

Referat

Møde i arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

Dato: 04-05-2023
Enhed: NGC
Sagsbeh.: RKA.NGC
Sagsnr.: 2214640
Dok.nr.: 2681062

Dato: Den 3. maj 2023, kl. 14.00-15.30 (Microsoft Teams)

Mødeleder: Jesper Gyllenborg

Sekretær: Rikke Korshøj Andersen

Dagsorden

Punkt	Ca. tid	Aktivitet
0	5	Velkommen og godkendelse af dagsorden v/Jesper Gyllenborg
1	10	Status for Nationalt Genom Center (O) v/Bettina Lundgren
2	10	Spørgsmål fra internationale samarbejdspartnere om håndtering af sekundære fund i klinisk praksis og forskning (D) v/Birgitte Nybo
3	10	Status for evaluering af patientgrupper (D) v/Birgitte Nybo
4	50	Kommentering af evalueringsrapporter for 3 patientgrupper (D+B): • Arvelige hjertesygdomme • Primær immundefekt • Endokrinologiske patienter (eftersendes) v/Jesper Gyllenborg og Birgitte Nybo
5	5	Næste møde og evt. v/Jesper Gyllenborg

Deltagere

Jesper Gyllenborg, sundhedsdirektør Region Sjælland (formand)
Bettina Lundgren, CEO, National Genom Center
Liselotte Wesley Andersen, Sjældne Sygdomme (indstillet af Danske Patienter)
Britt Elmedal Laursen, (indstillet af Region Midtjylland, onkologi/farmakologi) (afbud)
Henrik Krarup, (indstillet af Region Nordjylland, klinisk genetik) (afbud)
Lilian Bomme Ousager, (indstillet af Region Syddanmark, klinisk genetik)
Finn Cilius Nielsen, (indstillet af Region Hovedstaden, klinisk biokemi)
Flemming Skovby, (indstillet af Region Sjælland, pædiatri/klinisk genetik)
Henning Bundgaard, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, kardiologi)
Carsten Utoft Niemann, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, hæmatologi)
Claus Gravholt, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, endokrinologi) (afbud)
Jørgen E. Nielsen, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, neurologi)
Trine Hyrup Mogensen, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, infektionsmedicin) (afbud)
Thomas Werge, (indstillet af Lægevidenskabelige Selskaber, psykiatri)
Fra Nationalt Genom Center: Birgitte Nybo, Malene Bøgehus, Gitte Tofterup og Peter Johansen.

Pkt. 1 Status for Nationalt Genom Center (orientering) v/Bettina Lundgren

Indstilling

Det indstilles, at *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* tager mundtlig status for Nationalt Genom Center til efterretning.

Referat

Jesper Gyllenborg bød velkommen til mødet, hvorefter Bettina Lundgren gav en kort status for NGC, herunder:

NGC har eksisteret som styrelse i 4 år, den 1. maj 2023.

NGC's nøgletal (KPI'er): Ultimo marts var der ca. 12.600 genomer i den Nationale Genomdatabase og med april inkl. op mod ca. 14.000 genomer. Det samlede antal genomer offentliggøres på www.ngc.dk og opdateres månedligt.

National strategi for personlig medicin og life science: NGC er i dialog med Danske Regioner og ISM om finansiering efter medio 2024 og drøfter løbende prognose for antal genomer op til de 60.000 med ISM og øvrige stakeholders. Regeringen vil, med afsæt i regeringsgrundlaget, udarbejde en ny ambitiøs national strategi for personlig medicin og en ny life science strategi. NGC's advisory boards inddrages i processen.

Internationalt samarbejde: NGC har underskrevet en samarbejdsaftale med Frankrig om udvikling af personlig medicin. NGC har også en samarbejdsaftale med Sverige og drøftelser med de nordiske lande samt Genomics England. NGC repræsenterer Danmark i bl.a. 1+ million genomes initiativet.

Ny fortolkningsplatform: NGC arbejder pt. med implementering af en ny fortolkningsplatform. Den ny platform imødekommer ønsker fra brugere af infrastrukturen blandt andet ved, at den får en genkendelig windowsbaseret brugergrænseflade og begrænset adgang til internettet.

Fornyset ISO certificering: NGC blev ISO-auditeret i marts 2023 og er re-certificeret.

Årsmøde om personlig medicin holdes den 13. september 2023: Program er under udarbejdelse, nærmere information følger.

