

Sammenskrivning af interview af medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

Dato: 14-05-2024
Enhed: NGC
Sagsbeh.: RKA.NGC
Sagsnr.: 2314434
Dok.nr.: 2937624

Syv medlemmer af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering deltog i et semi-struktureret interview den 29/4 2024 som led i udarbejdelse af to samlede rapporter, der belyser erfaringerne med implementering af helgenomsekventering på nationalt plan til 17 patientgrupper. Formålet med interviewet var at få arbejdsgruppens perspektiv på erfaringerne beskrevet i statusrapporter for de 17 patientgrupper, herunder at belyse, om/hvordan de styrende principper *Faglighed og værdi for patienten og Adgang til hurtigere og bedre behandling* er blevet opfyldt.

Medlemmer af arbejdsgruppen, der deltog i interview:

Jesper Gyllenborg, sundhedsdirektør Region Sjælland (formand)
Henrik Krarup, (indstillet af Region Nordjylland, klinisk genetik)
Carsten Utoft Niemann, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, hæmatologi)
Claus Gravholt, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, endokrinologi)
Trine Hyrup Mogensen, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, infektionsmedicin)
Thomas Werge, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, psykiatri)
Liselotte Wesley Andersen, Sjældne Sygdomme (indstillet af Danske Patienter)

Sammenskrivning af interview

Det skal her bemærkes, at der spørges på et meget overordnet niveau, hvor medlemmerne af arbejdsgruppen bidrager med bedste bud som kliniske eksperter og som en bredt sammensat arbejdsgruppe på tværs af specialer, som har rådgivende funktion med særligt fokus på anvendelse af helgenomsekventering i sundhedsvæsenet.

De styrende principper dannede grundlag for udvælgelsen af patientgrupper til det nationale tilbud om helgenomsekventering.

Spørgsmål i relation til de styrende principper ifm. implementeringen:

I hvilken grad og hvordan vurderer arbejdsgruppen, at det overordnede princip: Lige adgang for patienter nationalt er opfyldt?

Tilbagemeldingen vedrørende, i hvilken grad patienterne har fået lige adgang til helgenomsekventering nationalt var blandet. Et par medlemmer af arbejdsgruppen nævnte, at der er lige adgang, mens andre medlemmer nævnte potentielle barrierer, der kan stå i vejen for lige adgang, herunder, at der nogle steder er logistik/administrative arbejdsgange, der ikke er helt på plads endnu, ligesom der kan være forskel i erfaringer og kompetencer indenfor anvendelse af helgenomsekventering. Der er tale om et videnstungt område, der kræver højt specialiserede kompetencer, der ikke er ligeligt fordelt landet over. Desuden er der fortsat et behov for at udbrede viden om tilbuddet i alle relevante kliniske miljøer, ligesom der kan være variatio-

ner ift., i hvilken grad den enkelte kliniker dedikerer sig til opgaven. Uligheden opleves umiddelbart større intraregionalt end regionerne imellem.

I hvilken grad og hvordan vurderer arbejdsgruppen, at princip 1: Faglighed og værdi for patienten er opfyldt?

Udviklingen inden for området går så hurtigt, at der er tale om et kontinuerligt 'moving target', hvilket har en iboende udfordring ift. at se tilbage og vurdere, om de udvalgte indikationer fortsat er dem, som giver størst faglig mening og værdi. Indenfor endokrinologi er der bl.a. for præmatur ovarieinsufficiens opdaget flere nye gener siden anbefalingerne blev udarbejdet, og forventningen er, at det også gælder mange andre sygdomsområder.

Arbejdsgruppen pegede også på den udfordring, at det lovgivningsmæssigt ikke er tilladt at anvende erfaringer indhentet fra én patient til den næste patient. Den nuværende skarpe opdeling, der er mellem primær- og sekundær brug af sundhedsdata, giver ikke fagligt mening, hvis man skal kunne lære i forhold til at optimere diagnostik og behandling af patienterne.

Endelig påpegede et medlem, at man ikke tillade sig alene at tale om værdi for patienten, men snarere om værdi for patienterne, det er ikke altid det samme. Det er et vigtigt budskab rent politisk.

I psykiatrien udsprang tanken bag den oprindelige indstilling af et perspektiv om at skabe værdi for patienterne i mere bred forstand, men blev i anbefalingerne afgrænset til at omfatte en mere snæver patientgruppe.

