

Anbefalinger for patientgruppen neurogenetiske patienter

Retningslinjer for helgenomsekventering i regi af
Nationalt Genom Center

Version 2, november 2023.

Udarbejdet af nationalt specialistnetværk for neurogenetiske patienter december 2021 - april 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for fortolkning d. 16. maj 2022

Kommenteret af arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering d. 17. maj 2022

Godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin maj/juni 2022

Indhold:

| | |
|--|-----------|
| Specialistnetværkets medlemmer | 1 |
| Resumé af anbefalinger | 2 |
| Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>neurogenetiske patienter</i>..... | 5 |
| 1. Tidligt debuterende demenssygdom og arvelig cerebral småkarssygdom..... | 5 |
| 2. Hereditær neuropati..... | 13 |
| 3. Hereditær ataksi og spastisk paraplegi..... | 19 |
| 4. Mistanke om arvelig muskelsygdom..... | 26 |
| 5. Arvelig basalgangliesygdom..... | 33 |
| 6. Mistanke om arvelig epilepsi..... | 41 |

Specialistnetværkets medlemmer

| Indstillet af | Område | Ordinært medlem |
|--|------------------------------|---|
| NGC | | Lars Juhl Petersen (<i>formand</i>) |
| Region Hovedstaden | Neurologi | Jørgen Erik Nielsen |
| Region Sjælland | Klinisk neurofysiologi | Martin Ballegaard |
| Region Syddanmark | Neurologi | Mustapha Itani |
| Region Midtjylland | Klinisk genetik | Uffe Birk Jensen (<i>næstformand</i>) |
| Region Nordjylland | Klinisk genetik | Tue Diemer |
| Lægevidenskabelige Selskaber | Klinisk genetik | Suzanna Lindquist |
| Lægevidenskabelige Selskaber | Molekylærgenetisk diagnostik | Morten Dunø |
| Lægevidenskabelige Selskaber | Neurologi | Lena Hjermind |
| Lægevidenskabelige Selskaber | Neuropædiater | Line Carøe Sørensen |
| Lægevidenskabelige Selskaber | Klinisk neurologi | Jakob Christensen* |
| Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram | | <i>Ingen udpeget</i> |
| Danske Patienter | Foreningen ATAKSI/HSP | John Gerbild |

*Supplerende medlem. Varetager udelukkende opgaver vedr. afgrænsning af epilepsi.

Specialistnetværkets møderække: 6. december 2021, 10. januar, 7. februar, 10. marts og 6. april 2022 (referater kan findes [her](#)).

Indstillinger, der ligger til grund for specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen:

- Den neurogenetiske patient
- Tidligt debuterende uafklarede neurodegenerative sygdomme mistænkt for genetisk årsag
- Epilepsipatienter over 16 år
- Monogene epilepsiformer

Resumé af anbefalinger

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *neurogenetiske patienter*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8-53. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

| Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer | |
|---|---|
| Indikationer | Patientgruppen neurogenetik indeholder følgende seks indikationer : <ol style="list-style-type: none">1. Tidligt debuterende demenssygdom og arvelig cerebral småkarssygdom2. Hereditær neuropati3. Hereditær ataksi og spastisk paraplegi4. Mistanke om arvelig muskelsygdom5. Arvelig basalgangliesygdom6. Mistanke om arvelig epilepsi |
| Forventet antal patienter per år (nationalt) | Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 1540 per år . Det er derudover estimeret, at 650 tidligere henviste patienter kan have gavn af helgenomsekventering. Der skal benyttes 1915 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover ønsker specialistnetværket at der benyttes yderligere 714 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter samlet over de første år. |
| Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering | Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter nuværende genetiske diagnostik for alle indikationer. |
| Diagnostisk udbytte | <u>Nuværende diagnostik</u> For indikationerne Tidligt debuterende demenssygdom og cerebral småkarssygdom, hereditær ataksi og spastisk paraplegi og hereditær neuropati får ca. 30% procent af patienterne en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik. |

For indikationen mistanke om arvelig muskelsygdom estimeres, at 25% af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

For indikationen arvelig basal gangliesygdom får mellem 15 og 45% af patienterne en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

For indikationen mistanke om arvelig epilepsi får ca. 20% af patienterne en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

Ved overgang til helgenomsekventering

For indikationerne tidligt debuterende demenssygdom, hereditær neuropati og arvelig basalganglie sygdom forventes ca. 35% af patienterne at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering.

For indikationen hereditær ataksi og spastisk paraplegi forventes ca. 40% at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering.

For indikationen mistanke om arvelig muskelsygdom forventes ca. 30% af patienterne at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering.

For indikationen mistanke om arvelig epilepsi forventes ca. 25% af patienterne at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering

Klinisk effekt for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Det forventes, at klinikere og patienter kan opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

- Hurtigere diagnose
- Identifikation af kompleks genetisk baggrund
- Identifikation af patogene varianter uden for de kodende områder
- Bedre prognostisering
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- Mere specialiseret opfølgning
- Bedre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- Bedre praksis for patientgruppen
- Mere specifik behandling og forebyggelse
- Muliggøre prædiktiv test af raske, og give handlemuligheder i forbindelse med graviditet

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Analyse på blod
- SNV (germline)
- CNV analyse (germline)

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Ikke nødvendige for igangsættelse:

- Repeat expansions (ønskes valideret)
- Mosaikanalyse på hjernevæv

Specialistnetværket har ydermere påpeget uhensigtsmæssigheder i processen for rekvirering af helgenomsekventering, herunder:

- Behov for verifikationsprøve
- Behov for at angive fortolkende afdeling (er implementeret)
- Ingen mulighed for at angive en hel trio på en enkelt rekvisition

Anbefalinger fra specialistnetværket for *neurogenetiske patienter*

Specialistnetværket har, jf. opgave 1 i kommissoriet, afgrænset patientgruppen og præciseret, hvilke indikationer den indeholder ud fra de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen. Herudover har de bl.a. beskrevet, hvilke kliniske kriterier der skal være opfyldt for at kunne henvise til helgenomsekventering, hvad det forventede antal helgenomsekventeringer er per år, hvad det forventede diagnostiske udbytte er samt hvilken forventet klinisk effekt patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Den fulde beskrivelse består af seks afgrænsningsskemaer om flg. indikationer:

1. Tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom
2. Hæreditær neuropati
3. Hæreditær ataksi og spastisk paraplegi
4. Mistanke om arvelig muskelsygdom
5. Arvelig basal gangliesygdomme
6. Mistanke om arvelig epilepsi

Indikation for tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom

| Indikation | Tidligt debuterende demenssygdom herunder FTD/ALS spektrum sygdom og arvelig cerebral småkarssygdom |
|--|--|
| Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner) | <p>Indikationen er et spektrum omfattende:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Den neurodegenerative sygdom, amyotrofisk lateral sklerose (ALS) med eller uden pandelapsdemens, frontotemporal demens (FTD)2. Øvrige og specielt tidligt debuterende (primære) neurodegenerative demenssygdomme.3. Mistanke om mongent betinget cerebral småkarssygdom <p>Hvor der på baggrund af familieanamnese, debutalder og det kliniske billede er fundet mistanke om specifik monogen ætiologi. De neurodegenerative, primære demenssygdomme er karakteriseret af svækkelse af de mentale færdigheder, forårsaget af organisk sygdom. De mentale færdigheder udgøres af symptomer inden for kognitive domæner som f.eks. hukommelse, overblik, sprog, styringsfunktioner og visuokonstruktion, og dette medfører et markant fald i det selvstændige funktionsniveau. Mange demenssygdomme er også præget af motoriske symptomer, herunder stivhed i musklerne (spasticitet), parkinsonisme og muskelsvind. Den dødeligt forløbende neurodegenerative sygdom ALS er desuden karakteriseret ved tiltagende nedsat funktion af muskler pga. manglende</p> |

nerveforbindelser og i nogle tilfælde ledsagende FTD. ALS, FTD og øvrige demenssygdomme er en del af et kontinuum af neurodegenerative sygdomme med betydeligt klinisk og genetisk overlap som udtryk for, at de samme pathways er involveret i patogenesen.

Det anslås, at 40% af patienter med FTD har en familieanamnese med forekomst af anden neurodegenerativ sygdom og at der i 15-20% er tale om familiær forekomst forenelig med autosomal dominant arvegang.

Alzheimers sygdom, den hyppigste demenssygdom, forekommer også med autosomal dominant arvegang, men den molekylære ætiologi er kun kendt i ca. 1% af alle tilfælde (1).

Cerebral småkarssygdom omfatter tilstande med påvirkning af de små blodkar i hjernen er en hyppig årsag til stroke og demenssygdom, og selvom ætiologien oftest er multifaktoriel, kendes adskillige monogene undertyper, hvoraf CADASIL (som klinisk manifesterer sig i variabel fænotype, som kan omfatte migræne, psykiatriske symptomer, epilepsi, stroke og progredierende demens) er den hyppigste. (<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024151>).

Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10)

- G12.2 Sygdomme i det motoriske neuron
- G30.9 Alzheimers sygdom UNS
- G31.0 Atrophia cerebri circumscripta
- G31.8 Andre specificerede degenerative sygdomme i nervesystemet
- G31.9 Degenerativ sygdom i nervesystemet UNS
- A81.9A Prionsygdom i centralnervesystemet UNS
- I67.8 Andre former for specificeret cerebrovaskulær sygdom
- DZ82.0 Familieanamnese med epilepsi eller anden sygdom i nervesystemet

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

Ja, udredning med WGS skal alene tilbydes patienter, hvor der er mistanke om, men ikke påvist specifik genetisk ætiologi.

| | |
|--|--|
| Skal der være familiær disposition? | Nej skal ikke være krav, da det særligt for ALS er velbeskrevet, at monogen ætiologi kan påvises ved sporadisk forekomst (2). Familieanamnese skal dog anføres, idet det kan hjælpe i fortolkning af data. |
| Er der er særlige alderskriterier? | Symptomdebut som udgangspunkt <65 år (sandsynlighed for genetisk ætiologi er større ved tidlig debut). Dog skal man kunne dispensere fra alderskriteriet, når monogen ætiologi mistænkes på baggrund af relevant familieanamnese og/eller et komplekst klinisk billede. |
| Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? | Klinisk præsentation karakteriseret bl.a. ved fremadskridende neurodegenerativ sygdom, evt. forbundet med motoriske symptomer tydende på ALS, hvor udredning for erhvervede former, herunder med relevant billeddiagnostik (MR af neuroaksen), evt. spinalvæskeanalyser og neurometabolisk udredning, ikke forklarer fænotypen og der er mistanke om monogen årsag. Klinisk præsentation forenelig med tidligt debuterende (typisk < 60 år) cerebral småkarssygdom (stroke/demens) og mistanke om cerebral småkarssygdom ved MRC hos patienter uden oplagte kardiovaskulære risikofaktorer. |
| Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik. | Der skal ved ALS eller neurodegenerativ demenssygdom foreligge normal analyse for eventuelle, relevante repeat-sygdomme, herunder for abnorm C9orf72 hexanucleotid repeatekspansion, indtil analysen evt. kan baseres på WGS data. Udredning bør varetages i overensstemmelse med neurologisk national behandlingsvejledning, nNBV. |
| Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS? | Nej, der er ikke krav om varighed af tilstand før henvisning til helgenomsekventering. |
| Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes? | Udredning for relevante differentialdiagnoser er en del af den diagnostiske proces. Det kan f.eks. være alkoholmisbrug og multipel sclerose. |
| Er der særlige krav til forudgående behandling? | Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling. |
| Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT) | Udredning bør varetages af specialistteam og rekvirition udgå fra klinik med specialiseret funktion jvf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning og med adgang til relevant MDT, alternativt fra klinisk genetisk afdeling. |

| | |
|--|---|
| <p>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/subspecialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p> | <p>Nej, men udredning bør varetages og rekvisition udgå fra klinik med specialiseret funktion jvf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning og med adgang til relevant MDT, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.</p> |
| <p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p> | <p>NGC samtykke skal foreligge.</p> |
| <p>Andet?</p> | <p>Med henblik på at sikre at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet (lighed for patienterne), anbefales det at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for arvelige neurologiske og neurodegenerative sygdomme eller alternativt med inddragelse af fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for dette sygdomsområde. Analyseresultater skal endvidere kunne diskuteres på relevante MDT'er.</p> |

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

| | |
|---|---|
| <p>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</p> | <p>Det forventede antal nyhenviste patienter er 400 per år nationalt.</p> |
| <p>Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.</p> | <p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej</p> <p>Angiv forventet samlet antal: 25 patienter.</p> <p>Det kan være relevant at tilbyde fornyet udredning af udvalgte patienter som tidligere er undersøgt molekylærgenetisk uden fund af specifik monogen ætiologi</p> <p>Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor</p> <p style="text-align: right;">1 år <input checked="" type="checkbox"/> 2 år <input type="checkbox"/> 3 år <input type="checkbox"/></p> |

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Ved sammenlignelig kvalitet/dybde kan helgenomsekventering erstatte den nuværende molekylær-genetiske diagnostik med anvendelse af demens/ALS NGS panel. Dog bør man ved neurodegenerativ demenssygdom og ALS indledningsvis udelukke relevante repeat-sygdomme, specielt abnorm C9orf72 repeat-ekspansion.

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Aktuelt udredes patientgruppen med større NGS paneler, fokuseret WES og RP-PCR fragment analyser.

Foretages analysen kun på proband/index-patient?

Ja, analysen foretages som udgangspunkt kun på proband/indexpatient.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)

Nej, der skal ikke udføres analyse af andre individer.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Det kan være relevant at NGC udfører kald for relevante repeatsygdomme.

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for

- Nyhenviste patienter
- Tidligere henviste patienter

For indikationen

Det forventede antal helgenomsekventeringer for nyhenviste patienter er 400 per år.

For tidligere henviste patienter forventes der i alt 25 helgenomsekventeringer, der afvikles over det første år.

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?

Ca. 30% procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

Tallet er baseret på laboratoriedata fra Region Hovedstaden og upublicerede data vedr. udredning af kohorte i Region Nordjylland.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

35% af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (3), dvs. en stigning på 5 procentpoint ift. nuværende genetiske diagnostik.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Der pågår aktuelt behandlingsstudier vedr. flere arvelige undertyper af ALS og demens, herunder:

- Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Effect on Disease Progression of BII078 Administered to Previously Treated Adults C9ORF72-Associated Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)
- (Open label extension af fase 1 studie med intratekal administration af ASO til patienter med ALS på baggrund af abnorm C9orf72 hexanu-kleotid repeat ekspansion) (4)
- Phase 1/2 Clinical Trial of PR006 in Patients With Frontotemporal De-mentia With Progranulin Mutations (FTD-GRN) (PROCLAIM)
- (Fase 1 / 2 studie med intracisternal administration af PR006 (gene-replacement therapy) til patienter med FTD på baggrund af patogene varianter i GRN (FTD-GRN)) (5)

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

Det forventes, at patienten vil opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

Genetisk udredning kan bidrage til hurtigere diagnostisk afklaring og risikovurdering for andre familiemedlemmer. Fund af specifik genetisk ætiologi kan muliggøre prædiktiv test af raske og give handlemuligheder i forbindelse med graviditet. Endelig kan genetisk udredning på sigt også have behandlingsmæssige konsekvenser jf. aktuelle medicinafprøvninger/clinical trials.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?
- Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Der findes ikke en national database, men den kunne etableres netop pba. NGC. Den kunne så være forankret i specifikke navngivende fortolkningsmiljøer.

1. Patientgruppen har traditionelt haft lange udredningsforløb. Der bør derfor måles på udledningstiden. Da vi ikke kender udgangspunktet, foreslår vi at der udtages en stikprøve på 100 patienter inden for gruppen fra tidligere forløb. Ressourcer skal afsættes til dette arbejde og det juridiske perspektiv skal klarlægges.
I stikprøverne skal dato for første kontakt, hvor der rekvireres DNA undersøgelse, være starttidspunkt. I testprøverne skal dato for aktuelle kontakt hvor der rekvireres WGS være starttidspunkt. Sluttidspunkt kan være dato for svar til patienten.
2. For at måle i hvor høj grad det bliver til gavn for familien kan man måle på antallet af test i familien for kendte varianter. Udgangspunktet kendes heller ikke her, men kan på samme måde opgøres ved stikprøver af rådgivningssager på kliniske genetiske afdelinger. Dette er ligeledes ressourcekrævende og der bør afsættes specifikke midler hertil.

| | |
|---|---|
| <p>Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.</p> | <p>Helgenomsekventering tilbydes på nuværende tidspunkt ikke til den beskrevne indikation hverken i klinisk regi eller som led i forskningsprojekter i Danmark.</p> |
| <p>Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.</p> | <p>I England tilbydes helgenomsekventering under NHS til indikationen early onset dementia og ALS:</p> <p>For R58 Adult onset neurodegenerative disorder, se side 289 i National Genomic Test Directory Rare and inherited disease eligibility criteria, NHS.</p> <p>Da der aktuelt er behandlingsstudier i gang eller på vej for flere arvelige sent debuterende neurodegenerative sygdomme bliver molekylærgenetisk udredning tiltagende relevant for gruppen som helhed.</p> |

Referencer:

1. Ibanez L, Cruchaga C, Fernández MV. Advances in Genetic and Molecular Understanding of Alzheimer's Disease. *Genes*. 2021 Aug 15;12(8):1247. doi: 10.3390/genes12081247
2. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):94-102. doi:10.1016/S1474-4422(17)30401-5
3. Smedley, D et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report *N Engl J Med* 2021;385:1868-80. DOI: 10.1056/NEJMoa2035790
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288856>
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04408625>

2. Indikation for hereditær neuropati

| Indikation | Hereditær neuropati |
|--|--|
| Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner) | Skader i det sensoriske eller det motoriske perifere nervesystem er en af de mest heterogene sygdomsgrupper rent genetisk. Mere end 150 gener forventes at være associeret med tilstanden og mange af dem er inden for undergruppen Charcot-Marie-Tooth sygdom (CMT). Det er også den gruppe vi har længst erfaring med ift. NGS sekventering. Det er næsten 10 år siden vi stillede diagnosen på de første patienter vha. NGS. CMT rammer fra tidlig barnealder og op til 50+ og medfører både muskelsvind og nedsat følesans. Der findes undergrupper, som enten er rent motoriske; Hereditær motorisk neuropati (HMN) eller rent sensoriske; Hereditær sensorisk neuropati (HSN). |
| Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10) | <ul style="list-style-type: none">• G60.0, Charcot-Marie-Tooth (CMT), Hereditær sensorisk neuropati (HSN) Hereditær motorisk neuropati (HMN).• DG600G Arvelig motorisk-sensorisk neuropati, type I-IV• DG608 Anden form for arvelig motorisk-sensorisk neuropati• DG608C Recessiv arvelig sensorisk neuropati• DG608D Dominant arvelig sensorisk neuropati• DE851 Arvelig nerveamyloidose |