Ny bekendtgørelse om beslutningsstøtte og opdateret bekendtgørelse om indberetningspligt: Der er hhv. en ny bekendtgørelse om beslutningsstøtte og en opdateret bekendtgørelse om indberetningspligt på vej. NGC sender information til arbejdsgruppens medlemmer, når bekendtgørelserne er klar.

Status blev taget til efterretning.

Pkt. 2 Spørgsmål fra internationale samarbejdspartnere om håndtering af sekundære fund i klinisk praksis og forskning (D) v/Birgitte Nybo

Indstilling

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering giver input til hvordan sekundære fund håndteres i klinisk praksis og i forskning med henblik på, at NGC giver en tilbagemelding til internationale samarbejdspartnere.

Referat

Internationale samarbejdspartnere fra bl.a. Beyond 1+ mio. genomes har spurgt NGC til håndtering af sekundære fund i Danmark. Arbejdsgruppen fremhævede nedenstående perspektiver:

Klinik

I klinisk regi er det erfaringen, at sekundære fund forekommer relativt sjældent. Hertil kommer, at klinikerne i forbindelse med præ-test samtale og udfyldelse af samtykkeerklæring aftaler konkret og specifikt med den enkelte patient/familie, hvordan evt. sekundære fund skal håndteres. Der er endvidere etableret gode netværk indenfor klinisk genetik, hvor sekundære fund kan drøftes og relevante specialister kan involveres, før svar formidles til patienten. Samlet set opleves sekundære fund ikke som et stort problem i klinikken.

Klinikerne bemærker dog, at samtykkeblanketten og den tilhørende patientinformation fylder i den kliniske hverdag, da blanketten opleves juridisk tung og ikke målrettet patienten. Det ville være ønskværdigt med kort koncis information, gerne med link til, hvor patienterne kan søge yderligere information.

Liselotte Wesley spurgte, om sekundære fund er tilgængelige på Sundhed.dk, hvortil det blev oplyst, at det følger den kliniske praksis og aftalen mellem patient og læge. Sekundære fund i regi af forskning vil ikke være tilgængelige på Sundhed.dk.

Forskning

I forskningsprojekter har der generelt været en bevidst konservativ og restriktiv tilgang ift. at se efter og rapportere sekundære fund, således at disse bliver begrænset mest muligt, eller helt undgået. Det er fx muligt at blokere de data, der kan resultere i sekundære fund. Det drøftes dog aktuelt, hvordan rapportering skal håndteres i forskningsregi.

Klinikerne påpeger, at det er vigtigt at håndtering af sekundære fund fra forskningsprojekter drøftes og fastlægges før opstart, gerne med involvering af både de forsknings- og behandlingsansvarlige læger, således at både deltagere, forskere og klinikerne véd, hvad de kan forvente af forskningsprojektet. Ved svar til patienten er det desuden vigtigt, at det er den behandlende læge, som kender patienten, der videregiver svaret.

Det vil være relevant at drøfte emnet og dele erfaringer i arbejdsgruppen, når forskere begynder at trække data ud fra genomdatabasen.

Problemstilling

Internationale samarbejdspartnere har spurgt NGC's enhed for Forskning og Internationale relationer om, hvordan vi i Danmark håndterer sekundære fund dels i klinisk praksis og dels i forskning.

Mere konkret spørges bl.a. om:

Sekundære fund i forbindelse med KLINIK

- Hvordan håndteres det konkret i klinikken, når et uventet/sekundært fund dukker op i forbindelse med især WGS, (men selvfølgelig også relevant i forhold til andre genetiske analyser)?
- Bruger vi i DK en national liste over, hvilket fund der **skal** meldes tilbage?
- Vurderer den behandlende læge fra case til case, hvad der i det konkrete tilfælde er relevant at melde tilbage?
- Hvor meget valg/selvbestemmelse har patienten reelt i forhold til at blive oplyst/ikke oplyst om (fundne) uventede fund?
- Hvor meget ekstra arbejde giver det i praksis, at uventede fund dukker op i forbindelse med WGS (til behandlende læge såvel som andre relevante faggrupper)?
- Kan man sætte tal på, hvor ofte uventede fund findes i forbindelse med WGS?
- Kan man sætte tal på, hvor meget uventede fund ifbm. WGS koster sundhedssystemet? (eller hvor meget man vurderer sundhedssystemet sparer ved at finde potentielle faresignaler tidligt).

