

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *føtal medicin*

Bilag til beslutningsoplæg til *styregruppen for
implementering af personlig medicin*



Indledning.....	3
Specialistnetværkets medlemmer.....	4
Resumé af anbefalinger.....	5
Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>føtal medicin</i>.....	8
Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen <i>føtal medicin</i>.....	24
Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling.....	26
Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger.....	28
Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger.....	30
Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper.....	31
Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020).....	34
Indstillinger der ligger til grund for patientgruppen.....	35

Indledning

Dette notat samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i nationalt specialistnetværk for *føtal medicin* med undtagelse af referater fra møder i specialistnetværket (referater kan findes [her](#)).

Notatet er et bilag til beslutningsoplægget til *styregruppen for implementering af personlig medicin*, mhp. godkendelse af endelig implementering af patientgruppen på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Specialistnetværket vedrørende *føtal medicin*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 31). Specialistnetværket bidrager med rådgivning om den pågældende patientgruppe for Nationalt Genom Center, og rådgivningen indgår i den videre sagsbehandling om implementering af patientgruppen. Specialistnetværkets opgave har været:

1. at afgrænse patientgruppen klinisk samt komme med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS).
2. at kortlægge nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Specialistnetværket har desuden en tredje igangværende opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt.

De indstillinger, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *føtal medicin* findes i deres fulde længde fra side 35.

Proces for kommentering af anbefalinger og forelæggelse for styregruppen

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering har kommenteret anbefalingerne og *arbejdsgruppen for fortolkning* har kommenteret de laboratorie- og analyse-mæssige behov forud for behandlingen i styregruppen. Arbejdsgruppernes kommentering findes hhv. på side 28 og 30.

Nationalt Genom Center har vurderet anbefalingerne i forhold til modenheten af Nationalt Genom Centers infrastruktur for patientgruppen. Vurderingen kan læses i beslutningsoplægget til styregruppen, når det er offentliggjort.

Styregruppen vil til hver en tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, når der er opnået erfaringer med helgenomsekventering.

Specialistnetværkets medlemmer

Indstillet af	Område	Ordinært medlem
NGC		Birgitte Nybo (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Gynækologi og obstetrik	Olav Bjørn Petersen (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Gynækologi og obstetrik	Sidsel Barken
Region Syddanmark	Gynækologi og obstetrik	Lene Sperling
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Naja Helene Becher
Region Nordjylland	Gynækologi og obstetrik	Gerd-Eva Hoseth
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Tina Duelund Hjortshøj
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Pernille Tørring
Lægevidenskabelige Selskaber	Patologisk anatomi	Lisa Leth Maroun
Regioners Kliniske Kvalitets-udviklingsprogram	Klinisk genetik	Tina Duelund Hjortshøj
Danske Patienter		Ingen udpeget

Specialistnetværkets møderække: 9. november, 8. december 2021 og 12. januar, 9. marts, 28. marts 2022 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forelægges anbefalinger for implementering til skriftlig godkendelse.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *føtal medicin*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8-23. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikation	<p>Patientgruppen <i>føtal medicin</i> indeholder følgende indikation:</p> <p>Gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom.</p> <p>Specialistnetværket peger på følgende tre grupper inden for indikationen, der primært kan tilbydes helgenomsekventering i NGC-regi, da den aktuelle analysetid hos NGC vurderes tilstrækkelig for disse tre grupper:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gravid, hvor der hos fostret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.2. Gravid, hvor der hos fostret er påvist svær væksthæmning før uge 32.3. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom (registreret på moderens cpr.nr.).
Forventet antal patienter per år (nationalt)	<p>Det forventede antal nyhenviste gravide er samlet ca. 480 per år.</p> <p>Der er behov for ca. 1440 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter samt trioanalyser.</p>
Overordnet diagnostisk strategi for anvendelse af helgenomsekventering	<p>Helgenomsekventering anbefales tilføjet til <i>eksisterende</i> genetiske diagnostik, hvor der forinden er foretaget udredning med kromosomal mikroarray (CMA), hvor CMA-resultat er normalt, eller hvis der er påvist variant, der ikke forklarer misdannelser/patologiske ultralydsfund.</p> <p>På sigt kan helgenomsekventering formentlig <i>erstatte</i> den nuværende genetiske diagnostik (CNV analyse ved CMA-undersøgelsen). Men på grund af opløsning og svartid antages som hovedregel, at CMA-analyser som hidtil udføres af de klinisk-genetiske afdelinger, formentlig i en årrække.</p>

Diagnostisk udbytte

Nuværende diagnostik

Med den nuværende diagnostik, baseret på kromosomal mikroarray (CMA), som tilbydes alle gravide hvor fosteret har misdannelser, er sandsynligheden for at påvise en betydende kromosomal ubalance hos fosteret i gennemsnit 16 %.

Ved overgang til helgenomsekventering

Den diagnostiske gevinst for den fraktion af gravide der har normal CMA (84%) øges betydeligt ved at tilbyde føtal trio-genomsekventering ved fostre med multiple misdannelser eller med organspecifikke misdannelser, som ud fra en klinisk-genetisk og føtalmedicinsk ekspertvurdering sandsynligvis skyldes monogen sygdom. Den diagnostiske gevinst afhænger af indikationen for at udføre analysen.

Ved anvendelse af helgenomsekventering ved fund af **multiple UL-anomalier** hos fosteret er den diagnostiske gevinst *efter* normal CMA undersøgelse angivet til 15-19%.

Ved anvendelse af helgenomsekventering ved fund af UL-anomalier i nedenstående **organsystemer** hos fosteret er det *formodede diagnostiske udbytte ved WGS, hvor forudgående CMA-analyse er normal*:

1. Ansigtsmisdannelser: 3 %
2. Nakkefold $\geq 4,0$ mm: 3- 12 %
3. CNS misdannelser: 3-22 %
4. Hjerter misdannelser: 5-11 %
5. Thorax/lungemisdannelser: 10-20 %
6. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser: 2 %
7. Nyre/urinvejsmisdannelser: 16 %
8. Skelet og spinale misdannelser: 15 – 24 %
9. Andre/multiple misdannelser: 5-19 %
10. Non immun hydrops fœtalis: 25 %
11. Skønnet fostervægt ≤ -33 %: 10 %

Klinisk effekt for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

I fremtiden forventes helgenomsekventering at medføre:

- øget diagnostisk udbytte.
- hurtigere og mere korrekt diagnose.
- optimeret neonatal behandling.
- mulighed for genetisk rådgivning til familien.
- en mere sikker genetisk diagnose eller fravær af genetisk diagnose, hvilket har afgørende betydning for barnets forældre.
- forbedret diagnostik af genetisk sygdom, som er af afgørende betydning for reproduktive valg, både i aktuelle graviditet og i alle fremtidige graviditeter – herunder evt. tilbud om assisteret reproduktion.

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- SNV analyser
- CNV analyser

Ovenstående er implementeret på NGC's infrastruktur.

Da der for alle indikationer skal analyseres kromosomal mikroarray før fremsendelse til helgenomsekventering, ønsker specialistnetværket, at der som prøvemateriale for alle prøver kan indsendes oprenset DNA fra:

- Moderkagebiopsier
- Fostervand
- Blod (fra forældre ved trio)
- Abortvæv

Såfremt patientgruppen, i endnu højere grad, skal afspejle de oprindelige indstillinger, er der behov for, at NGC tillige skal kunne tilbyde akutte svartider samt bioinformatiske og laboratoriemæssige analyser (f.eks øget sekventeringsdybde) for mosaiktilstande samt sekventering af prøver fra afdøde.

Anbefalinger fra specialistnetværket for *føtal medicin*

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 genetiske udredning. Anbefalingerne udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center.

Specialistnetværket har afsluttet og godkendt deres samlede afgrænsning af patientgruppen den 8. april 2022.

Indikation for gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom

Indikation

Gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom.

Specialistnetværket peger på følgende tre grupper inden for indikationen, der primært kan tilbydes helgenomsekventering i NGC-regi, da den aktuelle analysetid hos NGC vurderes tilstrækkelig for disse tre grupper:

1. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.
2. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.
3. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom (registreret på moderens cpr.nr.).

