

Referat

Møde i arbejdsgruppen for Fortolkning

Dato: 13-10-2021
Enhed: NGC
Sagsbeh.: GTH.NGC
Sagsnr.: 2110882
Dok.nr.: 1956347

Dato: 13. oktober kl. 13-14.30

Sted: Virtuelt (teams), link i mødeindkaldelse eller [Klik her for at deltage i mødet.](#)

Mødeleder: Cathrine Jespersgaard

Sekretær: Gitte Tofterup Hansen

Dagsorden

Punkt	Ca. tid	Aktivitet
1/21	13.00 – 13.10	Velkommen og opfølgning på 2. møde 17. august 2021 v/ Cathrine Jespersgaard
2/21	13.10– 13.45	Drøftelse af NGC's sammenfatning af spørgeskemabesvarelse v/Cathrine Jespersgaard (germline)
3/21	13.45 – 14.00	Drøftelse af format og indhold for workshop om vidensdeling om fortolkning v/Klaus Brusgaard
4/21	14.00 – 14.20	Rådgivning vedr. fire specialistnetværks anbefalinger til styregruppen for implementering af personlig medicin v/Cathrine Jespersgaard
5/21	14.20 – 14.25	Mødedatoer 2022 til orientering v/Cathrine Jespersgaard – drøftelse af behov for fysiske møder
6/21	14.25 – 14.30	Eventuelt

Deltagere

Cathrine Jespersgaard (formand)

Klaus Brusgaard (næstformand), indstillet af Region Syddanmark

Charlotte Brasch Andersen, indstillet af Dansk Selskab for Kliniske Akademikere

Lise Barlebo Ahlborn, indstillet af Dansk Selskab for Kliniske Akademikere

Marianne Jacobsen, indstillet af Dansk Selskab for Kliniske Akademikere

Thomas K. Kristensen, indstillet af Dansk Selskab for Kliniske Akademikere

Inge Søkilde Pedersen, indstillet af Region Nordjylland

Lotte Andreasen, indstillet af Region Midtjylland

Lasse Kjær, indstillet af Region Sjælland

Karen Grønskov, indstillet af Region Hovedstaden

Maria Rossing, supplerende ekspert fra NGCs WGS-faciliteter (øst)

Dorte Launholt Lildballe, supplerende ekspert fra NGCs WGS-faciliteter (vest)

Gitte Tofterup Hansen, NGC (sekretær for arbejdsgruppen)

Mikael Kronborg Christophersen og Peter Johansen, NGC (deltog mhp. at sikre koordinering på tværs af de tekniske arbejdsgrupper)

Pkt. 1 Velkommen og opfølgning på 2. møde 17. august 2021 v/Cathrine Jespersgaard

Referat

Cathrine Jespersgaard orienterede om retningslinjer vedr. habilitet generelt og særligt i relation til medlemmernes behandling af dagsordenens punkt 4:

Man er inhabil såfremt, man har deltaget i et specialistnetværks arbejde, er indstillet eller har bidraget til indstillingen, eller hvis man har ledelsesansvar over for den person, der har indstillet.

Ovenstående gælder i forbindelse med at tekniske arbejdsgruppe og arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering kommenterer på specialistnetværkenes anbefalinger.

Klaus Brusgaard var inhabil i relation til rådgivning vedr. endokrinologiske patienter under punkt 4, da han er medlem af specialistnetværk for endokrinologiske patienter.

Alle medlemmer var herudover habile generelt og i relation til de særlige retningslinjer, der gælder i forbindelse med at tekniske arbejdsgruppe og arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering kommenterer på specialistnetværkenes anbefalinger.

Det blev besluttet at ændre på rækkefølgen i dagsordenspunkterne, så punkt 4 blev taget først, herefter gennemgik specialistnetværket punkt 3, punkt 2, punkt 5 og eventuelt.

Referatet står i dagsordenspunkternes oprindelige rækkefølge.