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

| | |
|--|--|
| Uafklaret patogenese/ætiologi? | Der skal være klinisk mistanke om CMT, HSN eller HMN. 3% af befolkningen har polyneuropati og hyppigheden øges med alderen, hvorfor der indlægges et alderskriterium. |
| Skal der være familiær disposition? | Nej, recessiv arvegang og <i>de novo</i> cases kendes. Familieanamnese skal dog anføres idet det kan hjælpe i fortolkning af data. |
| Er der særlige alderskriterier? | Debut før 55 år uden familie-anamnese. Er der positiv familie-anamnese, nerveledningsundersøgelse (ENG) forenelig med arvelig |

| | |
|---|--|
| | <p>neuropati, eller kompleks klinisk præsentation med andre neurologiske symptomer, fx ataksi kan der ses bort fra aldersgrænsen.</p> <p>Sent debuterende former kendes og selv CMT1A kan have debut omkring 50 års alder.</p> |
| Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? | Ja, klinik der er forenelig med neuropati, herunder nedsat distalt muskelkraft eller nedsat følesans. |
| Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik. | Der skal som udgangspunkt foreligge en neurofysiologisk undersøgelse. Patienter som har autonom neuropati bør udredes herfor før henvisning. |
| Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS? | Nej, der er ikke krav om varighed af tilstanden før henvisning til WGS. |
| Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes? | Grundig udredning uden fund af oplagt ætiologi. |
| Er der særlige krav til forudgående behandling? | Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling. |
| Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT) | Der er krav om, at der er etableret et multidisciplinært samarbejde specialerne imellem på regionalt plan, og det anbefales, at der anvendes MDT ved komplekse tilfælde. |
| Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/subspecialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt) | Før rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæger i neuro-pædiatri (ved børn og unge under 18 år), klinisk genetik, neurologi og med erfaring indenfor sygdomsgruppen (neurogenetiske sygdomme). |

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Nej, frasat samtykke og standardinformation om konsekvenser af genetiske analyser.

Andet?

Med henblik på at sikre at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet (lighed for patienterne), anbefales det at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for arvelige neurologiske sygdomme eller alternativt med inddragelse af fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for dette sygdomsområde. Analyseresultater skal endvidere kunne diskuteres på relevante MDT'er.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Det forventede antal nyhenviste patienter er 240 per år nationalt.
Estimeret ud fra Region Midtjyllands årlige prøvetal.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: 50 patienter.

Yderst begrænset antal idet vi nationalt allerede har kørt NGS med targeteret panel de sidste 7 år (op til 50 patienter).

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år
 2 år
 3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Helgenomsekventering bør erstatte probe-baseret panel som løbende skal opdateres. Da der regelmæssigt tilkommer nye gener er det ressourcekrævende og man har ikke muligheden for CNV kald og intron-analyse i tilfælde, hvor man har påvist en enkelt sikker patogen variant i et recessivt gen.

| | |
|--|---|
| Foretages analysen kun på proband/index-patient? | Ja, analysen foretages som udgangspunkt kun på proband. |
| Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet) | I meget begrænset omfang skal der udføres trio. Det gælder fx ved yngre voksne eller børn. Det vil skønsmæssigt være ca. 30 (probander) tilfælde per år. |
| Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient | <p>Andet prøvemateriale end blod <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja</p> <p>Behov for anden dækning af genomet <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Andre behov <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov)</p> <p>Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1 (undtaget trio analyser).</p> |
| Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for | Det forventede antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter er 300 per år. Tallet er fastsat ud fra 240 patienter og 60 analyser til trio. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nyhenviste patienter • Tidligere henviste patienter | Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter 50. |
| For indikationen | Samlet set vil der være behov for 350 helgenomsekventeringer i det første år efter opstart, og derefter 300 per år. |

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt
(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik? (Indsæt referencer)

Ca. 30% procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik.

Tallet er baseret på laboratoriedata fra Region Midtjylland og Region Hovedstaden¹.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering? (Indsæt referencer)

Det estimeres at ca. 35% af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering, dvs. en stigning på 5 procentpoint ift. nuværende genetiske diagnostik.

Tallet er estimeret ud fra fortolkningsdatabasen (HGMD) fodnote 2.

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

5% af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering.

Tallet er baseret på skøn.

(Indsæt referencer)

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

Det forventes, at patienten vil opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

- give hurtigere diagnose
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- mere specialiseret opfølgning

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

1. Vaeth et al: *Genetic analysis of Charcot-Marie-Tooth disease in Denmark and the implementation of a next generation sequencing platform*, European Journal of Medical Genetics, Volume 62, Issue 1, 2019, Pages 1-8, ISSN 1769-7212, <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.04.003>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721217307176>)

2. Anna, A., Monika, G. Splicing mutations in human genetic disorders: examples, detection, and confirmation. *J Appl Genetics* **59**, 253–268 (2018). <https://doi.org/10.1007/s13353-018-0444-7>

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?
- Hvorfra skal data hentes? Fin-des der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Der findes ikke en national database, men den kunne etableres netop pba. NGC. Den kunne så være forankret i specifikke navngivende fortolkningsmiljøer.

1. Patientgruppen har traditionelt haft lange udredningsforløb. Der bør derfor måles på udredningstiden. Da vi ikke kender udgangspunktet foreslår vi, at der udtages en stikprøve på 100 patienter inden for gruppen fra tidligere forløb. Ressourcer skal afsættes til dette arbejde og det juridiske perspektiv skal klarlægges. I stikprøverne skal dato for første kontakt, hvor der rekvireres DNA undersøgelse, være starttidspunkt. I testprøverne skal dato for aktuelle kontakt hvor der rekvireres WGS være starttidspunkt. Sluttidspunkt kan være dato for svar til patienten.
2. For at måle i hvor høj grad det bliver til gavn for familien kan man måle på antallet af test i familien for kendte varianter. Udgangspunktet kendes heller ikke her, men kan på samme måde opgøres ved stikprøver af rådgivningssager på den klinisk genetiske afdelinger. Dette er ligeledes ressourcekrævende og der bør afsættes specifikke midler hertil.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

Helgenomsekventering tilbydes ikke til den beskrevne indikation generelt eller som led i forskningsprojekter i Danmark.

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Helgenomsekventering tilbydes til den beskrevne indikation i England. <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/>

3. Indikation for hereditær ataksi og spastisk paraplegi

| Indikation | Hereditær ataksi og spastisk paraplegi |
|--|--|
| Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner) | De arvelige ataksier og spastiske paraplegier er en både klinisk og genetisk yderst heterogen gruppe af mere end 200 forskellige neurodegenerative genetiske sygdomme med et fænotypisk stort overlap, karakteriseret bl.a. ved fremadskridende gang- og balanceforstyrrelser, ofte forbundet med dårlig koordination af hænder, tale og øjenbevægelser. Mere komplekse former ledsages af neuropsykiatriske symptomer og evt. demens. Nedarvede former for ataksi og paraplegi skal skelnes fra de mange erhvervede (ikke-genetiske) årsager, herunder f.eks. cerebral parese (CP) og Multipel Sclerose (MS). Prævalensen af arvelig ataksi og spastisk paraplegi anslås samlet at være ca. 10 per 100.000 på verdensplan (1). De genetiske former diagnosticeres ud fra familiehistorie, klinisk undersøgelse, billeddiagnostik og molekylærgenetisk testning. Arvegangen kan være autosomal dominant, autosomal recessiv, X-bundet el. mitokondriel. Med undtagelse af E-vitaminbehandling for ataksi med E-vitaminmangel (AVED), findes der pt. ingen specifikke behandlinger. |
| Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10) | <ul style="list-style-type: none">• G11 Arvelig ataksi og paraplegi• G11.1 Ataksia cerebellaris med tidlig debut• G11.2 Ataksia cerebellaris med sen debut• G11.8 Andre hereditære ataksier• G11.9 Hereditær ataksi uden specifikation• G11.4 Paraplegia spastica hereditaria |

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

| | |
|--|---|
| Uafklaret patogenese/ætiologi? | Ja, der skal være klinisk mistanke om hereditær ataksi og/eller spastisk paraplegi og tilstanden skal være af fortsat uafklaret ætiologi, når differentialdiagnoser er undersøgt. |
| Skal der være familiær disposition? | Der skal ikke nødvendigvis være en familiær disposition, men familieanamnese er væsentlig, da alle arvegegne er mulige inkl. autosomal dominant, autosomal recessiv, mitokondriel og <i>de novo</i> . Familieanamnese kan hjælpe i fortolkning af data. |

