

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *primær immundefekt*

Bilag til beslutningsoplæg til *styregruppen for
implementering af personlig medicin*



Indledning	3
Resumé af anbefalinger	5
1: Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>primær immundefekt</i>	8
2: Laboratorie- og analysemessige behov for patientgruppen <i>primær immundefekt</i>	15
3: Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling	17
Region Nordjylland	17
Region Midtjylland	18
Region Syddanmark.....	18
Region Sjælland	19
Region Hovedstaden	20
4: Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	21
5: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	22
6: Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper	24
7: Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)	27
8: Indstilling af ny patientgruppe til klinisk anvendelse af helgenomsekventering	28

Indledning

Dette notat samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i nationalt specialistnetværk for *primær immundefekt* med undtagelse af referater fra møder i specialistnetværket (referater kan findes [her](#)).

Notatet er et bilag til beslutningsoplægget til *styregruppen for implementering af personlig medicin*, mhp. godkendelse af endelig implementering af patientgruppen på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Specialistnetværket for *primær immundefekt*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 24). Specialistnetværket bidrager med rådgivning om den pågældende patientgruppe for Nationalt Genom Center og rådgivningen indgår i den videre sagsbehandling om implementering af patientgruppen. Specialistnetværkets opgave har været:

1. at afgrænse patientgruppen klinisk samt komme med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS).
2. at kortlægge nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Specialistnetværkene har desuden en tredje opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt, der endnu ikke er afsluttet.

De indstillinger, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *primær immundefekt* findes i deres fulde længde fra side 28.

Proces for kommentering af anbefalinger og forelæggelse for styregruppen

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har kommenteret anbefalingerne og *arbejdsgruppen for fortolkning* har kommenteret de laboratorie- og analyse-mæssige behov forud for behandlingen i styregruppen. Arbejdsgruppernes kommentering findes hhv. på side 21 og 22.

Nationalt Genom Center har vurderet anbefalingerne i forhold til modenheden af Nationalt Genom Centers infrastruktur for patientgruppen. Vurderingen kan læses i beslutningsoplægget til styregruppen, når det er offentliggjort.

Styregruppen vil til hver en tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, når der er opnået erfaringer med helgenomsekventering.

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo Jensen (<i>formand</i>)
Region Midtjylland	Infektionsmedicin	Trine Hyrup Mogensen (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Klinisk immunologi	Jakob Bay
Region Syddanmark	Klinisk immunologi	Kristian Assing
Region Hovedstaden	Infektionsmedicin	Terese Katzenstein
Region Nordjylland	Klinisk immunologi	Kaspar René Nielsen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Christina Fagerberg
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Tania Masmus
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk immunologi	Magnus Bernth Jensen

Specialistnetværkets møderække: 26. maj, 2. juni, 25. august og den 22. september 2021 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forlægges anbefalinger for implementering i skriftlig høring.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *primær immundefekt*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	Patientgruppen primær immundefekt indeholder følgende indikation : 1. Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI).
Forventet antal patienter per år (nationalt)	Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 500 per år. Der er derudover ca. 500 tidligere henviste, diagnostisk uafklarede patienter, der kunne have gavn af helgenomsekventering. Der skal benyttes 750 helgenomsekventeringer årligt (evt. 1.000 første år) for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser ved ca. 50% af børnene samt et antal tidligere henviste patienter.
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik med genpanel/exom.
Diagnostisk udbytte	<u>Nuværende diagnostik</u> Det estimeres at 15-20% får en diagnose på baggrund af aktuelle diagnostik. <u>Ved indførelse af helgenomsekventering</u> Ifølge litteraturen vil ca. 20-30% af patienterne få en diagnose ved helgenomsekventering (begrænset evidens). Dog forventes forskelle i succesrate mht. specifik

diagnose afhængig af sygdomskategori/indikation (infektionstendens, autoinflammation, autoimmunitet) og aldersgruppe (højere succesrate generelt for alle indikationer hos børn end voksne).

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Stort set alle patienter, der opnår en specifik genetisk diagnose ved WGS (i.e. estimeret til 20-30%) vil få et individualiseret opfølgings- og kontrolforløb. For mindst 50% af disse (dvs. 10-15% af den oprindeligt sekventerede population) vil dette også inkludere mere specifik og målrettet behandling og kontrolforløb.

