomdebutere etter 7 års alder per nå uten indikasjon for behandling med *ex vivo* genterapi (Libmeldy). Disse vil være potensielle kandidater for tradisjonell allogen stamcelletransplantasjon.

Basert på disse estimatene vil 75 % av screening-positive pasienter få tilbud om presymptomatisk genterapi.

Avgrensning

Pasienter med SUMF1 eller PSAP-defekt vil identifiseres som ledd i screeningen for å øke sensitivitet og spesifisitet. Det eksisterer per nå ikke effektiv behandling for disse og disse vil defineres som screening negative.

I dag foreligger ikke effektiv behandling for pasienter med genotype forenlig med sen-juvenil eller voksen MLD, men det pågår nå studier på bruk av genterapi på sen-juvenil MLD. Inntil videre vil genotype som med høy grad av sikkerhet er forenlig med sen-juvenil/voksen MLD anses som screening negative. Disse vil utgjøre presumtivt 10-15 % av framtidig norsk MLD populasjon.

Hvis behandling med *ex vivo* genterapi (Libmeldy) eller andre effektive terapier (f.eks. *in vivo* genterapi) blir godkjent for en eller flere av disse fenotypene, vil den foreslåtte screening-algoritmen enkelt kunne modifiseres slik at relevant fenotype identifiseres som screening positiv.

Utfordringen med behandlingsindikasjoner for behandling med *ex vivo* genterapi (Libmeldy), er at disse er retrospektivt basert på alder for symptomdebut. Disse kan ikke uten videre overføres til screening-positive og asymptotiske nyfødte. Eksisterende genterapi er ikke effektiv når kliniske eller radiologiske symptomer først har inntrefft ved sen-infantil MLD, men har effekt, om enn suboptimal, ved tidlig-juvenil MLD i tidlig symptomatisk fase. En forutsetning for å screene for tilstanden, er derfor at man med stor nøyaktighet kan predikere hvilken fenotype disse vil utvikle allerede i asymptotisk fase før debutsymptomer inntreffer.

Basert på tall i internasjonale studier samt kjennskap den historiske norske MLD populasjonen, vil om lag 50 % av barn som er screening positive for MLD være behandlingskandidater for *ex vivo* genterapi (Libmeldy) basert på genotype alene (disse barna vil også gjennomgå full utredning ved innleggelse for å verifisere genfunn biokjemisk). Dette vil være barn med enten kjente varianter eller åpenbare 0-funksjonsvarianter som vil gi sen-infantil MLD.

Hos rundt 50 % av de screening-positive vil man ikke kunne predikere fenotype med hjelp av genotype alene. Ut fra foreliggende studier vil majoriteten i denne gruppen være sammensatt heterozygot for kjent patogen variant og tidligere ikke beskrevet missensevariant.

Screening-positive pasienter med enzym-målinger som ikke gir behandlingsindikasjon asymptotisk vil følges regelmessig klinisk og radiologisk på OUS HF, og vil ikke gå glipp av behandlingsmulighet, da man vil ha behandlingsindikasjon ved klinisk/radiologiske tegn på manifest MLD før fylte 7 år. Prognostisk er dette imidlertid en gruppe hvor tidligst mulig behandling med *ex vivo* genterapi (Libmeldy) vil føre til best mulig behandlingmessig resultat og sannsynligvis den undergruppen med MLD pasienter hvor det vil være mest å

hente på videre optimalisering av predikasjonsverktøy. Dette er noe det jobbes med på europeiske og internasjonale sentra.

Screening positive pasienter inndeles videre i to undergrupper, screening positive med 0/0 genotype som vil gå videre til genterapi og screening positive med såkalte *variants of unknown significance* (VUS) eller kjent R/0 genotype som vil gå videre til ARSA enzymtesting.

Begrunnelsen for søknad:

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) er en alvorlig nevrometabolsk sykdom som forårsakes av sykdomsgivende varianter i ARSA-genet og defekt funksjon i ARSA-enzymet. Enzymdefekten leder til varierende grad av intracellulær akkumulasjon av sulfatider med kronisk progredierende skade på det perifere- og sentrale nervesystem.

MLD skyldes svikt i nedbrytningen av sulfatider sekundært defekt i arylsulfatase A lysosomalt enzym (ARSA) eller, mer sjeldent, sphingolipid aktivator protein B (Sap B eller saposin B). Enzymdefektene er et resultat av sykdomsgivende genvarianter i henholdsvis ARSA- eller PSAP genet. Sulfatider er lipider som inneholder sulfa og som forekommer i alle kroppsvev, men i hovedsak i celler i det sentrale og perifere nervesystemet. De er viktige for å opprettholde normal nervefunksjon og omfatter om lag 5 % av myelinets lipider. Toksisk akkumulering leder imidlertid til progressiv og irreversibel myelinskade (såkalt leukodystrofi), inhibisjon i differensiering til oligodendrocytter (som forhindrer remyelinisering) og progredierende nerveskade. Sekundær nevroinflammasjon og immundysregulering spiller sannsynligvis også en viktig rolle i sykdomsutviklingen. Akkumulering av sulfatider foregår i nervecellene lenge før symptomer utvikles og symptomer viser seg først etter at akkumuleringen når en terskelverdi med kronisk progredierende neurodegenerativt videre sykdomsforløp.

MLD inndeles i 4 kliniske subgrupper basert på retrospektiv symptomdebut. Den tidlig debuterende og mest alvorlige formen for MLD gir initiale symptomer i form av progressiv motorisk neurologisk skade, mens kognitive symptomer er mer framtrepende ved sent debuterende MLD:

- 1) **Sen-infantil MLD** utgjør 50-60 % av tilfellene og defineres som retrospektiv symptomdebut før 30. levemåned. Debutsymptomene er subtile, men utvikler seg relativt raskt i form av progredierende muskelsvakhet, klossete gange, tågange og dysartri. Etter symptomdebut utvikler barna raskt og uopprettelig tap av ervervede kognitive og motoriske ferdigheter. Senere i forløpet utvikles behandlingsresistent spastisitet og progressivt globalt intellektuelt og motorisk funksjonstap. 5 års mortalitet er svært høy, de som lever lenger gjør dette oftest med katastrofal neurologisk fungering.
- 2) **Tidlig-juvenil MLD** utgjør om lag 20 % av tilfellene. Debutalder 30 mnd.-7 år. Som ved sen-infantil MLD rammes motorisk fungering oftest først, med senere kognitiv affeksjon. Naturlig forløp er kvalitativt likt som ved sen-infantil MLD, men tap av funksjoner foregår noe senere
- 3) **Sen-juvenil MLD** utgjør 10-20 % og debuterer mellom 7 og 17 års alder. Debutsymptomene er oftest tiltagende kognitive symptomer (eksempelvis gradvis dårligere fungering på skolen) samt ofte atferdsproblematikk. Etter hvert utvikles progredierende motorisk neurologisk skade.

4) **Voksen MLD** er mest sjelden og utgjør ca. 10-15 % av tilfellene. Symptomdebut er etter 17 års-alder og kan debuterer så sent som i 50-årene. Initialsymptomer er hovedsakelig forskjellige typer kognitiv svikt, og manifesterer seg oftest i form av problemer med å fungere på jobb, atferdsproblematikk, dysfunksjonell emosjonell labilitet og/eller psykose. Hos noen ses motorisk neurologisk affeksjon i form av funksjonsproblematikk, sekundær utvikling av spastisitet (eksempelvis inkontinens) og/eller nyoppstått epilepsi. Sykdomsprogresjon hos voksne som får diagnosen er variabel og kan strekke seg over 20-30 år, men også dette er en progressiv tilstand med alvorlig progressiv neurologisk skade og, til slutt, terminalt forløp.

Sykdommen debuterer med subtile symptomer som kan likne en rekke andre neurologiske tilstander og når diagnosen stilles har barna oftest avansert sykdom. Rapportert gjennomsnittlig tid fra foreldre blir klar over første symptomer til man oppsøker helsehjelp er rundt 1 mnd. Både tidlig debutalder og predominans av motoriske symptomer er begge assosiert med raskere sykdomsprogresjon og mer alvorlig prognose. Ved sen-infantil MLD mister 95 % av de barna som har lært seg å gå dette (såkalt GMFC-MLD skår >1) innen 3 års alder.

Det eksisterer ikke noe nasjonalt register over pasientgruppen. Minst 15 norske barn er født fra 1999 og fram til i dag. Majoriteten av disse barna har sen-infantil MLD og noen tidlig-juvenil MLD. Én voksen pasient i Norge med MLD ble diagnostisert først i 30-års alderen. Det er foreldre som ikke har hatt ønske om å bli kontaktet, og den faktiske forekomsten av MLD er således større enn dette. Basert på tall fra Sverige (Socialstyrelsens kunnskaps- database per 2017) og internasjonale estimater på insidens, samt kontakt med pårørende til norske MLD-pasienter, **regner nyfødtscreeningen med det vil fødes rett i underkant av ett barn med MLD i året i Norge.**

Til nå har allogen stamcelletransplantasjon vært eneste tilgjengelige behandlingsmulighet, men ofte med usikker og utilfredsstillende effekt. *Ex vivo* genterapi (Libmeldy) er nå tilgjengelig for tidlig debuterende MLD og har vist lovende resultater. God effekt er avhengig av at behandling skjer i presymptomatisk sykdomsfase som kun er realistisk gjennom et velfungerende screeningprogram for MLD.

Den 19. juni 2023 vedtok Beslutningsforum at genterapien Libmeldy for MLD skal tas i bruk i norske sykehus. Beslutningsforum skriver i sitt vedtak at «det vil være viktig å få etablert nyfødtscreening for metakromatisk leukodystrofi.» Søknaden om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte med å etablere nyfødtscreening for MLD har vært behandlet i Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene i alle regioner støtter søknaden.

Resultatmål for tjenesten:

For MLD: Å avdekke alle nyfødte med MLD som kan utvikle sykdom, som forebyggende kan behandles med genterapi.

VURDERING AV KRAV IHT FORSKRIFT	Kommentar:
Helsemessig tilleggsgevinst:	Ja. Screening for metakromatisk leukodystrofi (MLD) skal ivaretas av Nasjonal behandlingstjeneste for

<p>Er det sannsynliggjort at en sentralisering av behandlingen til ett eller to behandlingsteder vil gi en helsemessig tilleggsgevinst i form av økt kvalitet og bedre prognose for pasienten (øving gjør mester)?</p>	<p>screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.</p>
<p>Behov for sentralisering av behandlingstjeneste:</p> <p>Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?</p>	<p>Søknaden er forankret i referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.</p> <p>Søknaden om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte til å omfatte MLD har vært behandlet i Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene i alle regioner støtter søknaden.</p>
<p>Innføring av ny metode:</p> <p>Vil etablering av ny nasjonale behandlingstjeneste innebære innføring/at en tar i bruk ny metode for behandling, og har denne metoden vært til metodevurdering?</p>	<p>I mai 2020 ble det sendt inn forslag om metodevurdering av <i>ex vivo</i> genterapi (Libmeldy) i kombinasjon med allogen stamcelletransplantasjon for behandling av MLD. I oktober 2020 ble det gitt oppdrag om hurtig metodevurdering til SLV. I beslutningsforum i juni 2023 ble det besluttet å ta i bruk <i>ex vivo</i> genterapi (Libmeldy) på definerte indikasjoner.</p> <p>Vurderingen i Nye metoder: Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) - Nye metoder</p>
<p>Alternativ behandlingsmetode:</p> <p>Er det etablert andre behandlingsformer/behandlingsmetoder for behandling av samme lidelse?</p>	<p>Allogen stamcellebehandling har hittil vært eneste sykdomsmodulerende behandling. Resultatene har vært sprikende og med høy mortalitet.</p> <p>Enzymerstatningsterapi gjennom IV infusjon, eller intratekal infusjon, hver 2. uke har ikke endret naturlig forløp for sykdommen.</p> <p>Det er prekliniske studier på gang med <i>in vivo</i> genterapi, som har vist lovende resultater.</p>