Beskriv kort i tekst de sygdomme der er omfattet af indikationen (forståeligt for ikke-fagpersoner)

Gravide kvinder, hvor der, på baggrund af føtalmedicinsk undersøgelse, primært ultralydsdiagnostisk, eller postnatale undersøgelser, er påvist sygdom hos fostret/barnet, eller fund i foster eller placenta forenelige med høj risiko for genetisk betinget sygdom hos fostret/barnet. Herunder (men ikke udelukkende) misdannelser, øget subcutant ødem / hydrops og abnorme biometriske mål.

Der kan bl.a. være tale om følgende:

1. Abnormt udviklede organer, f.eks. strukturelle hjertemisdannelser, misdannelser i hjerne, urinveje eller tarmsystem samt skeletmisdannelser.
2. Abnorme ultralydsfund, der pr definition ikke er misdannelser da de kan være reversible, men som er stærke markører for genetisk sygdom/syndromer, herunder øget nakkefold/nakkeødem.

3. Abnorme biometriske mål, f.eks. svær væksthæmning – eller abnormt udviklede dele af skelettet.
4. Andre ultralydsfund der er associeret med genetisk sygdom/syndromer, f.eks. ansigtsdysmorfologi, abnormt udseende hænder eller fødder. Disse fund ses oftest i kombination med en eller flere af ovennævnte grupper.
5. Intrauterin føtal død, hvor analysen registreres under moderens cpr.nr.

Hvis det bliver lovgivningsmæssigt muligt, hvilket det ikke er i øjeblikket:

6. Perinatalt døde børn (intrauterint døde eller døde inden for 7 dage efter fødslen) med eget cpr.nr.

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

Misdannelser /abnorme fund i organsystemer.

For nævnte DO og DQ-diagnoser inkluderer disse alle underdiagnoser:

- Ansigt & hals: DQ10, DQ17, DQ18, DQ35-37
- Nakkeødem: DO368Q, DO368T
- CNS: DQ00-DQ07
- Hjerte/kredsløb: DQ20-28
- Thorax/lunger: DQ31, DQ33-34
- Abdominale/Gastrointestinale: DQ39-45, DO368S
- Nyrer/urinveje/kønsorganer: DQ 50-56, DQ60-64
- Skelet inkl. columna: DQ66-79
- Abnorm væskeophobning: DO362
- Andre eller multiple: DQ80, DQ82, DQ85-87, DQ89, DO369
- Abnorme biometrier: DO365, DO366

Intrauterin føtal død, hvor analysen registreres under moderens cpr.nr.

Hvis det bliver lovgivningsmæssigt muligt, hvilket det ikke er i øjeblikket:

- Perinatalt døde børn (Intrauterint døde eller døde inden for 7 dage efter fødslen) med eget cpr.nr.: DO364.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Helgenomsekventering (WGS) bør tilbydes under eller efter graviditeter, hvor der før eller efter fødslen er konstateret sygdom hos fostret (i form af f.eks. ødem/hydrops, tyk nakkefold, misdannelser, intrauterin eller perinatal død hos barn, hvor analysen registreres under mors cpr.nr.), men hvor der ved primær udredning (eks. ultralydsundersøgelse, kromosomal mikroarray (CMA) eller obduktion) ikke er fundet en plausibel årsag hertil.

Skal der være familiær disposition? Nej. I mange tilfælde, hvor der findes en genetisk årsag, er der tale om de novo forandringer, hvor der ikke har været familiære dispositioner.

Det er dog vigtigt ifm. den genetiske udredning, at eventuelle familiære dispositioner er kendte ved tolkning af resultat af WGS.

Er der særlige alderskriterier? Gruppen omfatter gravide kvinder og deres fostre samt perinatale døde børn, hvor analysen registreres under mors cpr.nr.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende? Nej, gruppen er klinisk meget heterogen, og ingen specifikke symptomer eller fund bør ved deres tilstedeværelse eller fravær kontra-indikere WGS-analyse.

Et arbejdsgangsmæssigt vigtigt forhold er, at såfremt den konstaterede/mistænkte føtale sygdom er så alvorlig, at parret vil vælge at afbryde graviditeten uanset resultatet af WGS analysen, vil der ikke være samme tidspres for svarafgivelsen. Men indikationen for WGS vil uændret være tilstede.

Hvilke parakliniske undersøgelser skal foretages, før der tilbydes helgenomsekventering? (laboratoriediagnostik, inklusiv genetiske analyser, patologi, billeddiagnostik, andet?) For de prænatale analyser er analysetiden afgørende. Hvorvidt der skal laves CMA (dvs. CNV-analyse) forud for evt. WGS afhænger af indikation, gestationsalder, og om fortolkende afdelinger er fortrolige med CNV-analyse, så arrayanalyse evt. kan undværes.

Dette afklares som udgangspunkt ifm. MDT-konference, hvor indikation og diagnostisk strategi diskuteres. Dette er beskrevet i henhold til de nationale guidelines:

[DFMS guidelines](#)

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej.
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ved tegn på føtal sygdom foretages der allerede i dag udredning for at udelukke ikke genetisk betingede årsager, inden der tilbydes genetisk udredning med CMA.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej.
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	<p>Ja. Indikationen for- og den mulige diagnostiske gevinst ved at tilbyde WGS samt muligheden for at gennemføre undersøgelsen skal i hvert enkelt tilfælde afklares ved MDT-konference med deltagelse af klinisk genetisk og føtalmedicinsk speciallæge, inden evt. WGS analyse rekvireres.</p> <p>Den diagnostiske gevinst ved WGS øges ved at tilbyde WGS ved fostre med multiple misdannelser, eller med organspecifikke misdannelser, som ud fra en klinisk-genetisk og føtalmedicinsk ekspertvurdering sandsynligvis skyldes monogen sygdom. En sådan MDT-vurdering af den specifikke indikation er derfor essentiel for hver enkelt patient.</p> <p>Denne praksis er allerede indført i dag, og det er vigtigt at videreføre denne praksis, da erfaringen er, at denne proces er både vel-fungerende, relevant og vigtig for både patientens og klinikernes udbytte.</p>
Er der særlige krav til kompetence-niveau fx specialisering/sub-specialisering ved ordination af hel-genomsekventering (under forudsætning af at de faglige krav til drøftelse (se ovenfor) er opfyldt)	Indikationen for- og den mulige diagnostiske gevinst ved at tilbyde gravide kvinder føtal trio-genomsekventering, samt muligheden for at gennemføre undersøgelsen, skal i hvert enkelt tilfælde afklares ved MDT-konference med deltagelse af klinisk genetisk og føtalmedicinsk speciallæge, inden evt. trio-genomsekventering analyse rekvireres. Trio-genomsekventering hos gravide kan også ordineres efter telefonisk kontakt imellem de samme speciallæger. I begge tilfælde aftales det, at den gravide kvinde kan henvises til konsultation på Klinisk Genetisk afdeling, se nedenstående punkt.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Prætestinformation skal tilbydes alle par før evt. føtal trio-genomsekventering. Prætestinformationen varetages i dag primært af speciallæger i klinisk genetik. På sigt, og med et forventet stigende antal analyser, vil føtalmedicinere også skulle give denne information.

Prætestinformation bør blandt andet indeholde følgende elementer:

- Realistisk vurdering af sandsynligheden for, at der gøres et klinisk betydende genetisk fund.
- Tidsramme (hvornår forventes et svar).
- Information om den type af genetiske varianter, som afrapporteres prænatalt under en igangværende, aktuel graviditet (klasse 4/klasse 5, som forklarer fosterets fænotype).
- Forklaring på tilfældige/sekundære fund (f.eks. uventet fund af disposition til en sygdom med debut i barnealder, men som ikke kan forklare fosterets fænotype; uventet fund associeret med debut af sygdom i voksenalder; uventet fund af f.eks. cancerdisposition).
- Samtykke fra begge forældre og for fosteret.

Post-test information bør tilbydes alle gravide, uanset om der påvises klinisk betydende fund, og tager udgangspunkt i de beslutninger, som parret har foretaget på NGC-samtykkeerklæringen i forhold til tilbagemelding vedr. sekundære fund ("return of results"). Hvis der efter forældrenes ønske afrapporteres sekundære/tilfældige fund, bør posttestinformation inkludere relevant specialist med ekspertise i pågældende tilstand. Posttestinformation indeholder også vurdering af betydningen af evt. genetiske fund for parrets gentagelsesrisiko samt tilbud i kommende graviditet, og at dette også kommunikerer skriftligt til parret, jf. [DFMS guidelines](#).

