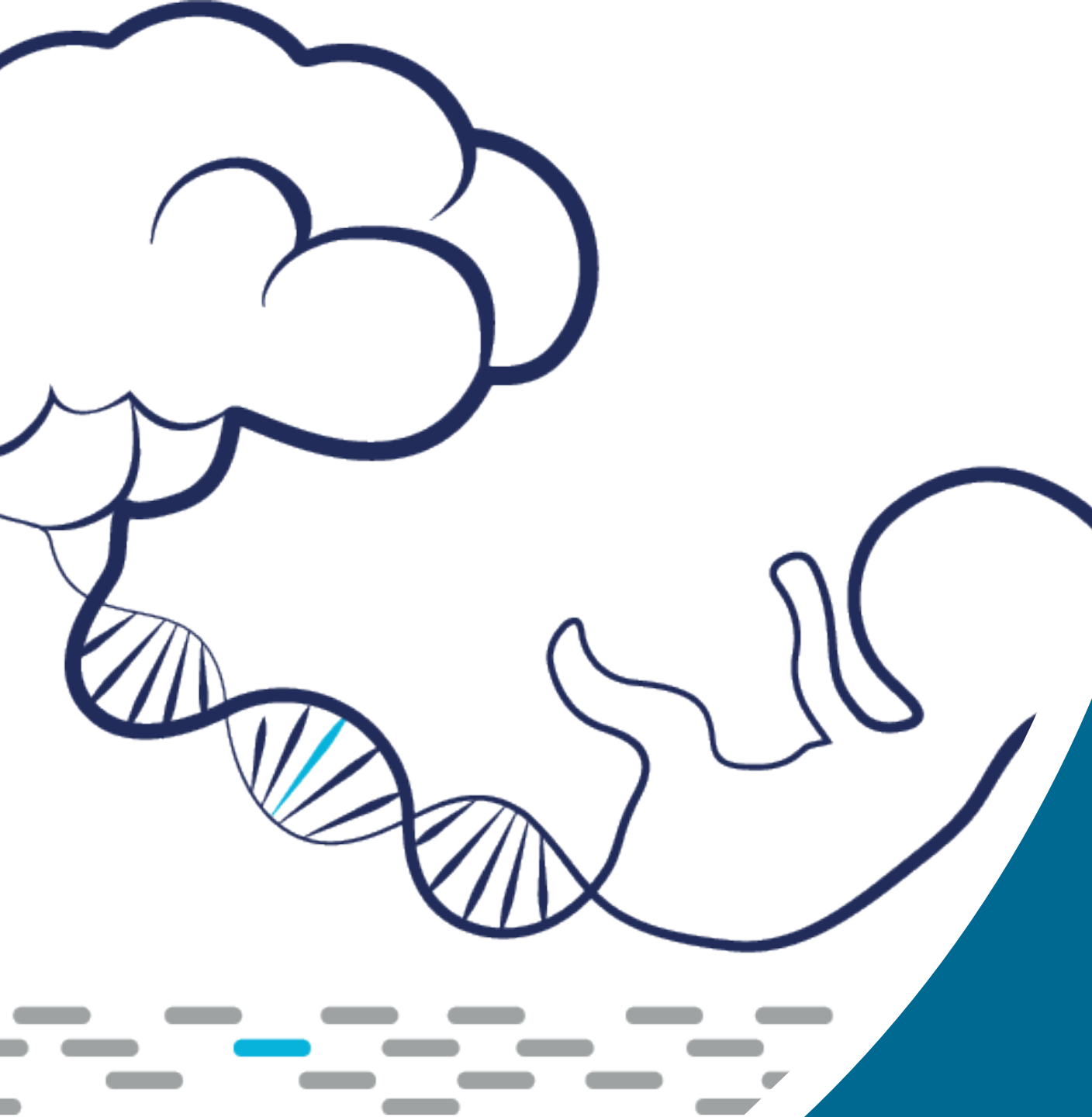


Disclaimer en Disclosure

I actively collaborate with companies offering innovative genetic technologies for proof-of-concept studies to increase our understanding of rare diseases and their potential for translation into routine diagnostic care.