<p>Resultatmål: Er det beskrevet hvordan resultatmål for tjenesten kan måles?</p>	<p>Biokjemiske markører i kombinasjon med genetisk analyse vil med høy grad av sikkerhet identifisere nær alle barn som vil utvikle MLD på et senere tidspunkt. Det er en kjent sterk genotype-fenotype korrelasjon og enzymtesting vil identifisere majoriteten av barn hvor behandlingsindikasjon forutsetter at denne startes i presymptomatisk fase.</p>
<p>Konsekvens av sentralisering: Er det negative sider ved å sentralisere behandlingen til et sted? Har sentralisering av denne behandlingen konsekvenser for fagmiljø og pasientgrupper med beslektede behov ved de sykehus som ikke skal utøve behandlingen?</p>	<p>Screening av nyfødte er allerede sentralisert.</p>
<p>Henvissningskriterier: Er det utarbeidet og beskrevet henvisningskriterier for tjenesten?</p>	<p>Ikke aktuelt.</p>
<p>Formidling av kunnskap: Har søker utarbeidet en plan for kompetansespredning om henvisningsrutiner og forløp?</p>	<p>Ja.</p>
<p>Bedre nasjonal kostnadseffektivitet: Foreligger det dokumentasjon/beregninger som viser at en sentralisering av tjenesten er mer kostnadseffektivt totalt sett?</p>	<p>Behandlingen vil gis i Lund i Sverige, med overføring til OUS HF etter gjennomført behandling. Estimert kostnad pr. behandling er kr 30 mill.</p>
<p>Volum: Hva er insidensen av aktuelle lidelse det søkes behandlingstjeneste for?</p>	<p>Nyfødtscreeningen regner med at det vil fødes rett i underkant av ett barn med MLD i året i Norge.</p>
<p>Forskning og forskernettverk: Driver de som søker tjenesten forskning, og har søker etablert eller deltar forskningsnettverk på området nasjonalt eller internasjonalt?</p>	<p>Ja</p>
<p>Egenkompetanse:</p>	<p>Ja</p>

Har søker beskrevet tjenestens kompetanse for å drifte tjenesten?	
Antall behandlere: Er det dokumentert at minst tre fagpersoner kan ivareta behandlingstilbudet?	Ja
Infrastruktur: Er det godtgjort av aktuelle helseforetak at søker har tilgang til nødvendig infrastruktur for å drifte tjenesten?	Det vil være behov for minst en bioingeniør-stilling i tillegg til 1 ekstra tandem massespektrometer.
Forankring: Er søknaden diskutert og forankret i fagmiljø og med brukerorganisasjoner nasjonalt?	Det er ikke egen pasientorganisasjon spesifikt for denne sykdommen.
Behov for sentralisering av behandlingstjeneste: Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?	Ikke aktuelt.
Alternativ lokalisering: Er det som ledd i søknadsprosessen vurdert alternativ lokalisering/lokalisering eller finnes det fagmiljø i andre RHF som også kan ivareta denne tjenesten i andre RHF?	Ikke aktuelt.
Avklart ansvarsforhold: Har søker avklart tjenestens ansvarsforhold og innhold ift andre nasjonale tjenester (både kompetanse og behandling) som allerede er etablert?	Ikke aktuelt.
Behov for prinsipiell avklaring: Inneholder søknaden spørsmål av prinsipiell karakter?	Nei
Vurdering og anbefaling: Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte sykdommen metakromatisk leukodystrofi (MLD).	

MLD forårsaker intracellulær akkumulasjon av sulfatider med kronisk progredierende skade på det perifere- og sentrale nervesystem. Sekundær nevroinflammasjon og immundysregulering spiller sannsynligvis også en viktig rolle i sykdomsutviklingen. Akkumulering av sulfatider foregår i nervecellene lenge før symptomer utvikles og symptomer viser seg først etter at akkumuleringen når en terskelverdi med kronisk progredierende neurodegenerativt videre sykdomsforløp. Rapportert gjennomsnittlig tid fra foreldre blir klar over første symptomer til man oppsøker helsehjelp er rundt 1 mnd. Både tidlig debutalder og predominans av motoriske symptomer er begge assosiert med raskere sykdomsprogresjon og mer alvorlig prognose. Nyfødtscreeningen beregner at det vil fødes rett i underkant av ett barn med MLD i året i Norge.

MLD inndeles i 4 kliniske subgrupper basert på retrospektiv symptomdebut. Den tidlig debuterende og mest alvorlige formen for MLD gir initiale symptomer i form av progressiv motorisk neurologisk skade, mens kognitive symptomer er mer framtreddende ved sent debuterende MLD

Screeningen vil teste sulfatider i filterkort, noe som sikrer nær 100 % sensitivitet. Dette vil medføre om lag 400 positive prøver årlig. Det er korrelasjon mellom nivå på sulfatider i filterkort og MLD fenotype, slik at de høyeste nivåene på sulfatider oftest er assosiert med tidlig debuterende MLD. Screeningen vil operere med 2 nivåer av forhøyede sulfatider: Ett lavere nivå hvor alle positive prøver går til genpanel og regnes som screening negative ved negativt panelfunn, og ett høyere nivå hvor prøver som går videre til genpanel med negativt resultat går videre til helgenomanalyse av ARSA genet. Dette for å i så stor grad som mulig unngå at klinisk relevante genforandringer som ikke alltid fanges opp ved et genpanel har større sjans for å identifiseres.

Til nå har allogen stamcelletransplantasjon vært eneste tilgjengelige behandlingsmulighet, men ofte med usikker og utilfredsstillende effekt. *Ex vivo* genterapi (Libmeldy) er nå tilgjengelig for tidlig debuterende MLD og har vist lovende resultater. God effekt er avhengig av at behandling skjer i presymptomatisk sykdomsfase som kun er mulig gjennom et velfungerende screeningprogram for MLD. Det er gjennomført prekliniske studier på *in vivo* genterapi som behandlingen når det er oppstått symptomer og hjerneforandringer.

Estimatene tilsier at 75 % av screening-positive pasienter vil få tilbud om presymptomatisk genterapi.

Oppsummert vurdering iht. kriterier

- Søknaden om utvidelse av tjenesten er behandlet i interregionalt fagdirektørmøte og søknaden støttes av alle fagdirektørene.
- Screening for MLD versus ikke screening vil bidra til økt kvalitet, likeverdig tilgjengelighet til utredning og behandling. Kostnadseffektivitet er vanskelig å vurdere. Statens legemiddelverk skriver at *Sensitivitetsanalysene viser at estimatene for kostnadseffektiviteten varierer svært mye når man legger til grunn ulike antagelser.*
- Det foreligger behandlingsmuligheter som er godkjent, og som skal tilbys gjennom de regionale helseforetakene

- *Ex vivo* genterapi (Libmeldy) er vurdert og godkjent gjennom Nye metoder og beslutningsforum til behandling av MLD. Det er ikke omtale av om behandling med stamcelletransplantasjon er metodevurdert
- Søknaden omtaler ikke om faglig referansegruppe har behandlet utvidelse av nyfødtscreeningen til å omfatte MLD. I årsrapporten for 2022 fra faglig referansegruppe er det omtalt at referansegruppen er inkludert i vurderingen av MLD.
- Søknaden omtaler ikke ICD-10 -koder eller Orpha-koder. MLD er en sykdom innenfor gruppen sfingolipoidose - ICD-10: E75.2 (hvor man også finner Fabry's og Gaucher's sykdommer). Følgende Orpha-koder omfatter MLD:
 - ORPHA:512: Barn, tenåring, voksen, barndom
 - ORPHA:309271: Voksen
 - ORPHA:309263: Juvenil form
 - ORPHA:309256: Sen- infantil form
- Av disse har Beslutningsforum vedtatt at Libmeldy kan tas i bruk som behandling av MLD hos følgende grupper:
 - barn med sen-infantil form som ikke har begynt å utvikle symptomer
 - barn med tidlig-juvenil form, som ikke har begynt å utvikle symptomer
 - barn med tidlig-juvenil form, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, men som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og hvor kognitiv degenerasjon ikke har begynt.

For behandling av grupper hvor det ikke er indisert behandling med *ex vivo* genterapi (Libmeldy) kan stamcelletransplantasjon bli vurdert.

- Søknaden drøfter hvilken teknologi og hvilke metoder som skal brukes i screeningen.
- Søknaden drøfter utfordringer med tolkningen og bruk av resultater med screeningmetoden og algoritmen som skal brukes. Drøftingen vurderes å gi en tilstrekkelig dekkende beskrivelse.
- Vurderingen er at fordelene er vesentlig større enn negative konsekvenser av å screene for MLD
- Presymptomatisk testing for MLD i nyfødtscreeningen oppfyller krav i bioteknologiloven § 5-7.
- Kommentarer som trenger oppfølging:

På side 17 i søknaden omtales at genotype som med høy grad av sikkerhet er forenlig med sen-juvenil eller voksen MLD inntil videre anses som screening-negative. Dette ser ut til å være basert på at de ikke er kandidater for behandling med *ex vivo* genterapi (Libmeldy). Ut fra figur 14 på side 21 ser det ut som det også i disse tilfellene er aktuelt å gjøre enzymmålinger for å identifisere personer som er kandidater for regelmessig kontroll og ev. egnet behandling på et tidlig tidspunkt i sykdomsutviklingen (ikke asymptomatisk behandling). Vi oppfatter at denne gruppen anses som screening-positive og får tilbakemelding, men det kan klargjøres.

Vurdering iht. screeningkriteriene

Det er etablert 16 grunnleggende kriterier som et nytt nasjonalt screeningprogram skal vurderes etter. Kriteriene er dels grunnleggende for vurdering av screening og dels mer prosessuelle og organisatoriske krav til et nasjonalt program.

Det legges her til grunn at foreliggende søknad gjelder utvidelse av et allerede etablert screeningprogram. Vurderingen her har derfor til hensikt å kontrollere at kriteriene er vurdert.

Kriteriene under tilstand er beskrevet og anses oppfylt av søker.

Kriteriene under test er beskrevet og anses oppfylt, med unntak av kommentaren nevnt over som kan anmerkes.

Kriteriene under behandling er beskrevet og anses oppfylt. Når det gjelder spørsmålet om godt dokumentert så må det tas i betraktning at dette er en sjelden tilstand og at pasientgrunnlaget som er behandlet er svært beskjedent.

Kriteriene under screeningprogrammet er beskrevet og vurdert og anses oppfylt.

Konklusjon:

Utvidelsen av Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer til også å omfatte screening for MLD kan godkjennes, med kommentaren som trenger oppfølging:

På side 17 i søknaden omtales at genotype som med høy grad av sikkerhet er forenlig med sen-juvenil eller voksen MLD inntil videre anses som screening-negative. Dette ser ut til å være basert på at de ikke er kandidater for behandling med ex vivo genterapi (Libmeldy). Ut fra figur 14 på side 21 ser det ut som det også i disse tilfellene er aktuelt å gjøre enzymmålinger for å identifisere personer som er kandidater for regelmessig kontroll og ev. egnet behandling på et tidlig tidspunkt i sykdomsutviklingen (ikke asymptomatisk behandling). Vi oppfatter at denne gruppen anses som screening-positive og får tilbakemelding, men det kan klargjøres.