Sekundære fund i forbindelse med FORSKNING

- Hvordan kommer det i praksis til at foregå, hvis en forsker, der har fået adgang til WGS fra Genomdatabasen støder på noget, der er så vigtigt, at det skal meldes tilbage til patienten (der i sin tid har fået foretaget WGS ifbm et klinisk forløb)?
- Er det den behandlende læge, der skal kalde sin (måske tidligere) patient ind (måske efter 5,10,15 år)?
- Og (som ved KLINIK), findes en liste over, hvad der er så betydeligt (og kan behandles?) at det skal meldes tilbage?

Desuden:

- hvor meget ekstra arbejde forventes uventede fund at generere for klinikere på sigt?
- er der klare retningslinjer for, hvordan forskere skal håndtere tilbagemelding af oplysninger om uventede fund der findes ifbm. forskningsbrug af data?
- er der klare retningslinjer for, hvordan klinikkerne skal håndtere oplysninger om uventede fund der meldes tilbage i forlængelse af forskningsbrug af data?

Baggrund

I forbindelse med omfattende genetiske analyser skal der indhentes informeret samtykke. En del af dette samtykke er at tage stilling til sekundære fund.

Der findes endvidere i regi af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG) en guideline, der har til formål at understøtte en national ensartet håndtering i forhold til sekundære fund: "[Rapportering af sekundære fund ved omfattende postnatal genetisk analyse](#)".

Desuden findes under Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG), genetiske ekspertnetværk (GENet), indenfor en række sygdomsgrupper, som består af læger og kliniske laboratoriegenetikere (genomfortolkere).

GENets overordnede formål er, at genetik bruges til størst mulig gavn for danske patienter. Dette gøres gennem samarbejder, hvor der er mulighed for national vidensdeling inden for et givent sygdomsområde (f.eks. udarbejdelse af guidelines, internationale standarder, udarbejdelse og vedligehold af genlister, variantfortolkning mm.).

I GENet er der mulighed for at diskutere håndtering af konkrete patienter – det kan eksempelvis være i håndtering af tvetydige genetiske fund, rapportering af sekundære fund, relevante supplerende analyser m.m. GENet fungerer således som medvirkende faktor til et ensartet nationalt tilbud til patienter med genetiske sygdomme.

Løsning

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering drøfter spørgsmål fra problemstillingen. Input fra drøftelsen vil indgå i NGC's tilbagemelding til vores internationale samarbejdspartnere.

Pkt. 3 Status for evaluering af patientgrupper (orientering) v/Birgitte Nybo

Indstilling

Det indstilles, at *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* tager orientering om status for evaluering af effekt af helgenomsekventering for patientgrupper inkluderet på NGC's infrastruktur til efterretning.

Referat

Birgitte orienterede om den af styregruppen besluttede evalueringsmodel.

De foreløbige erfaringer viser, at det er tidligt at evaluere patientgrupperne og, at der endnu kun findes sparsom litteratur, der belyser effekt af helgenomsekventering.

Arbejdsgruppen tog status samt tidsplan for evaluering af patientgrupper til efterretning.

Problemstilling

Styregruppen for implementering af personlig medicin besluttede på møde den 16. december 2022 - på baggrund af en pilotevaluering af patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år* - model for evaluering af de 17 patientgrupper, der i regi af NGC, tilbydes helgenomsekventering som led i deres behandling.

NGC er, på baggrund heraf, påbegyndt evaluering af patientgrupperne jf. nedenstående tentative plan:

Evaluering igangsættes – 1. halvår 2023		
Patientgrupper	Evalueringsperiode	Evalueringsrapport til styregruppen
Endokrinologiske patienter Arvelige hjertesygdomme Primær immundefekt	Medio januar - ultimo april	9. juni 2023
Nyresvigt Neurogenetiske patienter	Medio marts - ultimo september	9. oktober 2023
Psykatri børn og unge	Primo maj - ultimo september	8. december 2023
Evaluering igangsættes – 2. halvår 2023		
Patientgrupper	Evalueringsperiode	Evalueringsrapport til styregruppen
Føtal medicin Oftalmologi Audiogenetik	Medio august- medio november	8. december 2023
Børn og voksne med sjældne sygdomme Arvelige kolestatisk og fibrotiske leversygdomme Svære arvelige hudsygdomme	Medio oktober - ultimo januar	1. møde 2024
Børn og unge med kræft Unge voksne med kræft (18-30 år) samt arvelig kræft hos voksne Udbredt og uheldbredelig kræft	Medio december – ultimo marts	2. møde 2024
Evaluering igangsættes – 1. halvår 2024		
Hæmatologisk cancer Arvelig hæmatologisk sygdom	Medio februar – ultimo maj	3. møde 2024

