



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

Indstilling

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *oftalmologi* 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. 650 per år fordelt på ca. 150 nyhenviste patienter og derudover ca. 200 tidligere henviste patienter de første 3 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. 22ff).

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 *styregruppen for implementering af personlig medicin*, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)* (bilag s. 30).

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. 27ff).

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

Løsning

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *oftalmologi* 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 oftalmologi* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *oftalmologi*

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. 5ff.

Indikationer

På baggrund af indstillingen, der ligger til grund for patientgruppen (bilag s. 31ff), anbefaler specialistnetværket, at patientgruppen *oftalmologi* indeholder følgende indikation:

Øjenssygdomme, der skyldes genetiske forandringer.

Inddelt i følgende hovedkategorier:

- Arveligt betingede sygdomme i øjets nethinde
- Bilateral grå stær i barnealderen
- Strukturelle øjenssygdomme
- Synsnervesygdomme
- Ultra sjældne øjenssygdomme

De genetiske øjensygdomme består af flere enkeltstående diagnoser, der kan inddeles i 5 ovenstående hovedkategorier. Synsnervesygdomme og de ultra sjældne sygdomme udgør en meget lille del af de genetiske øjensygdomme i den afgrænsede patientgruppe.

Genetiske øjensygdomme er den hyppigste årsag til svært synshandicap hos børn og unge, og berører dermed mange patienter og familier i Danmark.

Et fælles symptom for alle sygdomsgrupperne er synsnedsættelse i varierende grader fra let påvirket synsfunktion til total blindhed og vil oftest afhænge mere af sygdommens progressionsstadium end af den specifikke diagnose.

Sygdomsbyrden er høj idet sygdommens konsekvens, nedsat syn eller blindhed, skal bæres gennem et helt liv og har en meget stor indflydelse på livsmuligheder, såsom mulighed for at opnå uddannelse eller opretholde et erhverv.

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 oftalmologi 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 patientens primære henvisningsafdeling.

Diagnostisk strategi

Med nuværende metoder får ca. 2/3 af patienterne med bilateral børnekatarakt (grå stær) og nethindedystrofi (synstab over tid førende til blindhed) og 1/3 af patienterne med børne-glaukom (grøn stær) en genetisk diagnose. Disse tal er baseret på publicerede data. De 3 nævnte sygdomsgrupper udgør en stor del af den afgrænsede patientgruppe. For de øvrige diagnosegrupper er tallene ukendte.

Helgenomsekventering (WGS) forventes at erstatte den nuværende genetiske udredning for nogle specifikke diagnoser og for andre forventes WGS at være en tilføjelse til eksisterende genetiske diagnostik. (Se vedlagte flowchart s. 19).

Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Det er ukendt, hvor mange procent af patienterne, der vil få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering. Det skyldes, at der mangler international erfaring på området. Det er forhåbningen, at man med helgenomsekventering vil kunne afklare yderligere ca. 10-20 %. Det nøjagtige antal er dog ukendt, da der endnu ikke foreligger internationale rapporter om dette.

Klinisk effekt for patientgruppen

Det forventes, at helgenomsekventering vil kunne give patienterne:

- hurtigere og mere effektiv diagnostisk udredning
- øget diagnostisk præcision
- bedre behandlingsmæssig kvalitet og bedre behandlingsmuligheder
- forbedret prognostik og dermed optimeret patientforløb

- bedre mulighed for at forebygge/udsætte svær behandlingskrævende kronisk sygdom, grundet tidlig genetisk afklaring og rettidig kontrol ved syndromale former
- målrettet behandling for visse specifikke diagnoser, herunder inklusion i forsøgsbehandlinger med genterapi.

Antal patienter og antal helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 150 per år.

I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 650 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser samt de første 3 år et antal tidligere henviste patienter.

Laboratorie- og analysemæssige behov

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

Specialistnetværket ønsker, at der som prøvemateriale for alle prøver kan indsendes oprenset DNA fra blod. Dette af hensyn til, at de kliniske genetiske afdelinger, fortsat kan tilbyde samme kvalitet for de øvrige genetiske analyser, som tilbydes i dag, fx akkrediterede prænatale analyser og bærer-analyser.

Specialistnetværket anfører desuden, at der bør afgives akkrediteret svar på helgenomsekventering (både den tekniske del og fortolkningen), da det er et krav for at patienterne kan modtage behandling og indgå i behandlingsforsøg.

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. 22ff).

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](#))

Arbejdsgruppen anbefaler følgende:

- At man går direkte til helgenomsekventering for hele patientgruppen og ikke udfører paneler først for enkelte patientgrupper.

Specialistnetværket er forelagt denne anbefaling og ønsker at bevare den beskrevne udredningsstrategi, hvor enkelte diagnoser først udredes med specifikke paneler (se flowchart s. 19).

Specialistnetværkets anbefaling bygger på, at de arvelige nethindesygdomme er en gruppe, hvor det er særligt vigtigt, at bestemmelsen af den genetiske årsag ikke bliver forsinket, da det for mange patienter kan få behandlingsmæssig konsekvens. Flere regioner (områder) i nethinde-generne er udfordrende at analysere og kræver et særligt setup. Det er derfor hensigtsmæssigt, at sekventere patienter med arvelig nethindelidelse med TWIST panel analyse først.

For arbejdsgruppens samlede kommentering samt specialistnetværkets samlede kommentarer til arbejdsgruppens anbefaling se bilag s. 26.

3. Kommentering af de laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen ved Arbejdsgruppen for fortolkning

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

Arbejdsgruppen tilkendegiver, at den er enig i specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analyse-mæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes.

Supplerende ekspert fra NGC's 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. 24f.

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 analyse-mæssige behov

Patientgruppen kan umiddelbart igangsættes på NGC's etablerede infrastruktur. Specialistnetværket ønsker at fremsende oprenset DNA for alle prøver. Se venligst NGC's anbefaling ovenfor. NGC's aktuelle tilbud, herunder information vedrørende prøvemateriale, samt hvad der forventes udviklet i 2022 kan læses [her](#). Specialistnetværket er orienteret om NGC's nuværende tilbud.

Antal helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet ca. 150 per år. Det er derudover estimeret, at ca. 200 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering. Der er behov for ca. 650 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter, trioanalyser samt de første 3 år et antal tidligere henviste patienter.

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

Ud fra beskrivelserne i indstillingen og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et veludviklet og godt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der varetager genetisk udredning for denne patientgruppe. Der udføres aktuelt kun helgenomsekventering for ganske få individer i forskningsregi i Danmark for den beskrevne 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 *oftalmologi*