Vurdering av søknad om nasjonal og flerregional behandlingstjeneste 2023

NAVN PÅ TJENESTEN:	Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer
Lokalisering:	Helse Sør-Øst RHF
<p>Søkers beskrivelse av tjenestens innhold (inkl. diagnosekoder og prosedyrekoder), formål og avgrensning):</p> <p>Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte screening for distale ureasyklus-lidelser (UCD).</p> <p>Første runde analyse for alle ureasyklusforstyrrelser (UCD) vil bli utført ved bruk av massespektrometri. De relevante biomarkørene er citrullin i ASS, argininosuccinat i ASL og arginin og ornitin i ARG1. Disse markørene er allerede tilgjengelige i standard analyse, men de er i dag ikke en del av noen diagnosealgoritme for det nåværende nyfødtscreening (NBS) -programmet i Norge. Argininosuccinat som biokjemisk markør kan tilsettes uten betydelige kostnader.</p> <p>De ulike grensenivåene for markørene i de første analyserunde er basert på persentiler fra nyfødtscreening-kohorten. Det er nært samarbeid med det svenske NBS-programmet som har screenet for distale UCD-er i mer enn ti år. Det norske NBS-programmet vil dra nytte av deres omfattende erfaring med å ta i bruk grensenivåer og relevante forhold mellom screeningsmarkørene for distal UCD.</p> <p>Alle relevante gener (ASS, ASL og ARG1) er inkludert i det tilpassede NBS-genpanelet. Andre-nivå -analyser - bekreftende genetisk testing av prøver med unormale verdier, vil bli utført med neste generasjons sekvensering ved å bruke et målrettet NBS-genpanel på DNA ekstrahert fra det samme nyfødte filterkortet. Kombinert tradisjonell massespektrometri med neste generasjons sekvensering kan både redusere risikoen for falske positive, og senker grensen for å unngå falske negative. Sannsynligheten for å ikke identifisere nyfødte med faktisk sykdom, eller feilaktig å identifisere friske nyfødte til å ha en potensiell sykdom, vil reduseres til et absolutt minimum sammenlignet med tradisjonelle nyfødtscreening-teknikker. Etter henvisning vil screening-positive spedbarn gjennomgå ytterligere biokjemisk bekreftelse ved Avdeling for medisinsk biokjemi ved Oslo universitetssykehus HF.</p> <p>Søknaden omtaler ikke ICD-10 -koder eller Orpha-koder.</p>	
<p>Begrunnelsen for søknad:</p> <p>Ureasyklus-lidelser (UCD) er en gruppe metabolske sykdommer som skyldes feil i en biokjemisk bane bestående av 6 enzymer og 2 mitokondrielle membran-transportører, og som forårsaker svekket utskillelse av overflødig nitrogen produsert ved nedbrytning av protein og andre nitrogenholdige molekyler. Alle UCDe resulterer i en defekt omdannelse av ammoniakk til urea i leveren, som igjen fører til episoder med akutt eller kronisk ammoniakk-forgiftning.</p>	

UCD inkluderer følgende sykdommer:

- Karbamoyl fosfat syntetase I (CPS1) mangel (estimert forekomst 1: 1.000.000).
- N-acetyl glutamat syntetase (NAGS) mangel (estimert forekomst mindre enn 1:2.000.000).
- Ornithin transcarbamyase (OTC) mangel (estimert forekomst 1:50 til 1:60 000).
- Argininosuccinat syntetase (ASS) mangel, også kjent som klassisk citrullinemi eller type I citrullinemi (CTLN1) med en estimert forekomst fra 1:57 000 til 1:250 000.
- Argininosuccinat lyase (ASL) mangel, også kjent som argininosuccinic aciduri (estimert forekomst mellom 1:70.000 til 1:218.000).
- Arginase 1 (ARG1) mangel, også kjent som argininemi (estimert forekomst varierer fra 0,5-5 per million fødsler).

OTC-mangel er den hyppigste forekommende UCD, etterfulgt av ASS, CPS1, ASL og ARG1-mangel. De såkalte proksimale (mitokondrielle) UCDe er enzytmangler i de tre første trinnene i ureasyklus (NAGS, OTC, CPS1), mens de distale (cytosoliske) lidelsene inkluderer de siste tre trinn (ASS, ASL, ARG). De distale UCDe arves på en autosomal recessiv måte. Den generelle forekomsten av UCD i USA og deler av Europa er 1:35 000 fødsler med relativt lav variasjon mellom ulike etnisiteter og land.

I tillegg til disse seks ureasyklus-defektene, er defekter i to mitokondrielle transportører (citrullinemi type II og mitokondriell ornitintransportør 1-mangel) klassifisert som UCD, men disse er ikke del av denne søknaden.

Denne søknaden inkluderer de tre distale UCD-ene:

- Argininosuccinat syntetase mangel (ASS)
- Argininosuccinat lyase mangel (ASL)
- Arginase 1 mangel (ARG1).

Søkeren er for tiden i ferd med å validere screeningmetoder for de proksimale UCDe (OTC, NAGS og CPS1), og en søknad om disse betingelsene vil bli vurdert på et senere tidspunkt.

Kliniske tegn og symptomer ved ureasyklusforstyrrelser

Omtrent 30-50 % av pasientene utvikler symptomer de første dagene eller uken av livet. Den fysiologiske katabolismen til nyfødte, kombinert med innføring av proteiner gjennom morsmelk eller mating med morsmelkerstatning, utløser sannsynligvis tidlig innsettende metabolske dekompeniseringer. Individer med mer intakt gjenværende enzymfunksjon oppdages ofte senere i barndommen, og i sjeldne tilfeller selv i sen voksen alder.

Personer som utvikler symptomer i løpet av de første 28 dagene av livet, klassifiseres som tidlig debuterende UCDe. Personer som utvikler symptomer utover nyfødtp perioden (>28 dager) klassifiseres som sent debuterende UCDe. Tidlig og sen debuttype er relatert til klinisk alvorlighetsgrad og utfall. Likevel er mange av de sen-debut typene assosiert med funksjonsnedsettende nevrologiske følgetilstander, og det er ofte like prognostisk viktig å diagnostisere denne gruppen før de utvikler subtile, men progredierende nevrologiske symptomer eller hyperakutte hyperammonemiske kriser.

Feber-infeksjoner, traumer og andre katabolske situasjoner kan utløse akutt metabolsk dekompenasjon i både neonatale og sent debuterende grupper. Uten tidlig oppdagelse vil symptomer i gruppen tidlig

debuterende utvikle seg innen timer-/dager fra søvnighet til sløvhet og senere anfall og koma. Femti prosent av spedbarn med neonatal hyperammonemisk krise utvikler kramper. På grunn av økt bevissthet om neonatal hyperammonemi har forsinkelse i diagnose blitt redusert de siste tiårene. Men diagnostiske forsinkelser er fortsatt betydelige, med alt fra 1 dag og opptil 1134 dager (ifølge en studie), i undergruppen tidlig debut. Dessverre er disse første hyperammonemiske episodene forbundet med uakseptabel høy dødelighetsgrad og ikke-reversible nevrologiske følgetilstander.

Flertallet av pasienter med distale ureasyklusdefekter vil bli funnet av nyfødtscreeningen i et presymptomatisk eller tidlig symptomatisk stadium, som muliggjør tidlig implementering av sykdom-modifiserende behandling. Noen av de tidlige tilfellene vil imidlertid manifestere sykdom før oppdagelse gjennom nyfødtscreeningen, dvs. personer med sykdom til stede i de aller første dagene av livet. Likevel vil identifikasjon av tidlig debuterende individer i et tidlig symptomatisk stadium endre forløpet av klinisk behandling og prognose på grunn av tidligere implementering av effektiv behandling.

Behandling av ureasyklusforstyrrelser

Med tidlig identifisering kan behandling med proteinrestriksjon, kaloriforsterkning og nitrogen scavenger-terapi startes, før en nyfødt med subtile initiale symptomer utvikler encefalopatisk krise. Det er godt dokumentert at tidlig behandlingsoppstart er forbundet med bedre resultater, og at mangel på behandling eller dårlig etterlevelse er assosiert med betydelig verre utfall i nevrouvikling. Nyere langsiktige utfallsstudier viser signifikant forbedring sammenlignet med studier publisert før år 2000, og antas å skyldes tidligere diagnose og bedre behandlingsmuligheter.

Økt bevissthet om behandlingsheterogenitet blant ulike internasjonale sentre førte til publisering av den første retningslinjen som evaluerer diagnostikk og behandling av UCDe i 2012. Denne retningslinjen ble revidert i 2019, og er nå bredt etterlevd internasjonalt, inkludert i nyfødtscreeningens egne kliniske praksis. Behandlingen varierer noe mellom de forskjellige UCDe avhengig av plasseringen av enzyblokken, men de grunnleggende elementene i behandling er like.

Personer identifisert gjennom nyfødtscreeningen rapporteres til det lokale sykehuset/familien av nyfødtscreeningen. Avhengig av alvorlighetsgrad og hastegrad av den aktuelle ureasyklus-forstyrrelsen til barnet, vil barnet enten bli akuttinnlagt på Oslo universitetssykehus HF (som er det eneste sykehuset med erfaring med hemofiltrering til små spedbarn) eller henvist til en annen barneavdeling i Norge dersom den nyfødte er asymptomatisk. De fleste tilfeller (> 90 %) av de metabolske pasientene nyfødtscreeningen identifiserer får oppfølging ved Oslo universitetssykehus HF i samarbeid med lokale pediatrike avdelinger.

Fordeler med identifikasjon og tidlig behandling

Den viktigste enkeltintervensjonen er å identifisere disse pasientene så snart som mulig og behandle hyperammonemi aggressivt med dekstroseholdige intravenøse væsker, protein-restriksjon og nitrogenfjernere. Og når det er raskt økende ammoniakknivåer og-/eller ammoniakk nivåer som når >300 $\mu\text{mol/L}$, starte nyreerstatningsterapi. De nåværende retningslinjene er basert på robust evidens og anbefaler å starte hemofiltrering på enda lavere nivåer. Dette understreker viktigheten av tidlig identifisering og implementering av intensiv behandling. Tidlig levertransplantasjon ved neonatale UCD-er har også vist seg å være et lovende behandlingsalternativ for å forhindre akkumulerende hjerneskade.

For pasientgruppen som sent identifiseres er dødelighet, og enda viktigere sykkelighet, ikke bare relatert til uventet hyperammonemisk krise forårsaket av betydelig katabolsk stress, men også mer snikende symptomer i form av nevroutviklingsforsinkelse, som kan utvikle seg uavhengig av enhver metabolsk krise. Det er godt dokumentert at langvarige følgetilstander (primært neurologiske) kan lindres ved tidlig implementering av langsiktig intervensjon. Genterapi fase-II -studier pågår for sent debuterende OTC og kan bli det foretrukne behandlingalternativet i fremtiden.

Nyfødtscreening for ureasyklusdefekter kan redusere dødelighet og sykkelighet i gruppen med sent debut, så vel som i den tidlig debuterende gruppen som utvikler hyperammonemisk krise utover den 4.-5. dagen av livet. Graden av hyperammonemi ved diagnose og dens varighet er avgjørende for både dødelighet og sykkelighet. Overlevelsesraten er <50 % med ammoniakk-topp >1000 µmol/L og/eller klinisk varighet av encefalopati >24 timer.

UCD-pasienter som forblir udiagnostisert presymptomatisk er utsatt for både høye grader av dødelighet og sykkelighet. For de fleste pasienter fører den innledende hyperammonemiske krisen til irreversible neurologiske følgetilstander med massive langsiktige kostnader for individet, samfunnet og helsevesenet. Disse kostnadene oppveier langt kostnadene ved presymptomatisk diagnose og behandling.

Resultatmål for tjenesten:

For UCD: Å avdekke alle nyfødte med distale ureasyklus-lidelser slik at behandling kan startes tidlig.

VURDERING AV KRAV IHT FORSKRIFT	Kommentar:
<p>Helsemessig tilleggsgevinst: Er det sannsynliggjort at en sentralisering av behandlingen til ett eller to behandlingsteder vil gi en helsemessig tilleggsgevinst i form av økt kvalitet og bedre prognose for pasienten (øving gjør mester)?</p>	<p>Ja. Screening for distale ureasyklus-lidelser (UCD) skal ivaretas av Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.</p>
<p>Behov for sentralisering av behandlingstjeneste: Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?</p>	<p>Søknaden er forankret i referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.</p> <p>Søknaden om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte til å omfatte UCD har vært behandlet i</p>

	<p>Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene i alle regioner støtter søknaden.</p>
<p>Innføring av ny metode: Vil etablering av ny nasjonale behandlingstjeneste innebære innføring/at en tar i bruk ny metode for behandling, og har denne metoden vært til metodevurdering?</p>	Ikke aktuelt.
<p>Alternativ behandlingsmetode: Er det etablert andre behandlingsformer/behandlingsmetoder for behandling av samme lidelse?</p>	Nei.
<p>Resultatmål: Er det beskrevet hvordan resultatmål for tjenesten kan måles?</p>	Kombinert tradisjonell massespektrometri med neste generasjons sekvensering vil med høy grad av sikkerhet identifisere alle barn født med UCD.
<p>Konsekvens av sentralisering: Er det negative sider ved å sentralisere behandlingen til et sted? Har sentralisering av denne behandlingen konsekvenser for fagmiljø og pasientgrupper med beslektede behov ved de sykehus som ikke skal utøve behandlingen?</p>	Screening av nyfødte er allerede sentralisert.
<p>Henvissningskriterier: Er det utarbeidet og beskrevet henvissningskriterier for tjenesten?</p>	Ikke aktuelt.
<p>Formidling av kunnskap: Har søker utarbeidet en plan for kompetansespredning om henvissningsrutiner og forløp?</p>	Ja.
<p>Bedre nasjonal kostnadseffektivitet: Foreligger det dokumentasjon/beregninger som viser at en sentralisering av tjenesten er mer kostnadseffektivt totalt sett?</p>	Ikke aktuelt.