I hvilken grad og hvordan vurderer arbejdsgruppen at princip 2: Adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt er opfyldt?

Flere medlemmer anførte, at initiativet har betydet, at patienterne samlet set får en bedre behandling. Tilbud om fx trio-analyse og mulighed for analyse af flere gener samtidig har gjort, at flere patienter får et svar. Desuden har tilbuddet om helgenomsekventering skabt en masse afledte effekter, fx opbygning af en organisering omkring helgenomsekventering, et øget samarbejde, og øget fokus på genetik, som er blevet en mere integreret del af hverdagen og den kliniske tankegang. Fx i psykiatrien har tilbuddet sat genetikken mere på dagsorden, og det har bidraget til en legitimering af samtalen med familierne omkring arvelighed. Overordnet set har tilbuddet i regi af NGC i høj grad bidraget til et styrket tværgående samarbejde, opbygning af nationale MDT'er, fælles fodslag nationalt ift. genetisk udredning og diagnostiske strategier.

Om der er blevet adgang til hurtigere behandling er mere usikkert. Der vurderes, at være forskel mellem patientgrupper, hvilket også afhænger af, hvilket tilbud, der var i forvejen i patientgruppen. Der, hvor der er opbygget MDT-konferencer, er hastigheden og kvalitet af diagnoserne nok øget.

Arbejdsgruppen fremhævede, at det havde været ønskværdigt, hvis man fra politisk side fra start havde prioriteret måling og opgørelse af effekten af tilbuddet. Der er absolut fortsat behov for, at effekten bliver målt og opgjort, hvis man skal kunne udtale sig konkret om evt. hurtigere eller bedre behandling af patienterne.

Spørgsmål i relation til anvendelse af helgenomsekventering, udover klinisk effekt, som er belyst i statusrapporter for patientgrupperne:

Hvilke typer af tidligere anvendte genetiske analyser, vurderer arbejdsgruppen på nuværende tidspunkt er blevet erstattet af helgenomsekventering? (fx analyser som er udfaset, hvis der tilbydes WGS)

Et medlem af arbejdsgruppen gav et eksempel på, hvordan helgenomsekventering har erstattet flere mindre omfattende analyser indenfor de autoinflammatoriske sygdomme, hvilket potentielt kan medføre, at diagnoser hurtigere kan stilles eller afkræftes. Et andet medlem nævnte, at helgenomsekventering i nogle tilfælde har erstattet array-CGH, fx hos børn der udredes pga. mistanke om syndrom. Desuden forventes det over tid, at prisen på helgenomsekventering falder, ligesom der med tiden forventes hurtigere svartid.

Nogle medlemmer nævnte, at det kan være vanskeligt at ændre praksis, og fx suspendere brugen af ikke tidssvarende analyser. Det er derfor vigtigt, at man sammen med implementering af nye metoder, får evalueret effekten af de nye metoder, sammenlignet med de eksisterende metoder, så evt. unødvendige analyser kan suspenderes. Som eksempel kunne man så fx stoppe med at køre targeteret NGS-panel parallelt med WGS hos patienter med akut leukæmi. I den sammenhæng ville det også være nyttigt, hvis man ikke havde den ovenfor nævnte adskillelse af primær- og sekundær brug af sundhedsdata, da det forsinker den viden, der kunne ligge til grund for belysning af effekt af helgenomsekventering.

Hvilke typer af tidligere anvendte genetiske analyser, vurderer arbejdsgruppen, at anvendelse af helgenomsekventering overordnet set kan erstatte på hhv. kort og på længere sigt?

Et medlem gav et eksempel på, at man hos børn med syndromer tidligere lavede flere gentagne (mindre omfattende) analyser, hvor helgenomsekventering potentielt har speedet processen op, fordi man kan undersøge for det hele på én gang.

Et andet medlem nævnte, at der vil være nogle diagnostiske rækkefølger, som ændres med implementeringen af helgenomsekventering, og nogle er allerede ændret. Man er generelt blevet bedre til at erstatte en ældre metode, når der er kommet ny viden. I nogle tilfælde er panelerne stadig bedre, så det er en afvejning ift. hvilken analyse, der optimalt set skal anvendes. Det er vigtigt at erstatte noget, når det giver mening, og vi skal tænke os godt om. Dette er også afspejlet i den almindelige udvikling, der er i hele sundhedsvæsenet for tiden.