Andet?

Ved anvendelse af WGS hos gravide kvinder, der påtænker at fortsætte graviditeten, hvor indikationen er føtale misdannelser eller sygdom der er påvist i graviditetsuge 19-21, er svartiden helt afgørende.

Dette er bl.a. en forudsætning for, at resultatet af WGS kan være af betydning for parrets reproduktive valg, hvor der skal foreligge et analysesvar senest ved udgangen af graviditetsuge 22 + 6.

Herefter vil det selv i tilfælde af meget alvorlige genetiske sygdomme oftest ikke længere være en mulighed for parret at få samrådstilladelse til at afbryde graviditeten.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

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

Der er i forbindelse med udarbejdelsen af dette skema udtrukket data fra FØTO databasen vedrørende singleton graviditeter med termin 2015-2018.

I perioden 2015-2018 er der registreret 242.260 singleton graviditeter i FØTO databasen, sv.t. **60.565 singleton graviditeter/år**. Dette er anvendt som forventet antal singleton graviditeter/år i nedenstående beregninger.

Der er fra denne population udtrukket data vedr. fostre med prænatalt påviste misdannelser inden for nedenstående organsystemer.

Disse tal viser, at der **hos ca. 2,8% af alle singleton gravide, svarende til knap 1.700 gravide om året, påvises en misdannelse.**

Aktuelt skal disse gravide først tilbydes udredning med CMA, og kun fostre med normal CMA-udredning kan komme i betragtning til WGS analyse – se også punkt vedr. anbefaling af helgenomsekventering som tilføjelse eller erstatning og punkt vedr. forventet antal helgenomsekventeringer per år.

På grund af opløsning og svartid antages at CMA analyser som hidtil udføres af de klinisk-genetiske afdelinger.

Nedenstående tal omfatter:

A: Fostre med prænatalt diagnosticeret misdannelse i det pågældende organsystem

B: Som A, fratrukket dem med abnorm kromosomundersøgelse primært ved CMA.

C: Fostre med prænatalt diagnosticeret misdannelse i det pågældende organsystem, hvor udkommet var intrauterin død, spontan eller provokeret abort. **Alle tal er angivet som % af samlede antal gravide med prænatal UL-skanning/antal pr år.**

For alle misdannelser§:

A: 2,78%/1682 B: 1,74%/1054 C: 0,29%/177

1. Ansigtsmisdannelser:

A: 0,08%/51 B: 0,03%/15 C: 0,01%/4

2. Nakkefold \geq 4,0 mm

A: 0,42%/256 B: 0,25%/152 C: N/A

3. CNS misdannelser

A: 0,23%/141 B: 0,12%/74 C: 0,10%/59

4. Hjerter misdannelser

A: 0,73%/444 B: 0,47%/286 C: 0,10%/58

5. Thorax/lungemisdannelser:
A: 0,03%/16 B: 0,01%/6 C: 0,002%/1
6. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser:
A: 0,08%/49 B: 0,04%/22 C: 0,01%/4
7. Nyre/urinvejsmisdannelser:
A: 0,65%/395 B: 0,51%/307 C: 0,04%/24
8. Skelet og spinale misdannelser:
A: 0,32%/191 B: 0,13%/82 C: 0,08%/48
9. Andre/multiple misdannelser:
A: 0,06%/38 B: 0,03%/18 C: 0,02%/13
10. Non immun hydrops fœtalis§§:
A: 0,06%/36 B: N/A C: N/A
11. Skønnet fostervægt \leq -33%§§§:
A: 0,25%/152 B: N/A C: N/A

§: Disse data omfatter ikke 11: væksthæmning (SGA/FGR)

§§: Data vedr. incidens fra litteraturen/beregnet antal

§§§: Data fra Region H Astraia database

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.

Ja Nej

Formentligt nej, da der allerede i dag er initieret udredning med WES.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

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

WGS anbefales tilføjet til *eksisterende* genetiske diagnostik, hvor der forinden er foretaget udredning med CMA, hvor CMA-resultat er normalt, eller hvis der er påvist variant, der ikke forklarer misdannelser/patologiske ultralydsfund.

På sigt kan WGS formentligt *erstatte* den nuværende genetiske diagnostik (CNV analyse ved CMA-undersøgelse).

Men på grund af opløsning og svartid antages, at CMA-analyser som hidtil udføres af de klinisk-genetiske afdelinger, formentlig i en år-række.

Nedenstående tal angiver ud fra nedenstående referencer det *formodede diagnostiske gain ved WGS, hvor forudgående CMA-analyse er normal*

1. Ansigtsmisdannelser: 3 %
2. Nakkefold $\geq 4,0$ mm: 3- 12 %
3. CNS misdannelser: 3-22 %
4. Hjerter misdannelser: 5-11 %
5. Thorax/lungemisdannelser: 10-20 %
6. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser: 2 %
7. Nyre/urinvejsmisdannelser: 16 %
8. Skelet og spinale misdannelser: 15 – 24 %
9. Andre/multiple misdannelser: 5-19 %
10. Non immun hydrops f talis: 25 %
11. Skønnet fostervægt ≤ -33 %: 10 %

Referencer:

(Firth & Wright, 2011; Longoni et al., 2017; Lord et al., 2019; Petrovski et al., 2019)

Foretages analysen kun på pro-band/indexpatient?

WGS forventes ved udredning af føtal sygdom som hovedregel at blive tilbudt som trio-analyse, dvs. undersøgelse af fostret samt begge forældre.

Såfremt der findes tegn på arvelig sygdom, kan der evt. blive tale om efterfølgende udredning af flere familiemedlemmer, som hovedregel med anden analyse end WGS. I enkelte tilfælde kan der være tale om en tetraunders gelse.

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

Som ovenfor.

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

For andre organsystemer:

Andet prøvemateriale end blod Nej Ja (beskriv behov)
Placentabiopsi og amnionceller (CVS og AC) samt DNA fra graviditetstv v registreret på mors CPR

Analyse af somatiske varianter Nej Ja (beskriv behov)

Analyse af mosaicisme (op til 4%¹) Nej Ja (beskriv behov)

Såfremt der foretages CNV-analyse, og f.eks. ved indikation svær væksthæmning. Vi forventer, at de fleste af disse analyser foretages ved hjælp af CMA.

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

Gentagne analyser under et patientforløb Nej Ja (beskriv behov)

Som hovedregel ikke gentagelse af "det våde arbejde" men ja til evt. gentaget bioinformatik.

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

For alle organsystemer:

- Der er ved prænatal diagnostik af misdannelser, hvor parret *ikke* overvejer at afbryde graviditeten på grund af misdannelsen i sig selv, behov for hurtig analysetid – da prøvesvaret kan have afgørende betydning for parrenes reproduktive valg. Dette gælder både for misdannelser påvist i 1. trimester og 2. trimester.
- I de tilfælde hvor graviditetsudkommet er enten perinatal- eller intrauterin død, spontan abort eller provokeret abort, vil den aktuelt oplyste svartid på WGS-analyse i NGC regi være OK.

Andre behov Nej Ja (beskriv behov)

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

- For aktuel graviditet 1 (forventet som trio).

Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for

- **nyhenviste patienter**
- **tidligere henviste patienter**

for indikationen.

Angiv forventet antal helgenomsekventeringer per år for nyhenviste patienter, hvor der foreligger en normal CMA:

I føtalmedicinsk regi peger specialistnetværket på nedenstående 3 grupper der primært kan tilbydes WGS i NGC-regi, da den aktuelle analysetid hos NGC skønnes OK for disse 3 grupper. For de øvrige indikationer vil den aktuelle analysetid ikke være tilfredsstillende, og er derfor ikke medtaget i nedenstående:

- Gravide, hvor der er påvist prænatal misdannelse, og hvor fostret dør perinatalt, eller graviditeten ender med spontan- eller provokeret abort, bør helt sikkert tilbydes WGS i NGC regi. Ud fra de opgivne data ovenover ses, at denne

gruppe omfatter 0,29% af populationen, svarende til 177/år.

- Derudover bør gravide, hvor der i 1. trimester er påvist nakkefold på 4 mm. eller derover og med normal CMA-analyse have tilbudt WGS i NGC-regi. Denne gruppe omfatter 0,25% af populationen, svarende til 152/år.
- Endeligt bør også gravide, hvor der er påvist svær væksthæmning før uge 32 have tilbudt WGS i NGC-regi. Denne gruppe omfatter 0,25% af populationen, svarende til 152/år.