<p>Volum: Hva er insidensen av aktuelle lidelse det søkes behandlingstjeneste for?</p>	<p>ASS: Estimert forekomst fra 1:57 000 til 1:250 000.</p> <p>ASL: Estimert forekomst mellom 1:70.000 til 1:218.000.</p> <p>ARG1: Estimert forekomst varierer fra 0,5-5 per million fødsler.</p>
<p>Forskning og forskernettverk: Driver de som søker tjenesten forskning, og har søker etablert eller deltar forskningsnettverk på området nasjonalt eller internasjonalt?</p>	<p>Ja.</p>
<p>Egenkompetanse: Har søker beskrevet tjenestens kompetanse for å drifte tjenesten?</p>	<p>Ja.</p>
<p>Antall behandlere: Er det dokumentert at minst tre fagpersoner kan ivareta behandlingstilbudet?</p>	<p>Ja.</p>
<p>Infrastruktur: Er det godtgjort av aktuelle helseforetak at søker har tilgang til nødvendig infrastruktur for å drifte tjenesten?</p>	<p>Ja.</p>
<p>Forankring: Er søknaden diskutert og forankret i fagmiljø og med brukerorganisasjoner nasjonalt?</p>	<p>Det er ikke egen pasientorganisasjon spesifikt for denne sykdommen.</p>
<p>Behov for sentralisering av behandlingstjeneste: Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?</p>	<p>Ikke aktuelt.</p>
<p>Alternativ lokalisering: Er det som ledd i søknadsprosessen vurdert alternativ lokalisering/lokalisering eller finnes det fagmiljø i andre RHF som også kan ivareta denne tjenesten i andre RHF?</p>	<p>Ikke aktuelt.</p>
<p>Avklart ansvarsforhold:</p>	<p>Ikke aktuelt.</p>

<p>Har søker avklart tjenestens ansvarsforhold og innhold ift andre nasjonale tjenester (både kompetanse og behandling) som allerede er etablert?</p>	
<p>Behov for prinsipiell avklaring: Inneholder søknaden spørsmål av prinsipiell karakter?</p>	<p>Nei.</p>
<p>Vurdering og anbefaling:</p> <p>Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte screening for distale ureasyklus-lidelser (UCD).</p> <p>Ureasyklusforstyrrelser (UCD) og distale ureasyklusforstyrrelser som denne søknaden gjelder, er en gruppe metabolske sykdommer som forårsaker svekket utskillelse av overflødig nitrogen produsert ved nedbrytning av protein og andre nitrogenholdige molekyler. Alle UCDe resulterer i en defekt omdannelse av ammoniakk til urea i leveren, som igjen fører til episoder med akutt eller kronisk ammoniakk-forgiftning.</p> <p>Søknaden omfatter de distale defektene ASS, ASL og ARG1. ASS har en estimert forekomst fra 1:57 000 til 1:250 000. ASL har en estimert forekomst mellom 1:70.000 til 1:218.000. ARG1 har en estimert forekomst som varierer fra 0,5 til 5 per million fødsler.</p> <p>Omtrent 30-50 % av pasientene utvikler symptomer de første dagene eller uken av livet. Den fysiologiske katabolismen til nyfødte, kombinert med innføring av proteiner gjennom morsmelk eller mating med morsmelkerstatning, utløser sannsynligvis tidlig innsettende metabolske dekompeniseringer. Individuer med mer intakt gjenværende enzymfunksjon oppdages ofte senere i barndommen, og i sjeldne tilfeller selv i sen voksen alder.</p> <p>Analyse for alle ureasyklusforstyrrelser (UCD) vil initialt bli utført ved bruk av massespektrometri. Andre-nivå -analyser - bekreftende genetisk testing av prøver med unormale verdier, vil bli utført med neste generasjons sekvensering ved å bruke et målrettet nyfødtscreening-genpanel på DNA ekstrahert fra det samme nyfødte filterkortet. Kombinert tradisjonell massespektrometri med neste generasjons sekvensering kan både redusere risikoen for falske positive, og senker grensen for å unngå falske negative.</p> <p>Sannsynligheten for å ikke identifisere nyfødte med faktisk sykdom, eller feilaktig å identifisere friske nyfødte til å ha en potensiell sykdom, vil reduseres til et absolutt minimum sammenlignet med tradisjonelle nyfødtscreening-teknikker.</p> <p>Den viktigste enkeltintervensjonen er å identifisere pasientene så snart som mulig og behandle hyperammonemi aggressivt med dektroseholdige intravenøse væsker, protein-restriksjon og nitrogenfjernere. Tidlig levertransplantasjon ved neonatale UCD-er har også vist seg å være et lovende behandlingsalternativ for å forhindre akkumulerende hjerneskade.</p>	

Oppsummert vurdering iht. kriterier:

- Søknaden om utvidelse av tjenesten er behandlet i interregionalt fagdirektørmøte og søknaden støttes av alle fagdirektørene.
- Screening for distale ureasyklusdefekter versus ikke screening vil bidra til økt kvalitet og likeverdig tilgjengelighet til utredning og behandling. Kostnadseffektivitet er vanskelig å vurdere og det er ikke vedlagt informasjon om at slike vurderinger er gjort. Screening med tidlig intervensjon hindrer død og alvorlig hjerneskade. Forebyggende behandling av sykdommen må anses som "billig" ift. død og det ressursbehovet som sykdommen ubehandlet kan innebære. Vurderingen blir derfor om kostnaden med gjennomføringen av selve screeningen endrer dette bildet. Det er opplyst at disse testene delvis utføres i dag som ledd i dagens screening. Tilførsel av en ekstra biokjemisk markør medfører derfor ikke vesentlig økt ressursforbruk for selve testingen. Samlet vurdering er derfor at kostnadseffektiviteten ift. screening for distale ureasyklusdefekter bør være god, selv om dette er sjeldne tilstander.
- Behandlingen av sykdommene er kjent og er enkel å gjennomføre i tidlig oppdaget stadium. Det er ikke behov for metodevurdering eller vurdering i Beslutningsforum av behandlingen for distale ureasyklusdefekter.
- Søknaden omtaler ikke om faglig referansegruppe har behandlet utvidelse av nyfødtscreeningen til å omfatte distale ureasyklusdefekter. I årsrapporten for 2022 fra faglig referansegruppe er det omtalt at referansegruppen er inkludert i vurderingen av distale ureasyklusdefekter.
- Søknaden omtaler ikke ICD-10 -koder eller Orpha-koder.
Distale ureasyklusdefekter er forstyrrelser i ureasyklusen - ICD-10: E72.2. Søknaden omfatter de distale defektene ASS, ASL og ARG1:

Arginiosuccinate syntetase mangel (ASS):

- ORPHA:247525 - Citrullinemia type I (hovedgruppe)
- ORPHA:247546 - Acute neonatal citrullinemia type I (undergruppe)
- ORPHA:247573 - Late-onset citrullinemia type I (undergruppe)

Argininosuccinate lyase mangel(ASL):

- ORPHA:23 - Argininosuccinic aciduria (hovedgruppe)

Arginase 1 mangel (ARG1):

- ORPHA:90 - Argininemia (hovedgruppe)

- De distale ureasyklusdefektene det screenes for kan alle symptomatisk behandles.
- Søknaden omtaler hvilken teknologi og hvilke metoder som skal brukes i screeningen
- Søknaden omtaler ikke utfordringer med tolkningen og bruk av resultater med screeningmetoden for disse lidelsene spesielt, men mener teknologiene som brukes vil redusere til et minimum antall falske positive og senke cut-off for å unngå falske negative. Det vises her til det nære samarbeidet med Sverige, som har screenet for lidelsene i mer enn 10 år, om terskelverdier.
Omtalen vurderes å være kort, men ut fra de tre nivåene på testing av positive prøver synes de tilgjengelige tiltakene for å redusere feil å være iverksatt.
- Vurderingen er at fordelene er vesentlig større enn negative konsekvenser av å screene for distale ureasyklusdefekter
- Presymptomatisk testing for remetyleringsdefekter i nyfødtscreeningen oppfyller krav i bioteknologiloven § 5-7.

Vurdering iht. screeningkriteriene

Det er etablert 16 grunnleggende kriterier som et nytt nasjonalt screeningprogram skal vurderes etter. Kriteriene er dels grunnleggende for vurdering av screening og dels mer prosessuelle og organisatoriske krav til et nasjonalt program.

Det legges her til grunn at foreliggende søknad gjelder utvidelse av et allerede etablert screening-program. Vurderingen her har derfor kun til hensikt å kontrollere at kriteriene er vurdert.

Kriteriene under tilstand er beskrevet og anses oppfylt.

Kriteriene under test er beskrevet og anses oppfylt.

Kriteriene under behandling er beskrevet og anses oppfylt.

Kriteriene under screeningprogrammet er beskrevet og vurdert og anses oppfylt.

Konklusjon:

Utvidelsen av Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer til også å omfatte screening for distale ureasyklus-lidelser (UCD) kan godkjennes.

Vurdering av søknad om nasjonal og flerregional behandlingstjeneste 2023

NAVN PÅ TJENESTEN:	Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer
Lokalisering:	Helse Sør-Øst RHF
Søkers beskrivelse av tjenestens innhold (inkl. diagnosekoder og prosedyrekoder), formål og avgrensning): <p>Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte screening for hemoglobinopati sigdcellesykdommer (SCD).</p> <p>Tradisjonelt har nyfødtscreening (NBS) for hemoglobinopati blitt utført ved bruk av hemoglobin-elektroforese, isoelektrisk fokusering og høyttelsesvæske-kromatografi. Når det bare screenes for SCD og ikke de andre hemoglobinopatiene, er en DNA-basert metode ansett som teknisk enklere og mer målrettet.</p> <p>Første nivå i testingen for å oppdage SCD i NBS vil være et enkelt nukleotid polymorfisme genotyping qPCR-analyse som tester HbS-varianten i β-globin-kjedegenet HBB. Genomisk DNA fra alle NBS-prøver ekstraheres for påvisning av andre NBS-forhold, og dette materialet er også egnet for SCD-genotypings-analysen. Alle prøver homozygote for HbS-varianten vil bli ansett som screeningpositiv, og HbSS-statusen vil bli bekreftet av Sanger-sekvensering. Alle heterozygote bærere av HbS-varianten vil bli sekvensert av Sanger-sekvensering eller neste generasjons sekvensering (NGS) av de eksoniske regionene til HBB-genet for å identifisere andre potensielle SCD-fremkallende varianter. En kombinasjon av HbS og en annen sannsynlig patogen variant vil bli vurdert som screeningspositiv. Patogene varianter vil inkludere HbC, HbE, HbD Punjab/Los Angeles og HbO-Arab, men også andre genetiske varianter i HBB-genet kjent eller sterkt mistenkt å forårsake SCD og alvorlig sigdcelleanemi som Hbβ^0 og noen av Hbβ^+-varianter. Transportører vil ikke bli rapportert.</p> <p>Bekreftelse av HbS og andre Hb-variantpeptider kan utføres av kommersielt tilgjengelige LC-MS/MS-sett, og kan potensielt kjøres som 3. nivå hvis nødvendig for tolkningen av genvarianten. Disse settene/metodene bruker tørkede blodflekker som biologisk matrise og er basert på enzymatisk oppløsning etterfulgt av en LC-MS/MS-analyse med multipel reaksjonsovervåking (MRM). De publiserte metoder bruker de samme instrumentene som allerede er i bruk for nyfødtscreening, og er mulig å implementere i dagens norske screeningprogram.</p> <p>NBS-testen for SCD krever ikke mer eller annen type blodprøvetaking, analysen utføres på samme tørkede blodflekk-filterkort som de andre screeningstilstandene. Dermed bør testen ikke medføre noen ekstra ulemper for screeningpopulasjonen.</p> <p>Universelle vs. målrettede NBS-programmer</p> <p>I Europa har flere land inkludert SCD i sine nasjonale eller regionale NBS-programmer, enten som universell</p>	

eller målrettet NBS.