Hvilke eventuelle ydelser/ressourcer, vurderer arbejdsgruppen, at man kan spare på hospitalerne ved anvendelse af helgenomsekventering frem for tidligere anvendte genetiske undersøgelser på hhv. kort og på længere sigt? (fx som konsekvens af ændringer i antal konsultationer, undersøgelser, behandlinger, konferencer mv.)

Et medlem vurderede, at der er noget at spare ved anvendelse af helgenomsekventering, men uden konkrete data på effekt er det vanskeligt at bevise. Her nævnes eksempler på patienter, der er igennem langvarige diagnostiske odysseer, og først får diagnosen efter år/årtiers forløb, hvor tidligere udredning kunne have afsluttet den diagnostiske odysse. Det giver en tro på, at udredningen kan forkortes i formentlig mange specialer.

Et andet medlem vurderede, at det vil nok kræve en øget indsigt i og anvendelse af helgenomdata, fx indenfor farmakogenetikken og forebyggelsesmæssige aspekter, før besparelserne for alvor kan høstes.

På kort sigt koster det ekstra tid og ressourcer at implementere ny teknologi, men på længere sigt vurderes "personlig medicin"-tilgangen at give besparelser. Jo bedre patienterne er behandlet tidligt i forløbet, jo færre genindlæggelser vil der være. Et andet eksempel er screeningen af nyfødte, hvor man med tidlig diagnose kan starte reelle behandlinger langt tidligere og spare lange indlæggelser – det har meget stor betydning. Et yderligere eksempel vedrører patienter med hæmatologisk kræft, hvor patienter pga. helgenomsekventering kan tilbydes målrettet behandling tidligt i forløbet, hvilket betyder, at man kan undgå bivirkninger og indlæggelser ved at give den rette behandling fra start. Et eksempel på en besparelse, der har stor betydning for både patienter og sundhedsvæsen.

Er der områder hvor anvendelsen af helgenomsekventering har medført et øget antal ydelser/øget behov for ressourcer?

Funktionel validering af genetiske varianter af ukendt betydning (VUS) og andre mulige patogene varianter, kan potentielt kræve mange ressourcer i laboratoriet, men i sidste ende hjælpe til at give diagnostisk afklaring til gavn for patienterne, så de kan få den rette behandling.

Fortolkningen og arbejdet med VUS'er er også et stort arbejde, men er på længere sigt godt givet ud. Fortolkningsområdet udvikler sig over tid og vil på sigt kræve en mindre indsats sammenlignet med i dag.

Hele den organisatoriske opbygning, med implementering af tilbuddet og opbygning af netværk i de kliniske miljøer har kostet en betydelig mængde af ressourcer. Hele området udvikler sig næsten hurtigere end det er muligt for de kliniske miljøer at følge med. Fortolkningsstøtteværktøjer er også under opbygning. Helgenomsekventering er begyndelsen på en ny type diagnostik, som der er store og positive forventninger til i fremtiden.

Der opleves et pres på fortolkningsressourcer, hvilket er en stor udfordring. Også fordi man forventer at kunne øge udbyttet ved at reanalysere data jævnligt, efterhånden som der kommer ny viden. Men der kommer hele tiden nye og bedre værktøjer, så håbet er at fortolkning på sigt kan automatiseres.

Et medlem fremhævede, at der mangler referencemateriale fra Danmark. Selvom der er mange referencenomer i Danmark, så mangler der stadig meget viden om koblingen mellem genotype og fænotype. Hertil kommer udfordringer med begrænset referencemateriale ift. etniske minoriteter.

Et medlem fremhævede, hvordan man indenfor primær immundefekt koordinerer arbejdet med funktionelle analyser på tværs af EU, så man undgår overlap. Dette kunne med fordel udbredes til andre områder. Desuden bør muligheden for forskning i data styrkes ift. tolkning af nye varianter.

Hvad er alternativet til helgenomsekventering? (fx fordele og ulemper, konsekvens ved at gå tilbage til mindre omfattende genetiske analyser)

Medlemmerne svarede, at det vil være en utopi, hvis man tror at anvendelse af helgenomsekventering i Danmark skulle stoppe. Helgenomsekventering anvendes internationalt i de lande, vi sammenligner os med, og det er umuligt at forestille sig, at Danmark ikke skulle benytte denne teknologi længere. Nogle medlemmer fremførte, at det kæmpe store potentiale, der er i teknologien, klart opvejer den udgift, der er forbundet med analysen. Potentialet bliver kun større, når vi forhåbentligt får koblet data sammen og systematisk anvender viden fra en patient til den næste.

