



Implementering af patientgruppen *psykiatri børn og unge* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse maj/juni 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *psykiatri børn og unge* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur, og herunder godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet diagnostisk udbytte og klinisk effekt i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 7ff).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 1400 per år fordelt på ca. 450 nyhenviste patienter og derudover ca. 50 tidligere henviste 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. 16f).

Problemstilling

Styregruppen skal godkende de nationale specialistnetværks anbefalinger vedr. patientgrupper før implementering på Nationalt Genom Centers (NGC) infrastruktur kan finde sted.

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

Baggrund

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

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*, tvær-

Dato: 04-05-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: RKA.NGC

Sagsnr.: 2203758

Dok.nr.: 2228390

fagligt 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. 24).

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. Dette sker gennem afgrænsning af patientgruppen ved beskrivelse af indikationer, kriterier, anbefalinger vedr. diagnostisk strategi og målepunkter til vurdering af den kliniske effekt af helgenomsekventering.

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen. (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 21)

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *psykiatri børn og unge* indeholder fire dele:

1. Specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen
2. Kommentering af anbefalinger fra *Arbejdsgruppen for 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 patientgruppen psykiatri børn og unge* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til psykiatri børn og unge

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 7ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5f.

Baggrund for udvælgelse af indikation

Indstillingen, der ligger til grund for patientgruppen, favner et bredt spektrum af diagnoser, og inkluderer patienter, som har markante, svære og komplekse psykiatriske tilstande, som ikke lader sig entydigt diagnosticere og/eller er behandlingsresistente (bilag s. 25ff).

Specialistnetværket har med inddragelse af eksterne faglige eksperter, herunder indstiller, drøftet og vurderet muligheden for at inkludere alle patienter beskrevet i indstillingen. Specialistnetværket finder det meget vanskeligt at favne hele dette brede spektrum og afgrænse patienterne, så man i klinikken entydigt vil kunne vurdere, hvilke konkrete patienter, der skal henvises til helgenomsekventering.

Specialistnetværket vurderer endvidere, at der nationalt mangler klinisk erfaring og viden om tolkning af fund af eventuelle multiple varianter til, at det på nuværende tidspunkt kan anvendes i en klinisk hverdag mhp. at give patienten et klinisk meningsfuldt svar. Der mangler desuden viden om, hvilket diagnostisk udbytte man skal kunne forvente for den samlede patientgruppe.

Specialistnetværket har derfor lagt vægt på at udvælge nedenstående indikation, hvor der er størst erfaring med genetisk udredning, og hvor der samtidig foreligger national guideline for [Genetisk udredning ved Autisme Spektrum forstyrrelse](#), som specialistnetværkets anbefalinger lægger sig tæt op ad.

Indikation

På baggrund af ovenstående anbefaler specialistnetværket, at der tilbydes helgenomsekventering til følgende patientgruppe, hvor der på nuværende tidspunkt er størst erfaring med genetisk udredning:

- Autismespektrumforstyrrelse hos et barn eller ung, hvor ét eller flere af nedenstående særlige kliniske symptomer skal være tilstede sammen med autisme:
 - Mental retardering / forsinket psykomotorisk udvikling
 - Dymorfe træk
 - Epilepsi

Autismespektrumforstyrrelse er en *gennemgribende udviklingsforstyrrelse*, hvor der er forstyrrelse af udviklingen inden for det sociale og det kommunikative område. Dette sammen med adfærdssymptomer såsom gentagen adfærd, tvangssymptomer, rokken og andre gentagne motoriske bevægelser og særinteresser. Forstyrrelsen opstår tidligt i barnets udvikling, men kan både diagnosticeres tidligt i barndommen eller senere i livet. Patienterne kan fungere på meget forskelligt niveau, hvilket bl.a. afhænger af samtidig tilstedeværelse af andre somatiske og psykiske/mentale lidelser såsom mentalt retardering.

Overlap til indikationer i patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*

I denne patientgruppe er der et overlap til indikationer i patientgruppen *børn og voksne med sjældne sygdomme*. Næstformanden for psykiatri børn og unge er forelagt afgrænsning af de pågældende indikationer fra *specialistnetværk for børn og voksne med sjældne sygdomme* og vurderer, at der ikke er risiko for, at patienter udelukkes fra muligheden for tilbud om helgenomsekventering, såfremt det er indiceret, uafhængigt af, om patientens primære henvisningsafdeling er børne- og ungdomspsykiatrien, pædiatrien eller Klinisk Genetik/Center for Sjældne Sygdomme.

Diagnostisk strategi

I dag tilbydes genetisk udredning kun til en lille del (estimeret 10 %) af de patienter, hvor det ville være relevant med genetisk udredning.