| | |
|---|--|
| <p>Er der er særlige alderskriterier?</p> | <p>Nej, der er ikke særlige alderskriterier, idet der er stor spredning med debut både i spædbarnsalderen og meget sent debuterende former (>70 år).</p> |
| <p>Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?</p> | <p>Klinisk præsentation karakteriseret bl.a. ved oftest fremadskridende gang- og balanceforstyrrelser, ofte forbundet med dårlig koordination af hænder, tale og øjenbevægelser, evt. ledsaget af neuropsykiatriske symptomer og demens, hvor udredning for erhvervede former, herunder med relevant billeddiagnostik (MR af neuroaksen), evt. spinalvæskeanalyser og neurometabolisk udredning, ikke forklarer fænotypen og der er mistanke om monogen årsag.</p> |
| <p>Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.</p> | <p>MR af neuroaksen (hjerne og/eller rygmarv) er et krav, medmindre der er en klar familiær disposition. Desuden kan spinalvæskeanalyser og forskellige neurometaboliske analyser være relevante. Yderligere skal der foreligge normal undersøgelse af de hyppigste DNA repeat ekspansioner som årsag (RP-PCR fragment analyse) indtil sådanne med sikkerhed kan identificeres ud fra WGS data.</p> <p>Udredning af voksne bør varetages i overensstemmelse med neurologisk National Behandlings Vejledning, nNBV.</p> <p>Udredning af børn varetages lokalt gerne i samarbejde med klinisk genetisk afdeling.</p> |
| <p>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</p> | <p>Nej, der er ikke krav om varighed af tilstanden før henvisning til WGS, idet de fleste arvelige ataksier og spastiske paraplegier er progredierende i forskellig grad, men ikke-progredierende former findes også.</p> |
| <p>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</p> | <p>Udredning for relevante differentialdiagnoser er en del af den diagnostiske proces inden molekylær-genetisk udredning foretages, herunder for f.eks. CP, alkohol-betinget ataksi, og MS som nogle af de hyppigste.</p> |
| <p>Er der særlige krav til forudgående behandling?</p> | <p>Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</p> | <p>For voksne bør rekvireringen udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.</p> <p>Før rekvirering af helgenomsekventering bør børn og unge være vurderet af neuropædiater eller lægelig specialist fra Center for Sjældne Sygdomme (CSS) og være drøftet på relevant MDT konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling.</p> |
| <p>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/subspecialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p> | <p>Diagnosen hos voksne bør være stillet i klinik med højt specialiseret funktion jf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning for neurogenetiske patienter, som fordrer et formaliseret samarbejde mellem genetik og neurologi, jf. specialeplan for neurologi og rekvirering bør udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.</p> <p>Diagnosen hos børn skal være stillet af neuropædiater og drøftet på relevant MDT konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling før rekvirering af helgenomsekventering.</p> |
| <p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p> | <p>Ja, patienten bør informeres grundigt om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende, herunder betydningen af VUS og tilfældighedsfund. NGC-samtykke skal foreligge.</p> |
| <p>Andet?</p> | <p>Med henblik på at sikre at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet (lighed for patienterne), anbefales det at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med dokumenteret erfaring indenfor neurodegenerative sygdomme eller alternativt med inddragelse af fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for dette sygdomsområde. Analyseresultater skal endvidere kunne diskuteres på relevante MDT'er.</p> |

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

| | |
|---|---|
| <p>Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.</p> | <p>Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 175 per år nationalt.</p> |
|---|---|

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Det kan være relevant at tilbyde fornyet udredning af udvalgte patienter som tidligere er undersøgt molekylærgenetisk uden fund af specifik monogen ætiologi, hvor relevante differentialdiagnoser er udelukket som anført og der fortsat er mistanke om en monogen ætiologi.

Angiv forventet samlet antal: ca. 125.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år 2 år 3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Givet at kvalitet/dybde er den samme, anbefales det at helgenomsekventering erstatter den eksisterende diagnostik - dog vil repeat ekspansioner indledningsvis skulle udelukkes inden WGS iværksættes.

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Aktuelt udredes patientgruppen med større NGS paneler, fokuseret WES og ved ataksi også RP-PCR fragment analyser, primært via de kliniske genetiske afdelinger i Region Hovedstaden og Region Midtjylland, der modtager rekvisitioner fra hele landet.

Foretages analysen kun på proband/index-patient?

Ja, analysen foretages som udgangspunkt kun på proband/indexpatient.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)

Som udgangspunkt skal der ikke laves trioanalyser. I tilfælde af stærk mistanke om arvelig sygdom og uden afklarende fund ved initial WGS, vil det være relevant at udvide med WGS af andre afficerede, fx ved trioanalyse. Estimeret færre end 5 patienter per år.

| | | |
|--|---|---|
| Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient | Andet prøvemateriale end blod | <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) |
| | Analyse af somatiske varianter | <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) |
| | Analyse af mosaicisme | <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) |
| | Behov for anden dækning af genomet | <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) |
| | Gentagne analyser under et patientforløb | <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) |
| | Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) | <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) |
| | Andre behov | <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja (beskriv behov) |
| Det vil være fordelagtigt at NGC udfører et kald for relevante repeatsygdomme på datasættet. | | |
| Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1 | | |

| | |
|--|--|
| Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for | Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: ca. 185 per år. Beregnet ud fra 175 patienter plus op til 10 analyser fra trio. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nyhenviste patienter • Tidligere henviste patienter | Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: ca. 60 per år i de første to år efter opstart. |
| For indikationen | Samlet vil der således være ca. 245 helgenomsekventeringer per år i de første to år efter opstart, derefter ca. 185 per år. |

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

| | |
|--|--|
| Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik? (Indsæt referencer) | Ca. 30% af patienterne får diagnose på baggrund af nuværende diagnostik (2), der omfatter større NGS paneler, fokuseret WES og ved ataksi også RP-PCR fragment analyser. |
|--|--|

| | |
|--|---|
| Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering? | Ca. 40% forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering (3), dvs. en stigning på 10 procentpoint ift. nuværende genetiske diagnostik – tallet er dog behæftet med stor usikkerhed, idet det er en samlet gruppe af neurologiske sygdomme, der er angivet. |
|--|---|

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Der er ikke aktuelt specifikke behandlingsmuligheder, men flere aktuelle trials, herunder vedrørende f.eks. [mesenchymal stamcelleterapi](#) og [riluzol](#) og [PCSK9 hæmmer behandling for Hereditær Spastisk Paraplegi type 5](#).

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

Det forventes, at patienten vil opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

Genetisk udredning kan bidrage til hurtigere diagnostisk afklaring og risikovurdering for andre familiemedlemmer. Fund af specifik genetisk ætiologi kan muliggøre prædiktiv test af raske og give handlemuligheder i forbindelse med graviditet. Endelig kan genetisk udredning på sigt også have behandlingsmæssige konsekvenser jf. aktuelle trials.

(Indsæt referencer)

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?

- Hvorfra skal data hentes?
- Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Der findes ikke en national database, men den kunne etableres netop pba. NGC. Den kunne så være forankret i specifikke navngivende fortolkningsmiljøer.

1. Patientgruppen har traditionelt haft lange udredningsforløb. Der bør derfor måles på udredningstiden. Da vi ikke kender udgangspunktet, foreslår vi at der udtages en stikprøve på 100 patienter inden for gruppen fra tidligere forløb. Ressourcer skal afsættes til dette arbejde og det juridiske perspektiv skal klarlægges. I stikprøverne skal dato for første kontakt, hvor der rekrutteres DNA undersøgelse, være starttidspunkt.

I testprøverne skal dato for aktuelle kontakt hvor der rekrutteres WGS være starttidspunkt.

Sluttidspunkt kan være dato for svar til patienten.

2. For at måle i hvor høj grad det bliver til gavn for familien kan man måle på antallet af test i familien for kendte varianter. Udgangspunktet kendes heller ikke her, men kan på samme måde opgøres ved stikprøver af rådgivningssager på den klinisk genetiske afdelinger. Dette er ligeledes ressourcekrævende og der bør afsættes specifikke midler hertil.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

Helgenomsekventering tilbydes på nuværende tidspunkt ikke til den beskrevne indikation hverken i klinisk regi eller som led i forskningsprojekter i Danmark.

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

I England (NHS) tilbydes helgenomsekventering til indikationen Hereditær ataksi/spastisk paraplegi:

<https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/>

Referencer:

1. Ruano L et al. The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies. *Neuroepidemiology* 2014;42:174-183. doi: 10.1159/000358801
2. Galatolo D et al. NGS in Hereditary Ataxia: When Rare Becomes Frequent. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 6;22(16):8490. doi: 10.3390/ijms22168490. PMID: 34445196; PMCID: PMC8395181.
3. Smedley, D et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report *N Engl J Med* 2021;385:1868-80. DOI: 10.1056/NEJMoa2035790

4. Indikation for mistanke om arvelig muskelsygdom

| Indikation | Mistanke om arvelig muskelsygdom |
|--|--|
| Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner) | Det drejer sig om en heterogen gruppe af sygdomme, som kan have debut fra tidlig barnealder til sen voksenalder. Muskelsygdomme er karakteriseret ved muskelsvind, kraftnedsættelse eller funktionsforstyrrelser, f.eks. hurtig udtrætning, abnormt forlænget sammentrækningstid eller kramper i skeletmuskulaturen. Gruppen omfatter bl.a. undergrupperne muskeldystrofier, myopationer, kanalopationer og mitokondrielle muskelsygdomme og neuromuskulær junktionsygdomme (se pkt 5). Spektret af sværhedsgraden i den gruppe går fra mild funktionsnedsættelse i voksenalder til dødeligt forløbne tilfælde i børnealder. |
| Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10) | <ul style="list-style-type: none">• G71 Muskeldystrofier, herunder kongenitte muskeldystrofier, Limb Girdle, Emery Dreifuss, Duchennes og Beckers muskeldystrofi samt ocul-opharyngeal muskeldystrofi.• G71.2 og G71.8 Myopationer, herunder kongenitte myopationer, distale myopationer og metaboliske myopationer• G71.1, G72.3 og G72.8 Myotone sygdomme, herunder kanalopationer• G71.3 Mitokondrielle/metaboliske myopationer• G71.9 og G73.7 Neuromuskulær junktionsygdomme og andre primære muskelsygdomme |