These companies contribute (in kind) to clinical utility studies, but are not involved in the data processing, nor interpretation of the study results and their conclusions.



WGS-First Approach

Prof. dr. Lisenka Vissers
Radboudumc, Nijmegen

Namens RADICON-NL

ZonMW 846002003 (PM)
ZonMW 843002608 (DO)



ER BESTAAN TENMINSTE

6,000
ZELDZAME ZIEKTEN



1 op 17 individuen krijgt tijdens het leven te maken met een zeldzame ziekte.



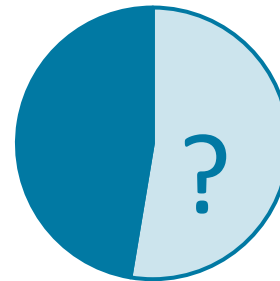
75% van de zeldzame ziekten treft kinderen

Veel van de zeldzame ziekten (ong. 80%) heeft een **genetische oorzaak**.



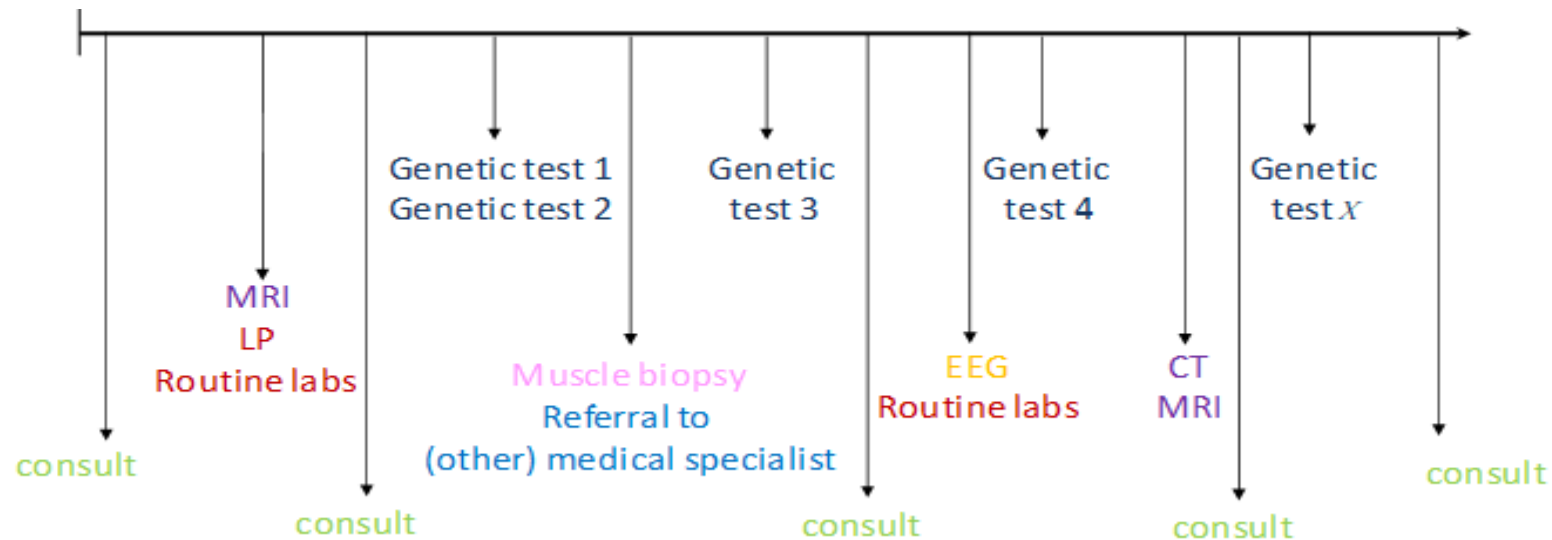
30

% van de patiënten met een zeldzame ziekte overlijdt voor het 5e levensjaar



Voor slechts 1/3 van de zeldzame ziekten is de moleculaire oorzaak bekend, dus vele **patiënten blijven ongediagnosticeerd**, en daardoor onbehandeld.