Det forventes at følgende kan opnås for en større andel patienter ved overgang til helgenomsekventering:

- hurtigere diagnose
- forbedret prognose (pga. specifik behandling og optimeret opfølgning)
- ændrede udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre valg af behandling
- større geografisk lighed

Herudover forventes det, at helgenomsekventering vil medføre:

- at patienter med IEI får en hurtigere og mere sikker diagnostik og dermed et hurtigere, mere specifikt og personaliseret opfølgings- og behandlingstilbud.
- at visse genetiske sygdomme kan udelukkes ved brug af WGS, hvilket bevirker en øget sikkerhed og tryghed i forhold til unødvendig opfølgning og behandling samt patientsikkerhed om alvorlig sygdom, og kan dermed i sidste ende være besparende for sundhedsvæsnet og tryghedsskabende for patienter.
- at nære familiemedlemmer kan tilbydes genetisk rådgivning og udredning og derved opnå sikkerhed og mulighed for tidlig opfølgende eller behandelende indsats for disse.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Ikke nødvendige for igangsættelse:

- Hurtig svartid for visse patienter
- Analyser på andet væv end blod (sjældne tilfælde, dog stort ønske)
- Andre strukturelle varianter (meget begrænset omfang)
- Somatisk pipeline (meget begrænset omfang)
- Mosaik analyse (meget begrænset omfang)

- Der er endvidere behov for at få afklaret om helgenomsekventering med dybde 30x, giver samme kvalitet som nuværende paneler/WES, hvis ikke, er øget dækning en mulig løsning.

1: Anbefalinger fra specialistnetværket for primær immundefekt

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, der ligger til grund for patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet hvilke kliniske kriterier, der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen (nationalt)

Patientgruppe (godkendt på specialistnetværkets møde den 22.09.2021)	
Angiv navnet for specialistnetværket	Nationalt specialistnetværk for primær immundefekt
Indikation for primær immundefekt	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	<p>1. Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI)</p> <p>Omfatter mange (> 450) forskellige diagnoser, hvorfor specifikke ICD-10 diagnose ikke angives.</p>
Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation	
Uafklaret patogenese/ætiologi?	<p>Denne gruppe af sygdomme, IEI, falder inden for flere (i nogle tilfælde delvist overlappende) hovedkategorier*:</p> <p>I. Primær immundefekt (PID) med øget infektionstendens.</p> <p>II. Autoinflammation.</p> <p>III. Autoimmunitet/immundysregulation.</p> <p>IV. Infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom (samtidig med somatisk fænotype).</p> <p>V. Mistanke om SCID efter nyfødt screening med lav T cell receptor excision circles (TRECs) eller akut hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) – i disse tilfælde vil prøverne indtil videre blive</p>

analyseret udenom NGC på grund af tidsaspekt med krav om akut analyse og svar.

I.PID: Anamnestic (gerne paraklinisk verificeret) øget infektionstendens (i forhold til hvad man normalt ville forvente for aldersgruppen) med atypiske mikroorganismer og/eller recidiverende, langvarige eller kroniske infektioner, hvor indlæggelse og intravenøs antibiotika ofte vil være en del af sygehistorien. Evt. nedsat respons på vaccination eller andre tegn på immundysregulation eller autoimmunitet.

Kan overordnet opdeles i defekt i a) innat immundefekt (f.eks. makrofagdefekt, neutropeni, komplementdefekt), b) humoral immundefekt/antistofmangel, c) cellulær immundefekt, d) kombineret immundefekt (humoral og cellulær defekt) og e) veldefinerede syndromer med immundefekt.

II. Autoinflammation: tilbagevendende feber med karakteristisk interval og varighed, hvor det er sandsynliggjort at der ikke er infektios ætiologi. Som hovedregel vil der være forhøjede akutfase-reaktanter (CRP) samtidig med anfald. I nogle tilfælde vil feberen være ledsaget af serosit, abdominalsmerter, hududslæt eller slimhindeulceration.

III. Autoimmunitet/immundysregulation: autoimmunitet ofte men ikke nødvendigvis som led i øget infektionstendens. Kan involvere lymfoproliferation, HLH eller makrofagaktiveringssyndrom (MAS).

IV. Infektionstendens og/eller immundysregulation som led i syndrom dvs. øget infektionstendens, autoinflammation og/eller autoimmunitet med samtidig somatisk fænotype.

*Disse overordnede kategorier kan have overlap, dvs. en patient kan høre under mere end én kategori eller der kan være usikkerhed hvilken kategori det drejer sig om efter initial vurdering.

Skal der være familiær disposition?

Nej, ikke nødvendigvis da der kan være autosomal recessiv arvegang, autosomal dominant arvegang med inkomplet penetrans eller manglende kendskab til biologiske (evt. afdøde) familiemedlemmer. En betydelig del af beskrevne varianter har derudover været de novo.

Familieanamnese bør dog foreligge inden undersøgelse.