Pkt. 2 Drøftelse af NGC's sammenfatning af spørgeskemabesvarelse v/Cathrine Jespersgaard

Indstilling

Det indstilles, at arbejdsgruppen drøfter og kommenterer på NGC's sammenfatning af spørgeskemabesvarelse for germline.

Referat

Cathrine Jespersgaard gennemgik NGC's sammenfatning af besvarelserne af spørgeskemaet vedr. germline.

I alt er der modtaget 33 svar fra fortolkende afdelinger, heraf 18 besvarelser vedr. germline analyser. Analyse af de somatiske besvarelser blev gennemgået på 2. møde den 17. august 2021.

Spørgsmål 1-3

Besvarelserne af spørgsmål 1-3 angiver Region, afdeling og navn på den, der

udfylder spørgeskemaet.

Den overordnede vurdering var, at de indkomne svar var dækkende i forhold til at give NGC overblik over hvilke fortolkningsværktøjer og software, som benyttes i sundhedsvæsenet i dag.

Spørgsmål 4-5

I spørgsmål 4 spørges der ind til hvilke(n) patientgrupper afdelingerne laver fortolkning på, og hvor mange analyser afdelingerne ca. udfører om året, og i spørgsmål 5 spørges der ind til, hvilke(n) af de i spørgeskemaet angivne genetiske analyser afdelingerne laver fortolkning på, og hvor mange analyser afdelingerne ca. udfører om året.

Der blev spurgt ind til antal, for at vurderer hvor mange prøver af den enkelte analysetype den enkelte fortolker ser over tid.

I de indkomne svar er der både sat kryds og angivet antal. Materialet er derfor svært at konkludere på.

Spørgsmål 6

Ved spørgsmål 6 kunne der angives en kort uddybelse af afdelingens set-up, afdelingens arbejds- og analysemetoder og/eller om patientgrupper ikke er tilstrækkeligt dækket af spørgsmål 4-5.

Der er indkommet en del opklarende kommentarer til afdelingernes setup fx MDT konferencer, samarbejde med andre afdelinger samt alder på afdeling og omfang af AC'er i afdelingen til fortolkning.

Spørgsmål 7

Ved spørgsmål 7 kunne afdelingerne angive de software/tools, som benyttes af afdelingerne i dag samt til hvilket formål.

Software: Varseq og Alamut er topscorer i besvarelsen. Begge dele er installeret på NGC's HPC.

Det blev bemærket, at Ingenuity Variant Analyzer skal sættes sammen med QCI Interpreter i sammenfatningen af besvarelsen.

Tools: Integrative Genomics Viewer (IGV) er topscorer i besvarelsen. Fortolkningsværktøjet er implementeret på NGC's infrastruktur.

CADD er ligeledes implementeret til annotering i Varseq.

I gennemgangen af Tools, som kun én afdeling bruger, blev det præciseret, at VEP og SNAP skal flyttes ned under Prediction.

Databaser: Clinvar, Qiagen HGMD og Decipher bruges af mange. De er alle del af Varseq platformen på NGC's infrastruktur nu.

Ift. HGMD blev det præciseret, at det er vigtigt med adgang til referencer.

Spørgsmål 8

Ved spørgsmål 8 kunne afdelingerne angive begrænsninger ved de software/tools, der anvendes i dag. I besvarelsen er der givet udtryk for følgende:

- VarSeq: ustabil (software fryser, algoritmer fejler); problemer med at gemme ændringer i f.eks. Variantfiltrering; manglende forbindelse til internettet; ønsker HGMD integration (flere afdelinger).

Cathrine Jespersgaard bekræftede, at der opleves et mere stabilt system efter skift til Linux version.

- QCI Interpret: Webbaseret tool uden versionsstyring; manglende lokal installation og tilhørende API tuk automatisk upload og dataanalyse; deling af analyse ikke muligt (Genomisk Medicin, Rigshospitalet)

Maria Rossing bekræftede, at det er forbedret nu.