De zoektocht naar een (genetische) diagnose



Gem. 6 jaar

Voor 1 op 5 patiënten >20 jaar (!)



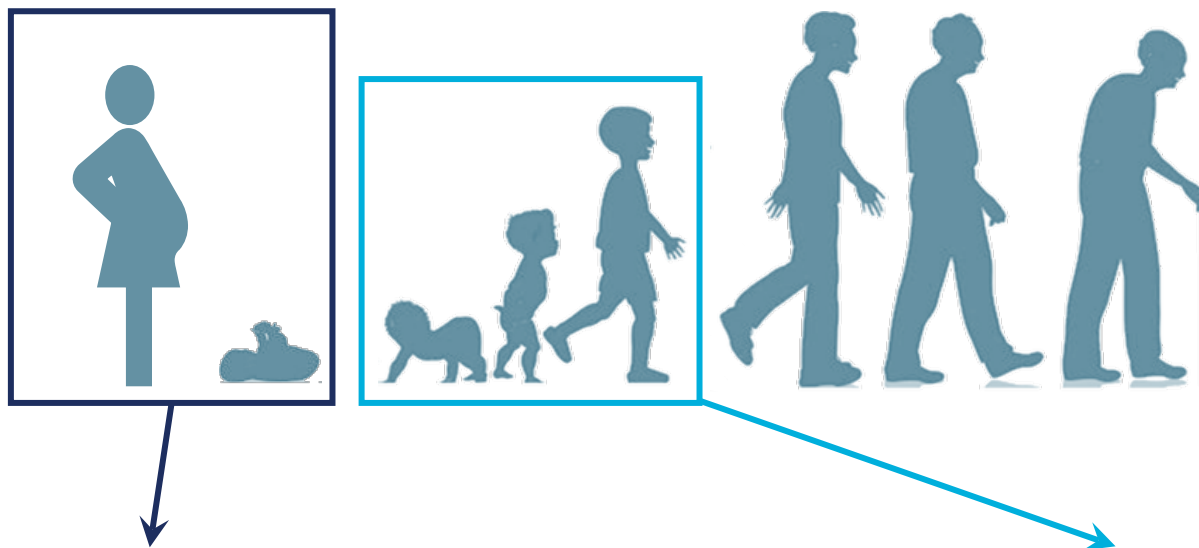
Verschillende specialisten

Voor 1 op 12 patiënten: 11 (!)



**1 op 3 patiënten krijgt
eerst een verkeerde diagnose**

Een vroegere, snellere en accurate genetische diagnose voor zeldzame ziekten



Genetische spoeddiagnostiek

bij zwangeren met echoscopische afwijkingen, en bij pasgeboren op de neonatale intensive care unit

Exoomsequencing

(ZonMW doelmatigheidsonderzoek)

Alles-omvattende test

ter verhoging van, en efficiënter verkrijgen van, een diagnose voor patiënten met een neuronale ontwikkelingsstoornis

Genoomsequencing

(ZonMW personalized medicine)

Clinical Utility Study

“Een op de praktijksituatie gebaseerde objectieve evaluatie van diagnostische trajecten om te bepalen wat de beste genetische test is, voor welke patiënt, tegen welke kosten, zodat deze op een passende wijze in het Nederlandse zorgsysteem kan worden geïmplementeerd.”