Er der er særlige alderskriterier?	Både børn og voksne.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Øget infektionstendens, autoinflammation eller autoimmunitet til stede som beskrevet ovenfor. Sekundær immundefekt betinget af for eksempel hiv infektion, medikamentelt betinget af immunmodulerende behandling eller cancer skal så vidt muligt være udelukket/usandsynligt, men der kan være grænsetilfælde hvor det ikke er muligt entydigt at udelukke om det drejer sig om primær eller sekundær immundefekt (for eksempel tidligere behandling med rituximab). Endvidere ses ved nogle IEI øget cancer hyppighed grundet immundysregulation som også kan lede til indikation for udredning for IEI.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? Fx anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	IEI er mangeartede og med heterogen klinisk præsentation. Derfor ingen krav om specifikke fund for den samlede gruppe. Det vil dog gælde at en initial immundefekt screening inkluderende måling af immunglobuliner, hæmatologi, CD4 tal og hiv test (voksne) bør foreligge før WGS henvisning. Oftest vil forudgående immunfænotypning også være relevant. I visse individuelle tilfælde relevante analyser såsom IgE ved mistanke om HIES, oxidativt burst ved CGD, ferritin ved HLH/MAS, CRP ved autoinflammatorisk periodisk feber etc.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej men indikationen skærpes for de fleste PID ved tidlig debut i barne- eller tidlige voksenalder.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Sekundær immundefekt: forårsaget af fx hiv infektion, medikamentelt betinget af immunmodulerende behandling eller cancer skal så vidt muligt være udelukket/usandsynligt.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (fx MDT)	Patienten skal altid vurderes/drøftes med speciallæge i infektionsmedicin/reumatologi/pædiatri, og/eller klinisk immunologi/klinisk genetik med specialviden/subspecialisering indenfor PID, immundysregulation og autoinflammation. Specielt anbefales vurdering af indikation for WGS med speciallæge i klinisk immunologi og i øvrigt tæt samarbejde omkring udredning for PID

mellem behandlende kliniker og parakliniske afdelinger. Det tilrådes at disse drøftelser foregår på evt. allerede etablerede regionale MDT'er, men vurdering kan også ske via klinisk portal, telefonisk eller per mail med tilhørende notat i journalen for at fremme arbejdsgangen og nedsætte ventetiden for udredning. Det aftales regionalt hvem der kan rekvirere analysen ved Nationalt Genom Center fra den enkelte region.

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Ja, det er vigtigt at informere patienten om at der på nuværende tidspunkt undersøges for ca. 450 gener som årsag til IEI/PID, hvoraf flere er associeret med en øget risiko for udvikling af malign hæmatologisk sygdom eller optræder som del af syndromer med udviklingsforstyrrelser og/eller påvirkning af forskellige organsystemer. Endvidere at det ikke er sikkert, at der opnås en diagnose ved WGS og at manglende fund ved WGS ikke fuldstændig udelukker tilstedeværelse af genetisk sygdom. Patienten skal informeres om, at der ved påvisning af en genetisk variant af ukendt betydning kan blive behov for supplerende funktionelle immunologiske undersøgelser for at afklare (bekræfte/udelukke) varianten og betydningen heraf. Endelig skal det forklares at fund af genetisk årsag til sygdom i visse tilfælde kan inkludere tilbud om testning/screening/behandling af andre familiemedlemmer.

Andet?

Information om risikoen for sekundære fund og stillingtagen til, hvad patienten ønsker at få af informationer ved sekundære fund samt information om muligheden for henvisning til rådgivning i regi af Klinisk genetik. Patienten skal afgive skriftlig samtykke til WGS.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

500 per år.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja, denne gruppe er kun delvist genetisk udredt i DK.
Estimeret 500 samlet.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Hos voksne patienter uden familiehistorik foretages analysen som udgangspunkt kun på proband/index patient. I nogle tilfælde vil det dog være relevant og/eller nødvendigt at følge op med sekventering (enten WGS eller Sanger sekventering) af familiemedlemmer (trio-analyse) for at afklare betydning af varianten og arvegangen. Hos pædiatriske patienter og voksne med familiehistorik, vil det ofte være en fordel at starte med at inkludere andre familiemedlemmer i analysen (fx trioanalyse).

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer fx trioanalyse? (beskriv behovet)

I nogle tilfælde (se ovenfor) vil forældre/søskende blive inddraget (primært i en pædiatrisk population). Det vurderes, at der i ca. 50 % af tilfældene ved udredning af børn vil være indikation for trio analyse.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

I meget sjældne tilfælde (f.eks. tidlig uforklaret død ved spædbørn, ved usikkerhed om somatisk/germline variant eller ved behov for visse yderligere funktionelle immunologiske analyser) kan fibroblaster indgå som prøvemateriale.

Analyse af somatiske varianter Nej Ja

Aktuelt i meget begrænset omfang men fremadrettet forventes stigende behov, for eksempel ved "VEXAS" (autoinflammatorisk/polykondritis, somatiske mutationer i UBA1 på X-kromosomet) og hæmatologiske sygdomme disponerende til dysplasi eller leukæmi.

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Ja i få (10-20) patienter per år, der forventes behov for større læsedybde (omkring 300 læsninger) for at kunne detektere mosaiktilstande, der udgør ned til 15-20 % af cellepopulationen.

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)
Ved visse PID vil analyse af ikke-kodende sekvenser (regulatoriske eller introns være relevant).

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) Nej Ja (beskriv behov)

Ved udredning hos akut syge nyfødte/spædbørn (for eksempel obs SCID, svær T celle defekt- eller HLH), evt. baseret på fund ved neonatal TRECs screening, kan der være behov for immunogenetisk udredning inklusiv genetisk inden for 1 (-2) uger, hvilket er den aktuelle fremgangsmåde (dette estimeret til at være 15-20 tilfælde per år)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.