NBS foreslår å bruke qPCR som første lags metode. Andre NBS-teststrategier for SCD kan gi informasjon om andre mulige Hb-sykdommer eller varianter (thalassemie, hemoglobinopatibærer-status). Tilnærmingen til hvordan man skal forholde seg til transportørstatus eller antatt ufarlige Hb-varianter kan variere mellom land, og vil bli påvirket av hvert lands lovgivning. I Norge vil heterozygot bærerstatus hos antagelig friske barn ikke rapporteres fra NBS-laboratoriet. Samme praksis vil gjelde for hemoglobinopati-bærerstatus oppdaget av NBS.

Andre hemoglobinopatier kan oppdages ved nyfødtscreenings-metoder. Tidlig diagnose av andre hemoglobinopatier enn SCD kan være ønskelig, men vil ikke nødvendigvis bidra til redusert dødelighet og langtidssykkelighet på samme måte som for SCD, selv ved alvorlig α - og β -thalassemie. Fra og med 2022 vil de pедиатriske hematologene ansvarlige for denne søknaden ennå ikke anbefale screening for andre Hb-lidelser enn SCD.

Søknaden omtaler ikke ICD-10 -koder eller Orpha-koder.

Begrunnelsen for søknad:

Hemoglobinopatiene er en gruppe av arvelige lidelser der det er unormal produksjon av eller struktur på hemoglobin. Innenfor hemoglobinopatiene er sigdcellesykdommer (SCD) et paraplybegrep som omhandler en undergruppe av lidelser forårsaket av unormalt hemoglobin, og som skader og deformerer røde blodlegemer. Historien til SCD er velkjent, og SCD er et alvorlige helseproblemer for berørte individer.

Røde blodlegemer, erytrocyttene, er transportørene av oksygen i blodet. Hemoglobin, som er oksygenbærer, er sammensatt av to α -globin og to ikke- α -globin kjeder kompleksbundet med haeme. Normalt voksent hemoglobin (HbA) er betegnet $\alpha_2\beta_2$.

Alfa-thalassemi er forårsaket av sekvensvarianter i α -globingenene, HBA1 og HBA2, mens β -thalassemier er forårsaket av sekvensvarianter i β -globingenet, HBB.

Genetikken bak sigdcellesykdom

Hemoglobin S (HbS) er forårsaket av en enkelt nukleotidendring i β -globin-kjedegen HBB. Missense-varianten forårsaker en strukturelt endret β -globinkjede betegnet β^S . Når varianten oppstår i homozygot tilstand (HbSS) vil det unormale hemoglobinet erstatte det normale hemoglobinet for voksne (HbA) fullstendig. Homozygoter som har arvet HbS-alleler fra begge foreldre lider av sigdcelleanemi, som er en livslang sykdom som fører til kronisk hemolytisk anemi og alvorlige akutte og kroniske organkomplikasjoner. Uten behandling vil de fleste barn født med sykdommen vil dø tidlig, med størst risiko i aldersgruppen 6 måneder til 3. leveår.

Kombinerte heterozygoter med HbS-allelen og en HBB-null-allel (betegnet β^0 eller beta-zerothalassemia variant) lider også av alvorlig sigdcelleanemi. Kombinert heterozygoter med HbS allele og andre HBB missense varianter kalt HbC, kalt D-Punjab/Los Angeles, kalt O-Arab og kalt HbE kan også være påvirket. Kombinert heterozygotitet kan forårsake sigdcellesykdom av ulik alvorlighetsgrad, alt fra lett til alvorlig eller livstruende. Den mest alvorlige er kombinasjon av HbS med en Hb β^0 -mutasjon, noe som resulterer i et klinisk bilde som ikke kan skilles fra homozygot HbSS. De klinisk viktigste Hb-lidelsene er homozygot

sigdcelleanemi (HbSS) og de sammensatte heterozygote forholdene HbSC og HbS β^0 , som globalt står for mer enn 90 % av alle tilfeller av SCD.

Det er ikke fullstendige tall på hvor mange pasienter med sigdcellesykdom det diagnostiseres hvert år i Norge. Noen av de nye pasientene er innvandrere som nylig har ankommet fra deler av Afrika, Midtøsten eller Asia. Antallet pediatrike pasienter med sigdcellesykdom sett ved poliklinikk i Oslo universitetssykehus HF i 2020 var 30 barn. Disse pasientene er født mellom 2003 og 2019 og mange av disse er født i Norge og diagnostisert på grunn av symptomer, mens noen ble født og diagnostisert i deres opprinnelsesland. Ifølge et uformelt søk i søkerens kliniske database er det ca. 2 pasienter diagnostisert hvert år i Sør-Øst-Norge.

Kliniske tegn og symptomer på sigdcellesykdom

Barn med sigdcellesykdom er karakteristisk friske ved fødselen. Dette er på grunn av prenatal sammensetning av hemoglobinmolekylet. I fosterlivet er ikke- α -globinkjedene i hemoglobin-molekylet hovedsakelig γ -kjeder, noe som antyder at føtalt hemoglobin (HbF) har molekylet sammensetning $\alpha_2\gamma_2$. γ -globinkjedene påvirkes ikke av sykdomsmutasjonen, derav er de berørte barn asymptomatiske ved fødselen, selv når de er homozygote for HbS-mutasjonen.

I løpet av de siste ukene av svangerskapet begynner produksjonen av HbF sakte å avta samtidig med en langsom økning i produksjonen av HbA. Ved fødsel er fordelingen ca. 80 % HbF/20 % HbA. Hos homozygote sigdcellebarn er HbA fullstendig erstattet av HbS, og den tilsvarende fordeling er 80 % HbF/20 % HbS. Denne HbS-fraksjonen er det ikke tilstrekkelig til å forårsake sykdomssymptomer, men nok til å bli oppdaget i laboratoriet, noe som gjør sykdommen egnet for neonatal screening. Etter fødselen avtar HbF-produksjonen, og HbA eller HbS hos friske versus affiserte spedbarn, øker tilsvarende. Dette skiftet i hemoglobinproduksjonen er genetisk programmert. Tidspunktet for sykdomssymptomer avhenger av hastigheten på overgangen fra HbF til HbS, som viser individuelle variasjoner.

Komplikasjoner barn

Alvorlige bakterielle infeksjoner. Det kliniske tegnet hos et spedbarn med SCD kan være alvorlig bakteriell infeksjon forårsaket av pneumokokker eller andre innkapslede bakterier, på grunn av redusert miltfunksjon. Alvorlige infeksjoner forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* (septikemi, lungebetennelse og meningitt) var de viktigste dødsårsakene hos barn med sigdcellesykdom, spesielt barn under 3 år. Kliniske studier med profylaktisk oralt penicillin har dokumenterte en betydelig forbedret overlevelse. Siden den gang har penicillinprofylakse som starter så tidlig som mulig, helst innen de første 3 levemånedene, blitt standardbehandling, sammen med pneumokokk-vaksinasjon.

Miltsekvestrering. En annen alvorlig komplikasjon som oppstår tidlig hos barn med SCD er miltsekvestrering. Miltsekvestrering er observert hos spedbarn helt ned til 5 uker, men forekommer hyppigst mellom 3 måneder og 5 år. I denne tilstanden samles en stor mengde blod raskt inne i milten, sannsynligvis på grunn av endringer i miltårene forårsaket av de deformerte, klebrige røde blodlegemene. Miltsekvestrering vil føre til alvorlig hypovolemi innen noen få timer, og barnet kan dø av hypovolemisk sjokk uten rask behandling på sykehus.

Slag. En tredje alvorlig komplikasjon som oppstår hos små barn med SCD er trombotisk hjerneslag. Forekomsten av iskemisk hjerneslag er høyest i aldersgruppen 1-9 år og høyere ved sigdcelleanemi

(homozygot HbSS og HbS β^0) enn i de andre genetiske variantene. I sigdcelleanemi er det estimert at risikoen er 200 ganger økt sammenlignet med friske barn. Det har vært dokumentert at risikoen for iskemisk hjerneslag kan reduseres betydelig ved tidlig identifisering av barna som er mest utsatt, ved regelmessig screening med transkranieell Doppler (TCD) undersøkelser fra fylte 2 år, etterfulgt av regelmessige transfusjoner for å redusere fraksjonen HbS, optimalt til mindre enn 30 %. Vanlige TCD-undersøkelser er nå implementert som standard omsorg i vestlige land, inkludert Norge.

Komplikasjoner voksen

Forventet levealder for pasienter med SCD har økt i løpet av de siste tiårene, men selv med beste tilgjengelige behandling i dag er forventet levealder for pasienter med SCD estimert redusert med ca. 30 år. En tidligere dødelig barnesykdom har nå blitt omgjort til en kronisk sykdom i voksen alder.

Patofysiologiske mekanismer

HbS er preget av en tilbøyelighet til å polymerisere når den deoksygenerer, det vil si når oksygen er levert til vevet. Polymerisering resulterer i dannelsen av lange, stive tråder av hemoglobinpolymerer i de røde blodcellene, og dermed forårsaker stivhet og deformasjon av celler. Ved reoksygenering kan polymeriseringen og deformasjonen være reversibel, men i eldre røde blodlegemer dette blir irreversibelt. De deformerte røde blodlegemene blir deretter fjernet av milten ved kronisk hemolytisk anemi. Fra en tidlig alder vil miltfunksjonen være gradvis ødelagt av de deformerte røde blodlegemene som forårsaker sirkulasjonsforstyrrelser. Redusert miltfunksjon ("autosplenktomi") resulterer i økt mottakelighet for alvorlige bakterielle infeksjoner, som kan bli synlig allerede i det første leveåret.

De deformerte røde blodlegemene har også økt klebrighet til endotelcellene i blodårene, og som resulterer i dannelse av trombotiske blodpropper som har en tendens til å tette små blodårer. Dette fører til oksygenmangel i vevet, smerte og påfølgende organskade.

Andre behandlinger

Blodtransfusjon tilfører pasienten normale (sykdomsfrie) røde blodlegemer (erytrocytter) og er lindrende og komplikasjonsforebyggende behandling. Legemidlet hydroxyurea øker andelen HbF, og kan dermed redusere noe av følgesykdommene til SCD. Stamcelletransplantasjon erstatter pasientens syke blodproduserende celler med friske og kan være kurativ behandling, men dette er en risikofylt behandling.

I Storbritannia og USA er de cellebaserte genterapiene Casgevy og Lyfgenia godkjent for behandling av sigdcellesykdom (SCD) hos pasienter 12 år og eldre. Disse behandlingene vil trolig også bli tilgjengelige i Norge.

Resultatmål for tjenesten:

For sigdcelle-sykdom: Å avdekke alle nyfødte med sigdcelle-sykdom slik at behandling kan startes tidlig.