Disse tre grupper udgør i alt 481 singleton graviditeter/år, der alle bør tilbydes WGS som trio analyse, svarende til i alt 1443 WGS-analyser.

Dette er et minimumstal, idet FØTO dataudtrækket inkluderer 1054 graviditeter/år, hvor der er påvist en prænatal misdannelse, hvor der enten foreligger et normalt CMA-svar, eller der ikke er tilgængelige oplysninger om evt. prøvesvar. En del af disse vil dog have et graviditetsudkomme som ovenfor (perinatal død, spontan- eller provokeret abort) og dermed inkluderet i ovenstående tal.

Angiv ønsket antal helgenomsekventeringer per år for tidligere henviste patienter: 0

Diagnostisk udbytte og klinisk effekt

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

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

(Indsæt referencer)

Med den nuværende diagnostik baseret på CMA, som tilbydes alle gravide, hvor fosteret har misdannelser, er sandsynligheden for at påvise en betydende kromosomal ubalance hos fosteret i gennemsnit 16 % (FØTO-Sandbjerg guideline 2018, Prænatal kromosom mikroarray analyse (CMA), link: https://www.dfms.dk/s/kromosom_mikro_array-2018-Final-rundsendt_090118.pdf). Det betyder, at de resterende 84 % af de gravide med fostre med misdannelser står uden en diagnose. Det er denne sidste gruppe, som vi ønsker at give et bedre behandlingstilbud.

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

Den diagnostiske gevinst øges betydeligt ved at tilbyde føtal trio-helgenomsekventering ved fostre med multiple misdannelser, eller med organspecifikke misdannelser, som ud fra en klinisk-genetisk og føtalmedicinsk ekspertvurdering sandsynligvis skyldes monogen

(Indsæt referencer)

sygdom. Den diagnostiske gevinst afhænger af indikationen for at udføre analysen, se nedenfor.

Ved anvendelse af WGS ved fund af **multiple UL-anomalier** hos fosteret er den diagnostiske gevinst *efter* normal CMA angivet til 15,4-18,9 % (Lord et al., 2019; Mone et al., 2021; Petrovski et al., 2019).

Se også punkt vedr. anbefaling om helgenomsekventering er tilføjelse eller erstatning til nuværende eksisterende diagnostik.

Ved anvendelse af WGS ved fund af **UL-anomalier i nedenstående organsystemer** hos fosteret er den diagnostiske gevinst efter normal CMA-undersøgelse angivet til følgende (Lord et al., 2019; Mone et al., 2021; Petrovski et al., 2019):

Nedenstående tal angiver ud fra nedenstående referencer det *formodede diagnostiske gain ved WGS*, hvor forudgående CMA-analyse er normal.

1. Ansigtsmisdannelser: 3 %
2. Nakkefold $\geq 4,0$ mm: 3- 12 %
3. CNS misdannelser: 3-22 %
4. Hjerter misdannelser: 5-11 %
5. Thorax/lungemisdannelser: 10-20 %
6. Abdominale/Gastrointestinale misdannelser: 2 %
7. Nyre/urinvejsmisdannelser: 16 %
8. Skelet og spinale misdannelser: 15 – 24 %
9. Andre/multiple misdannelser: 5-19 %
10. Non immun hydrops fœtalis: 25 %
11. Skønnet fostervægt ≤ -33 %: 10 %

Andelen af påviste patogene varianter (diagnostisk gain) i de store studier (PAGE, Petrovski et al.) er lavere end fundet i mange tidligere mindre studier. Det skyldes formentlig inklusion af væsentligt mindre selekterede kohorter bestående af konsekutivt identificerede fostre med abnorme ultralydsfund. For nogle indikationer er der desuden en betydelig forskel mellem de to studiers resultater. Dette kan skyldes nogle metodemæssige forskelle og hvorvidt man "tæller" de inkluderede fostre en eller flere gange.

Referencer:

(Firth & Wright, 2011; Longoni et al., 2017; Lord et al., 2019; Petrovski et al., 2019)

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?

(Indsæt referencer)

Formålet med fosterdiagnostikken i Danmark er jvf SSTs retningslinjer (link: <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Fosterdiagnostik/Retningslinjer-for-fosterdiagnostik.ashx>):

For alle patienter er en sikker genetisk diagnose – eller fravær af genetisk diagnose - af afgørende betydning.

Og alle, der efter MDT-beslutning tilbydes WGS, må forventes at have et bedre grundlag for at foretage reproduktive valg (se nedenstående punkt).

Dette gælder både aktuelle og kommende graviditeter.

Effekten af en sikker genetisk diagnose er:

1. At sikre at barnet med særlige behov/sygdom - og barnets forældre – får en bedre start på livet samt optimal livslang opfølgning og behandling, hvis relevant.
Dels ved at kende til sygdommen, så fødested/fødselsmåde og neonatal behandling kan optimeres.
Og dels ved at forældre og fagprofessionelle kan være optimalt forberedte.
2. At understøtte reproduktiv autonomi inden for den danske lovgivning.

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

(Indsæt referencer)

Gravide/par, hvor fostret har misdannelser, er en vigtig og meget udsat patientgruppe, hvor diagnostik - eller manglende diagnostik - af genetisk sygdom kan have *livslange* konsekvenser. Det diagnostiske potentiale af prænatale genetiske undersøgelser er således meget stort.

Der, hvor WGS vil have en afgørende forskel i forhold til nuværende udredning, er:

1. Øget diagnostisk gain og
2. En større betydning af et negativt resultat i forhold til nuværende udredning med CMA.

Dette vil medføre både hurtigere korrekt diagnose og ændre behandlingsforløb/have betydning i reproduktive valg. Det vil desuden muliggøre/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning – igen med betydning for reproduktive valg samt muliggøre optimal neonatal håndtering samt kunne tilbyde optimal livslang opfølgning og behandling.

Der er efterhånden mange eksempler, både egne cases og internationale, på patientforløb, hvor exom/genom diagnostik har været

afgørende for optimal håndtering af graviditet og korrekt behandling af barnet efter fødslen. Den rette behandling kan ved kendt diagnose uden forsinkelse iværksættes umiddelbart efter fødsel, og længere bekostelige udrednings- og behandlingsforløb eller ikke optimal behandling af barnet efter fødslen kan i flere tilfælde undgås. Mere præcis genetisk diagnostik under graviditeten kan desuden danne bedre grundlag for alvorlige beslutninger om fortsat graviditet vs afbrydelse af graviditeten ved tegn på alvorlig sygdom hos fosteret. Flere undersøgelser viser, at den udvidet diagnostik med WGS (WES) er af stor værdi for forældrene.

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.**

Hvordan kan opfølgningen tilrettelægges/hvordan kan data indsamles?

Den nationale føtalmedicinske RKKP-kvalitetsdatabase FØTO databasen indsamler automatisk strukturerede data / informationer vedr. alle gravide i DK, der i dag har fået foretaget fosterdiagnostik / prænatal ultralydsundersøgelser, hvilket er over 95% af alle gravide.

Siden 2018 har andelen af gravide, der i henhold til national guideline bør tilbydes genetisk udredning vha. CMA pga. fund af specifikke ultralydsfund, og som har fået foretaget CMA analyse, været en indikator (Indikator 10b) i FØTO årsrapporten.

Vi forestiller os, at man på lignende måde kan monitorere andelen af gravide med udvalgte misdannelser, der får foretaget WGS, og andelen af disse, hvor dette fører til en genetisk diagnose.

Desuden vil børn, der fødes efter prænatal diagnostik med en specifik kendt sjælden sygdom/diagnose, for nogles vedkommende formentlig kunne indgå i nationale databaser (ud over FØTO vil bl.a. DCCR være relevant) samt ERN (European Network for Rare Disease) mv.

For stort set alle gravide, der venter et sygt barn (med misdannelser eller svært abnorm vækst) er det uanset graviditetsudfaldet (abort/Intrauterin død/neonatal død/levendefødt, sygt barn) af meget stor betydning, både i aktuelle men også i evt. fremtidige graviditeter, at få en så præcis diagnose som muligt, herunder om der ER tale om genetisk sygdom eller ej, og om gentagelsesrisiko.