750 (evt. 1000 første år på basis af 500 aktuelt genetisk ikke-udredte børn og voksne som anamnestisk og klinisk falder inden for kategori I-IV inden for gruppen af IEI).

Diagnostisk udbytte og merværdi

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?

Ifølge litteraturen kan en succesrate på ca. 20-25% forventes, men aktuelt skønnes det fulde potentiale for genetisk diagnostik ikke udnyttet af økonomiske og praktiske årsager, og med store geografiske forskelle, således estimeret 15-20% der får diagnose på baggrund af aktuelle diagnostik.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Ifølge litteraturen ca. 20-30% men med ret begrænset evidens for dette estimat fordi WGS ikke er så udbredt og diagnostik baseret herpå for større populationer/centre er relativ ny. Dog forventes forskelle i succesrate mht. specifik diagnose afhængig af sygdomskategori/indikation (infektionstendens, autoinflammation, autoimmunitet) og aldersgruppe (lavere succesrate ved autoinflammation; højere succesrate generelt for alle indikationer hos børn end voksne). WGS i denne patientgruppe vil specielt føre til bedre diagnostik og i mindre grad til ændring af behandlingsstrategi hos allerede diagnosticerede.

Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Stort set alle patienter, der opnår en specifik genetisk diagnose ved WGS (i.e. estimeret til 20-30%) vil få et individualiseret opfølgings- og kontrol forløb. For mindst 50% af disse (dvs 10-15%

af den oprindeligt sekventerede population) vil dette også inkludere mere specifik og målrettet behandling og kontrolforløb.

Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik?

F.eks. ved at:

- **give hurtigere diagnose**
- **forbedre prognose**
- **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb**
- **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning**
- **ændre valg af behandling**

Mange af disse patienter udredes allerede aktuelt genetisk ved whole exome sequencing (WES) og targeterede paneler. Færre patienter udredes aktuelt allerede med WGS. Der kendes dog allerede en længere række sygdomsfremkaldende genvarianter for primær immundefekt i ikke-kodende dele af genomet.

Baseret på international erfaring fra andre sygdomme vurderes det, at man formentlig kan øge succesraten med 10-15% ved at udføre WGS i forhold til WES, forudsat at infrastruktur og kapacitet tillader den ekstra analyse og tolkning, som WGS giver mulighed for. Desuden vil det nye NGC tiltag gøre genetisk udredning mere tilgængelig og øge kendskabet hertil hos klinikere. Således forventes alle de nævnte punkter forbedret og for en større andel patienter samt mere geografisk ligeligt fordelt og endelig med langt hurtigere svar-tid end det aktuelt er tilfældet (uden økonomiske begrænsninger for den enkelte afdeling).

Baseret på rundspørge i andre lande, inklusiv Frankrig, Belgien, Italien, Spanien, England samt Sverige er status at de fleste børn og voksne mistænkt for PID udredes med genpaneler- og at WES/WGS i varierende grad er under implementering i klinikken, men endnu ikke fuldt udrullet og analysen og funktionel validering ofte finder sted i forskningsregi baseret på enkeltpersoner/grupper med særlig interesse og viden inden for genetisk og immunologisk diagnostik af PID. WGS synes at være det de fleste afdelinger stiler mod i fremtiden.

Diagnostik med WGS af patienter med IEI medfører en hurtigere og mere sikker diagnostik og dermed et hurtigere, mere specifikt og personaliseret opfølgings- og behandlingstilbud. Udelukkelse af visse genetiske sygdomme ved WGS medfører også sikkerhed og tryghed i forhold til unødvendig opfølgning og behandling samt patientusikkerhed om alvorlig sygdom, og kan dermed i sidste ende være besparende for sundhedsvæsenet og tryghedsskabende for patienter.

Genetisk rådgivning og udredning af nære familiemedlemmer medfører sikkerhed og mulighed for tidlig opfølgende eller behandlende indsats for disse.

2: Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen *primær immundefekt*

Bemærk, at der er tale om et øjebliksbillede på daværende tidspunkt.

Specialistnetværket har i løbet af deres arbejde identificeret og beskrevet hvilke behov, der er i den laboratoriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Nedenstående informationer er blevet vurderet af Nationalt Genom Center i forbindelse med beslutningsoplægget til styregruppen og udgør derfor ikke den endelige oversigt over tilgængelige analyser på Nationalt Genom Centers infrastruktur. Såfremt styregruppen godkender implementeringen af patientgruppen, vil de tekniske arbejdsgrupper blive involveret.