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

| | |
|--|--|
| Uafklaret patogenese/ætiologi? | Ja, der skal være klinisk mistanke om genetisk betinget muskelsygdom. |
| Skal der være familiær disposition? | Nej, recessiv og <i>de novo</i> dominant ses. Familieanamnese skal dog anføres, idet det kan hjælpe i fortolkning af data. |
| Er der særlige alderskriterier? | Nej, der er ikke noget alderskriterie. |

| | |
|---|--|
| Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? | Det afhænger af hvilken specifik diagnose der mistænkes. Generelt vil de fleste præsentere sig med nedsat muskelkraft i varierende grader. Distribution af afficerede muskler samt mønster for progression/fluktuation af symptomer vil variere. |
| Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik. | Ikke-hereditære årsager til muskelsygdom skal være udelukket ved udredning af speciallæge i neurologi eller pædiatri. Nedenstående parakliniske undersøgelser kan med fordel foreligge og vil gavne fortolkning af eventuelle genetiske fund, men er IKKE et krav, da det ikke forventes at øge den diagnostiske rate væsentligt: <ul style="list-style-type: none"> • CK-målinger • EMG • Muskelbiopsi • MR billeddiagnostik |
| Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS? | Nej, der er ikke krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS. |
| Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes? | Ved mistanke om facioscapulo-humeral muskeldystrofi (FSHD), spinal bulbar muskel atrofi (SBMA) foretages specifik analyse herfor (fragment analyse). |
| Er der særlige krav til forudgående behandling? | Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling. |
| Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT) | Der er krav om, at der er etableret et multidisciplinært samarbejde specialerne imellem på regionalt plan, og det anbefales, at der anvendes MDT ved komplekse tilfælde. |
| Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/subspecialisering ved ordination af helgenomsekventering (Under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt) | For voksne bør rekvireringen udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neuromuskulære sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling. Før rekvirering af helgenomsekventering bør børn og unge være vurderet af neuropædiater og være drøftet på relevant MDT-konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling. |

Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?

Ja, patienten bør informeres grundigt om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende, herunder betydningen af VUS og tilfældighedsfund. NGC-samtykke skal foreligge.

Andet?

Med henblik på at sikre at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet (lighed for patienterne), anbefales det at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for arvelige muskelsygdomme eller alternativt med inddragelse af fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for dette sygdomsområde. Analyseresultater skal endvidere kunne diskuteres på relevante MDT'er.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 300 per år nationalt.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Angiv forventet samlet antal: ca. 33 patienter.

Det kan være relevant at tilbyde fornyet udredning af udvalgte patienter som tidligere er undersøgt molekylærgenetisk uden fund af specifik monogen ætiologi. Man ved fra studier at der findes en væsentlig andel intronvarianter som er patogene og disse har man ikke kunnet påvise med tidligere teknik. (1)

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor
1 år
2 år
3 år

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Det anbefales, at helgenomsekventering erstatter exombaseret diagnostik.

Nuværende molekylær-genetiske diagnostik benytter exomsekventering samt CNV/fragment analyse (f.eks. RP-PCR).

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Foretages analysen kun på proband/index-patient?

Ja, analysen foretages som udgangspunkt kun på indexpatient.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)

I enkelte tilfælde skal der udføres trioanalyse, ca. 20 probander per år, typisk yngre voksne. Ved oplagt dominant familiehistorie kan den være fordelagtigt at medtage to eller flere familiemedlemmer i analysen.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

I sjældne tilfælde kan det være relevant at gentage sekventeringen på DNA fra en muskelbiopsi mht. at afsløre mtDNA varianter, der optræder heteroplasmisk.

Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for

Det forventede antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter er ca. 340.

- **Nyhenviste patienter**
- **Tidligere henviste patienter**

Det forventede antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter er ca. 100.

For indikationen

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

(Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?

Det estimeres at 25% af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende molekylær-genetiske diagnostik (afhængig af primære kliniske mistanke).

Kilder: Region Midtjylland har gjort data op for de ca. første 150 pt, der blev lavet exom sekventering på og her fik ca. 25% en diagnose. Region Hovedstaden estimerer, at niveauet er det samme der.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

30% af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (estimat), dvs. en stigning på 5 procentpoint ift. nuværende genetiske diagnostik. Tallet er dog behæftet med stor usikkerhed, idet det er en samlet gruppe af neurologiske sygdomme, der er angivet (2).

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

30% af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling, blandt andet opfølgning og/eller medicinsk behandling, på baggrund af helgenomsekventering (estimat hviler på klinisk erfaring).

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

Det forventes, at patienten vil opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

- Hurtigere diagnose Mulighed for at identificere en kompleks genetisk baggrund
- Mulighed for at identificere patogene varianter uden for de kodende områder
- Bedre prognostisering
- Tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning

Hos en mindre andel af patienter vil det give anledning til ændring af medicinering.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?

- Hvorfra skal data hentes?
- Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Der findes ikke en national database, men den kunne etableres netop pba. NGC. Den kunne så være forankret i specifikke navngivende fortolkningsmiljøer.

1. Patientgruppen har traditionelt haft lange udredningsforløb. Der bør derfor måles på udredningstiden. Da vi ikke kender udgangspunktet foreslår vi, at der udtages en stikprøve på 100 patienter inden for gruppen fra tidligere forløb. Ressourcer skal afsættes til dette arbejde og det juridiske perspektiv skal klarlægges. I stikprøverne skal dato for første kontakt, hvor der rekvireres DNA undersøgelse, være starttidspunkt. I testprøverne skal dato for aktuelle kontakt, hvor der rekvireres WGS være starttidspunkt. Sluttidspunkt kan være dato for svar til patienten.
2. For at måle i hvor høj grad det bliver til gavn for familien kan man måle på antallet af test i familien for kendte varianter. Udgangspunktet kendes heller ikke her, men kan på samme måde opgøres ved stikprøver af rådgivningssager på den klinisk genetiske afdelinger. Dette er ligeledes ressourcekrævende og der bør afsættes specifikke midler hertil.

Man kunne evt. inddrage Rehabiliteringscenter for Muskelsvind.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

Helgenomsekventering tilbydes på nuværende tidspunkt ikke til den beskrevne indikation hverken i klinisk regi i Danmark eller som led i forskningsprojekter.

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

England, Nederlandene, Sverige. Alle steder som led i den diagnostiske udredning.

Referencer:

1. Gonorazky, H et al. RNAseq analysis for the diagnosis of muscular dystrophy. – Annals of Clinical and Translational Neurology. DOI:10.1002/acn3.267
2. Smedley, D et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report N Engl J Med 2021;385:1868-80. DOI: 10.1056/NEJMoa2035790

5. Indikation for arvelig basal gangliesygdom

| Indikation | Arvelig basal gangliesygdom |
|--|--|
| Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner) | <p>Basalgangliesygdommene er en meget stor gruppe sygdomme, der er karakteriseret ved enten ufrivillige bevægelser/overbevægelser (hyperkinesier) eller mangel på frivillige bevægelser (hypokinesier), uden relation til lammelse eller spasticitet (1).</p> <p>De seneste ca. 20 år er man blevet tiltagende opmærksom på, at basalgangliesygdommene foruden bevægelsesrelaterede, motoriske symptomer, er præget af non-motoriske symptomer som søvnforstyrrelser, depression, adfærsændringer og kognitive deficit, der ofte er mere invaliderende, og dermed vigtige at diagnosticere og behandle (2). I gruppen basalgangliesygdomme er både forholdsvis hyppige tilstande, som Parkinsons sygdom (PD), Essentiel tremor (ET), Tics og Tourette Syndrom samt Restless Legs, som ses hos flere procent af befolkningen (3), og mindre hyppige tilstande med forskellige hyperkinesier, herunder dystoni, myokloni, chorea, athetose og ballisme samt meget sjældne tilstande som Stiff Person Syndrome.</p> <p>Der er et stort fænotypisk overlap mellem sygdommene, og arveligheden veksler mellem 100 % ved f.eks. Huntingtons sygdom (HD, tidligere kendt som Huntington's chorea), over 50 % med positiv familiehistorie men uden kendt molekylær-genetisk korrelat ved ET og formentlig 1-2 % ved PD. Samtidig ses også stor fænotypisk heterogenitet i de arvelige tilfælde, selv inden for samme familie, hvilket vanskeliggør diagnosticering.</p> <p>De arvelige former skal skelnes fra de mange erhvervede (ikke-genetiske) årsager, herunder f.eks. medicinudløst og tilstande sekundært til intrakranielle skader. De genetiske former diagnosticeres ud fra familiehistorie, klinisk undersøgelse, billeddiagnostik og molekylærgenetisk testning. Arvegangen kan være autosomal dominant, autosomal recessiv, X-bundet el. mitokondriel. Med undtagelse af ved enkelte tilstande som Wilson's sygdom, hvor behandling med penicilliamin kelerer kobber og øger urinudskillelsen af det ophobede kobber, findes der for nuværende ingen helbredende behandlinger.</p> |
| Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10) | <ul style="list-style-type: none">• G20.9 Paralysis agitans (Parkinson)• G22.9 Parkinsonisme ved sygdomme klassificeret andetsteds• G23.2 Degeneratio striatonigralis• G23.8 Andre specificerede degenerative sygdomme i basale ganglier• G23.9 Degenerative sygdomme i basale ganglier uden specifikation• G24.1 Dystonia familiaris idiopathica• G24.1 Dystoni uden specifikation |

