



Implementering af patientgruppen *audiogenetik* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse maj/juni 2022

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *audiogenetik* 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. 8ff).
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 960 per år fordelt på ca. 320 nyhenviste patienter, hvilket følger antallet af patienter i indstillingen. Derudover er der ca. 470 tidligere henviste patienter, hvilket svarer til ca. 900 helgenomsekventeringer.
- 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. 30f).

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*, tværfagligt vurderet i Lægevidenskabelige Selskaber og endeligt godkendt af *styregrup-*

pen for implementering af personlig medicin, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)* (bilag s. 37).

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. 34ff).

Rammen for specialistnetværkenes arbejde er den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *audiogenetik* indeholder fire dele:

1. Specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen
2. Kommentering af anbefalinger fra *Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*
3. Kommentering af laboratorie- og analyse-mæssige 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 audiogenetik* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen audiogenetik

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 8ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5ff.

Indikationer

På baggrund af indstillingen, der ligger til grund for patientgruppen (bilag s. 38ff), anbefaler specialistnetværket, at patientgruppen *audiogenetik* indeholder følgende 2 indikationer:

1. Non-syndromisk hørenedsættelse
2. Syndromisk hørenedsættelse

Hørenedsættelse påvirker mange dele af hverdagslivet. Hørenedsættelse hos børn kan have betydning for den talesproglige og sociale udvikling og kan være begrænsende i relation til skolegang og uddannelse. Hørenedsættelse kan besværliggøre kommunikation med venner og familie, karrierevalg, give problemer med at følge med i sociale sammenhænge, høre musik og se TV. Derfor kan hørenedsættelse resultere i social isolation, give psykologiske vanskeligheder og påvirke kognitive funktioner.

Non-syndromisk hørenedsættelse omhandler patienter med arvelige sygdomme, hvor hørenedsættelse er det eneste erkendte sygdomstræk på udredningstidspunktet. Non-syndromisk hørenedsættelse er en meget heterogen sygdom, da patogene sekvensændringer i mere end 120 forskellige gener kan give non-syndromisk hørenedsættelse.

Syndromisk hørenedsættelse omhandler patienter med hørenedsættelse, der optræder med andre manifestationer f.eks. synsnedsættelse, nyremisdannelse, hjertesygdom, diabetes, skelet- eller stofskifte problemer m.m.

Diagnostisk strategi

Helgenomsekventering forventes at erstatte den nuværende genetiske diagnostik foretaget via targeterede eller virtuelle NGS-genpaneler (Next Generation Sequencing). Hos nogle patienter med specifikke indikationer vil det dog fortsat være relevant at påbegynde udredning med mindre targeterede eller virtuelle NGS-genpaneler, som første diagnostiske trin.

Det anbefales endvidere, at helgenomsekventering så vidt muligt foregår som trioanalyse med efterfølgende fokus på analyse af data fra proband.

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Internationale studier viser, at 13-67% af patienter med *non-syndromisk hørenedsættelse*, får stillet en genetisk diagnose. Danske patienter får en sikker genetisk diagnose i cirka 30-40% af tilfældene. Det estimeres, at helgenomsekventering vil øge det diagnostiske udbytte med 10-20 procentpoint såfremt henvisningsmønsteret ikke ændres. Usikkerheden ved dette estimat er dog stor, idet der ikke er kendskab til studier som kun vedrører non-syndromisk hørenedsættelse, der sammenligner diagnostisk udbytte af exomsekventering/targeterede genpaneler med helgenomsekventering.

Det skønnes at op mod 35-55% af patienter med *syndromisk hørenedsættelse* vil få en genetisk diagnose baseret på erfaringerne af pilot-studie fra "The U.K. 100.000 Genomes Project".

Klinisk effekt for patientgruppen

Det forventes, at helgenomsekventering vil kunne give patienterne:

- Hurtigere og mere effektiv identificering af en genetisk diagnose (eller fravær af en genetisk diagnose)
- Forbedret prognostisering og opfølgning

- Øget mulighed for en mere præcis genetisk rådgivning til patienten/familien
- Mere målrettet behandling, f.eks. cochlear implant (CI) implantation, og udvikling på sigt af nye behandlingsformer herunder genterapier

Bedre mulighed for fund af nye sygdomsgener og sygdomsmekanismer

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 320 per år. Der er behov for ca. 960 helgenomsekventeringer årligt, hvilket inkluderer trioanalyser.

Det er derudover estimeret, at ca. 470 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering, hvilket vil svare til ca. 915 helgenomsekventeringer i alt, da ikke alle vil få foretaget trioanalyser.

Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer.

Specialistnetværket ønsker at fremsende oprenset DNA, da der er behov for at sikre, at øvrige genetiske analyser, der foregår på de klinisk genetiske afdelinger, ikke bliver forringet. Det er i mange henseende nødvendigt at kunne køre en positiv kontrolprøve ifa. probanden.

Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for indikationen. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering (bilag s. 30f).

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

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig specialistnetværkets anbefalinger og vurderer:

- At der i høj grad er sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af højt diagnostisk udbytte og klinisk effekt i forhold til nuværende diagnostik.
- At retningslinjer for indsendelse af prøvemateriale skal følges ([link til NGC's tilbud](#))

For arbejdsgruppens samlede kommentering samt specialistnetværkets samlede kommentarer til arbejdsgruppens anbefaling se bilag s. 33.

3. Kommentering af de laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppe ved *Arbejdsgruppen for Fortolkning*

Arbejdsgruppen for fortolkning vurderer overordnet, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.

Arbejdsgruppen tilkendegiver, 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 NGC's infrastruktur påbegyndes.

Supplerende ekspert fra NGCs WGS-faciliteter (øst), anførte forbehold vedr. specialistnetværkets ønske om at fremsende oprenset DNA, dels da blod giver den bedste kvalitet, dels da prøver fra gemt DNA ikke kan verificeres.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 32.

4. Nationalt Genom Centers vurdering

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

- At anbefalingerne beskriver patientgruppen med udgangspunkt i den indstilling, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.
- At patientgruppen kan igangsættes med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.
- At der som prøvemateriale indsendes frisk blod af hensyn til automatiseringsproces, sporbarhed og analysetid.

Vurdering af laboratorie- og analysemæssige behov

Specialistnetværkets ønske om SNV- og CNV-analyse kan imødekommes, da analyserne allerede er implementeret på NGC's infrastruktur. Specialistnetværket ønsker endvidere mulighed for analyse for mitokondrie heteroplasm. Der udestår afklaring om specifik pipeline for denne analyse. Derudover ønsker specialistnetværket at fremsende oprenset DNA fra blod. Se venligst NGC's anbefaling ovenfor.

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

Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer årligt er vurderet til ca. 960 hos i alt op til 320 nyhenviste patienter. Derudover er det estimeret, at ca. 470 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering, hvilket svarer til ca. 915 helgenomsekventeringer.

I indstillingerne efterspurgte NGC kun 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

Aktuelt findes der ingen national database for patientgruppen, men der er i regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik oprettet en følgegruppe for audiogenetik (AudioGENet) med deltagelse af repræsentanter fra de genetiske afdelinger. Enkelte danske patienter er tilbudt helgenomsekventering i forskningssammenhæng på Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet.

På baggrund af drøftelserne i specialistnetværket er det vurderingen, at der er et potentiale for et godt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der varetager genetisk udredning for denne patientgruppe.

Opfølgning

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

Videre proces

Efter styregruppens godkendelse af implementeringen 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 en 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 *audiogenetik*