VURDERING AV KRAV IHT FORSKRIFT

Kommentar:

<p>Helsemessig tilleggsgevinst: Er det sannsynliggjort at en sentralisering av behandlingen til ett eller to behandlingsteder vil gi en helsemessig tilleggsgevinst i form av økt kvalitet og bedre prognose for pasienten (øving gjør mester)?</p>	<p>Ja. Screening for sigdcelle-sykdom skal ivaretas av Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.</p>
<p>Behov for sentralisering av behandlingstjeneste: Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?</p>	<p>Søknaden er forankret i referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.</p> <p>Søknaden om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte til å omfatte sigdcelle-sykdom har vært behandlet i Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene i alle regioner støtter søknaden.</p>
<p>Innføring av ny metode: Vil etablering av ny nasjonale behandlingstjeneste innebære innføring/at en tar i bruk ny metode for behandling, og har denne metoden vært til metodevurdering?</p>	<p>Utvidelse av nyfødtscreeningen til å omfatte sigdcelle-sykdom innebærer ikke innføring av nye metoder.</p>
<p>Alternativ behandlingsmetode: Er det etablert andre behandlingsformer/behandlingsmetoder for behandling av samme lidelse?</p>	<p>Nei.</p>
<p>Resultatmål: Er det beskrevet hvordan resultatmål for tjenesten kan måles?</p>	<p>En studie med bruk av DNA-analyse viste sensitivitet og spesifisitet på 100%.</p>
<p>Konsekvens av sentralisering: Er det negative sider ved å sentralisere behandlingen til et sted?</p>	<p>Screening av nyfødte er allerede sentralisert.</p>

Har sentralisering av denne behandlingen konsekvenser for fagmiljø og pasientgrupper med beslektede behov ved de sykehus som ikke skal utøve behandlingen?	
Henvisningskriterier: Er det utarbeidet og beskrevet henvisningskriterier for tjenesten?	Ikke aktuelt.
Formidling av kunnskap: Har søker utarbeidet en plan for kompetansespredning om henvisningsrutiner og forløp?	Ja.
Bedre nasjonal kostnadseffektivitet: Foreligger det dokumentasjon/beregninger som viser at en sentralisering av tjenesten er mer kostnadseffektivt totalt sett?	Ikke aktuelt.
Volum: Hva er insidensen av aktuelle lidelse det søkes behandlingstjeneste for?	Det er ukjent hvor mange som diagnostiseres hvert år. Prevalensen ved OUS HF i 2020 var 30 pasienter. Omtrent to nye diagnostiseres i Helse Sør-Øst RHF årlig.
Forskning og forskernettverk: Driver de som søker tjenesten forskning, og har søker etablert eller deltar forskningsnettverk på området nasjonalt eller internasjonalt?	Ja.
Egenkompetanse: Har søker beskrevet tjenestens kompetanse for å drifte tjenesten?	Ja.
Antall behandlere: Er det dokumentert at minst tre fagpersoner kan ivareta behandlingstilbudet?	Ja.
Infrastruktur: Er det godtgjort av aktuelle helseforetak at søker har tilgang til nødvendig infrastruktur for å drifte tjenesten?	Ja.
Forankring:	Det er en pasientorganisasjon for disse pasientene spesielt: Norsk sigdcelleanemi-forening.

<p>Er søknaden diskutert og forankret i fagmiljø og med brukerorganisasjoner nasjonalt?</p>	<p>Det er ikke vedlagt søknaden skriv eller annen info fra disse.</p>
<p>Behov for sentralisering av behandlingstjeneste:</p> <p>Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?</p>	<p>Ikke aktuelt.</p>
<p>Alternativ lokalisering:</p> <p>Er det som ledd i søknadsprosessen vurdert alternativ lokalisering/lokalisering eller finnes det fagmiljø i andre RHF som også kan ivareta denne tjenesten i andre RHF?</p>	<p>Ikke aktuelt.</p>
<p>Avklart ansvarsforhold:</p> <p>Har søker avklart tjenestens ansvarsforhold og innhold ift andre nasjonale tjenester (både kompetanse og behandling) som allerede er etablert?</p>	<p>Ikke aktuelt.</p>
<p>Behov for prinsipiell avklaring:</p> <p>Inneholder søknaden spørsmål av prinsipiell karakter?</p>	<p>Nei.</p>
<p>Vurdering og anbefaling:</p> <p>Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte hemoglobinopatiene sigdcellesykdommer.</p> <p>Hemoglobinopatiene er en gruppe av arvelige lidelser der det er unormal produksjon av eller struktur på hemoglobin. Innenfor hemoglobinopatiene er sigdcellesykdommer (SCD) et paraplybegrep som omhandler en undergruppe av lidelser forårsaket av unormalt hemoglobin, og som skader og deformerer røde blodlegemer.</p> <p>Det er ukjent hvor mange som diagnostiseres hvert år i Norge. Prevalensen ved OUS HF i 2020 var 30 pasienter. Omtrent to nye diagnostiseres i Helse Sør-Øst RHF årlig.</p> <p>Barn med sigdcellesykdom er karakteristisk friske ved fødselen. I løpet av de siste ukene av svangerskapet begynner imidlertid produksjonen av HbF sakte å avta, samtidig med en langsom økning i produksjonen av HbA. Etter fødselen avtar HbF-produksjonen, og HbA eller HbS hos friske versus affiserte spedbarn, øker tilsvarende. Dette skiftet i hemoglobinproduksjonen er genetisk programmert. Tidspunktet for sykdomssymptomer avhenger av hastigheten på overgangen fra HbF til HbS.</p>	

Når det bare screenes for SCD og ikke de andre hemoglobinopatiene, er en DNA-basert metode ansett som teknisk enklere og mer målrettet. NBS-testen for SCD krever ikke mer eller annen type blodprøvetaking, analysen utføres på samme tørkede blodflekk-filterkort som de andre screenings-tilstandene.

Forventet levealder for pasienter med SCD har økt i løpet av de siste tiårene, men selv med beste tilgjengelige behandling i dag er forventet levealder for pasienter med SCD estimert redusert med ca. 30 år. En tidligere dødelig barnesykdom har blitt omgjort til en kronisk sykdom i voksen alder.

Det kliniske tegnet hos et spedbarn med SCD kan være alvorlig bakteriell infeksjon forårsaket av pneumokokker eller andre innkapslede bakterier, på grunn av redusert milt-funksjon. En annen alvorlig komplikasjon som oppstår tidlig hos barn med SCD er miltsekestrening. Miltsekestrening vil føre til alvorlig hypovolemi innen noen få timer, og barnet kan dø av hypovolemisk sjokk uten rask behandling på sykehus. En tredje alvorlig komplikasjon som oppstår hos små barn med SCD er trombotisk hjerneslag. Forekomsten av iskemisk hjerneslag er høyest i aldersgruppen 1-9 år og høyere ved sigdcelleanemi. I sigdcelleanemi er det estimert at risikoen er 200 ganger økt for trombotisk hjerneslag sammenlignet med friske barn. De deformerte røde blodlegemene har også økt klebrighet til endotelcellene i blodårene, og som resulterer i dannelse av trombotiske blodpropper som har en tendens til å tette små blodårer. Dette fører til oksygenmangel i vevet, smerte og påfølgende organskade.

Kliniske studier med profylaktisk oralt penicillin har dokumenterte en betydelig forbedret overlevelse. Penicillinprofylakse starter derfor nå så tidlig som mulig, helst innen de første 3 levemånedene, og er blitt standardbehandling sammen med pneumokokk-vaksinasjon. Risikoen for iskemisk hjerneslag kan reduseres betydelig ved tidlig identifisering av barna som er mest utsatt, ved regelmessig screening med transkranie Doppler (TCD) undersøkelser fra fylte 2 år, etterfulgt av regelmessige transfusjoner for å redusere fraksjonen HbS. Vanlige TCD-undersøkelser er nå implementert som standard omsorg i Norge.

Det er i 2023 utenfor Norge godkjent to genterapier (Lyfgenia og Casgevy) til behandling av sigdcelleanemi.

Oppsummert vurdering iht. kriterier

- Søknaden om utvidelse av tjenesten er behandlet i interregionalt fagdirektørmøte og søknaden støttes av alle fagdirektørene.
- Screening for hemoglobinopati sigdcellesykdommer versus ingen screening vil bidra til økt kvalitet og likeverdig tilgjengelighet til utredning og behandling. Det er ikke vedlagt informasjon om at vurderinger av kostnadseffektivitet er gjort. Behandlingen av sykdommen (symptomatisk) må anses som "billig" ift. de konsekvenser av sykdommen ubehandlet vil innebære. Vurderingen blir derfor om kostnaden med gjennomføringen av selve screeningen endrer dette bildet. Det er opplyst at disse testene vil bruke samme prøvemedium som den øvrige screeningen. Genomisk DNA fra alle NBS-prøver ekstraheres for påvisning av andre NBS-forhold, og dette materialet er også egnet for SCD-genotypings-analysen. Undersøkelsen for hemoglobinopati sigdcellesykdommer antas derfor ikke å medføre større ekstra kostnader. Samlet vurdering er derfor at kostnadseffektiviteten ift. screening for hemoglobinopati sigdcellesykdommer bør være god, selv om dette er sjeldne tilstander.

- Behandlingen av sykdommene er kjent og er enkel å gjennomføre. Det er ikke behov for metodevurdering eller vurdering i Beslutningsforum av behandlingen for hemoglobinopatiens sigdcellesykdommer.
- Søknaden omtaler ikke om faglig referansegruppe har behandlet utvidelse av nyfødtscreeningen til å omfatte hemoglobinopatiens sigdcellesykdommer. I årsrapporten for 2022 fra faglig referansegruppe er det omtalt at referansegruppen er inkludert i vurderingen av hemoglobinopatiens sigdcellesykdommer.
- Søknaden omtaler ikke ICD-10 -koder eller Orpha-koder. Hemoglobinopatiens sigdcellesykdommer er lidelser som omfatter sigdcellesykdommer – ICD-10: D57.

Ekskl: andre hemoglobinopatier (D58.-)

D57.0 Sigdcelleanemi med krise

Hb-SS-sykdom med krise

D57.1 Sigdcelleanemi uten krise

Sigdcelle-:

- anemi INA

- forstyrrelse INA

- sykdom INA

D57.2 Dobbel heterozygot sigdcellesykdom

Hb-SC-sykdom

Hb-SD-sykdom

Hb-SE-sykdom

Sigdcelle-talassemi

D57.3 Sigdcelleanlegg

Hemoglobin S-anlegg

Heterozygot hemoglobin S [HbAS]

D57.8 Andre spesifiserte sigdcellesykdommer

Dette omfatter bl.a. følgende Orpha-koder for sigdcellesykdom:

- ORPHA: 232 - Sickle cell anemia – hovedgruppe

- ORPHA:251355 - Sickle cell disease associated with another hemoglobin anomaly – gruppe av sykdommer

- ORPHA:251359 - Sickle cell-beta-thalassemia disease syndrome – hovedgruppe

- ORPHA:251365 - Sickle cell-hemoglobin C disease syndrome – hovedgruppe

- ORPHA:251370 - Sickle cell-hemoglobin D disease syndrome – hovedgruppe

- ORPHA:251375 - Sickle cell-hemoglobin E disease syndrome – hovedgruppe

- ORPHA:251380 - Hereditary persistence of fetal hemoglobin-sickle cell disease syndrome – hovedgruppe

- Hemoglobinopatiens sigdcellesykdommer det screenes for kan alle symptomatisk behandles.
- Søknaden omtaler hvilken teknologi og hvilke metoder som skal brukes i screeningen.

- Søknaden omtaler forhold rundt screeningmetoden:
 - Når det screenes bare for SCD og ikke andre hemoglobinopatier, vil en DNA-basert metode anses som teknisk enklere og mer målrettet.
 - En liten pilotstudie er utført for å teste den DNA-baserte analysen. Sensitiviteten og spesifisiteten i testen var her 100 %.
 - Første-nivå testen for å oppdage SCD vil være genotyping av qPCR-analyse som tester HbS-varianten i β -globinkjede-genet HBB.
 - Bekreftelse av HbS og andre Hb-variantpeptider kan utføres av kommersielt tilgjengelige sett, og kan potensielt kjøres som 3. nivå, hvis nødvendig for tolkningen av genvarianten.
- Søknaden omtaler vurderinger og analyser av resultat:
 - Alle prøver som er homozygote for HbS-varianten vil bli ansett som screeningspositive, og HbSS-status vil bli bekreftet ved Sanger-sekvensering.
 - Alle heterozygote bærere av HbS-varianten vil bli sekvensert ved Sanger-sekvensering eller NGS av de eksoniske regionene til HBB-genet for å identifisere andre potensielle varianter som forårsaker SCD.
 - En kombinasjon av HbS og en annen sannsynlig patogen variant vil bli vurdert som screening positiv. Patogene varianter vil inkludere HbC, HbE, HbDPunjab/Los Angeles og HbO-Arab, men også andre genetiske varianter i HBB-genet kjent eller sterkt mistenkt å forårsake SCD og alvorlig sigdcelleanemi som Hb β^0 og noen av Hb β^+ -variantene.
 - Bærere av HbS vil ikke bli rapportert.Beskrivelsen vurderes å omfatte de vesentligste utfordringene med tolkning og bruk av resultatene fra screeningen.
- Vurderingen er at fordelene er vesentlig større enn negative konsekvenser av å screene for hemoglobinopatiene sigdcellesykdommer.
- Presymptomatisk testing for hemoglobinopatiene sigdcellesykdommer i nyfødtscreeningen oppfylder krav i bioteknologiloven § 5-7.