Dette af hensyn til reproduktive valg, både i aktuelle og i evt. fremtidige graviditeter, herunder også tilbud om evt. assisteret reproduktion.

Derfor vil diagnostisk gain ud over CMA = optællingen af diagnoser (klasse 4 eller 5) der er opnået vha. WGS være den mest relevante effektparameter.

Beskriv om og hvor der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation i Danmark.

WGS (WES) tilbydes til udvalgte patienter via føtalmedicinsk center i samråd med de klinisk genetiske afdelinger i Danmark, primært via KGA i Skejby, Odense, Ålborg og RH. Der er ingen faste retningslinjer for hvem, der tilbydes.

Hvis ja, er det et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

WGS (WES) er kliniske analyser, ikke forskning.

For igangværende graviditeter skal der prioriteres – for dem, det tilbydes, skal det have betydning for håndteringen af aktuelle- eller fremtidige graviditet.

I dag tilbydes i stigende grad WGS (WES) til gravide, hvor der er mistanke om/påvist misdannelse hos fosteret. Under igangværende, hvor forældrene påtænker at fortsætte graviditeten, hvis der ikke påvises genetisk sygdom hos fosteret, er der tale om haste-analyser med behov for kort svartid (oftest er gravide i 2. trimester, der får tilbudt analyserne). Kvinder med graviditeter hvor fostret er sygt, der ender med provokeret eller spontan abort / intrauterin eller neonatal død, får også tilbudt WGS (WES), men i disse situationer er der ikke et tidspres som ved de prænatale analyser.

Beskriv om og hvor i udlandet (fx England, Sverige, Frankrig, andre), der på nuværende tidspunkt tilbydes helgenomsekventering til den beskrevne indikation.

I et Joint Position Statement fra 2018 diskuteres holdningen til brug af omfattende genomisk sekventering i prænatal diagnostik. Statement er udarbejdet af tre større internationale faglige føtalmedicinske selskaber (ISPD, SMFM og PQF). I et ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) statement fra 2020 diskuteres igen brugen af prænatal WES/WGS, og her er man i store træk enige med Joint Position Statement fra ISPD i 2018.

Hvis ja, er det i så fald et generelt tilbud til patientgruppen eller som led i forskningsprojekt?

Den danske guideline fra DFMS omkring brug af WES/WGS i prænatal diagnostik er meget i tråd med disse statements.

I 2018 blev de fleste WGS (WES)-analyser primært foretaget i forskningsregi. Sidenhen er erfaringen med analyserne og tilgængeligheden til analyserne blevet større, hvorfor analyserne nu i flere lande foretages i klinisk, bl.a. i England og Holland, som er lande vi sammenligner os med.

Referencer til Statements:

(“Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the Use of Genome-Wide Sequencing for Fetal Diagnosis,” 2018; Monaghan et al., 2020).

NHS UK (<https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/blog/prenatal-genomics-an-overview/>)

“Rapid fetal whole exome sequencing

Rapid prenatal [whole exome sequencing](#) (RP-WES) is a relatively new development within the NHS that looks for a limited number of specific fetal anomalies. The technology reads all the [DNA](#) letters in the fetal [exome](#) – the part of the [genome](#) where most changes that cause genetic conditions are found. RP-WES looks for DNA differences between fetal and parental blood samples to find changes that may be causing a genetic condition. Clinical scientists examine the [genes](#) that they believe may affect how the fetus develops in the womb. Sometimes, information gained after delivery may prompt further tests that may enable a more refined diagnosis.

After interpretation, the results from RP-WES can provide real clinical benefits that would not otherwise be possible. For example, research has shown that, with expert multidisciplinary review for case selection and data interpretation, RP-WES yields timely, high diagnostic rates of around 80% in fetuses presenting with unexpected skeletal anomalies. Overall, it improves parental counselling and pregnancy management.”

Holland, Neijmegen ([Prenatal testing - Radboudumc](#)): På hjemmesiden beskrives Neijmegens indikationer for invasiv prænatal diagnostik og svartid på genetiske analyser.

“Prenatal testing

A number of hospitals in the region of Nijmegen are working closely together in the fields of prenatal screening, diagnostics and therapy. They have created the Prenatal Diagnostic Network Nijmegen (NPDN). (.....)

Results

- CVS (QF-PCR analysis) numerical disorders in chromosomes 13/18/21/X/Y: 24-72 hours
- CVS , comprehensive karyotyping: 10 days
- Amniocentesis (amniotic fluid sample), (QF-PCR-test) numerical disorders in chromosomes 13/18/21/X/Y: 24-72 hours
- Amniocentesis (amniotic fluid sample), comprehensive karyotyping: within 3 weeks
- CVS and Amniocentesis (amniotic fluid sample), Array analysis: within 3 weeks

- Prenatal DNA analysis performed, due to an increased risk of an autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked hereditary disorder: 2-3 weeks
- Exome sequencing using prenatal material (rapid exome): <3 weeks”

Referencer:

1. Firth, H. v., & Wright, C. F. (2011). The Deciphering Developmental Disorders (DDD) study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(8), 702–703. <https://doi.org/10.1111/J.1469-8749.2011.04032.X>
2. Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis. (2018). *Prenatal Diagnosis*, 38(1), 6–9. <https://doi.org/10.1002/pd.5195>
3. Longoni, M., High, F. A., Qi, H., Joy, M. P., Hila, R., Coletti, C. M., Wynn, J., Loscertales, M., Shan, L., Bult, C. J., Wilson, J. M., Shen, Y., Chung, W. K., & Donahoe, P. K. (2017). Genome-wide enrichment of damaging de novo variants in patients with isolated and complex congenital diaphragmatic hernia. *Human Genetics*, 136(6), 679–691. <https://doi.org/10.1007/S00439-017-1774-Y/FIGURES/4>
4. Lord, J., McMullan, D. J., Eberhardt, R. Y., Rinck, G., Hamilton, S. J., Quinlan-Jones, E., Prigmore, E., Keelagher, R., Best, S. K., Carey, G. K., Mellis, R., Robart, S., Berry, I. R., Chandler, K. E., Cilliers, D., Cresswell, L., Edwards, S. L., Gardiner, C., Hen-derson, A., ... Wilson, E. (2019). Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet (London, England)*, 393(10173), 747–757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31940-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31940-8)
5. Monaghan, K. G., Leach, N. T., Pekarek, D., Prasad, P., & Rose, N. C. (2020). The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2020 22:4, 22(4), 675–680. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0731-7>
6. Mone, F., McMullan, D. J., Williams, D., Chitty, L. S., Maher, E. R., & Kilby, M. D. (2021). Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(9), e39–e50. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16616>
7. Petrovski, S., Aggarwal, V., Giordano, J. L., Stosic, M., Wou, K., Bier, L., Spiegel, E., Brennan, K., Stong, N., Jobanputra, V., Ren, Z., Zhu, X., Mebane, C., Nahum, O., Wang, Q., Kamalakaran, S., Malone, C., Anyane-Yeboah, K., Miller, R., ... Wapner, R. J. (2019). Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *The Lancet*, 393(10173), 758–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32042-7/ATTACHMENT/3485246E-1097-42F9-A647-EB7D175A29D2/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32042-7/ATTACHMENT/3485246E-1097-42F9-A647-EB7D175A29D2/MMC1.PDF)

Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen *føtal medicin*

Bemærk, at der er tale om et øjebliksbillede på daværende tidspunkt.

Specialistnetværket har i løbet af deres arbejde identificeret og beskrevet hvilke behov, der er i den laboratoriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Ønskerne indgår sammen med ønsker fra andre speciallister i NGC's samlede prioritering. NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet og implementeret i 2022 kan læses [her](#).

Specialistnetværkets beskrivelse af de laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen (godkendt på specialistnetværkets møde den 28.03.2022).

