



Beslutningsoplæg: Implementering af patientgruppen *primær immundefekt* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse nov. 2021

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *primær immundefekt* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur, og herunder godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet merværdi i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 8ff).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 750 per år fordelt på ca. 500 nyhenviste patienter, og derudover ca. 250 helgenomsekventeringer af tidligere henviste, diagnostisk uafklarede patienter de første år.
- c) at Nationalt Genom Center igangsætter helgenomsekventering med de funktioner og services, der på nuværende tidspunkt er tilgængelige.

Styregruppen vil til hver en tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, herunder antal helgenomsekventeringer, når der opnås erfaringer med helgenomsekventering.

Det indstilles, at styregruppen tager til efterretning, at specialistnetværket har beskrevet den regionale organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen, herunder hvilke afdelinger der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar til patienten (bilag s. 18ff).

Problemstilling

Styregruppen har til opgave at godkende de nationale specialistnetværks anbefalinger vedr. patientgrupper før implementering på Nationalt Genom Centers (NGC) infrastruktur.

Der gøres opmærksom på, at en vurdering af regionernes parathed i forhold til implementering af patientgruppen ikke indgår i denne sag.

Baggrund

Novo Nordisk Fonden har bevilliget midler til 60.000 helgenomsekventeringer med henblik på nationalt at udvikle området for personlig medicin frem til 2024. De 60.000 sekventeringer skal fordeles på udvalgte patientgrupper fra indstillingsrunde 1, indstillingsrunde 2 og eventuelt efterfølgende indstillingsrunder.

Indstillingsrunde 1 er gennemført i 2020 og alle indstillinger blev fagligt vurderet af *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*, herefter blev alle indstillinger, der gik videre, kvalificeret i *Forsknings- og Infrastrukturudvalget*, tværfagligt vurderet i Lægevidenskabelige Selskaber og endeligt godkendt af *styregruppen for implementering af personlig medicin*, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)* (bilag s. 28).

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

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen, herunder hvilke afdelinger der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar til patienten. (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 25)

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *primær immundefekt* indeholder fire dele:

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

Bilaget *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patienter med primær immundefekt* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til primær immundefekt

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 8ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5f.

Indikationer

På baggrund af de oprindelige fire indstillinger (bilag s. 29ff) har specialistnetværket anbefalet, at patienter med følgende indikationer/sygdomsområder skal tilbydes helgenomsekventering:

1. Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI). Disse diagnoser indbefatter mere end 450 forskellige diagnoser.

Patientgruppen omhandler patienter (børn og voksne) med primære immundefekter, hvilket omfatter en bred vifte af individuelt sjældne sygdomme, hvor der ofte er en generel øget infektionstilbøjelighed med bakterier, virus og/eller svampe. Det kan således dreje sig om kroniske eller recidiverende svært behandlelige/livstruende infektionssygdomme eller svære infektioner.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Der er begrænset evidens for patientgruppen, da helgenomsekventering ikke er så udbredt endnu, men det skønnes, at 20-30 % af patienterne vil få en diagnose ved overgang til helgenomsekventering, hvor ca. 15-20 % får det med nuværende diagnostik (bilag s. 13f).

Merværdi for patientgruppen

Indførelse af helgenomsekventering forventes at have betydning i form af korrekt og hurtigere diagnose for en større del af patienterne. Derudover fremhæver specialistnetværket, at mindst halvdelen af de patienter, der får en genetisk diagnose, forventes at få en mere specifik og målrettet behandling samt et individualiseret opfølgings- og kontrolforløb (bilag s. 14).

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer:

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 500 per år, men tilføjer samtidig, at forekomsten af primær immundefekt er ukendt. Specialistnetværket vurderer desuden, at der er ca. 500 tidligere henviste, diagnostisk uafklarede patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 750 helgenomsekventeringer (inklusive trioanalyser) årligt for patientgruppen, evt. op til 1000 de første år pga. tidligere henviste (bilag s. 11ff).