Primær immundefekt (godkendt på specialistnetværkets møde den 22.09.2021)		
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	I særligt grad i den pædiatriske population. Trio som udgangspunkt ved undersøgelse af børn.
Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	
Andre strukturelle varianter	Ja	Ikke nødvendigt for igangsættelse, meget begrænset omfang.
Somatiske varianter	(Ja)	Ikke nødvendigt for igangsættelse, meget begrænset omfang.
Mosaikker	(Ja)	Ikke nødvendigt for igangsættelse, meget begrænset omfang.
Repeat expansions	Nej	
Øget dækning af genomet	(Ja)	Hos (10-20) patienter per år, forventes der at være behov for større læsedybde (omkring 300 læsninger) for at kunne detektere mosaiktil-

			<p>stande, der udgør ned til 15-20 % af cellepopulationen. Ikke udføres ved WGS. Ikke nødvendig for igangsættelse.</p> <p>Der er behov for at få afklaret om 30x giver samme kvalitet som nuværende paneler/WES, hvis ikke er øget dækning en mulig løsning.</p>
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)	(Ja)		<p>Angiv behov hvis helgenomsekventering (NGC's svartid) skal udføres hurtigere end 17-30 dage.</p> <p>Ved udredning af akut syge nyfødte/spædbørn (f.eks. obs Hæmofagocytisk lymfocytose eller svær T celle defekt) samt ved mistanke om svær kombineret immundefekt (SCID) ved national neonatal screening af nyfødte på PKU kort, kan der være behov for immungenetisk udredning inklusiv genetisk afklaring inden for 1(-2) uger, hvilket er den aktuelle fremgangsmåde (dette estimeret til at være 15-20 tilfælde per år). Disse patienter kører ikke i regi af NGC, før svartid er nede i relevant niveau.</p>
Prøvemateriale			
Blod	Ja		
Fibroblastkultur	Ja		<p>I sjældne tilfælde (f.eks. tidlig uforklaret død ved spædbørn eller ved usikkerhed om somatisk/germline variant) kan fibroblaster indgå som prøvemateriale. Vigtigt element, stort ønske fra specialistnetværket dog ikke nødvendigt for igangsættelse.</p>

3: Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling

(Jf. opgave 2 i *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*).

Specialistnetværkets regionale repræsentanter har kortlagt det nuværende nationale set-up for udredning og behandling. Nedenstående oversigt viser, hvilke regionale kliniske miljøer der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Dette skal bidrage til regionernes interne regionale organisering.

Specialistnetværk for *primær immundefekt* (godkendt den 22.09.2021)

Region Nordjylland	
Indikation	Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI).
Genetisk diagnostik	<ul style="list-style-type: none">• Genpanel
Rekvirerende afdeling	<ul style="list-style-type: none">• Pædiatrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital• Infektionsmedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Udførende afdeling	<ul style="list-style-type: none">• Klinisk Immunologisk afd. Region Nordjylland, Aalborg Universitetshospital• Klinisk Biokemisk afd. Region Nordjylland, Aalborg Universitetshospital• Klinisk Immunologisk afd. Region Syddanmark, Odense Universitetshospital
Fortolkende afdeling	<ul style="list-style-type: none">• Klinisk Immunologisk afd., Aalborg Universitetshospital• Klinisk genetisk afd., Aalborg Universitetshospital• Klinisk Biokemisk afd., Aalborg Universitetshospital
Afdelinger, der afgiver klinisk svar	<ul style="list-style-type: none">• Klinisk Immunologisk afd., Aalborg Universitetshospital

Region Midtjylland

Indikation Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI).

Genetisk diagnostik

- Exom

Rekvirerende afdeling

- Infektionsmedicin, AUH
- Børn og Unge AUH, inklusiv Center for sjældne sygdomme (CSS), AUH
- Klinisk Genetisk Afdeling, AUH

Udførende afdeling

- MOMA, AUH

Fortolkende afdeling

- Blodbank og Immunologi, AUH
- I mindre omfang Klinisk Genetisk Afdeling, AUH

Afdelinger, der afgiver klinisk svar

- Infektionsmedicin, AUH
- Børn og Unge AUH, inklusiv Center for sjældne sygdomme (CSS), AUH
- Klinisk Genetisk Afdeling, AUH

Region Syddanmark

Indikation Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI).

Genetisk diagnostik

- Exom
- Genpanel

Rekvirerende afdeling

- H.C. Andersen Børnehospital, OUH
- Infektionsmedicinsk afdeling, OUH

	<ul style="list-style-type: none"> • Reumatologisk Afdeling, OUH • Infektionsmedicinsk afdeling, SLB
Udførende afdeling	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk Afdeling, OUH • Klinisk Immunologisk Afdeling, OUH
Fortolkende afdeling	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk Afdeling, OUH • Klinisk Immunologisk Afdeling, OUH
Afdelinger, der afgiver klinisk svar	<ul style="list-style-type: none"> • H.C. Andersen Børnehospital, OUH • Infektionsmedicinsk afdeling, OUH • Reumatologisk Afdeling, OUH • Infektionsmedicinsk afdeling, SLB

Region Sjælland

Indikation	Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI).
Genetisk diagnostik	Ingen (der er få patienter der får lavet analyser i Region Hovedstaden).
Rekvirerende afdeling	<ul style="list-style-type: none"> • Børneafdelingen, Sjællands Universitetshospital (Roskilde) • Infektionsmedicin, Sjællands Universitetshospital (Roskilde) (Begge via Region Hovedstaden)
Udførende afdeling	-
Fortolkende afdeling	-
Afdelinger, der afgiver klinisk svar	<ul style="list-style-type: none"> • Børneafdelingen, Sjællands Universitetshospital • Infektionsmedicin, Sjællands Universitetshospital

Region Hovedstaden

Indikation Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI).