Indikation: Gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom					
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal analysen foretages på WGS data	Er analysen nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
Germline					
SNV analyse	Ja	Ja	Ja	100	
CNV analyse	Ja	Ja	Ja	100	
Mosaik analyse	Ja	Ja, men først når WGS kan erstatte CMA	Nej, ikke på nuværende tidspunkt	Op til 4%	Specialistnetværket er oplyst om, at NGC ikke tilbyder analyse for mosaik-tilstande med øget dækning på WGS. Såfremt dette er et behov skal der benyttes CMA og/eller exom sekventering med høj dybde i andet regi.
Krav til NGC's svar-tid (ekskl. fortolkning)	Ja, hurtig analysetid er som udgangspunkt nødvendig ved undersøgelse af igangværende graviditeter efter 1. trimester.	Ikke relevant	Nej da patientgruppen er afgrænset efter NGC's nuværende svartider.	Ikke relevant for nuværende.	<p>Patientgruppen er afgrænset på baggrund af at NGC ikke kan tilbyde akutte svartider.</p> <p>Såfremt patientgruppen skal afspejle de oprindelige indstillinger, er der behov for hurtigere analysetid ved prøver (fostervand) taget på grund af detektion af misdannelser ved sen gennemskanning foretaget omkring graviditetsuge 19-20.</p> <p>Et hurtigt prøvesvar skønnes relevant for mindst halvdelen af de føtalmedicinske prøver, med henblik på at kunne give svar mens der er mulighed for provokeret abort. Det er nødvendigt at NGC kan levere data for denne gruppe på 5-7 hverdage. På nuværende rekvireres der prénatalt exom ved graviditeter under 20+3.</p>

Krav til NGC's svar-tid (ekskl. fortolkning)	Nej ved undersøgelser af abortvæv	Ikke relevant	Nej		Ved undersøgelse af abortvæv er NGC's nuværende svartid tilstrækkelig.
Prøvemateriale	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Skal WGS foretages på prøvematerialet	Er implementering af prøvematerialet nødvendig for at igangsætte patientgruppen	% af patientgruppen	Bemærkninger
Oprenset DNA (moderkagebiopsi el. fostervand)	Ja	Ja	Ja	~2/3	Da der skal køres mikroarray inden WGS, vil der blive fremsendt oprenset DNA ved negativ array.
DNA fra graviditet-svæv registreret på mors CPR	Ja	Ja	Ja	~1/3	
Oprenset DNA fra forældre	Ja	Ja	Ja	Langt overvejende	Da der skal køres CMA først, er det et ønske, at der kan fremsendes oprenset DNA fra blod på forældre.
Blod (v trio)	Ja	Ja	Ja	I de tilfælde hvor blodprøven indhentes senere.	Alle prøver forventes at køre som trio undersøgelse, og der skal derfor kunne analyseres blod fra forældrene.

Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling

(Jf. opgave 2 i *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*).

Specialistnetværkets regionale repræsentanter har kortlagt det nationale set-up for nuværende genetiske udredning og behandling af patientgruppen.

Nedenstående oversigt er udarbejdet på baggrund af kortlægningen og udspecificerer hvilke regionale kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for de enkelte indikationer. Dette skal bidrage til regionernes interne regionale organisering.

Kortlægning for indikationen gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom.

Godkendt på specialistnetværkets møde den 28.03.2022.

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel • Mikroarray • Exom 	<ul style="list-style-type: none"> • Gynækologisk-Obstetrisk afd., Aalborg Universitetshospital • Gynækologisk-Obstetrisk afd., Thisted, Aalborg Universitetshospital, Thisted • Afd. for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsel, Regionshospital Nordjylland, Hjørring • Patologiafdelingen, Aalborg Universitetshospital • Klinisk Genetisk afd., Aalborg Universitetshospital 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk afd., Aarhus Universitetshospital • Afdeling for Molekylær Diagnostik, Aalborg Universitetshospital • Molekylærmedicinsk afd. (MOMA), Aarhus Universitetshospital 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk afd., Aarhus Universitetshospital • Klinisk Genetisk afd., Aalborg Universitetshospital • Afd. for Molekylær Diagnostik, Aarhus Universitetshospital 	<ul style="list-style-type: none"> • Ambulatorium for Graviditet og Ultralyd, Aalborg Universitetshospital • Gynækologisk-Obstetrisk afd., Thisted, Aalborg Universitetshospital • Afd. for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsel, Regionshospital Nordjylland, Hjørring • Klinisk Genetisk afd., Aarhus Universitetshospital
Midtjylland	<ul style="list-style-type: none"> • Genpanel • Exom • Mikroarray 	<ul style="list-style-type: none"> • Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital og Regionshospitalerne i Randers, Viborg og Horsens • Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Hospitalsenheden Vest • Klinisk Genetisk afd., Aarhus Universitetshospital 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk Genetisk afd., Aarhus Universitetshospital • Molekylærmedicinsk Afd. (MOMA), Aarhus Universitetshospital 	Klinisk Genetisk Afd., AUH	Rekvirerende afd.
Syddanmark	<ul style="list-style-type: none"> • Exom • Mikroarray (alle) • Genpanel (sjældent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gynækologisk Obstetrisk afd. D, Odense Universitetshospital 	Klinisk Genetisk Afd., Odense Universitetshospital	Klinisk Genetisk Afd., Odense Universitetshospital	Rekvirerende afd.

		<ul style="list-style-type: none"> • Kvindesygdomme og fødsler, Sygehus Lillebælt, Kolding • Afd. for Kvindesygdomme og fødsler, Sydvestjysk Sygehus • Kvindesygdomme og Fødsler, Sygehus Sønderjylland, Aabenraa • Klinisk Genetisk afd., Odense Universitetshospital 			
Sjælland	<ul style="list-style-type: none"> • Exom • Mikroarray (alle) • Genpanel (sjældent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gynækologisk-obstetrisk afd., Roskilde Sygehus, Slagelse Sygehus, Holbæk Sygehus • Klinisk Genetisk Enhed, Sjællands Universitetshospital, Roskilde 	Afd. for Genetik, Rigshospitalet*	Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (evt. også KGA, OUH, men KUN vedr. array-analyser som anført under pkt. vedr. særlige kliniske symptomer i afgrænsningsskemaet)	Rekvirerende afd.
Hovedstaden	<ul style="list-style-type: none"> • Exom • Mikroarray (alle) • Genpanel (sjældent) 	<ul style="list-style-type: none"> • Afdelingen for Kvindesygdomme, Graviditet og Fødsler, Herlev, Herlev og Gentofte Hospital • Gynækologisk Obstetrisk Afd., Hvidovre, Amager Hvidovre Hospital • Afd. for Graviditet, Fødsel og Barsel, Rigshospitalet • Gynækologisk Obstetrisk Afd., Hillerød, Nordsjællands Hospital • Gynækologisk Obstetriks afd., Bornholms Hospital • Afd. for Genetik, Rigshospitalet 	Afd. for Genetik, Rigshospitalet	Afd. for Genetik, Rigshospitalet	Rekvirerende afd.

*Region Sjælland: NB! Kun vedr. gravide fra Roskilde: Klinisk Genetisk Afdeling, OUH, udfører arrayanalyser på moderkageprøver og på fostervandsprøver fra ukomplicerede gravide patienter. Øvrige genetiske analyser (WES/WGS) udføres på RH.

Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger

Som et led i samarbejdet mellem specialistnetværkene og arbejdsgruppen for fortolkning, skal arbejdsgruppen for fortolkning rådgive i forhold til specialistnetværkets angivelse af laboratorie- og analysemæssige behov for patientgrupperne, jf. arbejdsgruppens formål: *afdække behov for justering af Nationalt Genom Centers infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (bl.a. rekvisition, sekventering og fortolkning af data)*, som beskrevet i arbejdsgruppens kommissorium.

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 27. april 2022.

NGC orienterede indledningsvist arbejdsgruppen om, at specialistnetværket for *føtal medicin* peger på følgende tre grupper inden for indikationen, der primært kan tilbydes helgenomsekventering i NGC-regi, da den aktuelle analysetid hos NGC vurderes tilstrækkelig for disse tre grupper:

- 1) Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidlig 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.
- 2) Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.
- 3) Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan- eller provokeret abort), **og** hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund der giver mistanke om genetisk betinget sygdom (registreret på moderens cpr.nr.).

Rådgivningen tager udgangspunkt i nedenstående fire spørgsmål

1. Er de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen dækkende beskrevet?
2. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkenes vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgrupperne til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes?
3. Har arbejdsgruppen i øvrigt bemærkninger til de beskrevne analyse- og laboratoriemæssige behov i relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen for hver indikation?
4. Har arbejdsgruppen bemærkninger til specialistnetværkets anbefalinger vedr. særlige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data.

Ad 1.

Overordnet set er det arbejdsgruppens samlede vurdering, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.

Ad 2.