Endelig blev det fremført, at hvis det nationale tilbud stopper, vil det være slut med lige adgang til helgenomsekventering for danske patienter og derfor ville der kun være adgang til helgenomsekventering for nogle patienter samt fx. i forbindelse med (udenlandske) forskningsprojekter.

Hvilke driftsøkonomiske og/eller laboratoriemæssige overvejelser har arbejdsgruppen ift. anvendelse af helgenomsekventering sammenlignet med mindre omfattende genetiske analyser?

Nogle medlemmer rejste en bekymring ift., når udgifterne for helgenomsekventering lander i lokale/regionale driftsbudgetter, herunder at det vil være en katastrofe, hvis der ikke fortsat sikres en fælles national finansiering således at det ikke er den enkelte afdeling der skal vurdere om der er økonomi.

Medlemmerne havde forskellige perspektiver ift., hvorvidt prisen i så fald ville skulle betales af andre patientgrupper i sundhedsvæsenet. Andre medlemmer mente, at anvendelse af helgenomsekventering vil være en økonomisk samfundsmæssig gevinst, og at dette tilbud netop har bidraget til at nogle af disse måske mere "usynlige" patienter med sjældne sygdomme kommer "længere frem i køen". Et medlem nævnte, at der i de kliniske miljøer er stor velvilje og ses stor værdi i at fortsætte det nationale tilbud og gennemgå anbefalingerne løbende, så de følger det kliniske behov i takt med udviklingen.

Spørgsmål i relation til mulige fremtidsperspektiver for set-up for anvendelse af helgenomsekventering i Danmark

Hvordan ser arbejdsgruppen, at klinisk anvendelse af helgenomsekventering i Danmark vil udvikle sig de kommende år? Og hvilke evt. udfordringer kan der være forbundet hermed?

Arbejdsgruppen understregede, at man med tilbuddet har taget et skridt fremad og væk fra standard-tænkning. Det er et paradigmeskifte, hvor vi ser på den enkelte patient og tilpasser behandlingen til den enkelte

- det er vejen fremad og det kommer til at accelerere.

På sigt vil det formentligt blive rutine at anvende helgenomsekventering. De kliniske miljøer er ikke helt klar til det endnu, men det er under udvikling og opbygning. Der er derfor et behov for at styrke uddannelse og kompetencer generelt indenfor personlig medicin. Medlemmerne forventer, at man kommer til at bruge omfattende genetiske analyser meget mere, også til nye indikationer som fx farmakogenetik, og prædiction/polygen risikoscores. Teknologien bliver hele tiden billigere, ligesom der udvikles bedre redskaber til fortolkning og automatisering.

Hvilke principper for prioritering vurderer arbejdsgruppen bør anvendes i et fremtidigt set-up for klinisk anvendelse af helgenomsekventering nationalt?

Et medlem anførte, at det fortsat vil være et vigtigt princip at fastholde en form for ensartet rekvirering på baggrund af de anbefalinger, der er udarbejdet i de nationale specialistnetværk. Ellers risikerer man, at fx fortolkningen bliver for svær, hvis man ikke holder sig indenfor de udvalgte indikationer (fx at man risikerer for mange falsk positive svar).

Et andet medlem vurderede, at tilbud om helgenomsekventering formentligt vil blive indarbejdet som en naturlig del af de kliniske guidelines og indgå i de beslutninger, der træffes på MDT-konferencerne. Det blev også fremført, at rekvirering i fremtiden forventes at kunne udføres af mindre erfarne medarbejdere. Det informerede samtykke til WGS/WES kunne også tænkes at blive forsimplet, fx integreret i det almindelige samtykke til udredning/behandling, ligesom det er sket indenfor andre områder (her nævntes som eks. HIV-test).

Hvad vurderer arbejdsgruppen, at der skal til for, at effekten af helgenomsekventering kan monitoreres fremadrettet, fx ift. indsamling eller kobling af kliniske patientdata?

Nogle medlemmer påpegede, at det bør være en lovgivningsmæssig forpligtelse, at der indsamles kliniske data systematisk for alle patienter, som får kørt en helgenomsekventering. Outcome skal defineres og det er vigtigt, at data til opgørelse af effekt kan trækkes automatisk. Som eksempel nævntes hæmatologien, hvor der er mulighed for at trække data automatisk, og viden/metoder i den sammenhæng deles gerne.