- HGMD: Manglende integration i VarSeq (flere afd.)

Cathrine Jespersgaard bekræftede, at det er implementeret på NGC's platform nu. Det blev bemærket, at der er behov for at kunne gå i selve databasen og fra HGMD linke ud til PubMed, så man får selve kilderne til data og ikke kun, at HGMD har scoret varianten med en association til sygdommen.

Spørgsmål 9

Ved spørgsmål 9 kunne afdelingerne angive ønsker til nye fortolkningsværktøjer.

Der er i besvarelserne peget på særligt tre: VarSeq, HGMD og Alamut.

De er alle del af NGC's platform i dag.

Det blev aftalt, at NGC sender information om det bredt ud, så miljøerne er bekendt med det.

Der blev spurgt til deling af information om varianter på tværs af regioner. Det blev aftalt, at mulighederne og behov afklares nærmere og drøftes videre i regi af projektet vedr. kliniske services.

Der var endvidere forslag fra arbejdsgruppen om, at polygenic risk scores evt. på sigt kunne komme ind i VarSeq. Cathrine Jespersgaard opfordrede arbejdsgruppen til at drøfte det i forbindelse med workshoppen (punkt 3) med henblik på nærmere kvalificering og præcisering.

Problemstilling

NGC har udarbejdet Spørgeskemaundersøgelse: Fortolkningsværktøjer og software til fortolkning af genomiske varianter med henblik på få et bedre kendskab til hvilke fortolkningsværktøjer og software, som benyttes i sundhedsvæsenet i dag.

Arbejdsgruppen har kommenteret på skemaet.

Spørgeskema er blevet sendt til den liste over fortolkende afdelinger, som arbejdsgruppen har kvalificeret i skriftlig høring.

Der er indkommet besvarelse af spørgeskemaet fra i alt 27 afdelinger, herunder vedrører 18 besvarelser germline.

NGC ønsker nu arbejdsgruppens rådgivning vedrørende sammenfatning af besvarelserne samt videre proces for kortlægning af funktionerne med henblik på eventuel udarbejdelse af udbudsmateriale, herunder use cases.

Baggrund

Nationalt Genom Center (NGC) ønsker som en del af sit nationale virke at tilbyde en optimal og brugervenlig infrastruktur for kliniske afdelinger i sundhedsvæsenet, som udfører omfattende genetiske analyser.

Besvarelserne af spørgeskemaet har givet NGC et overblik over hvilke fortolkningsværktøjer og software, som benyttes på de kliniske afdelinger.

Løsning

På mødet gennemgår Cathrine Jespersgaard NGC's sammenfatning af besvarelserne af spørgeskemaets 10 spørgsmål (germline). Arbejdsgruppen bedes tage stilling til sammenfatningen og konklusionerne med henblik på at kunne rådgive NGC i forhold til den videre proces for kortlægning af funktionerne og på eventuel udarbejdelse af udbudsmateriale, herunder use cases.

Pkt. 3 Drøftelse af format og indhold for workshop om vidensdeling om fortolkning v/Klaus Brusgaard

Indstilling

Det indstilles, at arbejdsgruppen drøfter format og indhold for workshop om vidensdeling om fortolkning.

Referat

Klaus Brusgaard introducerede til de initiale ideer til en workshop om vidensdeling om fortolkning og tilgang til fortolkning på tværs af regioner og patientgrupper. Det blev aftalt, at medlemmerne af arbejdsgruppen melder tilbage til Klaus Brusgaard, hvis man vil være med til at planlægge workshoppen. Der blev udtrykt bekymring for arbejdsbyrden med en efterfølgende rapport. Cathrine Jespersgaard understregede, at NGC kunne tilbyde administrativ støtte i forbindelse med at udfærdige rapport eller indstillinger til NGC.

Problemstilling

På arbejdsgruppens 2. møde blev det besluttet, at arbejdsgruppen på 3. møde skulle drøfte format og indhold for en eventuelt kommende workshop om vidensdeling om fortolkning.