Diagnostisk strategi

Specialistnetværket anbefaler, at helgenomsekventering som udgangspunkt erstatter nuværende genetiske diagnostik.

Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer. Der er laboratorie- og analyse-mæssige behov, der skal afklares, men som ikke er udsættende for igangsættelse (bilag s. 16f)

Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på

genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering (bilag s. 18ff).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger og vurderer, at der i høj grad er sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af højt diagnostisk udbytte og merværdi i forhold til nuværende diagnostik. For arbejdsgruppens samlede besvarelse se bilaget s. 23.

3. Kommentering af de laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppe ved Arbejdsgruppen for Fortolkning

Arbejdsgruppen for fortolkning vurderer, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet. Herunder tilkendegiver arbejdsgruppen, at den er enig i specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes. For arbejdsgruppens mere specifikke kommentarer vedr. mosaikanalyser og diagnostisk strategi se bilag s. 22.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

På baggrund af anbefalinger og kommenteringer er det NGC's overordnede vurdering:

- at patientgruppen kan igangsættes med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.
- at anbefalingerne beskriver patientgruppen og de laboratorie- og analysemæssige behov med udgangspunkt i de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket har anført, at patientgruppen i sjældne tilfælde har andre laboratorie- og analysemæssige behov end de funktioner og services, NGC på nuværende tidspunkt kan tilbyde. Dette gælder f.eks. somatisk pipeline og analyse på andet væv end blod. Den somatiske pipeline er under udvikling og forventes igangsat medio 2022 (bilag s. 16f).

NGC erfarer, at analyser på andet væv end blod bliver efterspurgt i andre patientgrupper, og prioritering af dette derfor skal afklares snarest muligt.

For patientgruppen *primær immundefekt* er der desuden i ganske særlige og få tilfælde behov for en hurtigere svartid end det, NGC for nuværende kan levere. Dette drejer sig om udredning hos akut syge, nyfødte/spædbørn, hvor den samlede svartid skal være under 2 uger. Disse patienter, som udredes genetisk i andet regi, kan på nuværende ikke tilbydes helgenomsekventering via NGC.

NGC's infrastruktur udvikles løbende baseret på de behov, der identificeres for de forskellige patientgruppers laboratorie- og analysemæssige behov. Den præcise udviklingsplan er ikke kortlagt men vil involvere rådgivning fra de tekniske arbejdsgrupper såvel som NGC's erfaringer fra internationale samarbejder omkring udviklingen af personlig medicin.

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af patienter følger det estimerede antal, som er beskrevet i indstillingerne. Det skal bemærkes, at NGC ikke efterspurgte antallet af helgenomsekventeringer i indstillingsrunde 1, men kun antallet af patienter.

Kommenteringer fra arbejdsgrupper

Kommenteringer fra *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* og *arbejdsgruppen for fortolkning* vil blive taget med i det videre arbejde med implementering af patientgruppen. Kommentarerne vurderes ikke at være udsættende for igangsættelsen af patientgruppen med de funktioner og services, som NGC for nuværende kan tilbyde.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillinger og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et veludviklet og stærkt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der samarbejder om gendiagnostik og familieudredning for denne patientgruppe.

Opfølgning

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

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementering af patientgruppen følger et arbejde i NGC med eventuel justering og udvikling af infrastrukturen samt videre rådgivning om laboratorie- og analysemæssige behov i de tekniske arbejdsgrupper.

NGC vil i forbindelse med implementering have behov for, at regionerne afklarer og informerer NGC om, hvilke afdelinger der skal fortolke resultaterne for de enkelte patientgrupper. Herefter følger en proces med at informere og introducere disse afdelinger om mulighederne i og brugen af NGC's infrastruktur.

Når NGC og de fortolkende miljøer er klar til at gennemføre helgenomsekventeringer for en patientgruppe, vil dette blive meldt ud til regionerne.

Bilag

- Bilag Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patienter med primær immundefekt