Vurdering iht. screeningkriteriene

Det er etablert 16 grunnleggende kriterier som et nytt nasjonalt screeningprogram skal vurderes etter. Kriteriene er dels grunnleggende for vurdering av screening og dels mer prosessuelle og organisatoriske krav til et nasjonalt program.

Det legges her til grunn at foreliggende søknad gjelder utvidelse av et allerede etablert screeningprogram. Vurderingen her har derfor kun til hensikt å kontrollere at kriteriene er vurdert.

Kriteriene under tilstand er beskrevet og anses oppfylt av søker.

Kriteriene under test er beskrevet og anses oppfylt.

Kriteriene under behandling er beskrevet og anses oppfylt.

Kriteriene under screeningprogrammet er beskrevet og vurdert og anses oppfylt.

Konklusjon:

Utvidelse av Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer til også å omfatte screening for hemoglobinopati og sigdcellesykdommer kan godkjennes.

24012020Ino

Vurdering av søknad om nasjonal og flerregional behandlingstjeneste 2023

NAVN PÅ TJENESTEN:	Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer
Lokalisering:	Helse Sør-Øst RHF
<p>Søkers beskrivelse av tjenestens innhold (inkl. diagnosekoder og prosedyrekoder), formål og avgrensning):</p> <p>Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte screening for remetyleringsdefekter (RMD).</p> <p>De foreslåtte screeningstestene for remetyleringsdefekter (C3, Met, MMA og tHcy) er allerede implementert i det nåværende norske nyfødtscreening-programmet (NBS) som primær- og andretrinns-markører for isolert metylmalonsyreuri og cystationin beta-syntase-mangel. Inkorporering av lav Met og forholdet til fenylalanin (Met/Phe) er de eneste ekstra endringene som trengs for den primære biokjemiske screeningen av remetyleringsdefekter. Metoden for MMA og tHcy utviklet i tørkede blodflekker, vil bli brukt som andre-nivå-tester. tHcy i ubehandlet remetyleringsdefekt er typisk >100 µmol/l i tørkede blodflekker. DNA-analyse av de involverte remetyleringsdefekt-genene vil bli utført som en tredje-nivå-test.</p> <p>Noen nyfødte med moderat hevet tHcy og MMA sekundært til mors B12-mangel vil sannsynligvis bli oppdaget. Dempede former for <i>kombinerte</i> remetyleringsdefekter (cRMD) kan bli oversett, har en retrospektiv europeisk registerstudie vist, med en sensitivitet på 84%. Tilfeller med falsk negative <i>isolerte</i> remetyleringsdefekter (iRMD) som ikke fanges opp av lav Met eller Met/Phe-forhold er rapportert.</p> <p>Søknaden omtaler ikke ICD-10 -koder eller Orpha-koder.</p>	
<p>Begrunnelsen for søknad:</p> <p>Remetyleringsdefekter (RMD) er sjeldne autosomale recessive metabolske sykdommer og inkluderer <i>kombinerte</i> remetyleringsdefekter (cRMD) og <i>isolerte</i> remetyleringsdefekter (iRMD). RMD-er er involvert i kobalamin (vitamin B12) metabolisme og/eller i kobalaminavhengig remetylering av homocystein til metioninveien. Sykdommene forårsaker økt total homocystein (tHcy) i plasma, og har blitt kalt homocystinurier eller kobalaminrelaterte lidelser. Sykdommer innenfor cRMD resulterer i både nedsatt syntese eller funksjon av adenosylkobalamin og metylkobalamin som kreves for henholdsvis intramitokondriell metylmalonyl-CoA-mutase og cytosoliske metioninsyntase-enzymmer. De intracellulære sykdommene inkluderer kobalamin C-mangel (CbIC), kobalamin D-mangel (kombinert CbID-MMA-tHcy), kobalamin F (CbIF) og kobalamin J (CbIJ), og er karakterisert ved forhøyede primære LC-MS/MS-screeningsmarkørene propionylkarnitin (C3) og/eller propionylkarnitin til acetylkarnitin-forhold (C3/C2) og ved redusert eller subnormalt metionin (Met). Metylmalonsyre (MMA) og tHcy er forhøyet. Ervervet</p>	

vitamin B12-mangel er også ledsaget av økte nivåer av de funksjonelle markørene tHcy og MMA, men vanligvis i et mindre omfang enn i de genetiske forholdene.

Sykdommer i iRMD er ledsaget av lave (eller subnormale) nivåer av Met og økte tHcy og involverer tilstandene metylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) mangel, Kobalamin D (CblD-Hcy), kobalamin G (CblG) og kobalamin E (CblE) -sykdommer.

På verdensbasis er CblC den vanligste arvelige intracellulære kobalamin-lidelsen, med en estimert forekomst på 1:100 000, men i befolkningen i Norge er Cbl G-mangel diagnostisert etter klinisk presentasjon i åtte pediatriske tilfeller, mens Cbl C kun har sjelden blitt konstatert. De andre cRMD er ekstremt sjeldne over hele verden, og færre enn 20 CblD-MMA-Hcy-, CblF- og CblJ-pasienter har blitt publisert så langt.

Flertallet av barn med cRMD og iRMD oppdages som nyfødte eller tidlig i spedbarnsalderen, med en multisystemsykdom inkludert matvansker/mangel på trivsel, mikrocefali, forsinket psykomotorisk utvikling og muskulær hypotoni. Bare sjelden presenterer nyfødte seg med CblC med metabolsk acidose. Oftalmologiske tegn (nystagmus, strabisme, makulopati) kan utvikle seg i cRMD, og retinopati er ofte progressiv. Cytopenier (inkludert megaloblastisk anemi), anfall og atypisk hemolytisk uremisk syndrom er også beskrevet (spesielt i CblC/CblG). I ungdomsårene og i voksen alder, kognitiv svikt, gangforstyrrelser, psykiatriske symptomer og tromboemboliske hendelser er rapportert. Gitt variabelen og overlappende symptomer og tegn med andre sykdommer, er diagnosen ofte forsinket i årevis.

Opphopning av homocystein er assosiert med nevrokognitive og endoteliale forstyrrelser. Redusert re-metylering av homocystein til Met svekker dannelsen av S-adenosyl-metionin, en metyldonor for multiple metyleringsreaksjoner, som er avgjørende for hjernens funksjon, slik som metylering av DNA, myelin og guanidinoacetat til å produsere kreatin.

I Europa har noen land inkludert screening for RMD i deres nasjonale nyfødtscreening, mens i Tyskland og Spania er de en del av store regionale screeningsprosjekter. Så langt har ingen av de skandinaviske landene inkludert RMD som kjernebetingelser i sitt nyfødtscreening-program. Både norsk og svensk nyfødtscreening-program har rapportert henholdsvis 1 og 3 tilfeller med Cobalamin C -mangel per cirka totalt 1,5 millioner screenede nyfødte, hvor biokjemiske markører overlapper med MMA og PA.

Det Europeiske nettverk og register for homocystinurier og metyleringsdefekter (E-HOD), har anbefalt RMD inkludert som en del av nyfødtscreeningen på grunn av et generelt gunstig resultat av tidlig intervensjon.

Om behandling

Europeiske behandlingsretningslinjer for alle de kobalaminrelaterte remetyleringsdefektene ble publisert i 2017. Behandlingen er stort sett lik for hver av RMD-ene, men er tilpasset den spesifikke sykdommen.

Kombinerte remetyleringsdefekter: (CblC, CblD-MMA-tHcy, CblF, CblJ)

Behandling for cRMD inkluderer administrering av intramuskulært eller subkutan hydroksykobalamin 3-7 ganger i uken. Daglig oral folinsyre og betain er bærebjelken for å forbedre reduksjon av tHcy. Betain konverterer tHcy til metionin og senker dermed tHcy. Langtidsbehandling har som mål å senke homocystein under 50 µmol/l og opprettholde metionin innenfor normalområdet.

Isolerte remetyleringsdefekter (MTHFR, CblG/CblE, CblD-tHcy):

Internasjonale anbefalinger favoriserer tydelig inkludering av MTHFR i screeningen, ettersom tidlig behandling med betain er svært gunstig for å forbedre langsiktig neurologisk resultat, spesielt for alvorlige former. Screening anbefales for alle RMD, selv om det er mindre bevis angående den svært sjeldne CblG/CblE/CblD-tHcy i screeningen, på grunn av deres ekstreme sjeldenhet. Når det gjelder sistnevnte gruppe, har studier vist forbedring i utfall ved tidlig behandling som er i tråd med norsk klinisk erfaring med CblG (n=8 pasienter) med neurologisk og kognitivt utfall som er mer gunstig for de som er identifisert tidlig i livet (upublisererte data).

Fordeler med identifikasjon og tidlig behandling

Totalt sett forventes tidlig påvisning og behandling av RMD å lette organkomplikasjoner og forbedre neurologiske utfall og kollektivt redusere dødelighet og sykelighet.

Screening for CblC med påfølgende tidlig hydroksykobalamin-behandling øker overlevelsen og kan forhindre hydrocephalus, hematologiske og renale manifestasjoner (atypisk hemolytisk uremisk syndrom), og forbedret nevrokognitivt resultat av screening har blitt foreslått i enkeltcenter-studier. Retinopati og nevrokognitiv svikt har tidligere blitt ansett som mindre mottagelig for behandling i CblC, men nyere saksrapport-serier har vist forbedret neurologisk utfall med store doser hydroksykobalamin introdusert neonatalt. Tidlig behandling er gunstig for sent debuterende CblC-mangel da den reduserer dødeligheten og forbedrer flere komplikasjoner. Tidlig behandling forbedrer klart makrocytisk anemi og neurologisk utfall i CblE og CblG. Presymptomatisk behandling med betain kan forebygge eller betydelig forbedre neurologisk resultat hos pasienter med metylentetrahydrofolatreduktase-mangel (MTHFR).

For de andre ekstremt sjeldne cRMD (CblD-MMA-tHcy, CblF og CblJ) er lite data og bevis tilgjengelig for evaluering av screening, men klinisk erfaring indikerer at tidlig oppdagelse og medisinsk behandling igangsatt umiddelbart etter fødselen vil være til nytte for disse pasientene.

Om falske positive

Ervervet vitamin B12-mangel

Påvisning av ervervet B12-mangel hos nyfødte er et velkjent falskt positivt funn fra dagens screening-program, både i Norge og andre land, ettersom primære screening-markører for metylmalonsyre og propionsyreemi overlapper med B12-mangel. Ammede nyfødte er i fare for å utvikle B12-mangel hvis moren har vitamin B12-mangel.

Av 552.970 screenede spedbarn i Norge i løpet av 2012-2021, ble 25/61 falskt positive nyfødte henvist etter positive screening resultater for metylmalonsyreuri og PA, diagnostisert med B12-mangel etter de standardiserte metabolske oppfølgingsanalysene (1:22.000 spedbarn). I samsvar med disse observasjonene, viste en fersk norsk studie at sensitiviteten til screeningen ved å oppdage spedbarn som senere ble diagnostisert med symptomatisk B12-mangel, var $\leq 10\%$, noe som gjorde ervervet B12-mangel mindre aktuell som en primær screeningstilstand.

