



Genetics First voor Afweerstoornissen

Joris van Montfans

GGG congres den Bosch, 30 maart 2023



UMC Utrecht

Disclosure belangen spreker

Potentiële belangensverstrengeling	Geen / zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
Sponsoring of onderzoeksgeld	ZonMW, Vrienden van het WKZ, Stichting de Merel, Dirkzwager Assink Fonds, Takeda, CSL Behring

Inhoud

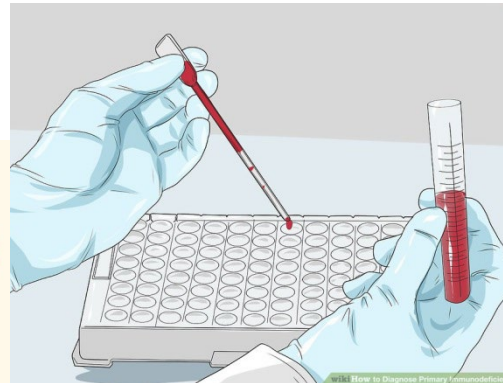
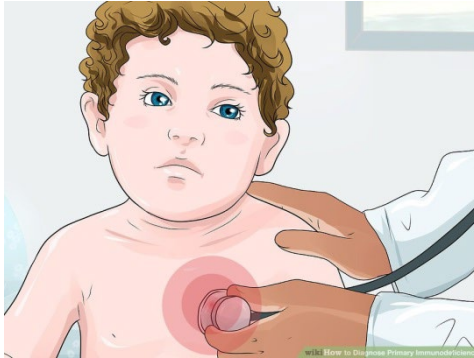
- Achtergrond Genetics First voor Afweerstoornissen
- Methoden, Resultaten, Discussie
- Implementatie
- 'Burning issues' en opties voor vervolg onderzoek
- Conclusies



Achtergrond en doel van de studie

Primaire immuun deficiënties - afweerstoornissen

- Ziekten met te weinig / ontregelde afweer
- Zeldzaam (<1:10.000)
- Ernstig
- Dure zorg



Hoge kosten voor behandeling van afweerstoornissen

Vertraagde start behandeling
(0-14 jaar)

Diagnostiek:
€10-20K per jaar x 2 jaar

Medicatie/ziekenhuisopname:
€40K per jaar

- immunoglobulines
- klinische opnames
- stamceltransplantatie

Hoe kunnen we de behandeling verbeteren en de kosten omlaag brengen?

NGS: Next Generation Sequencing

- In opkomst sinds ong. 2000
- 1 test: alle erfelijke oorzaken van afweerstoornissen (>480)
- Mogelijke voordelen:
 - kortere tijd tot diagnose; meer diagnoses
 - sneller en vaker de juiste behandeling
 - efficiëntere (meer targeted) follow up
 - kostenreductie in diagnostiek en behandeling