- G25.0 Tremor essentialis
- G25.2 Andre specificerede former for tremor
- G25.3 Myoclonus
- G25.5 Anden chorea (dvs. Excl. Huntingtons sygdom o.a. kendt arvelig)
- G25.8 Andre specificerede ekstrapyramidale sygdomme og bevægeforstyrrelser
- G25.9 Ekstrapyramidale sygdomme og bevægeforstyrrelser uden specifikation
- G26.9 Ekstrapyramidale sygdomme og bevægeforstyrrelser ved sygdomme klassificeret andetsteds

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

| | |
|--|---|
| Uafklaret patogenese/ætiologi? | Ja, der skal være klinisk mistanke om hereditær basalgangliesygdom og tilstanden skal være af fortsat uafklaret ætiologi, når differentialdiagnoser er udelukket. |
| Skal der være familiær disposition? | Der skal ikke nødvendigvis være en familiær disposition, men familieanamnese er væsentlig, da den kan hjælpe i fortolkning af data. Familiær disposition er imidlertid ikke krav, da alle arvegegne er mulige, inkl. autosomal dominant, autosomal recessiv samt mitokondriel, og der desuden vil der være patienter med <i>de novo</i> -varianter. |
| Er der er særlige alderskriterier? | Nej, der er ikke særlige alderskriterier, idet der er stor spredning med debut både i spædbarnsalderen og meget sent debuterende former (>70 år). |
| Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? | Klinisk præsentation karakteriseret ved motoriske symptomer (hyper- eller hypokinesier) ofte fremadskridende og ledsaget af non-motoriske symptomer som søvnforstyrrelser, depression, adfærsændringer og kognitive deficit, hvor udredning for erhvervede former ikke forklarer fænotypen, - og der er mistanke om monogen årsag. Udredningen for erhvervede former bør indeholde relevant paraklinik, billeddiagnostik (MR-scanning af hjernen), evt. spinalvæskeanalyser og neurometabolisk udredning. |
| Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik. | Billeddiagnostik er et krav, medmindre der er en klar familiær disposition. Desuden kan spinalvæskeanalyser og forskellige neurometaboliske analyser være relevante. Yderligere skal der foreligge normal undersøgelse af de hyppigste DNA repeat ekspansioner som årsag (RP-PCR fragment analyse) indtil sådanne med sikkerhed kan identificeres ud fra WGS data. |

| | |
|---|---|
| <p>Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?</p> | <p>Nej, der er ikke krav om varighed af tilstanden før henvisning til WGS, idet mange arvelige basalgangliesygdomme er progredierende i forskellig grad, men ikke-progredierende former findes også.</p> |
| <p>Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?</p> | <p>Udredning for relevante differentialdiagnoser er en del af den diagnostiske proces inden molekylærgenetisk udredning foretages, herunder for f.eks. medicinudløst basalgangliesygdom og tilstande sekundært til intrakranielle traumer.</p> |
| <p>Er der særlige krav til forudgående behandling?</p> | <p>Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling.</p> |
| <p>Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)</p> | <p>For voksne bør rekvisitionen udgå fra en afdeling med højt specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.</p> <p>Før rekvirering af helgenomsekventering bør børn og unge være vurderet af neuropædiater eller lægelig specialist fra Center for Sjældne Sygdomme (CSS) og være drøftet på relevant MDT konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling.</p> |
| <p>Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)</p> | <p>Diagnosen hos voksne bør være stillet i klinik med specialiseret funktion jvf. Sundhedsstyrelsens specialevejledning, hvor der ved varetagelse af regionsfunktioner i neurologi skal være samarbejde med andre relevante specialer på relevant specialiseringsniveau. (https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-neurologi/Specialevejledning-for-Neurologi-den-22-juli-2021.ashx?la=da&hash=BD66A3EFAED07CE6173D2216EDE0038A0669D123) - og rekvisition bør udgå fra en afdeling med specialiseret funktion vedr. arvelige neurodegenerative sygdomme, hvor relevant MDT også er en del af den gældende proces, alternativt fra klinisk genetisk afdeling.</p> <p>Diagnosen hos børn skal være stillet af neuropædiater og drøftet på relevant MDT-konference med deltagelse fra klinisk genetisk afdeling før rekvirering af helgenomsekventering.</p> |
| <p>Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?</p> | <p>Ja, patienten bør informeres grundigt om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende, herunder betydningen af VUS og sekundære fund. NGC-samtykke skal foreligge.</p> |

Andet?

Med henblik på at sikre at den kliniske udnyttelse af helgenomdata er ensartet på tværs af landet (lighed for patienterne), anbefales det at dataanalysen foregår i et relevant fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for arvelige basalganglie sygdomme eller alternativt med inddragelse af fagligt miljø med dokumenteret erfaring inden for dette sygdomsområde. Analyseresultater skal endvidere kunne diskuteres på relevante MDT'er.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.

Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 200 per år nationalt.
Estimeret ud fra antallet af analyser på nuværende tidspunkt; dvs. ordinationer på enkeltgen-analyser, genpaneler og WES.

Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Ja Nej

Det kan være relevant at tilbyde fornyet udredning af udvalgte patienter som tidligere er undersøgt molekylærgenetisk uden fund af specifik monogen ætiologi, hvor relevante differentialdiagnoser er udelukket som anført og der fortsat er mistanke om en monogen ætiologi.

Forventet samlet antal: ca. 250.

Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor 1 år
2 år
3 år

De tidligere henviste vil ofte være patienter, der følges årligt og derfor kan der være latens, før de kan informeres om muligheden for at komme mistænkt arvelig årsag nærmere med helgenomsekventering. Deres tilstand er oftest ikke fremadskridende, fatal, så det er ikke subakut at få informeret samtykke.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik.

Givet at kvalitet/dybde er den samme, anbefales det at helgenomsekventering erstatter den eksisterende diagnostik - dog vil repeat-ekspansioner indledningsvis skulle udelukkes inden WGS iværksættes.

Aktuelt udredes patientgruppen med større NGS-paneler, fokuseret WES og ved relevante basalgangliesygdomme som HD også RP-PCR fragment analyser.

Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt.

Foretages analysen kun på proband/index-patient?

Ja, analysen foretages som udgangspunkt kun på proband/indexpatient.

Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)

Som udgangspunkt skal der ikke laves trioanalyser. I tilfælde af stærk mistanke om arvelig sygdom og uden afklarende fund ved initial WGS, vil det være relevant at udvide med WGS af andre afficerede, fx ved trioanalyse. Estimeret færre end 5 patienter per år.

Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme Nej Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet Nej Ja (beskriv behov)

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage)
 Nej Ja (beskriv behov)

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

Det vil være fordelagtigt at NGC udfører et kald for relevante repeatsygdomme på datasættet.
Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventeringer per år for

- Nyhenviste patienter
- Tidligere henviste patienter

for indikationen

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter: ca. 210 per år.

Beregnet ud fra 200 patienter plus op til højst 10 WGS analyser fra trio.

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik?

Mellem 15 og 45% af patienterne får diagnose på baggrund af nuværende diagnostik, der omfatter større NGS paneler, fokuseret WES og ved relevante basalgangliesygdomme også RP-PCR fragment analyser, men tallet er svært at estimere, da der her indgår ”3. opinion-patienter” og familiemedlemmer med kendt 25 eller 50 % risiko for en kendt arvelig basalgangliesygdom.

Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering?

Det estimeres at ca. 35% af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af WGS, dvs. en stigning på ca. 5 procentpoint ift. nuværende molekylærgenetiske diagnostik - tallet er dog behæftet med stor usikkerhed, idet det er en samlet gruppe af neurologiske sygdomme, der er angivet (4).

Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?

Der er for hovedparten af basalgangliesygdomme ikke aktuelt specifikke behandlingsmuligheder, men flere medicinafprøvninger (clinical trials, CT) pågår, herunder:

- Pilotstudie til evaluering af sikkerhed og effektivitet af forsøgsmedicinen T2000 en gang dagligt til behandling af patienter med myoklon dystoni i 12 uger.
- (fase II CT af T2000 til den arvelige dystoni, myoklon dystoni) (5). Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg til evaluering af tolerabilitet, sikkerhed og effektivitet af 20, 60 og 120 mg PRAX-944 sammenlignet med placebo til behandling af voksne med ET.
- (fase II CT af tre doser af PRAX-944 til ET) (6).
- Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 1b/2a multicenterforsøg med WVE-003 givet intrathekalt til forsøgspartagere med Huntingtons sygdom
- (fase Ia/Iib CT af WVE-003 til HD) (7).

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

Det forventes, at patienten vil opnå følgende fordele ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik:

Genetisk udredning kan bidrage til hurtigere diagnostisk afklaring og risikovurdering for andre familiemedlemmer. Fund af specifik genetisk ætiologi kan muliggøre prædiktiv test af raske og give handlemuligheder i forbindelse med graviditet. Endelig kan genetisk udredning på sigt også have behandlingsmæssige konsekvenser jvf. bl.a. aktuelle trials og mulighed for behandling af gen-relateret komorbiditet, f.eks. øget risiko for specifik og tidlig cancer ved NKX2-1-genrelateret sygdom, inklusiv såkaldt benign chorea.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?

- Hvorfra skal data hentes?
- Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Der findes ikke en national database, men den kunne etableres netop pba. NGC. Den kunne så være forankret i specifikke navngivende fortolkningsmiljøer.

1. Patientgruppen har traditionelt haft lange udredningsforløb. Der bør derfor måles på udredningstiden. Da vi ikke kender udgangspunktet foreslår vi, at der udtages en stikprøve på 100 patienter inden for gruppen fra tidligere forløb. Ressourcer skal afsættes til dette arbejde og det juridiske perspektiv skal klarlægges.