NGC's procestid

Særligt et medlem af arbejdsgruppen vurderede, at den procestid, som NGC kan tilbyde, er for lang ift. indikation 1 og 2, som vedrører prænatal genetisk diagnostik ved levende fostre pga. det ekstraordinære tidspres, der er knyttet til prænatal genetisk diagnostik og i relation hertil, at NGC ikke analyserer akutte prøver.

Det er medlemmets vurdering, at gravide for så vidt angår nuværende tilbud om genetisk diagnostik i Region Syddanmark overordnet set risikerer at få et dårligere tilbud end det tilbud om genetisk diagnostisk, der tilbydes i dag - pga. NGC's proces-tid.

Andre medlemmer vurderede, at tilbud om at lave helgenomanalyse i regi af NGC ved indikation 1 og 2 kunne være et supplement til det tilbud om genetisk diagnostik, der allerede i dag tilbydes i eksempelvis Region Midtjylland. Dog blev der også her udtrykt forbehold ift. NGC's procestid i relation til indikation 1 og 2. Endelig bemærkede arbejdsgruppen i relation til NGC's procestid, at prøver, som analyseres via NGC's faciliteter, vil lægge ekstra pres på de fortolkende afdelinger for hurtig fortolkning pga. NGC's procestid.

Analysemetode

Arbejdsgruppen for fortolkning er enig med specialistnetværket i, at det ikke er udsættende for igangsættelse, at NGC ikke tilbyder analyse for mosaiktilstande. Dog bemærkede arbejdsgruppen, at der for denne patientgruppe er en særlig problematik omkring analyse og især fortolkning af data på grund af forekomst af confined placental mosaicism, hvor helgenomsekventering ikke anvendes som analysemetode pga. behov for øget dækning/læsedybde. Se desuden Ad. 4 vedr. behov for særlige kompetencer ifm. analyse og fortolkning.

Ad 3.

I relation til den konkrete kliniske afgrænsning af patientgruppen bemærkede arbejdsgruppen ovenstående forbehold, herunder var der en overordnet drøftelse af, om det er hensigtsmæssigt at lave WGS i regi af NGC ved indikation 1 og 2.

I relation til indikation 3 vurderede nogle medlemmer af arbejdsgruppen, at denne indikation kan være et fint supplement til det tilbud om genetisk diagnostik, der tilbydes i dag, fordi tidsfaktoren er af mindre betydning og arbejdsgruppen havde samlet set ikke samme forbehold for denne indikation som ved indikation 1 og 2.

Ad 4.

Arbejdsgruppen bemærkede, at erfaring med prænatale prøver og viden om alle faldgruber i relation hertil er vigtige faglige kompetencer ifm. analyse og fortolkning af data, jf. Ad 2 om confined placental mosaicism.

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialnetværkets anbefalinger

I indstillingsrunde 1 havde *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering* til opgave fagligt at vurdere de indkomne indstillinger. På baggrund af de indstillinger, som ligger til grund for en patientgruppe er det arbejdsgruppens opgave at kommentere anbefalingerne med henblik på implementering. Arbejdsgruppen har i deres kommentering haft fokus på de styrende principper: Faglighed og værdi for patienten samt adgang til hurtig og bedre behandling nationalt.

Se [her](#) for medlemsliste.

Arbejdsgruppen kommenterede anbefalingerne på et møde d. 28. april 2022.

Arbejdsgruppen tilslutter sig delvist implementering af patientgruppen *føtal medicin* på Nationalt Genom Centers infrastruktur med bemærkning om, at der er bekymring for procestiden.

I patientgruppen *føtal medicin* er der én overordnet indikation: Gravide kvinder, hvor der hos fostret/dødt foster/barn er mistanke om genetisk betinget sygdom. Der er tre undergrupper, man ønsker at tilbyde helgenomsekventering:

1. Gravid, hvor der hos fosteret i 1. trimester/tidligt 2. trimester er påvist nakkefold på ≥ 4 mm.
2. Gravid, hvor der hos fosteret er påvist svær væksthæmning før uge 32.
3. Dødt foster/barn (intrauterin/perinatal død eller pga. spontan eller provokeret abort), og hvor der er fundet misdannelse/anomali, eller andre fund, der giver mistanke om genetisk betinget sygdom (registreret på moderens cpr.nr.).

Det er arbejdsgruppens vurdering, at der på baggrund af procestiden i NGC kun skal tilbydes helgenomsekventering ved indikation 3. For indikation 1 og 2 er der behov for kort samlet svartid, hvilket arbejdsgruppen ikke mener kan imødekommes med NGC's nuværende procestid. Såfremt procestiden bliver kortere vil det også give mening ved indikation 1 og 2.

Yderligere uddybet vurderer arbejdsgruppen:

- at den enkelte patient *i høj grad* vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af diagnostisk udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.
- at helgenomsekventering *i høj grad* tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.
- at helgenomsekventering *i høj grad* giver særligt potentiale for de fremtidige patienter, hvor resultater, viden opsamling og forskning på kort sigt kan medføre forbedringer for patienterne og for fremtidig behandling baseret på forskning.
- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *i høj grad* vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper

1. Baggrund

Formålet med Nationalt Genom Center (NGC) er at understøtte den fortsatte udvikling af personlig medicin til gavn for patienterne i samarbejde med regionerne og det samlede danske sundhedsvæsen, forskningsinstitutioner, patientforeninger m.v.

NGC skal i tæt samarbejde med bl.a. de sundhedsfaglige miljøer i regionerne og forskningsverdenen opbygge en fælles, national teknologisk infrastruktur til helgenomsekventering og anvendelse af andre relevante oplysninger, og deraf følgende behov for dataanalyse, lagring og vidensdeling i sundhedsvæsenet. Målet er at gøre Danmark til et af de førende lande på området ved at tilvejebringe en infrastruktur, der er "state of the art".

Der nedsættes for hver patientgruppe/sygdomsområde, der er godkendt til inklusion i den nationale infrastruktur for helgenomsekventering, et nationalt specialistnetværk. Nationale specialistnetværk skal bidrage med sundhedsfaglig rådgivning om den pågældende patientgruppe til Nationalt Genom Center (NGC) til brug for den nationale ibrugtagning af helgenomsekventering.

2. Nationale specialistnetværks formål og opgaver

Formålet for de nationale specialistnetværk er overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt inden for de rammer, der er fastsat i forbindelse med beslutning om inklusion. Herunder at sikre, at patienterne på tværs af landet får lige adgang til helgenomsekventering gennem en koordineret og ensartet ibrugtagning og klinisk anvendelse. Specialistnetværket skal desuden rådgive vedrørende opfølgning på klinisk effekt af indsatsen.

Specialistnetværk har følgende overordnede opgaver:

1. Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventering (WGS)

Der udarbejdes en klinisk afgrænsning af patientgruppen på baggrund af skabelon udarbejdet af NGC. Følgende punkter skal beskrives:

- beskrive den kliniske afgrænsning samt indikationer for adgang til helgenomsekventering for patientgruppen og undergrupper.
- beskrive kriterier for inklusion til helgenomsekventering med præcisering af indplacering af WGS i udredningsstrategi afhængigt af f.eks. kliniske fund og resultater af forudgående udredning.
- beskrive det forventede diagnostiske udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.
- anføre skøn for fordeling af helgenomsekventering på indikationer ud fra den anbefalede udredningsstrategi.

2. Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling af patientgruppen.

Kortlægningen skal bidrage til at afdække behov for justering af NGC infrastruktur for understøttelse af klinisk praksis for patientgruppen (rekvisition, sekventering, fortolkning af data og udarbejdelse af svar).

- beskrive hvilke nuværende kliniske og fortolkende miljøer, der varetager udredning og behandling af patientgruppen (afdelinger, der varetager rekvirering, genetisk laboratoriediagnostik, fortolkning af data og udarbejdelse af klinisk svar)
 - beskrive, hvilke typer genetisk diagnostik, der anvendes i udredning af patientgruppen.
3. Opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen – vurdering af klinisk effekt.
- bidrage med faglig vurdering af data til den årlige statusrapport for patientgruppen
 - udarbejdelse en afsluttende rapport for opfølgning og vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen
 - rådgive om behov for eventuelle supplerende målepunkter til vurdering af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.
 - rådgive om behov for eventuelle faglige justeringer.