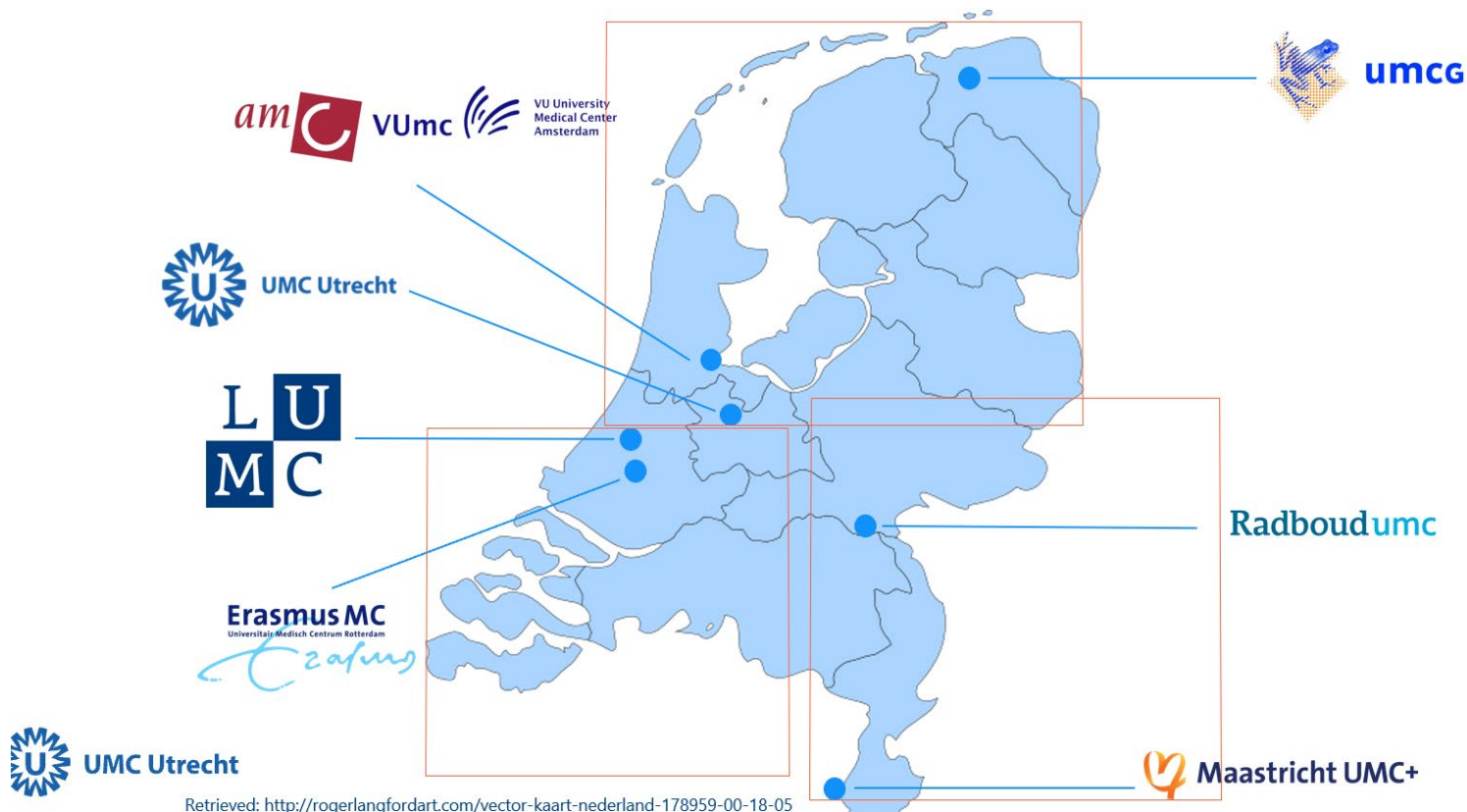


Methoden

- | | |
|---------------------------------------|---------------|
| 1. Evaluatie NGS afweer panel | ✓ |
| 3. Literatuur review | ✓ |
| 4. Quality assessment | ✓ |
| 5. Her-evaluatie en externe evaluatie | - in progress |

1. Evaluatie NGS afweerpanel:

- Prospectief cohort: 165 patiënten bij wie 'up front' een afweerpanel werd ingezet
- Retrospectief cohort: historische gematchede controle patiënten



- 3 maandelijks afstemming tussen genetica afdelingen
- Lokale MDO's over uitslagen
- Landelijke MDO's over 'difficult cases'

1. Evaluatie NGS afweerpanel:

		Retrospectief	Prospectief
Tijd tot diagnose		173 d	121 d
Percentage juiste diagnoses	kinderen		25%
	volwassenen		9%
Impact diagnose			Groot: start ivig, verwijzing stamceltransplantatie, en / of einde diagnostisch traject

1. Kosten evaluatie NGS afweerpanel

	Retrospectief cohort	Prospectief cohort
Diagnostiek	21.514	9.384
Medicatie	110.184	191.297
Bloed producten	112.835	22.368
Mean total health costs	244.529	223.049

Totale gezondheidskosten vanaf eerste visite tot 2 jaar na verwijzing naar het academisch centrum voor de evaluatie afweerstoornis.

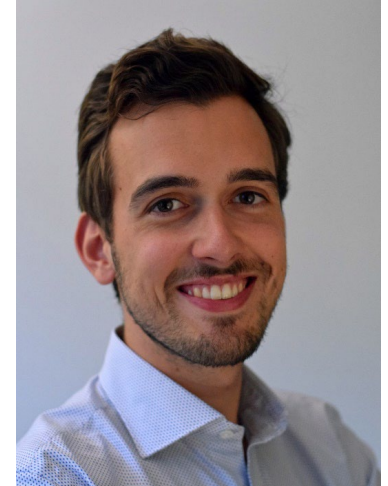
	Geen genetische diagnose	Wel genetische diagnose
Mean total health costs	204.717	25.785

De gemiddelde totale health-care kosten per patiënt berekend in een combinatie van het prospectieve en retrospectieve cohort.