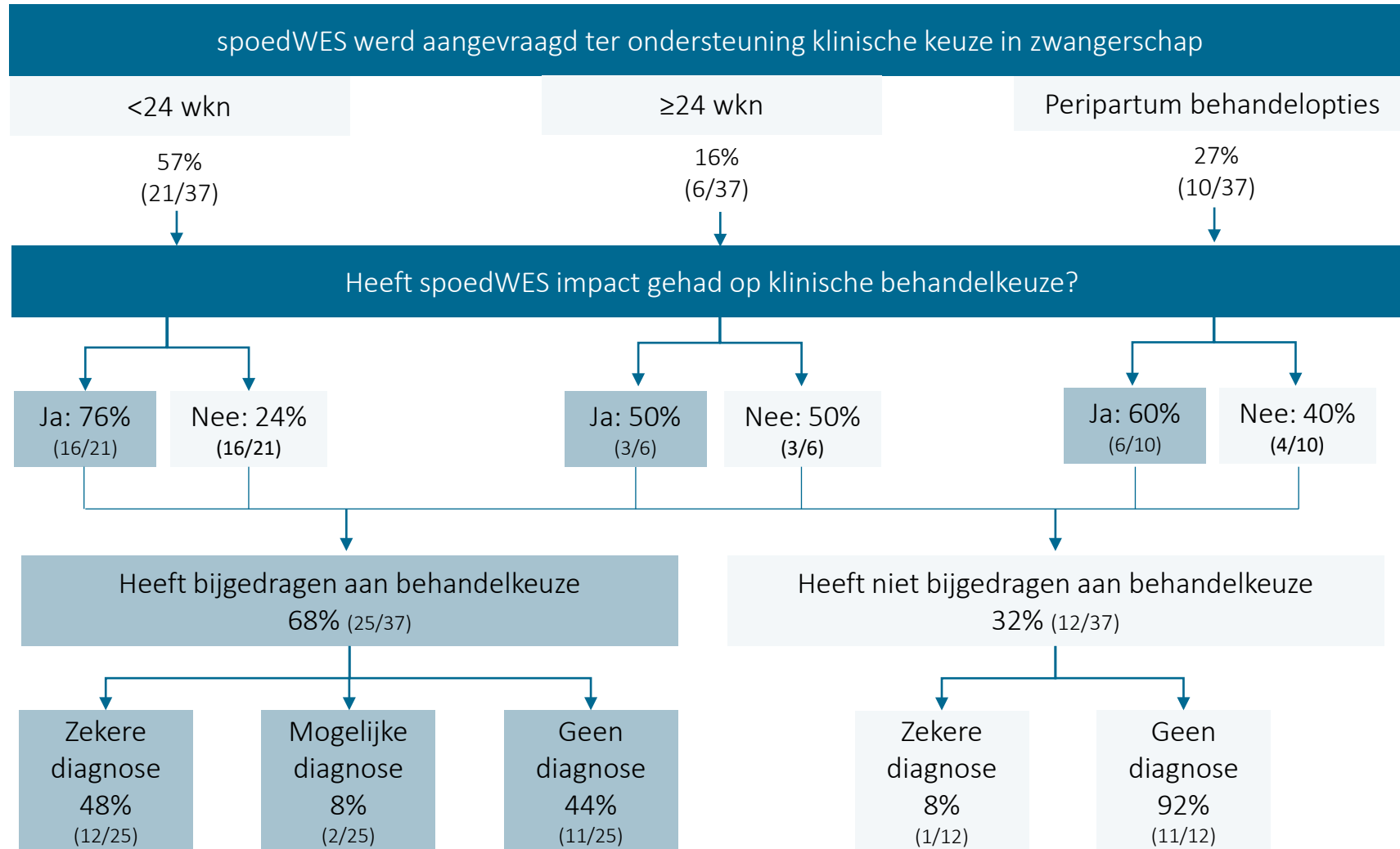


Door de inzet van speedWES/WGS voor zeldzame ziekten:

- Meer genetische oorzaken,
- in een lager aantal testen,
- in een korter tijdsbestek,
- tegen lagere kosten (of kostenneutraal),
- wat verhoogde patiënttevredenheid oplevert,
- en vaker leidt tot gepersonaliseerde behandeling

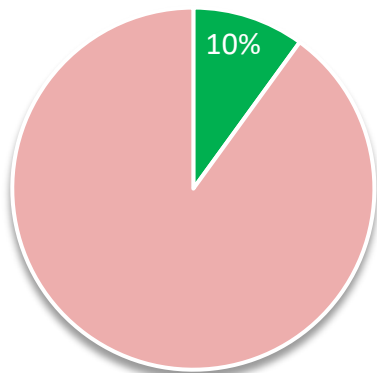


Observationele studie bij fetus met echoscopische afwijkingen: Diagnostic yield van 37% en clinical impact óók bij negatieve uitslag

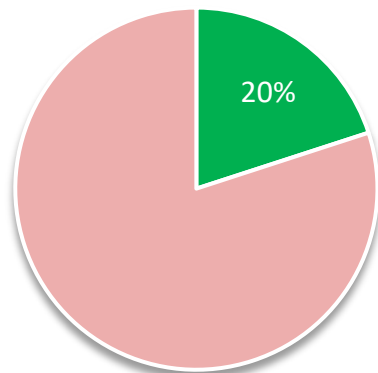


NICU Prospectief parallel studie:

SpoedWES levert meer diagnoses en is 4x sneller dan het routine traject



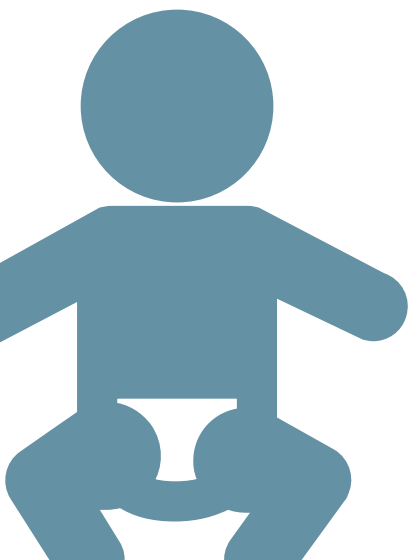
Routine



SpoedWES



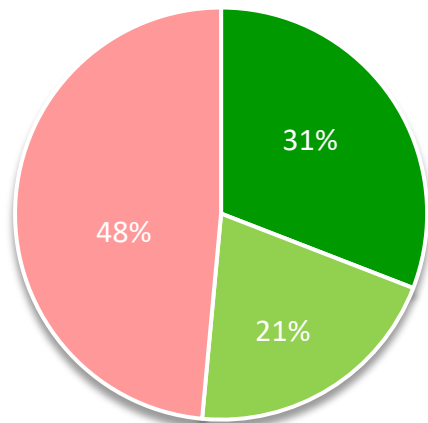
Routine:
60 dagen (95% CI 23-98)
spoedWES:
15 dagen (95% CI 10-20)



		spoedWES traject		Totaal
		Positief	Negatief	
Standaard genetisch onderzoek	Positief	6	0	6
	Negatief	6	48	54
Totaal		12	48	60

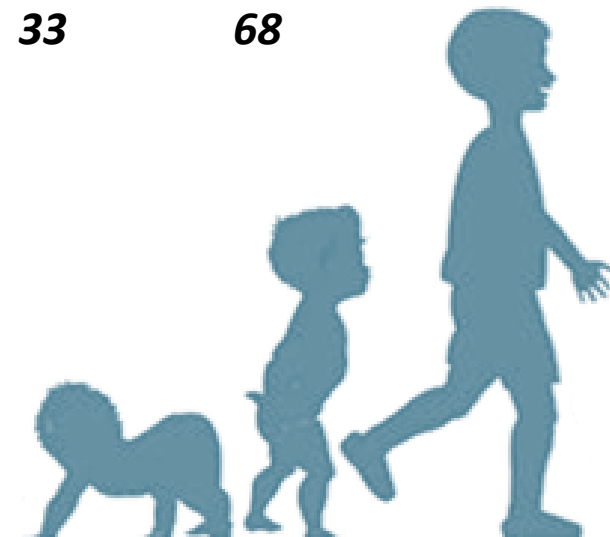
Prospectief parallel studie bij kinderen met NDD: WGS vindt dezelfde varianten als het WES-gebaseerde standaard traject