Baggrund

I arbejdsgruppens kommissorium er det specificeret, at arbejdsgruppens overordnede formål er at rådgive NGC om fortolkning af helgenomsekventering for de patientgrupper, der udvælges til helgenomsekventering.

Herunder skal arbejdsgruppen:

- rådgive NGC om standardisering af fortolkning på tværs af landet og på tværs af specialer
- rådgive NGC og specialistnetværk om fortolkning af WGS for den konkrete patientgruppe

Løsning

Arbejdsgruppen drøfter format og indhold for en eventuelt kommende workshop om vidensdeling om fortolkning med fokus på, at workshoppen tilrettelægges med henblik på at arbejdsgruppen kan levere ovenstående rådgivning i form af en rapport eller indstilling til NGC, jf. kommissoriet: *Arbejdsgruppen skal løbende udarbejde rapporter eller indstillinger til NGC, der dokumenterer gruppens rådgivning.*

Pkt. 4 Rådgivning vedr. fire specialistnetværks anbefalinger til styregruppen for implementering af personlig medicin v/Cathrine Jespersgaard

Indstilling

Det indstilles, at arbejdsgruppen på baggrund af specialistnetværkenes afgrænsning af patientgrupperne drøfter, om der er nogen udfordringer i de beskrevne analyse- og laboriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen for hver indikation med henblik på at rådgive NGC herom. Det indstilles, at arbejdsgruppen afleverer sin rådgivning i form af udfyldt skabelon (bilag 4.1) for hvert specialistnetværk.

Referat

Klaus Brusgaard deltog ikke i rådgivningsprocessen vedr. endokrinologiske patienter, da han var inhabil ift. patientgruppen.

Overordnet vurderede arbejdsgruppen, at de angivne laboratorie- og analyse-mæssige behov for de fire patientgrupper er dækkende beskrevet.

Arbejdsgruppen tilkendegav, at den er enig i specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analyse-mæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's 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.

Den udfyldte skabelon sendes ud sammen med referatet til endelig godkendelse.

Det blev aftalt, at arbejdsgruppen ved det kommende møde drøfter, hvordan processen vedr. rådgivningsopgaver ønskes tilrettelagt fremadrettet.

I forhold til rådgivning om laboratorie- og analyse-mæssige behov blev der udtrykt ønske om mere præcise spørgsmål til hvad der skal rådgives omkring.

Problemstilling

Nationale specialistnetværk for hhv. *arvelig hæmatologisk sygdom, endokrinologiske patienter, primær immundefekt og arvelige hjertesygdomme* har afsluttet deres opgave vedr. klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS).

Jf. [Kommissorium for nationale specialistnetværk](#) vil specialistnetværkenes dokumenter og rapporter 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 forlægges styregruppen for implementering af personlig medicin til godkendelse.

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

Baggrund

De nationale specialistnetværk for patientgrupper har til opgave at udarbejde en klinisk afgrænsning af patientgruppen på baggrund af skabelon (afgrænsningsskema) udarbejdet af NGC (bilag 4.4-4.6, 4.9-4.18, 4.21 og 4.24-4.30). Følgende punkter skal beskrives:

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

Som en del af afgrænsningen af patientgruppen har specialistnetværket beskrevet hvilke laboratorie- og analyse-mæssige behov, der skal kunne opfyldes af NGC's infrastruktur inden patientgruppen kan tilbydes helgenomsekventering (bilag 4.2, 4.7, 4.19 og 4.22). Det er præciseret hvilke behov, der er nødvendige for igangsættelse.

Løsning

På baggrund af specialistnetværkenes afgrænsning af patientgrupperne og resumé heraf drøfter arbejdsgruppen specialistnetværkets angivelse af laboratorie- og analyse-mæssige behov.