I stikprøverne skal dato for første kontakt, hvor der rekvireres DNA undersøgelse, være starttidspunkt.

I testprøverne skal dato for aktuelle kontakt hvor der rekvireres WGS være starttidspunkt.

Sluttidspunkt kan være dato for svar til patienten.

2. For at måle i hvor høj grad det bliver til gavn for familien kan man måle på antallet af test i familien for kendte varianter. Udgangspunktet kendes heller ikke her, men kan på samme måde opgøres ved stikprøver af rådgivningssager på den klinisk genetiske afdelinger. Dette er ligeledes ressourcekrævende og der bør afsættes specifikke midler hertil.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

Helgenomsekventering tilbydes på nuværende tidspunkt ikke til den beskrevne indikation hverken i klinisk regi eller som led i forskningsprojekter i Danmark.

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

I England (NHS) tilbydes helgenomsekventering til indikationen Movement disorders:

<https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/>

Referencer:

1. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord*. 2011 May;26(6):947-57. doi: 10.1002/mds.23759.
2. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193–7. doi: 10.1016/s1353-8020(01)00015-3. Louis ED, McCreary. How Common is Essential Tremor? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2021 Jul 9;11:28. doi: 10.5535/tohm.632.
3. Smedley, D et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report *N Engl J Med* 2021;385:1868-80. DOI: 10.1056/NEJMoa2035790
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00506012?rslt=Without&cond=hereditary+dystonia&draw=2&rank=1>
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05021991?rslt=Without&cond=hereditary+tremor&draw=2&rank=2>
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05032196?recrs=a&rslt=Without&cond=Huntington+Disease&draw=2&rank=7>

6. Indikation for mistanke om arvelig epilepsi

| | |
|--|---|
| Indikation | Mistanke om arvelig epilepsi WGS er relevant hos patienter (både børn og voksne) med mulig arvelig epilepsi, herunder: <ol style="list-style-type: none">1. Tidligt debuterende epilepsi (før 36 måneder), som ikke har en sikker erhvervet ætiologi.2. Epilepsi forårsaget af medfødte strukturelle hjernemisdannelser påvist ved MR.3. Mistanke om familiær epilepsi på baggrund af anfaldsbeskrivelse, eventuelt videomateriale og familieanamnese.4. Patienter hvor epilepsikirurgi er indiceret (undtaget patienter med hippocampussklerose eller anden kendt ikke-genetisk ætiologi)5. Epilepsi med ledsagende, udviklingsforstyrrelse (f.eks. autisme eller intellektuel handicap/forsinket udvikling) |
| Angiv navn for sygdomme og tilstande for indikationen (angiv om muligt evt. ICD-10) | <ul style="list-style-type: none">• DG40 Epilepsi• DZ82.0 Familieanamnese med epilepsi |
| Beskriv kort, og forståeligt for ikke-fagpersoner, hvilke sygdomme der er omfattet af indikationen. | Epilepsi er karakteriseret ved gentagne epileptiske anfald. Anfaldene kan skyldes underliggende skade på hjernen, men der kan også være genetiske årsager til epilepsi. Epilepsi kan debutere i forskellige aldre, men de epilepsiformer, der optræder på genetisk baggrund, optræder hyppigst hos børn og unge. Underliggende genetisk årsag mistænkes hos patienter uden underliggende skade på hjernen, hvis der er tale om epilepsi som debuterer tidligt (dvs. før 3-årsalderen), hvis der er familiær ophobning af epilepsi i nære slægtninge, hvis der er anden hjernemæssig udviklingsforstyrrelse eller hvis epilepsien er vanskelig at behandle. |

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

| | |
|--|---|
| Uafklaret patogenese/ætiologi? | Der skal være foretaget initial udredning/afklaring af anden mulig ikke-genetisk ætiologi for epilepsi. |
| Skal der være familiær disposition? | Nej, der er ikke krav om familiær disposition idet recessiv arvegang og <i>de novo</i> cases kendes. |

| | |
|---|---|
| Er der er særlige alderskriterier? | Nej, men sen debut øger sandsynligheden for symptomatisk epilepsi, hvilket skal være afklaret. |
| Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? | Nej, men der er særligt fokus på patienter med: <ul style="list-style-type: none"> • tidligt debuterende epilepsi • progredierende, atypisk eller svær epilepsi • psyko-motorisk udviklingsforstyrrelse • anden udviklingsforstyrrelse (co-morbiditet) • familieanamnese |
| Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før helgenomsekventering tilbydes? (laboratoriediagnostik (inklusive genetiske analyser (og da hvilke), patologi, billeddiagnostik). (Lav gerne flowchart) | Den kliniske epilepsi klassifikation hviler på en grundig anfaldsbeskrivelse (semiologi) på baggrund af oplevede eller observerede anfald. Diagnosen støttes af supplerende undersøgelser (f.eks. EEG). Videoelektroencefalografi (EEG) anvendes for at støtte klassifikation af epilepsien. |
| Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS? | Nej, der er ikke krav om varighed af tilstanden før henvisning til helgenomsekventering. |
| Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes? | Kliniske anfald, der kan forveksles som epileptiske anfald kan skyldes anfald af paroxystisk dystoni, psykogene anfald med videre. |
| Er der særlige krav til forudgående behandling? | Nej, der er ikke særlige krav til forudgående behandling. |
| Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT) | Ja, der bør foretages MDT i neuropædiatrisk eller neurologisk regi. Denne MDT omfatter ofte en konsultation mellem kliniske afdelinger om komplicerede patienter. Ved disse MDT anbefales konsultation mellem behandlingsansvarlige klinikere og specialister i EEG, neuroradiologi eller klinisk genetik. |
| Er der særlige krav til kompetenceniveau fx specialisering/subspecialisering ved ordination af helgenomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt) | Før rekvirering af helgenomsekventering bør patienten være vurderet af speciallæger med erfaring indenfor sygdomsgruppen (neurogenetiske sygdomme), herunder neuropædiatri, neurologi eller klinisk genetik. |

| | |
|---|---|
| Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende? | Ja, patienten bør informeres grundigt om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende, herunder betydningen af VUS og sekundære fund. NGC-samtykke skal foreligge. |
| Er der anbefalinger om særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, herunder anbefaling om MDT? | Ved disse MDT anbefales konsultation mellem behandlingsansvarlige klinikere (neuropædiatere/neurologer) og specialister i EEG, neuroradiologi og klinisk genetik. |
| Andet? | |

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

| | | | | | | | |
|--|---|------|-------------------------------------|------|--------------------------|------|--------------------------|
| Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering. | Indikation 1: 75 Indikation 2: 30 Indikation 3: 20 Indikation 4: 25 Indikation 5: 75 | | | | | | |
| Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv forventet samlet antal patienter, og hvornår de ønskes sekventeret. | <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Angiv forventet samlet antal: 100 Ønskes de tidligere henviste sekventeret indenfor <table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td>1 år</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>2 år</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>3 år</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> | 1 år | <input checked="" type="checkbox"/> | 2 år | <input type="checkbox"/> | 3 år | <input type="checkbox"/> |
| 1 år | <input checked="" type="checkbox"/> | | | | | | |
| 2 år | <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| 3 år | <input type="checkbox"/> | | | | | | |

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

| | |
|---|---|
| Anbefales det at helgenomsekventering tilføjes til allerede eksisterende genetisk diagnostik, eller erstatter den nuværende genetiske diagnostik. | WGS erstatter allerede eksisterende genetiske diagnostik af epilepsi (alle patienter i gruppen): <ul style="list-style-type: none"> • Exom • Mikroarray • Genpanel |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Beskriv hvilken gendiagnostik patienten tilbydes på nuværende tidspunkt. | Indikation 1-3 og 5: i de tilfælde hvor der i dag tilbydes genetisk udredning (det er langt fra hos alle) vil det primært være WES/panel der tilbydes, i få tilfælde suppleres NGS-analysen med array CGH. |
| | Indikation 4: en del af børnene (primært dem med mulige genetisk betingede hjernemisdannelser) udredes med WES/panel for germline-mutationer. Der undersøges i dag ikke rutinemæssigt for somatiske mutationer i bortopereret hjernevæv. |
| Foretages analysen kun på proband/index-patient? | Nej, helgenomsekventering skal ikke kun foretages på proband/index-patient. |
| Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trio-analyse? (beskriv behovet) | Ja - trioanalyse Indikation 1: 120 (40 familier) Indikation 2: 60 Indikation 3: 60 Indikation 4: 60 Indikation 5: 120 |
| Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere helgenomsekventeringer per patient? | Andet prøvemateriale end blod <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja Behov for at sekventere hjernevæv ved Indikation 4. Analyse af somatiske varianter <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja |
| Ved JA beskriv behov: Hos alle eller en delmængde (beskriv): | Analyse af mosaicisme <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja Behov for anden dækning af genomet <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja Indikation 4. Dybdeanalyse på hjernevæv kan være klinisk relevant i enkelte tilfælde og ønskes som et udviklingsområde. Aktuelt vurderes det ikke at WGS-metoden har tilstrækkelig følsomhed. (Mosaik grad ofte <5%) |
| | Gentagne analyser under et patientforløb <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja |
| | Er der behov for hurtigere analysetid end NGC tilbyder (17-30 dage) <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ja |
| | Andre behov <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja Der findes sjældne epilepsi former (f.eks. Unverricht-Lundborg Syndrom) der skyldes ekspansion af nukleotid repeats, der ikke nødvendigvis kan detekteres ved WGS, men indtil videre kræver specifik målrettet analyse. |

| | |
|--|---|
| Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for | Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter 505 (120+35+60+10+60+0+60+5+120+35). |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nyhenviste patienter • Tidligere henviste patienter | Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer det første år for tidligere henviste patienter 100 + 70 ifm. trio. |
| For indikationen | Dvs. samlet 675 det første år, herefter 505 helgenomsekventeringer per år. Patientgruppen omfatter behandlingsresistente personer med udviklingsforstyrrelse. Det samlede antal er behæftet med stor usikkerhed, da det er uvist hvor stort behovet er (og især hvor stort ønsket fra patienter/pårørende er). |