Diagnostic yield cohort

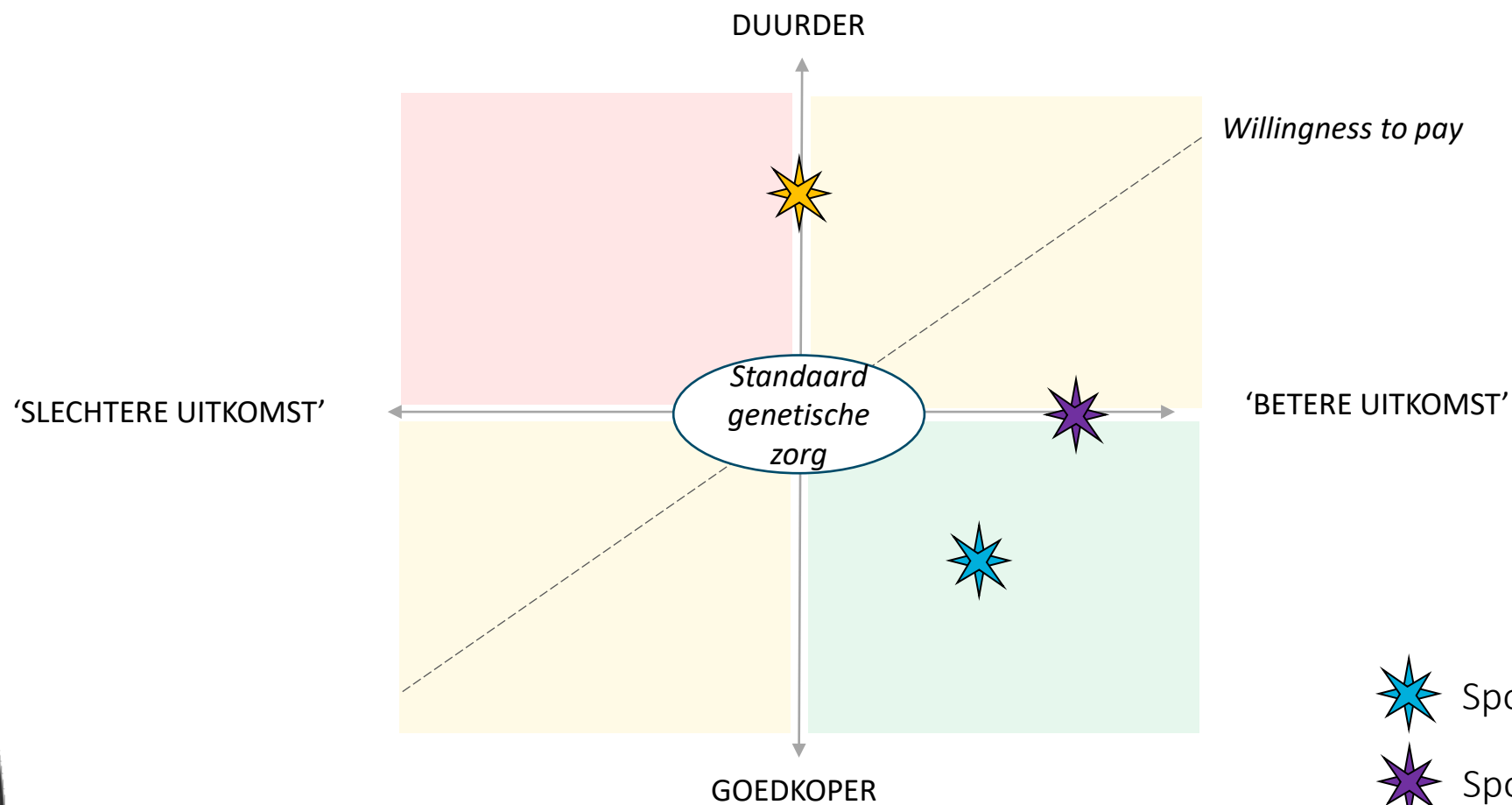


- Positief
- Mogelijk
- Negatief

		WGS			Totaal
		Positief	Mogelijk	Negatief	
WES-based routine	Positief	21	0	0	21
	Mogelijk	0	14	0	14
	Negatief	0	0	33	33
Totaal		21	14	33	68



Kosteneffectiviteitsanalyse: spoedWES en WGS tov 'routine'



-  SpeedWES prenataal
-  SpeedWES NICU
-  WGS NDD



Clinical Utility van (spoed)WES en WGS voor zeldzame ziekten

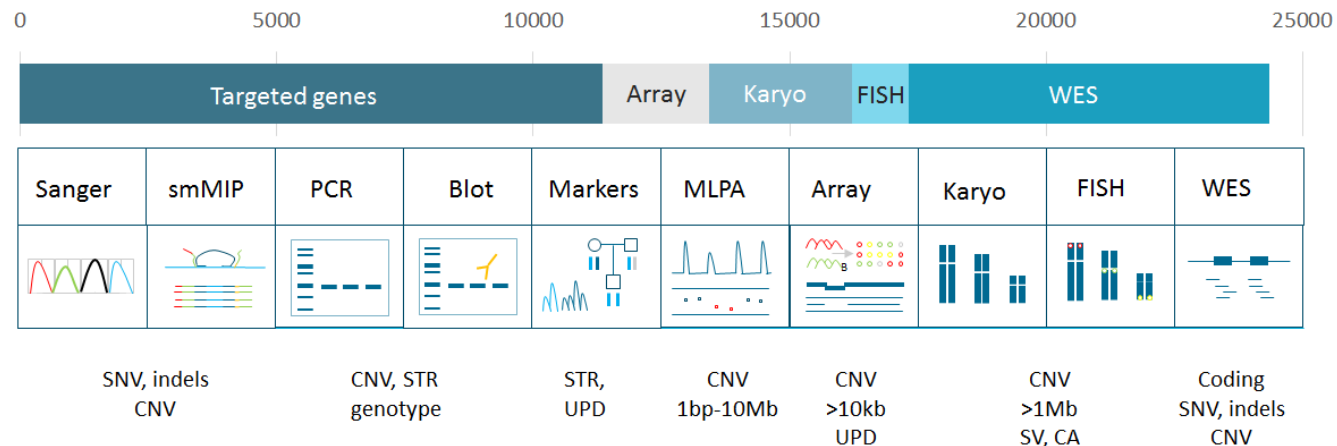
(Spoed)WES meest kosteneffectieve manier om patiënten met een zeldzame ziekte te diagnosticeren, maar WGS biedt mogelijkheden tot verhogen van de efficiëntie en diagnostic yield.

Uitkomstmaat:	(Spoed)WES	WGS
➤ meer genetische oorzaken	Ja	Nee (potentie ↑)
➤ in een lager aantal testen	Ja	Ja
➤ in een korter tijdsbestek	Ja	Gelijk
➤ tegen lagere kosten (of kostenneutraal)	Ja	Nee (potentie =/↓)
➤ wat verhoogde tevredenheid oplevert	Ja	Waarschijnlijk
➤ en vaker leidt tot gepersonaliseerde behandeling	Ja	Mogelijk

WGS is wel de toekomst... hoe komen we daar?