Genetisk diagnostik

- Exom
- Mikroarray
- Genomsekventering

Rekvirerende afdeling

- Infektionsmedicinsk afdeling, Rigshospitalet
- Børne og Unge Afdelingen, Rigshospitalet
- Børne og Unge Afdelingen, Hvidovre Hospital (via immun-MDT, RH)
- Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet
- Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

Udførende afdeling

- Genomisk Medicin, Rigshospitalet

Fortolkende afdeling

- Genomisk Medicin, Rigshospitalet
- Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet

Afdelinger, der afgiver klinisk svar

- Infektionsmedicinsk afdeling, Rigshospitalet
- Børne og Unge Afdelingen, Rigshospitalet
- Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet

4: Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

Som et led i samarbejdet mellem specialistnetværkene og *arbejdsgruppen for fortolkning*, skal *arbejdsgruppen for fortolkning* rådgive i forhold til specialistnetværkets angivelse af laboratorie- og analysemæssige behov for patientgrupperne, jf. arbejdsgruppens formål: *afdække behov for justering af Nationalt Genom Centers infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (bl.a. rekvisition, sekventering og fortolkning af data)*, som beskrevet i arbejdsgruppens kommissorium.

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 13. oktober 2021.

Overordnet vurderede arbejdsgruppen, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet. Arbejdsgruppen tilkendegav, at den er enig i specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur påbegyndes.

Som en generel bemærkning fremførte arbejdsgruppen, at såfremt der inden for en indikation stilles mange diagnoser på baggrund af mosaikanalyse, bør helgenomsekventering som udgangspunkt ikke være første valg.

Som et generelt forbehold fremførte arbejdsgruppen, at patienter, der allerede er ekstensivt undersøgt genetisk for sygdomsdisponerende varianter, ikke er dem, der oplagt vil få størst diagnostiske udbytte og dermed heller ikke størst gavn af helgenomsekventering.

Se [link](#) for medlemsliste.

5: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

I indstillingsrunde 1 havde *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* til opgave fagligt at vurdere de indkomne indstillinger. På baggrund af de indstillinger, som ligger til grund for en patientgruppe er det arbejdsgruppens opgave at kommentere anbefalingerne med henblik på implementering. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fokus på de styrende principper: Faglighed og værdi for patienten samt adgang til hurtig og bedre behandling nationalt.

Se [link](#) for medlemsliste.

Kommentering af anbefalinger fra specialistnetværk for *primær immundefekt* (godkendt af arbejdsgruppen den 27. oktober 2021)

På baggrund af anbefalingerne tilslutter arbejdsgruppen sig, at patientgruppen tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Ja	Nej
X	

Kommentar:

Uddybende spørgsmål

Arbejdsgruppen vurderer:

- at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af diagnostisk udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

- at helgenomsekventering tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

- at helgenomsekventering giver særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, viden opsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

Evt. supplerende kommentarer

6: Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper

1. Baggrund

Formålet med Nationalt Genom Center (NGC) er at understøtte den fortsatte udvikling af personlig medicin til gavn for patienterne i samarbejde med regionerne og det samlede danske sundhedsvæsen, forskningsinstitutioner, patientforeninger m.v.

NGC skal i tæt samarbejde med bl.a. de sundhedsfaglige miljøer i regionerne og forskningsverdenen opbygge en fælles, national teknologisk infrastruktur til helgenomsekventering og anvendelse af andre relevante oplysninger, og deraf følgende behov for dataanalyse, lagring og vidensdeling i sundhedsvæsenet. Målet er at gøre Danmark til et af de førende lande på området ved at tilvejebringe en infrastruktur, der er "state of the art".

Der nedsættes for hver patientgruppe/sygdomsomsråde, der er godkendt til inklusion i den nationale infrastruktur for helgenomsekventering, et nationalt specialistnetværk. Nationale specialistnetværk skal bidrage med sundhedsfaglig rådgivning om den pågældende patientgruppe til Nationalt Genom Center (NGC) til brug for den nationale ibrugtagning af helgenomsekventering.

2. Nationale specialistnetværks formål og opgaver

Formålet for de nationale specialistnetværk er overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsomsråde realiseres bedst muligt inden for de rammer, der er fastsat i forbindelse med beslutning om inklusion. Herunder at sikre, at patienterne på tværs af landet får lige adgang til helgenomsekventering gennem en koordineret og ensartet ibrugtagning og klinisk anvendelse. Specialistnetværket skal desuden rådgive vedrørende opfølgning på klinisk effekt af indsatsen.