3. Organisatorisk ramme

De nationale specialistnetværk etableres under Nationalt Genom Center, der har formandskabet og sekretariatsbetjener specialistnetværkene. Specialistnetværkenes rådgivning indgår i Nationalt Genom Centers arbejde med etablering af infrastruktur til helgenomsekventering. Governance omkring etableringen af national infrastruktur består af en række advisory boards, arbejdsgrupper og specialistnetværk. Formanden sikrer koordination og sammenhæng på tværs mellem arbejdsgrupper, advisory boards og specialistnetværk.

Specialistnetværkets dokumenter og rapporter vil blive forelagt arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering mhp. orientering og kommentering. Specialistnetværket samarbejder med arbejdsgruppen for fortolkning om patientgruppen. Den endelige indstilling vedr. specialistnetværkets patientgruppe forelægges styregruppen for implementering af personlig medicin til godkendelse.

Nationale specialistnetværk fungerer for en begrænset periode og varigheden vil afhænge af den enkelte patientgruppe/sygdomsområde.

4. Specialistnetværkets medlemmer

Regionerne, Lægevidenskabelige Selskaber (LVS), Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP) og Danske Patienter udpeger medlemmer til nationale specialistnetværk. Medlemmerne, der udpeges fra regionerne og LVS, forventes at være klinikere fra de kliniske afdelinger, der har ansvar for behandling af patienter i den/de relevante patientgruppe(r), som endvidere har erfaring i brug af omfattende genetiske test i patientbehandling. Hvor det er relevant, bør LVS udpege medlemmer fra relevante samarbejdende afdelinger, der tager del i udredning og behandling af patienterne. De klinikere der udpeges, bør repræsentere alle regioner. RKKP udpeger repræsentant fra RKKP Videnscenter. Danske Patienter udpeger en patientrepræsentant til specialistnetværket. Der udpeges ikke suppleanter.

Nationalt Genom Center varetager formandskabet for specialistnetværket ved Chief Medical Officer (CMO) eller en anden sundhedsfaglig medarbejder udpeget af CMO. Danske Regioner udpeger en næstformand blandt de regionalt udpegede medlemmer.

Et specialistnetværk består af følgende medlemmer:

- 1 medlem udpeget af Nationalt Genom Center (formand for specialistnetværket)

- 5 medlemmer (klinikere) udpeget af regionerne – én fra hver region. En udpeges til næstformand
- 3 medlemmer udpeget af Lægevidenskabelige Selskaber
- 1 medlem fra RKKP Videnscenter
- 1 medlem (patientrepræsentant) udpeget af Danske Patienter

Medlemmer, der udpeges til specialistnetværk, skal underskrive en habilitetserklæring.

Specialistnetværk kan nedsætte arbejdsgrupper ad hoc til konkrete opgaver og formandskabet kan endvidere, efter konkret vurdering af faglig kompleksitet og bredde af patientgruppen og i samarbejde med specialistnetværket, beslutte at invitere yderligere supplerende fagspecialer til at deltage i specialistnetværkets opgaver eller til at indgå i specialistnetværket, evt. for en afgrænset periode. Regioner og Lægevidenskabelige Selskaber udpeger eventuelle supplerende faglige repræsentanter.

Fra Nationalt Genom Center deltager, ud over formanden, 1-2 medlemmer fra det sundhedsfaglige team. Øvrige medarbejdere kan deltage ad hoc i møderne og vil indgå i specialistnetværkets arbejde med specifikke opgaver.

Medlemmer af specialistnetværk er forpligtede til at gøre sekretariatet opmærksom på, hvis de er inhabile i specifikke sager, der behandles i regi af arbejdet i specialistnetværket. Medlemmerne skal ligeledes underskrive en habilitetserklæring og følge NGC's habilitetspolitik.

5. Møder og sekretariat

Nationale specialistnetværk holder, som udgangspunkt, 3-4 møder det første år, herefter vurderes specialistnetværkets opgave og tidsplan. Den nærmere tilrettelæggelse af specialistnetværkets arbejde fastsættes i en forretningsorden for specialistnetværk.

Nationalt Genom Center yder administrativ støtte til nationale specialistnetværk i form af forberedelse af dagsordener og udarbejdelse af mødereferater mv.

Specialistnetværkets kommissorium, sammensætning samt referater fra møder og andet relevant materiale offentliggøres på www.ngc.dk. Specialistnetværkets opgaver og sammensætning evalueres senest efter et år fra specialistnetværkets første møde. Status for opgaveløsning vurderes, og der lægges en videre plan for specialistnetværkets arbejde.

Kommissorium blev godkendt af styregruppen den 26. februar 2021.
Sagsnummer: 2104755. Dokumentnummer: 1650276.

Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)

Procesbeskrivelse: Ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.

På baggrund af drøftelsen på mødet i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin den 30. januar 2020 har formandskabet udarbejdet en ny proces for udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

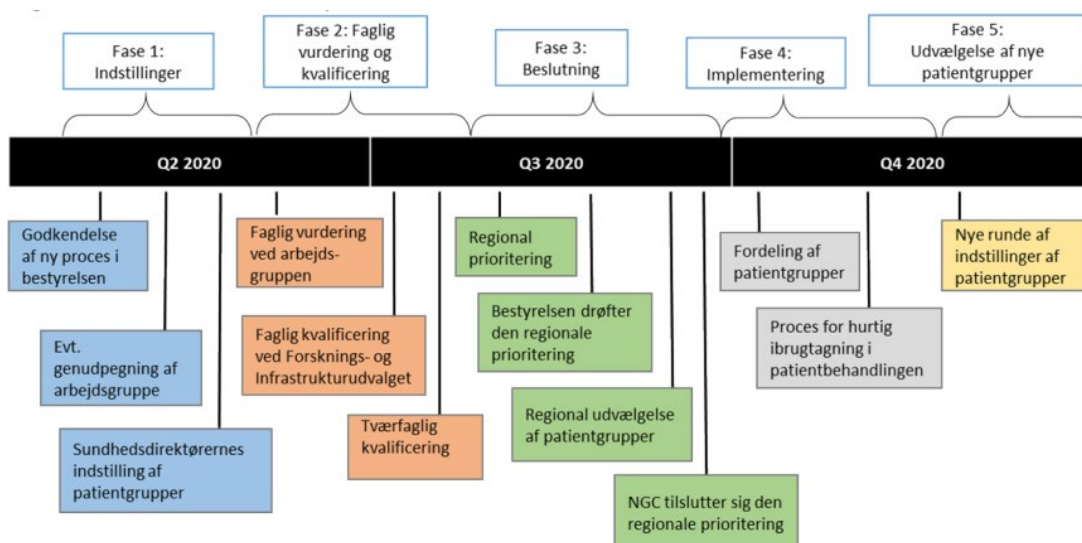
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

Overordnet tidsplan

Udvælgelsesprocessen er delt op i fem faser:

1. **Indstillinger:** Fasen skal sikre, at der er enighed om den nye proces og de faglige indstillinger, som allerede er blevet meldt ind. Derudover har regionernes sundhedsdirektører mulighed for at tilføje evt. yderligere indstillinger til udvælgelsesprocessen.
2. **Faglig vurdering og kvalificering:** De indstillinger, der er modtaget skal gennem en faglig vurdering og kvalificering, som skal danne grundlag for den endelige beslutning om udvælgelse af patientgrupper til helgenomsekventering.
3. **Beslutning:** Regionernes sundhedsdirektører skal prioritere patientgrupperne på baggrund af de faglige vurderinger og kvalificeringer. Prioriteringen drøftes på et bestyrelsesmøde i bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin, hvorefter sundhedsdirektørerne foretager deres udvælgelse. Udvælgelsen tiltrædes af NGC.
4. **Implementering:** Beslutningen om udvælgelse af patientgrupper skal implementeres i sundhedsvæsenet med udgangspunkt i faglige behov, og at alle relevante patienter i hele landet får adgang til helgenomsekventering som en del af patientbehandlingen.
5. **Udvælgelse af nye patientgrupper:** Bestyrelsen for den nationale strategi for personlig medicin og NGC skal initiere en ny proces for udvælgelse af yderligere patientgrupper til helgenomsekventering.

Figur 1 er et overblik over processen med overordnede tidsestimater:



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

- Sene aborter og dødfødte, endvidere pludselig spædbarnsdød
- Syge fostre og perinatalt døde børn - og deres forældre
- Ufødte børn



**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