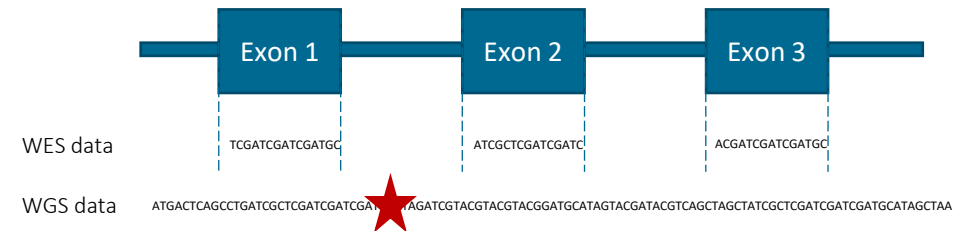
Uitkomsten hebben nieuwe projecten geïnspireerd gericht op verhogen diagnostic yield, en/of verlagen kosten:

Alle workflows voor alle germline diagnostiek vervangen door WGS



>1,000 genomen met ~1,200 varianten getest; lijkt technisch haalbaar.
Nu HTA analyse gestart waarbij hele lab infrastructuur wordt meegewogen.

Klinisch voorgeselecteerde cohorten om 'gemiste' mutaties op te sporen

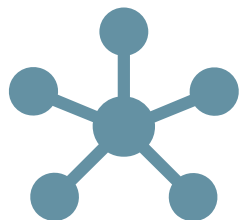


Intergenic, Intronic, UTRs, enhancers, TAD disrupties

Data van 750 patiënten beschikbaar – analyse gaande

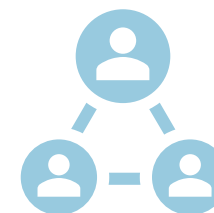


RADICON-NL: inbreng van WGS use cases in diverse initiatieven



Genotype-fenotype onderzoek zeldzame ziekten
(bv. B1MG/ RD-partnership)

Nationale uniformering van processen
(bv. nevenbevindingen, VKGL/VKGN/VSOP)



Gecentraliseerde data analyse
voor nationale infrastructuur
(bv. FAIR genomes project)

Kasteel, Daniella, Alice Brooks, Stephan Barakat, Yolande van Bever, Marcel Mannens, Lies Hoefsloot, Peter van Tintelen, Robert Hofstra, Richard van Lingen, Claudia Ruivenkamp, Jeroen Laros, Saskia Koene, Derek van der Gaag, Julie Rutten, Johan den Dunnen, Christi van Asperen, Bart de Koning, Servi Stevens, Arthur vd Wijngaard, Sander Stegmann, Peter Andriessen, Eddy Adang, Han Brunner, Willem de Boode, Helger IJntema, Hans Scheffer, Marieke Zegers, Wendy van Zelst, Rolph Pfundt, Tjitske Kleefstra, Gijs

Santen, Tessel Rodenburg, Mieke Kerstjens, Morris Swertz, Langen, Bredenoord, Haeringen, Marie-José van Geert Frederix,



Rigter, Wendy Chantal Deden, Richard Sinke, Irene van Annelien Arie van Linda de Vries, den Boogaard, Nine Knoers,

Hans Kristian Ploos van Amstel, Bert de Vries, Klaske Lichtenbelt, Marielle van Gijn, Terry Vrijenhoek, Anne van Hagen, Martina Cornel, Richelle Olde Keizer, Cor Oosterwijk, Daphne Stemkens, Renee van Tuyll, Lidewij Henneman, Hanne Meijers, Mieke van Haelst, Quinten Waisfisz, Erik Sistermans, Vyne van der Schoot, Lisenka Vissers, Marieke Vervoorn, Maaïke Vreeburg, Mala Misra, Janneke Weiss, Abderrahim Marouane, Renske Oegema