Specialistnetværk har følgende overordnede opgaver:

1. Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS)

Der udarbejdes en klinisk afgrænsning af patientgruppen på baggrund af skabelon udarbejdet af NGC. Følgende punkter skal beskrives:

- beskrive den kliniske afgrænsning samt indikationer for adgang til helgenomsekventering for patientgruppen og undergrupper.
- beskrive kriterier for inklusion til helgenomsekventering med præcisering af indplacering af WGS i udredningsstrategi afhængigt af fx kliniske fund og resultater af forudgående udredning.
- beskrive det forventede diagnostiske udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.
- anføre skøn for fordeling af helgenomsekventering på indikationer ud fra den anbefalede udredningsstrategi.

2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Kortlægningen skal bidrage til at afdække behov for justering af NGC infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (rekvisition, sekventering, fortolkning af data og udarbejdelse af svar).

- beskrive hvilke nuværende kliniske og fortolkende miljøer, der varetager udredning og behandling af patientgruppen (afdelinger, der varetager rekvirering, genetisk laboratoriediagnostik, fortolkning af data og udarbejdelse af klinisk svar)
 - beskrive, hvilke typer genetisk diagnostik, der anvendes i udredning af patientgruppen.
3. Opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen – vurdering af klinisk effekt.
- bidrage med faglig vurdering af data til den årlige statusrapport for patientgruppen
 - udarbejdelse en afsluttende rapport for opfølgning og vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen
 - rådgive om behov for eventuelle supplerende målepunkter til vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.
 - rådgive om behov for eventuelle faglige justeringer.

3. Organisatorisk ramme

De nationale specialistnetværk etableres under Nationalt Genom Center, der har formandskabet og sekretariatsbetjener specialistnetværkene. Specialistnetværkenes rådgivning indgår i Nationalt Genom Centers arbejde med etablering af infrastruktur til helgenomsekventering. Governance omkring etableringen af national infrastruktur består af en række advisory boards, arbejdsgrupper og specialistnetværk. Formanden sikrer koordination og sammenhæng på tværs mellem arbejdsgrupper, advisory boards og specialistnetværk.

Specialistnetværkets dokumenter og rapporter vil blive forelagt arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering mhp. orientering og kommentering. Specialistnetværket samarbejder med arbejdsgruppen for fortolkning om patientgruppen. Den endelige indstilling vedr. specialistnetværkets patientgruppe forelægges styregruppen for implementering af personlig medicin til godkendelse.

Nationale specialistnetværk fungerer for en begrænset periode og varigheden vil afhænge af den enkelte patientgruppe/sygdomsområde.

4. Specialistnetværkets medlemmer

Regionerne, Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) og Danske Patienter udpeger medlemmer til nationale specialistnetværk. Medlemmerne, der udpeges fra regionerne og LVS, forventes at være klinikere fra de kliniske afdelinger, der har ansvar for behandling af patienter i den/de relevante patientgruppe(r), som endvidere har erfaring i brug af omfattende genetiske test i patientbehandling. Hvor det er relevant, bør LVS udpege medlemmer fra relevante samarbejdende afdelinger, der tager del i udredning og behandling af patienterne. De klinikere der udpeges, bør repræsentere alle regioner. RKKP udpeger repræsentant fra RKKP Videnscenter. Danske Patienter udpeger en patientrepræsentant til specialistnetværket. Der udpeges ikke suppleanter.

Nationalt Genom Center varetager formandskabet for specialistnetværket ved Chief Medical Officer (CMO) eller en anden sundhedsfaglig medarbejder udpeget af CMO. Danske Regioner udpeger en næstformand blandt de regionalt udpegede medlemmer.

Et specialistnetværk består af følgende medlemmer:

- 1 medlem udpeget af Nationalt Genom Center (formand for specialistnetværket)
- 5 medlemmer (klinikere) udpeget af regionerne – én fra hver region. En udpeges til næstformand
- 3 medlemmer udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber
- 1 medlem fra RKKP Videncenter
- 1 medlem (patientrepræsentant) udpeget af Danske Patienter

Medlemmer, der udpeges til specialistnetværk, skal underskrive en habilitetserklæring.

Specialistnetværk kan nedsætte arbejdsgrupper ad hoc til konkrete opgaver og formandskabet kan endvidere, efter konkret vurdering af faglig kompleksitet og bredde af patientgruppen og i samarbejde med specialistnetværket, beslutte at invitere yderligere supplerende fagspecialer til at deltage i specialistnetværkets opgaver eller til at indgå i specialistnetværket, evt. for en afgrænset periode. Regioner og Lægevidenskabelige Selskaber udpeger eventuelle supplerende faglige repræsentanter.

Fra Nationalt Genom Center deltager, ud over formanden, 1-2 medlemmer fra det sundhedsfaglige team. Øvrige medarbejdere kan deltage ad hoc i møderne og vil indgå i specialistnetværkets arbejde med specifikke opgaver.

Medlemmer af specialistnetværk er forpligtede til at gøre sekretariatet opmærksom på, hvis de er inhabile i specifikke sager, der behandles i regi af arbejdet i specialistnetværket. Medlemmerne skal ligeledes underskrive en habilitetserklæring og følge NGC's habilitetspolitik.