2. Literature review

Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review

Hemmo A. F. Yska¹ · Kim Elsink¹ · Taco W. Kuijpers² · Geert W. J. Frederix⁴ · Mariëlle E. van Gijn³ · Joris M. van Montfrans¹ 



gories. The remaining studies included patients with unsorted PIDs. The studies were based on populations from Italy, Iran, Turkey, Thailand, the Netherlands, Norway, Saudi Arabia, Sweden, the UK, and the USA. Eight studies used an array-based targeted gene panel, four used WES in combination with a PID filter, and two used both techniques. The mean reported reading depth ranged from 98 to 1337 times. Five studies described the sensitivity of the applied techniques, ranging from 83 to 100%, whereas specificity ranged from 45 to 99.9%. The percentage of patients who were genetically diagnosed ranged from 15 to 79%. Several studies described clinical implications of the genetic findings.

Discussion NGS has the ability to contribute significantly to the identification of molecular mechanisms in PID patients. The diagnostic yield highly depends on population and on the technical circumstances under which NGS is employed. Further research is needed to determine the exact diagnostic yield and clinical implications of NGS in patients with PID.

2. Literature review

Cost and impact of early diagnosis in primary immunodeficiency disease: A literature review

Kim Elsink^a, Joris M. van Montfrans^a, Mariëlle E. van Gijn^b, Maartje Blom^c, P. Martin van Hagen^d, T.W. Kuijpers^e, Geert W.J. Frederix^{f,*}

Conclusion: This literature review shows that, regardless of what aspect of PIDs has been studied, in nearly all cases early diagnosis reduces health care consumption and leads to better health outcomes for patients with PIDs. We found considerable variability in costing characteristics of economic evaluations of PID patients, which hampers the comparability of outcomes. More effort is needed to create uniformity and define cost parameters in economic evaluations in the field of PIDs, facilitating further prospective research to extensively assess the benefits of early diagnosis.

Elsink et al Clin Immunol. 2020 Apr;213:108359

3. Quality assesment



1. Distribution of VCF files

- With confirmed genetic diagnosis (n=4)
- Without genetic diagnosis (n=4)
- No clinical detail except for knowledge of PID phenotype