Baggrund

Styregruppen for implementering af personlig medicin besluttede den 16. december 2022, at følgende parametre skulle indgå i evalueringsmodellen:

Implementeringsdata, status for:

- **Antal helgenomsekventeringer** per patientgruppe
- **Procestid** fra prøven modtages i WGS-faciliteterne til data frigives til fortolkning

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem 4 perspektiver:

- **Litteraturgennemgang**
Systematisk litteraturgennemgang af nyeste forskningsbaserede viden
- **Internationale erfaringer**
Belysning af om tilsvarende patientgrupper, herunder også indikationer, tilbydes WGS i sammenlignelige lande (internationale erfaringer med brug af WGS)
- **Patientcases til belysning af merværdi ift. andre genetiske analyser**
Hvert specialistnetværk anmodes om at levere op til fem cases, hvor det beskrives, hvordan helgenomsekventering har medført, at patienten har fået en diagnose, og/eller en eller flere kliniske effekter af undersøgelsen som, som andre genetiske undersøgelser ikke ville kunne give.
- **Klinikerperspektiv**
Belysning af klinikerens erfaringer med brug af WGS til patientgruppen via semistrukturerede interviews.

Styregruppen besluttede samtidig, at det pilottestede effektskema til måling af diagnostisk udbytte og mulig klinisk effekt skulle udgå af den endelige evalueringsmodel, da styregruppen vurderede, at udbyttet ved anvendelse af skemaet ikke ville stå mål med ressourceforbruget, idet dataopsamlingen ikke kan integreres med eksisterende regionale systemer og ikke har kvalitet til at kunne bruges i forskning.

Løsning

NGC orienterer *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* om status for evaluering af patientgrupperne. Arbejdsgruppen har mulighed for at kommentere evalueringsrapporterne jf. punkt 4 på dagsordenen.

Videre proces

Styregruppen forelægges evalueringsrapporterne løbende.

Det er forventningen, at arbejdet med evaluering opfølges af et *langsigtet spor* mhp. at opbygge viden om brug af WGS, herunder fx følgeforskning i regionalt regi, evt. oprettelse af RKKP databaser eller andre nationale registreringer.

Pkt. 4 Kommentering af evalueringsrapporter for 3 patientgrupper v/Jesper Gyllenborg og Birgitte Nybo

Indstilling

Det indstilles, at *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*, drøfter evalueringsrapporter for patientgrupperne:

- Arvelige hjertesygdomme
- Primær immundefekt
- Endokrinologiske patienter (eftersendes)

Referat

Arbejdsgruppen havde følgende overordnede bemærkninger til evalueringsrapporterne for patientgrupperne *arvelige hjertesygdomme* og *primær immundefekt*:

Resultaterne peger i positiv retning, selvom det er tidligt at evaluere, og at der endnu er begrænset erfaring. Der er både effekter på kort, mellem og langt sigt.

Arbejdsgruppens medlemmer pointerede, at rapporterne er et vigtigt bidrag ind i regionernes prioriteringsopgave, og det blev derfor drøftet, om effekterne og gevinsterne ved overgangen til WGS kunne beskrives tydeligere, således at det fremgår, hvad både de kort- mellem- og langsigtede gevinster er for patientgruppen. Det kunne fx være beskrivelse af, hvilke genetiske analyser WGS erstatter, hvad den evt. økonomiske gevinst er på kort og langt sigt, eller hvad gevinsten er for patienten – fx færre ambulante besøg/færre andre undersøgelser (fx scanninger eller lignende).

Birgitte oplyste, at de økonomiske perspektiver ikke er en del af denne evaluering, men belyses i en arbejdsgruppe vedr. evaluering af driftsøkonomi og sundhedsøkonomi forbundet med tilbud om helgenomsekventering, nedsat af styregruppen. Det blev foreslået, at specialistnetværkene kunne bidrage med input til beskrivelse af gevinster, herunder fx hvilke konkrete undersøgelser, man *erstatte* med helgenomsekventering i den enkelte patientgruppe, og hvilke ressourcer der evt. spares.

Endvidere blev det foreslået, at tydeliggøre de indikationer, hvor anvendelse af helgenomsekventering potentielt er mere oplagt (fx ved genetisk heterogene tilstande, som skyldes forandringer i mange forskellige gener, frem for tilstande, der skyldes forandringer i enkelte eller få gener), som del af beslutningsgrundlaget for prioritering.