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)

| | |
|---|---|
| Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende genetisk diagnostik? | Ca. 20% Estimatet er baseret på skøn idet, der ikke er et samlet overblik over antal genetiske undersøgelser for epilepsi, der foretages i Danmark. Fra de skotske undersøgelser har vi dog en meget god fornemmelse af, hvad vi vil forvente at finde ved børn de første 3 leveår (incidens af epilepsi 239 per 100 000 levendefødte – hvoraf 31% havde en genetisk årsag). (Symonds et al, Brain 2021). |
| Hvor mange procent af patienterne forventes at få en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering? | Ca. 25% Der er i litteraturen belæg for at det diagnostiske udbytte for patientgruppen er som angivet; men variation alt efter specifik diagnose f.eks. 24% ved tidligt debuterende epilepsi (Symonds et al, Brain 2019), 30% ved epilepsikirurgiske patienter (Sim et al, 2019, Acta Neuropathologica). Det diagnostiske udbytte ved familiært forekommende fokale epilepsisyndromer er ikke tilstrækkeligt belyst. |
| Hvor mange procent af patienterne, der har fået en genetisk diagnose på baggrund af helgenomsekventering (jf. spg. 26), forventes at opnå en klinisk effekt fx ved at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering? | WGS analyser forventes at føre til øget diagnostisk udbytte pga. detektering af kromosomale ubalancer og bedre dækning af relevante gener og ikke kodende områder bl.a. introns (Happ et al, 2020). 1. Tidligt debuterende epilepsi (før 36 måneder), Alle (op mod 100%) (da man samtidig opnår information om prognosen og mulighed for anden behandling (f.eks. ketogen diæt). |

2. Epilepsi forårsaget af medfødte strukturelle misdannelser af hjernen påvist ved MR. Relativt usikkert at sige noget om på dette tidspunkt – men specifik behandling kan være relevant f.eks. ved forstyrrelser sekundært til varianter i mTOR pathway.
3. Mistanke om familiær epilepsi på baggrund af anfaldsbeskrivelse, eventuelt videomateriale og familieanamnese. Alle (100%) – der er specifik behandling.
4. Patienter hvor epilepsikirurgi er indiceret (undtaget patienter med hippocampussklerose eller anden kendt ikke-genetisk ætiologi). Alle (100%) da det vil indgå i vurdering af om man vil gennemføre epilepsi kirurgi.
5. Epilepsi med ledsagende, udviklingsforstyrrelse (f.eks. autisme eller intellektuel handicap/forsinket udvikling) (relativt lav - med nuværende viden formentlig ikke over 30-40%).

Beskriv med ord hvilken klinisk effekt patienten forventes at opnå ved helgenomsekventering i forhold til nuværende genetiske diagnostik (merværdi)

fx ved at:

- ændre valg af behandling
- give hurtigere diagnose
- forbedre prognose
- ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb
- tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning
- ændre praksis for patientgruppen

Valg af behandling

En hurtig og effektiv behandling er essentiel for personer med epilepsi. Der findes genetisk betingede epilepsiformer, hvor specifik forebyggende behandling kan tilbydes på baggrund af en genetisk diagnose f.eks. Fenfluramin til Dravet Syndrom og Ketogen diæt til Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome. (Poduri, 2017).

Hurtigere diagnose

Epilepsi er forbundet med høj sygelighed og dødelighed og en hurtig diagnose kan være afgørende - især blandt børn. Tilbud om helgenomsekventering vil forkorte tiden til specifik diagnose, og dermed tiden til relevant behandling kan iværksættes. Ved genetisk testning opnås væsentlige reduktion i tiden til specifik diagnose (fra år til uger). (Oates et al, 2018)

Forbedre prognose

Epileptisk anfald er forbundet med risiko for ulykker og død – ikke mindst blandt personer med genetisk betingede sygdomme som f.eks. Dravet Syndrom (Cooper et al 2016)
Specifik behandling vil forventeligt bedre prognosen - både for den neurokognitive udvikling, men også for dødelighed og sygelighed.

Udrednings- og/eller behandlingsforløb

Fokus på genetisk testning – og dermed etablering eller udbygning af fokuseret MDT konferencer vil uden tvivl højne kvaliteten af udrednings og behandlingsforløb for personer med epilepsi – og ikke mindst højne kvaliteten af de beslutninger der tages i forbindelse med at der overvejes genetisk testning.

Familieudredning og genetisk rådgivning

Familieudredning er naturligvis essentiel, men mange af de monogene epilepsiformer er de-novo varianter (særligt de tidligt debuterende). Dette understreger behovet for involvering af genetisk ekspertise i forbindelse med planlægning af den genetiske udredning.

Praksis for patientgruppen

Specifik behandling kan være med til at øge behov for specifik udredning. Der er således etableret koordineret, tværfaglig udredning, kontrol og behandling af patienter med Tuberøs Sklerose efter at der er fremkommet specifik behandling (Sirolimus, Everolimus) (Reinhard et al. 2019). Noget lignende forventes for Dravet Syndrom hvor der netop er blevet godkendt præparat til specifik behandling (Fenfluramin) efter anbefaling fra Medicinrådet ([Fenfluramin \(Fintepla\) \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)).

Således kan både specifik udredning (helgenomsekventering) og udvikling af specifikke lægemidler være med til at ændre praksis for denne patientgruppe, som ellers er meget vanskelig at behandle.

I forhold til det ovenfor angivne, hvordan anbefales det, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt således, at styregruppen for implementering af personlig medicin kan følge op på effekten af helgenomsekventering?

- Hvilke 1-2 parametre vil der være mest perspektiv i at følge?
- Hvorfra skal data hentes? Findes der fx nationale databaser for patientgruppen mv.

Det anbefales, at der årligt kan følges op på diagnostisk udbytte og klinisk effekt med fokus på disse to parametre:

- Iværksættelse af ny behandling på baggrund af svar fra helgenomanalysen
- Reduktion af anfald pga. ny behandling

Data vil skulle trækkes fra patientjournaler. Der findes ikke nationale databaser.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekter.

Udviklingen af genetisk testning ved epilepsi gennemgår i disse år en rivende udvikling (Poduri, 2017).

Dermed også ønske og behov for tilgang til genetisk udredning.

Aktuel udredning er individuel og vil typisk anvende exom sekventering efterfulgt af genpanelscreening og evt. Array-CGH. (Jensen et al. 2018).

Beskriv om der er i udlandet (f.eks. England, Sverige, Frankrig, andre) på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekvensering til den beskrevne indikation og endvidere om det er et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt.

Norge:

- Array comparative genomic hybridisation - aCGH
- Sanger sekvensering og MLPA av enkelt-gener
- Storskala sekvensering av flere gener i én undersøkelse - såkalt genpanel
- Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi (epilepsibehandling.no)

Sverige:

Whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS) har været anvendt i population under 2 år. DOI: 10.1111/epi.16701.

Referencer:

1. Dubey D, Singh J, Britton JW, et al. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy. *Epilepsia* 2017;58(7):1181–1189. doi:10.1111/epi.13797.
2. Symonds et al, Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort *Brain* 2019
3. Sim et al, Precise detection of low-level somatic mutation in resected epilepsy brain tissue 2019, *Acta Neuropathologica*
4. Happ et al, A 2020 View on the Genetics of Developmental and Epileptic Encephalopathies 2020, *Epilepsy curr.*
5. Guerrini et al, Is Focal Cortical Dysplasia/Epilepsy Caused by Somatic MTOR Mutations Always a Unilateral Disorder? 2021, *Neurol. Genet.*
6. Symonds et al, Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain*, Volume 144, Issue 9, September 2021, Pages 2879–2891, <https://doi.org/10.1093/brain/awab162>
7. Poduri, When Should Genetic Testing be Performed in Epilepsy Patients. *Epilepsy Currents – Sage journals*, 2017. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-17.1.16>
8. Oates et al, Incorporating epilepsy genetics into clinical practice: a 360° evaluation. *npj Genomic Medicine* 2018. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0052-9>
9. Poduri, When Should Genetic Testing be Performed in Epilepsy Patients. *Epilepsy Currents – Sage journals*, 2017. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-17.1.16>
10. Cooper et al Mortality in Dravet syndrome 2016; *Epilepsy Research*; 128:43-47 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006
11. Reinhard M et al. Tuberos sklerose-kompleks er en sjælden, alvorlig arvelig sygdom med variabel fænotype, *Ugeskrift for Læger* 2019; PMID: 31791451
12. Jensen et al. Udredning af krampeanfald i neonatalperioden. *Ugeskr. Læger* 2018;180:V04170297.



**NATIONALT
GENOM CENTER**

Nationalt Genom Center
Ørestads Boulevard 5
2300 København S

T +45 24 97 17 65 M
kontakt@ngc.dk W
www.ngc.dk