Helgenomsekventering vil erstatte nuværende genetiske diagnostik og blive et samlet systematisk tilbud til patientgruppen.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Med nuværende diagnostik skønnes det, at 7-25 % af de undersøgte patienter får en genetisk diagnose. Der er tale om et skøn baseret på litteraturen, primært studier baseret på analyser med kromosomal mikroarray (se bilag s 11f).

Ved overgang til helgenomsekventering forventes det, at ca. 31-37 % af patienterne vil få en genetisk diagnose. Der er tale om et skøn baseret på exom-analyser, da der ikke endnu er publiceret studier, der anvender helgenomsekventering i en børne- og ungdomspsykiatrisk population med autismespektrumforstyrrelse.

Klinisk effekt for patientgruppen

Den kliniske effekt for patientgruppen forventes at være:

- mere korrekt diagnosticering af patientens sygdomsbillede, herunder viden om mulige symptomer fra andre organsystemer.
- øget forståelse og viden i familien om symptomer og vanskeligheder hos barnet/den unge.
- mere optimal støtte og behandling på baggrund af en mere præcis diagnose.
- afklaring ift. relevante sociale tiltag, såsom tilbud om institution eller skoleplacering.
- mulighed for genetisk rådgivning til familien samt evt. familieudredning og prænatal diagnostik.

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer

Specialistnetværket vurderer, at det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 450 per år. Tallet er baseret på et skøn. Der skønnes endvidere, at der er ca. 50 tidligere henviste patienter, man vil tilbyde helgenomsekventering inden for en periode på to år. I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 1400 helgenomsekventeringer årligt de første to år og herefter ca. 1350 helgenomsekventeringer årligt (trio-analyser).

Laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer. Specialistnetværket ønsker at kunne analysere for repeat expansions. Dette skal afklares, men er ikke udsættende for igangsættelse (bilag s. 15).

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. 16f).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger med bemærkning om, at der er et stort overlap til patientgruppen *Børn og voksne med sjældne sygdomme*, hvor indikationen også findes samt at antallet måske er overestimeret.

For arbejdsgruppens samlede kommentering se bilag s. 20.

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 specialistnetværkets vurdering om, at implementering af patientgruppen på NGC's infrastruktur kan påbegyndes ud fra de angivne laboratorie- og analysemæssige behov. Dog bemærker arbejdsgruppen flg.:

- Der er et stort overlap til patientgruppen *Børn og voksne med sjældne sygdomme*, hvor helgenomsekventering i dag suppleres med kromosomal mikroarray, indtil analyse af CNV'er i WGS-data er af tilstrækkelig høj kvalitet. Arbejdsgruppen anbefaler en tilsvarende tilgang for denne patientgruppe.

For arbejdsgruppens samlede kommentering se bilag s. 18.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

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

- At specialistnetværkets anbefalinger tager udgangspunkt i den indstilling, der ligger til grund for patientgruppen.
- At en forudsætning for, at anbefalingerne skulle kunne favne alle patienter i indstillingen, vil være mere klinisk erfaring og viden om tolkning af fund af eventuelle multiple varianter, og mere erfaring med betydningen af disse fund for den enkelte patient.
- At specialistnetværkets udvalgte patientgruppe udgør et velkvalificeret udgangspunkt for tilbud om helgenomsekventering.
- At patientgruppen kan igangsættes med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

Patientgruppen kan umiddelbart igangsættes på NGC's etablerede infrastruktur. Specialistnetværket har anført behov for at kunne analysere for repeat expansions og i sjældne tilfælde behov for at kunne undersøge DNA fra kendskab. NGC vurderer, at ovenstående behov ikke er udsættende for igangsættelse af patientgruppen.

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

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer årligt er vurderet til ca. 1400 hos i alt op til 500 patienter (inkl. ca. 50 tidligere henviste patienter).

I indstillingerne har NGC kun efterspurgt antallet af patienter og ikke antallet af helgenomsekventeringer. Antallet af helgenomsekventeringer svarer således ikke til antallet af patienter, men skyldes, at der er behov for trioanalyser i patientgruppen.

Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillingen og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er skabt et fundament for videreudvikling af et nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der varetager genetisk udredning for patientgruppen. I regi af bl.a. Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG) foreligger en national guideline for [Genetisk udredning ved Autisme Spektrum forstyrrelse](#), som specialistnetværkets anbefalinger lægger sig tæt op ad.

Opfølgning

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

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementering af patientgruppen vil NGC påbegynde dette. Det betyder blandt andet, at NGC vil bede regionerne om at oplyse hvilke afdelinger/personer, der skal tilknyttes og oplæres i brugen af NGC's infrastruktur.

NGC har udarbejdet rekvisition for indikationen samt en oversigt over de kriterier, der skal lægges til grund for rekvirering af helgenomsekventering. Disse er godkendt af specialistnetværket og offentliggøres på hjemmesiden.

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 psykiatri børn og unge