2. Data interpretation

- According to pipeline of local genome diagnostic center



3. Variant classification

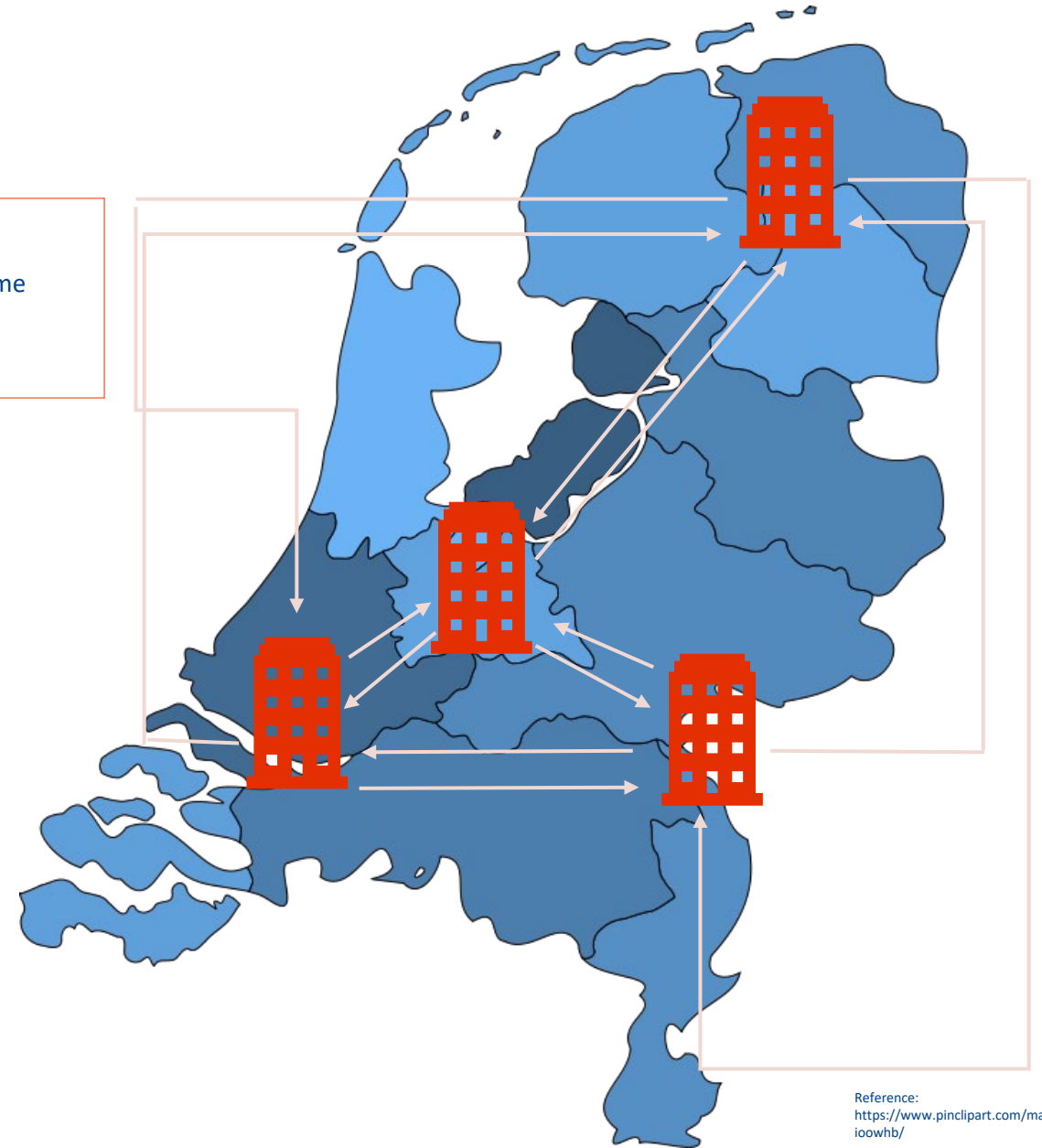
- According to AMCG guidelines



4. Comparison of variants reported to medical specialist



5. Questionnaire for Clinical Laboratory Geneticists



3. Conclusions quality assessment

Data interpretation in NGS-based diagnostics was uniform in the Netherlands

Majority of (likely) pathogenic variants were identified and described correctly

Multidisciplinary discussions and data sharing are necessary for harmonization and uniform variant interpretation

Elsink et al Eur J Hum Genet. 2021 Jan;29(1):20-28.

4. Her-evaluatie en externe evaluatie

Hoe om te gaan met patiënten bij wie geen diagnose gesteld werd?

- Her evaluatie met nieuwe techniek: CNV analyse
- Her-evaluatie met meest recente versie van afweer panel
- Trio WES / WGS benadering: Solve RD project

Disseminatie en implementatie

- Resultaten zijn besproken in MDO's en in landelijke vergaderingen
- Resultaten zijn in tijdschriften gepubliceerd en gepresenteerd op congressen
- Communicatie op patiëntendagen, -tijdschriften, website
- Immunologie- en genetica afdelingen gebruiken de test nu als routine test:
 - Bij kinderen vaker dan bij volwassenen
 - Bij ernstig zieke patiënten vaker dan bij minder zieke patiënten
 - Bij bepaalde ziekte categorieën vaker dan bij andere

'Burning issues':

1. Kosten:

- NGS immunopanel wordt steeds vaker ingezet (>900 x per jaar)
- Huidige vorm van diagnostiek blijft duur (EUR 1.891 per panel)
- Zeer onduidelijk of inzet op dit moment doelmatig en zinnig is
- Meer toe naar personalized diagnostics? Brede inzet NGS wanneer nodig?

Modelleren van kliniek <> lab <> genetica-uitslagen kan helpen om (kosten) efficiëntere diagnostiek te bereiken.

2. Timing van diagnostiek: kan de test nog eerder uitgevoerd?

Heden en toekomst



SONNET studie: SCID
screening in hielprik

Genetics First: immunopanel tijdens jeugd /
volwassenheid (voor alle niet-SCID ziekten)

geboorte



SPRING: immuno-
panel in de hielprik

Modelmatige studies naar kosteneffectiviteit van NGS diagnostiek

Conclusies:

- NGS afweerpanel leidt regelmatig snel tot juiste diagnose
- Bij kinderen is de opbrengst iets groter dan bij volwassenen
- Juiste diagnose wordt gevolgd door inzetten juiste behandeling
- Overall gezondheidskosten lijken hierdoor te dalen
- Vervolgonderzoek naar kosten effectiviteit dmv modelleren is mogelijk

Met dank aan:

-ZonMw

-AMC/Vumc

-Erasmus MC

-St Radboud UMC

-Hartwig Medical Foundation

-Stichting voor Afweerstoornissen Stoornissen

-Julius Centrum

-UMC Groningen

-Leiden UMC

-Maastricht UMC+