Det er konkludert med at de sporadiske funnene av ervervet B12-mangel som et falskt positivt resultat av de primære genetiske screeningssykdommene, potensielt vil øke hvis RMD implementeres i nyfødtscreeningen som screeningsmarkører for begge B12-avhengige veier. Nyfødtscreeningen vil derimot

bruke en høyere cut-off av tHcy og MMA enn andre publiserte algoritmer, for å redusere overlappingen med funn av mildere B12-mangel. Likevel vil sporadisk påvisning av alvorlig B12-mangel med økt tHcy og MMA på et nivå som ikke kan skjernes fra RMD, være uunngåelig.

Resultatmål for tjenesten:

For RMD: Å avdekke alle nyfødte med remetyleringsdefekter slik at behandling kan startes tidlig.

VURDERING AV KRAV IHT FORSKRIFT

Kommentar:

Helsemessig tilleggsgevinst:

Er det sannsynliggjort at en sentralisering av behandlingen til ett eller to behandlingsteder vil gi en helsemessig tilleggsgevinst i form av økt kvalitet og bedre prognose for pasienten (øving gjør mester)?

Ja. Screening for remetyleringsdefekter skal ivaretas av Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.

Behov for sentralisering av behandlingstjeneste:

Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?

Søknaden er forankret i referansegruppen for Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer.

Søknaden om å utvide tilbudet om genetiske masseundersøkelser av nyfødte til å omfatte remetyleringsdefekter har vært behandlet i Interregionalt fagdirektørmøte. Fagdirektørene i alle regioner støtter søknaden.

Innføring av ny metode:

Vil etablering av ny nasjonale behandlingstjeneste innebære innføring/at en tar i bruk ny metode for behandling, og har denne metoden vært til metodevurdering?

Utvidelse av nyfødtscreeningen til å omfatte remetyleringsdefekter innebærer ikke innføring av nye metoder. Behandlingen er svært enkel og "low tech".

Alternativ behandlingsmetode:

Nei.

Er det etablert andre behandlingsformer/behandlingsmetoder for behandling av samme lidelse?	
Resultatmål: Er det beskrevet hvordan resultatmål for tjenesten kan måles?	Biokjemiske markører i kombinasjon med genetisk analyse vil med høy grad av sikkerhet identifisere alle barn født med remetyleringsdefekter
Konsekvens av sentralisering: Er det negative sider ved å sentralisere behandlingen til et sted? Har sentralisering av denne behandlingen konsekvenser for fagmiljø og pasientgrupper med beslektede behov ved de sykehus som ikke skal utøve behandlingen?	Screening av nyfødte er allerede sentralisert.
Henvisningskriterier: Er det utarbeidet og beskrevet henvisningskriterier for tjenesten?	Ikke aktuelt.
Formidling av kunnskap: Har søker utarbeidet en plan for kompetansespredning om henvisningsrutiner og forløp?	Ja.
Bedre nasjonal kostnadseffektivitet: Foreligger det dokumentasjon/beregninger som viser at en sentralisering av tjenesten er mer kostnadseffektivt totalt sett?	Ikke aktuelt.
Volum: Hva er insidensen av aktuelle lidelse det søkes behandlingstjeneste for?	Fra norsk og svensk nyfødtscreening er insidensen 1 – 3 CblC pr. 1,5 mill. screenede.
Forskning og forskernettverk: Driver de som søker tjenesten forskning, og har søker etablert eller deltar forskningsnettverk på området nasjonalt eller internasjonalt?	Ja.
Egenkompetanse: Har søker beskrevet tjenestens kompetanse for å drifte tjenesten?	Ja.

<p>Antall behandlere: Er det dokumentert at minst tre fagpersoner kan ivareta behandlingstilbudet?</p>	Ja.
<p>Infrastruktur: Er det godtgjort av aktuelle helseforetak at søker har tilgang til nødvendig infrastruktur for å drifte tjenesten?</p>	Ja.
<p>Forankring: Er søknaden diskutert og forankret i fagmiljø og med brukerorganisasjoner nasjonalt?</p>	Det er ikke egen pasientorganisasjon spesifikt for denne sykdommen.
<p>Behov for sentralisering av behandlingstjeneste: Er det innhentet uttalelse fra ledelsen ved tilsvarende avdelinger i andre helseregioner knyttet til behovet for sentralisering av behandling til ett eller to steder?</p>	Ikke aktuelt.
<p>Alternativ lokalisering: Er det som ledd i søknadsprosessen vurdert alternativ lokalisering/lokalisering eller finnes det fagmiljø i andre RHF som også kan ivareta denne tjenesten i andre RHF?</p>	Ikke aktuelt.
<p>Avklart ansvarsforhold: Har søker avklart tjenestens ansvarsforhold og innhold ift andre nasjonale tjenester (både kompetanse og behandling) som allerede er etablert?</p>	Ikke aktuelt.
<p>Behov for prinsipiell avklaring: Inneholder søknaden spørsmål av prinsipiell karakter?</p>	Nei.
<p>Vurdering og anbefaling:</p> <p>Helse Sør-Øst RHF søker på vegne av RHF-ene om utvidelse av nyfødtscreeningen til også å omfatte sykdommene remetyleringsdefekter.</p> <p>RMD-er er involvert i kobalamin (vitamin B12) metabolisme og/eller i kobalaminavhengig remetylering av homocystein til metioninveien. Sykdommene forårsaker økt total homocystein (tHcy) i plasma, og har blitt kalt homocystinurier eller kobalaminrelaterte lidelser.</p>	

På verdensbasis er Cbl C den vanligste arvelige intracellulære kobalamin-lidelsen, med en estimert forekomst på 1:100 000. Både norsk og svensk nyfødtscreening-program har rapportert henholdsvis 1 og 3 tilfeller med Cobalamin C -mangel per cirka totalt 1,5 millioner screenede nyfødte.

Flertallet av barn med cRMD og iRMD oppdages som nyfødte eller tidlig i spedbarnsalderen, med en multisystemsykdom inkludert matvansker/mangel på trivsel, mikrocefali, forsinket psykomotorisk utvikling og muskulær hypotoni. Gitt variabelen og overlappende symptomer og tegn med andre sykdommer, er diagnosen ofte forsinket i årevis.

I Europa har noen land inkludert screening for RMD i deres nasjonale nyfødtscreening, mens i Tyskland og Spania er de en del av store regionale screeningsprosjekter. Så langt har ingen av de skandinaviske landene inkludert RMD i sitt nyfødtscreening-program.

Det Europeiske nettverk og register for homocystinurier og metyleringsdefekter (E-HOD), har anbefalt RMD inkludert som en del av nyfødtscreeningen på grunn av et generelt gunstig resultat av tidlig intervensjon.

De foreslåtte screening-testene for remetyleringsdefekter (C3, Met, MMA og tHcy) er allerede implementert (på grunn av andre tilstander) i det nåværende norske nyfødtscreening-programmet som primær- og andrenivå-markører for isolert metylmalonsyreuri og cystationin beta-syntase -mangel. Inkorporering av lav Met og forholdet til fenylalanin (Met/Phe) er de eneste ekstra endringene som trengs for den primære biokjemiske screeningen av remetyleringsdefekter. Metoden for MMA og tHcy utviklet i tørkede blodflekker, vil bli brukt som andrenivå-tester. DNA-analyse av de involverte remetyleringsdefektgenene vil bli utført som en tredjenivå -test.

Behandling av remetyleringsdefekter er i hovedsak den samme for alle og involverer større doser hydroksykobalamin (B12), folsyre og betain.

Oppsummert vurdering iht. kriterier

- Søknaden om utvidelse av tjenesten er behandlet i interregionalt fagdirektørmøte og søknaden støttes av alle fagdirektørene.
- Screening for remetyleringsdefekter versus ikke screening vil bidra til økt kvalitet og likeverdig tilgjengelighet til utredning og behandling. Kostnadseffektivitet er vanskelig å vurdere og det er ikke vedlagt informasjon om at slike vurderinger er gjort. Behandlingen av sykdommen (symptomatisk) må anses som "billig" ift. det ressursbehovet som sykdommen ubehandlet kan innebære. Vurderingen blir derfor om kostnaden med gjennomføringen av selve screeningen endrer dette bildet. Det er opplyst at disse testene allerede utføres i dag som ledd i dagens screening, og medfører derfor ikke økt ressursforbruk for selve testingen. Samlet vurdering er derfor at kostnadseffektiviteten ift. screening for remetyleringsdefekter bør være god, selv om dette er svært sjeldne tilstander.
- Behandlingen av sykdommene er kjent og er enkel å gjennomføre. Det er ikke behov for metodevurdering eller vurdering i Beslutningsforum av behandlingen for remetyleringsdefekter.
- Søknaden omtaler ikke om faglig referansegruppe har behandlet utvidelse av nyfødtscreeningen til å omfatte remetyleringsdefekter. I årsrapporten for 2022 fra faglig referansegruppe er det omtalt at referansegruppen er inkludert i vurderingen av remetyleringsdefekter.
- Søknaden omtaler ikke ICD-10 -koder eller Orpha-koder. Remetyleringsdefekter er lidelser som omfatter forstyrrelser i metabolismen av svovelholdige aminosyrer – ICD-10: E72.1.

Dette omfatter bl.a. følgende Orpha-koder for kombinerte remetyleringsdefekter (cRMD):

- ORPHA:26 - Methylmalonic acidemia with homocystinuria som omfatter (hovedgruppe)
- ORPHA:79282 - Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cblC (undergruppe)
- ORPHA:79283 - Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cblD (undergruppe)
- ORPHA:79284 - Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cblF (undergruppe)
- ORPHA:369955 - Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cblJ (undergruppe)
- ORPHA:369962 - Methylmalonic acidemia with homocystinuria, type cblX (undergruppe)

Dette omfatter bl.a. følgende Orpha-koder for isolerte remetyleringsdefekter (iRMD):

- ORPHA:395 - Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency (MTHFR) (hovedgruppe)
- ORPHA:622 - Homocystinuria without methylmalonic aciduria som omfatter (hovedgruppe)
- ORPHA:308380 - Methylcobalamin deficiency type cblDv1 (undergruppe)
- ORPHA:2170 - Methylcobalamin deficiency type cblG (undergruppe)
- ORPHA:2169 - Methylcobalamin deficiency type cblE (undergruppe)

- Remetyleringsdefektene det screenes for kan alle symptomatisk behandles.
- Søknaden omtaler hvilken teknologi og hvilke metoder som skal brukes i screeningen
- Søknaden beskriver utfordringer med tolkningen og bruk av resultater med screeningmetoden:
 - Dempede former for kombinerte remetyleringsdefekter (cRMD) kan bli oversett.
 - Tilfeller med falsk negative isolerte remetyleringsdefekter (iRMD) som ikke fanges opp av lav Met eller Met/Phe-forhold er rapportert.
 - Screening kan påvise ervervet (ikke medfødt) B12-vitminmangel hos noen nyfødte, som et falskt positivt funn i screeningen.Beskrivelsen vurderes å omfatte de vesentligste utfordringene med tolkning og bruk av resultatene fra screeningen.
- Vurderingen er at fordelene er vesentlig større enn negative konsekvenser av å screene for remetyleringsdefekter
- Presymptomatisk testing for remetyleringsdefekter i nyfødtscreeningen oppfyller krav i bioteknologiloven § 5-7.

Vurdering iht. screeningkriteriene

Det er etablert 16 grunnleggende kriterier som et nytt nasjonalt screeningprogram skal vurderes etter. Kriteriene er dels grunnleggende for vurdering av screening og dels mer prosessuelle og organisatoriske krav til et nasjonalt program.

Det legges her til grunn at foreliggende søknad gjelder utvidelse av et allerede etablert screening-program. Vurderingen her har derfor kun til hensikt å kontrollere at kriteriene er vurdert.

Kriteriene under tilstand er beskrevet og anses oppfylt av søker.

Kriteriene under test er beskrevet og anses oppfylt.

Kriteriene under behandling er beskrevet og anses oppfylt.

Kriteriene under screeningprogrammet er beskrevet og vurdert og anses oppfylt.

Konklusjon:

Utvidelsen av Nasjonal behandlingstjeneste for screening av nyfødte og avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer til også å omfatte screening for remetyleringsdefekter kan godkjennes.

24012020Ino