På mødet udfylder arbejdsgruppen skabelon (bilag 4.1) for hvert af de fire specialistnetværk. Skabelonen dokumenterer arbejdsgruppen rådgivning, jf. arbejdsgruppens kommissorium: *Arbejdsgruppen skal løbende udarbejde rapporter eller indstillinger til NGC, der dokumenterer gruppens rådgivning.*

Bilag

Bilag 4.1 Skabelon til rådgivning fra arbejdsgruppen for fortolkning vedr. fire specialistnetværks anbefalinger til styregruppen for implementering af personlig medicin

Bilag vedr. Specialistnetværk for arvelig hæmatologisk sygdom:

Bilag 4.2 Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen arvelig hæmatologisk sygdom

Bilag 4.3 Resumé af specialistnetværkets anbefalinger (arvelig hæmatologisk sygdom)

Bilag 4.4 Voksne patienter med arvelige trombocytdefekter

Bilag 4.5 Uafklaret hæmolytisk anæmi

Bilag 4.6 Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og Børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni

Bilag vedr. Specialistnetværk for endokrinologiske patienter:

Bilag 4.7 Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen endokrinologiske patienter

Bilag 4.8 Resumé af specialistnetværkets anbefalinger (endokrinologiske patienter) (eftersendes)

Bilag 4.9 Multiple endokrine neoplasier

Bilag 4.10 Fæokromocytom og paragangliom og andre binyresygdomme

Bilag 4.11 Monogen diabetes

Bilag 4.12 Sjældne thyroidea sygdomme

Bilag 4.13 Sjældne calcium- og knoglemetaboliske sygdomme

Bilag 4.14 Organisk hypoglykæmi (eftersendes)

Bilag 4.15 Disorder of sex development (eftersendes)

Bilag 4.16 Vækst- og fedme-syndromer (eftersendes)

Bilag 4.17 Hypogonadotrop hypogonadisme (eftersendes)

Bilag 4.18 Medfødt multipel hypofysedefekt (eftersendes)

Bilag vedr. Specialistnetværk for primær immundefekt:

Bilag 4.19 Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen primær immundefekt

Bilag 4.20 Resumé af specialistnetværkets anbefalinger (primær immundefekt)

Bilag 4.21 Primær immundefekt, autoinflammation og autoimmunitet/immundysregulation involverende innat og/eller adaptiv immunitet hos børn og voksne. Samlet betegnelse: inborn errors of immunity (IEI)

Bilag vedr. Specialistnetværk for arvelige hjertesygdomme:

Bilag 4.22 Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen arvelige hjertesygdomme

Bilag 4.23 Resumé af specialistnetværkets anbefalinger (arvelige hjertesygdomme) (eftersendes)

Bilag 4.24 Thorakal aortasygdom

Bilag 4.25 Hypertrofisk kardiomyopati (HCM)

Bilag 4.26 Langt QT syndrom (LQTS)

Bilag 4.27 Katekolaminerg polymorf ventrikulær takykardi (CPVT) Idiopatisk ventrikelflimren (IVF)

Bilag 4.28 Familiær dilateret kardiomyopati (DCM)

Bilag 4.29 Arytmogen kardiomyopati

Bilag 4.30 Brugada

Pkt. 5 Mødedatoer 2022 til orientering v/Cathrine Jespersgaard – drøftelse af behov for fysiske møder

Referat

Arbejdsgruppens kommende møder ligger på følgende datoer og tidspunkter:

- 4. møde holdes den 14. december 13.00-14.30
- 5. møde holdes den 8. februar 9.30-11.00
- 6. møde holdes den 6. april 10.00-11.30
- 7. møde holdes den 14. juni 10.30-12.00

Det blev drøftet, om 5. og 6. møde skal slås sammen til ét møde, som holdes med fysisk fremmøde, eventuelt i forbindelse med afholdelse af workshop om vidensdeling om fortolkning eller anden større opgave, hvor mødet med fordel kan holdes med fysisk fremmøde. Nærmere beslutning herom afventer planlægning af workshop.