Endelig blev det foreslået, at man, iht. til indikationer, der skal tilbydes WGS fremover, evt. kunne hente inspiration fra England, som har et overordnet rådgivningsråd, der prioriterer, hvilke indikationer, der tilbydes helgenomsekventering i offentligt regi.

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering havde enkelte specifikke bemærkninger til rapporterne:

Det kan evt. noteres i rapporterne, hvornår de enkelte regioner har indsendt første prøve, i stedet for – som nu – tidspunktet for, hvornår regionerne har haft mulighed for at sende prøver. Det giver et mere faktuel billede af, hvor længe de enkelte regioner har været i gang.

I litteraturgennemgangen kan med fordel fremhæves, om de inkluderede studier omfatter voksne eller børn, da det diagnostiske udbytte typisk er højest for børn.

Arbejdsgruppen besluttede, at evalueringsrapporter fremover fortsat skal kommenteres ved de ordinære møder i KA, såfremt der er sammenfald med et ordinært møde. Alternativt sendes de løbende til skriftlig kommentering i arbejdsgruppen.

Evalueringsrapport for *endokrinologiske patienter* eftersendes mhp. indhentning af evt. skriftlige kommentarer fra arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering.

Problemstilling

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har fået fremsendt evalueringsrapporter for ovenstående 3 patientgrupper med mulighed for evt. skriftlig kommentering forud for mødet den 3. maj.

På mødet indhentes arbejdsgruppens evt. kommentarer til de evalueringsparametre i rapporten, der vedrører belysning af effekt af helgenomsekventering.

Såfremt man har meldt afbud til mødet, har man haft mulighed for at indsende kommenteringsskema (bilag 4.1.1, 4.2.1 og 4.3.1) til NGC med frist den 2. maj kl. 9.00, hvorved evt. skriftlige kommentarer kan indgå i arbejdsgruppens drøftelser og betragtninger under mødet.

Baggrund

Nationalt Genom Center har nedsat arbejdsgrupper, der har rådgivende funktioner med reference til NGC, og som arbejder med at understøtte videreudvikling af personlig medicin med særligt fokus på anvendelse af helgenomsekventering i sundhedsvæsenet og i forskning.

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering skal bl.a. rådgive styregruppen om de patientgrupper, der bliver tilbudt helgenomsekventering via Nationalt Genom Center.

Løsning

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering drøfter, med udgangspunkt i vedlagte kommenteringsskema, de 3 evalueringsrapporter for patientgrupperne:

- Arvelige hjertesygdomme
- Primær immundefekt

- Endokrinologiske patienter (eftersendes)

Der afsættes ca. 15 min. til kommentering af hver evalueringsrapport.

Det tilstræbes, at arbejdsgruppen opnår konsensus om fælles udmelding til styregruppen, men i tilfælde af særstandpunkter af substantiel karakter, kan medlemmets individuelle kommentar anføres med medlemmets navn, såfremt det ønskes.

Videre proces

NGC inddrager kommentarer og perspektiver fra *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* i beslutningsoplæg til styregruppen for implementering af personlig medicin.

Bilag

Bilag 4.1: Udkast til evalueringsrapport for *arvelige hjertesygdomme*

Bilag 4.1.1: Kommenteringsskema_ *arvelige hjertesygdomme*

Bilag 4.2: Udkast til evalueringsrapport for *primær immundefekt*

Bilag 4.2.1: Kommenteringsskema_ *primær immundefekt*

Bilag 4.3: Udkast til evalueringsrapport for *endokrinologiske patienter* (denne rapport eftersendes)

Bilag 4.3.1: Kommenteringsskema_ *endokrinologiske patienter*

Pkt. 5 Næste møde og evt. v/Jesper Gyllenberg

Næste ordinære møde i *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* er den 10. oktober 2023. Mødet vil forventeligt inkludere kommentering af evalueringsrapporter for de næste patientgrupper jf. ovenstående tentative tidsplan.

Referat

Evt.

Kort drøftelse af model for evaluering af kræftgrupperne

Der var forslag om at trække på erfaringer fra fx Fase 1-enheden, hvor der er viden om omfattende genetiske analyser indenfor kræftområdet.

Birgitte orienterede om, at model for evaluering af kræftgrupperne drøftes i styregruppen. Evalueringsmodellen overordnet er den samme, men særligt litteraturren skal afgrænses, da kræftområdet er meget stort.