5. Møder og sekretariat

Nationale specialistnetværk holder, som udgangspunkt, 3-4 møder det første år, herefter vurderes specialistnetværkets opgave og tidsplan. Den nærmere tilrettelæggelse af specialistnetværkets arbejde fastsættes i en forretningsorden for specialistnetværk.

Nationalt Genom Center yder administrativ støtte til nationale specialistnetværk i form af forberedelse af dagsordener og udarbejdelse af mødereferater mv.

Specialistnetværkets kommissorium, sammensætning samt referater fra møder og andet relevant materiale offentliggøres på www.ngc.dk. Specialistnetværkets opgaver og sammensætning evalueres senest efter et år fra specialistnetværkets første møde. Status for opgaveløsning vurderes, og der lægges en videre plan for specialistnetværkets arbejde.

Kommissorium blev godkendt af styregruppen den 26. februar 2021.

Sagsnummer: 2104755. Dokumentnummer: 1650276.

7: Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)

Procesbeskrivelse: Ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.

På baggrund af drøftelsen på mødet i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin den 30. januar 2020 har formandskabet udarbejdet en ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

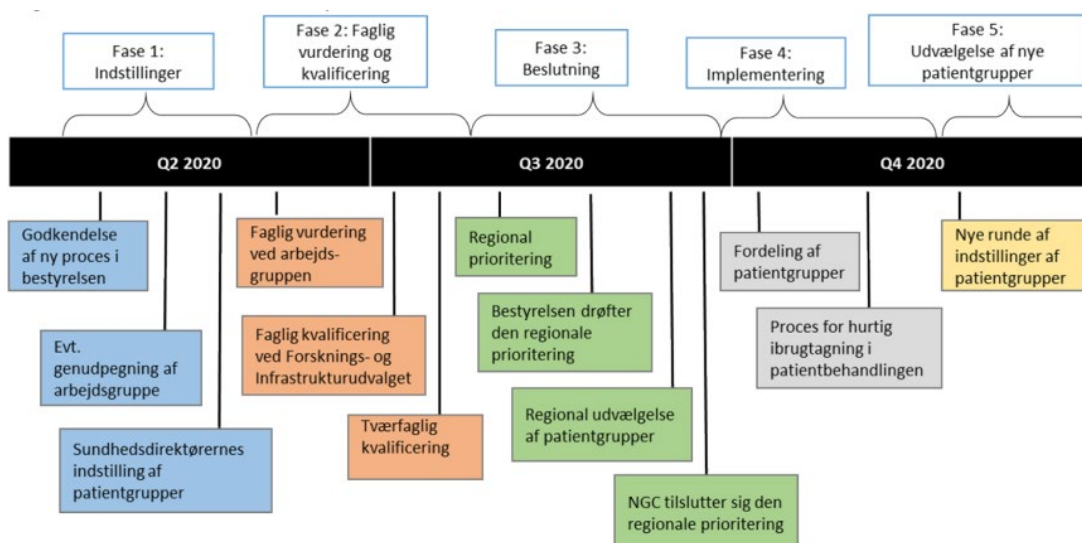
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** Fasen skal sikre, at der er enighed om den nye proces og de faglige indstillinger, som allerede er blevet meldt ind. Derudover har regionernes sundhedsdirektører mulighed for at tilføje evt. yderligere indstillinger til udvælgelsesprocessen.
2. **Faglig vurdering og kvalificering:** De indstillinger, der er modtaget skal gennem en faglig vurdering og kvalificering, som skal danne grundlag for den endelige beslutning om udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.
3. **Beslutning:** Regionernes sundhedsdirektører skal prioritere patientgrupperne på baggrund af de faglige vurderinger og kvalificeringer. Prioriteringen drøftes på et bestyrelsesmøde i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin, hvorefter sundhedsdirektørerne foretager deres udvælgelse. Udvælgelsen tiltrædes af NGC.
4. **Implementering:** Beslutningen om udvælgelse af patientgrupper skal implementeres i sundhedsvæsenet med udgangspunkt i faglige behov, og at alle relevante patienter i hele landet får adgang til helgenomsekventering som en del af patientbehandlingen.
5. **Udvælgelse af nye patientgrupper:** Bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin og NGC skal initiere en ny proces for udvælgelse af yderligere patientgrupper til helgenomsekventering.

Figur 1 er et overblik over processen med overordnede tidsestimater:



Indstillinger, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

Patienter med primære immundefekter, herunder autoinflammatoriske sygdomme. Indstillet af Region Midtjylland.

Børn og unge mellem 0-18 år med svær primær immundefekt (PID) herunder immundysregulatoriske og autoimmune tilstande. Indstillet af Region Hovedstaden og Dansk Pædiatrisk selskab.

Patienter med primær immundefekt sygdomme (PID) og autoinflammatorisk periodisk feber syndrom. Indstillet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin.

Voksne patienter mistænkt for primær (medfødt; genetisk bestemt) immundysfunktion (PID). NGC har allerede besluttet at inddrage akut syge børn og børn med sjældne sygdomme hvorfor ansøgningen fokuserer på personer ældre end 15 år. Indstillet af Region Hovedstaden.

