

Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *arvelig hæmatologisk sygdom*

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



Indledning	3
Resumé af anbefalinger	5
1: Anbefalinger fra specialistnetværket for <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i>	8
1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni.....	8
2. Voksne patienter med arvelige trombocytefejder.....	15
3. Uafklaret hæmolytisk anæmi.....	21
2: Laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i>	27
3: Kortlægning af nuværende nationale set-up for udredning og behandling	31
4: Arbejdsgruppen for fortolknings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	36
5: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets anbefalinger	37
6: Kommissorium nationale specialistnetværk for patientgrupper.	39
7: Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)	42
8: Indstilling af ny patientgruppe til klinisk anvendelse af helgenomsekventering	43

Indledning

Dette notat samler alle dokumenter, der vedrører arbejdet i nationalt specialistnetværk for *arvelig hæmatologisk sygdom* 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 for *arvelig hæmatologisk sygdom*

Specialistnetværket består af kliniske eksperter, udpeget jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper* (side 39). 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.

Specialistnetværkene har desuden en tredje opgave vedr. opfølgning på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen og vurdering af den kliniske effekt, der endnu ikke er afsluttet.

De indstillinger, der ligger til grund for udvælgelsen af patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* findes i deres fulde længde fra side 43.

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 36 og 37.

Nationalt Genom Center har vurderet anbefalingerne i forhold til modenheden 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 Jensen (<i>formand</i>)
Region Hovedstaden	Hæmatologi	Eva Leinøe (<i>næstformand</i>)
Region Sjælland	Hæmatologi	Sif Gudbrandsdottir
Region Syddanmark	Hæmatologi	Klas Raashou-Jensen
Region Midtjylland	Hæmatologi	Peter Niekerk
Region Nordjylland	Hæmatologi	Kasper R. Jensen
Lægevidenskabelige Selskaber	Hæmatologi	Andreas Glenthøj
Lægevidenskabelige Selskaber	Hæmatologi	Mette Klarskov Andersen
Lægevidenskabelige Selskaber	Klinisk genetik	Charlotte Quist Lautrup
Lægevidenskabelige Selskaber	Pædiatri	Henrik Hasle
Regioners Kliniske Kvalitets- Udviklingsprogram		Tarec El-Galaly
Danske Patienter		Karen Binger Holm

Specialistnetværkets møderække: 23. marts, 14. april, 20. maj, 21. juni og 2. september 2021 (referater kan findes [her](#)).

Resumé af anbefalinger

Styregruppen for implementering af personlig medicin forlægger anbefalinger for implementering i skriftlig høring.

I nedenstående oversigt opsummeres specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom*. For den fulde version af anbefalingerne, herunder kriterier for henvisning af patienter til helgenomsekventering, henvises til side 8.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen med forslag til klinisk anvendelse og antal af helgenomsekventeringer	
Indikationer	Patientgruppen arvelig hæmatologisk sygdom indeholder følgende 3 indikationer: 1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni 2. Voksne patienter med arvelige trombocytdedefekter 3. Uafklaret hæmolytisk anæmi
Forventet antal patienter per år (nationalt)	Det forventede antal nyhenviste patienter er samlet 220 per år. Der er også et antal tidligere henviste patienter der kunne have gavn af helgenomsekventering. Der skal benyttes 335 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter samt et antal tidligere henviste patienter.
Diagnostisk udbytte	<u>Nuværende diagnostik</u> <i>Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni</i> Det er uafklaret, men estimeres at ca. 30% af børn med uafklaret cytopeni i dag får en diagnose. Hos voksne med arvelig MDS og AML skønnes tallet at være lavere, ca. 10%. <i>Voksne patienter med arvelige trombocytdedefekter</i> Antageligt er der en lille andel af patienter med arvelig trombocytopeni som får en diagnose uden helgenomsekventering. Dette estimeres til mellem 5-10% af patienterne. 1-2% af patienterne med mistænkt trombocytopathia, hvor koagulationsfaktormangel er udelukket, får en diagnose uden helgenomsekventering. <i>Uafklaret hæmolytisk anæmi</i>

Det estimeres at **75% af patienterne får en diagnose** med nuværende genetiske diagnostik.

Ved indførsel af helgenomsekventering

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni

Det estimeres at for **børn og voksne vil ca. 60% og 30% respektivt få en diagnose** på baggrund af helgenomsekventering.

Voksne patienter med arvelige trombocytdedefekter

50% af patienter med arvelig trombocytopeni forventes at få en diagnose ved helgenomsekventering.

Mellem 10-20% af patienter med mistænkt trombocytopathia, hvor koagulationsfaktormangel er udelukket, forventes at få en diagnose ved helgenomsekventering.

Uafklaret hæmolytisk anæmi

Det estimeres at yderligere 15% (90%) af patienterne vil få en diagnose ved overgangen til helgenomsekventering.

Merværdi for patientgruppen ved helgenomsekventering (forventet)

Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni

Alle patienter der diagnosticeres med helgenomsekventering under indikationen forventes at modtage en mere målrettet behandling.

Indførsel af helgenomsekventering for indikationen forventes at have betydning for følgende:

- Korrekt diagnose
- Hurtigere diagnose
- Valg af behandling
- Betydning for knoglemarvstransplantation (donorvalg og konditionering)
- Kontrolundersøgelser
- Betydning for familien

Voksne patienter med arvelige trombocytdedefekter

Følgende forventes opnået ved overgang til helgenomsekventering for patienter under indikationen:

- At der undgås langvarige ofte årelange udredninger med komplekse trombocytundersøgelser og knoglemarvsundersøgelse.
- Forbedring af den hæmostatiske behandling ved blødning, kirurgi og fødsler.
- Forbedret livskvalitet.
- Mulighed for at tilbyde tæt monitorering og tidlig iværksættelse af behandling, hvilket formentlig forbedrer prognosen for patienter med arvelig trombocytopeni associeret til øget risiko for malign hæmatologisk sygdom.

- At der undgås skadelig behandling mod immun trombocytopeni.
- At resultaterne tillader familieudredning og genetisk rådgivning.

Uafklaret hæmolytisk anæmi

Følgende forventes opnået ved overgang til helgenomsekventering for patienter under indikationen:

- 50% af de ekstra diagnosticerede ved helgenomsekventering forventes at modtage en mere målrettet behandling.
- At mange flere i fremtiden vil modtage mere specifik behandling pga. nye behandlingsmuligheder.

Herudover forventes følgende merværdi ved overgang til helgenomsekventering:

- Hurtigere diagnose
- Kvalificerede valg af behandling og bedre prognose
- Ændrede udrednings- og/eller behandlingsforløb
- Tillade familieudredning og genetisk rådgivning

Analyse- og laboratoriemæssige behov

Nødvendige for igangsættelse:

- Germline på DNA fra blod
- CNV analyser

Ikke nødvendige for igangsættelse:

- Hurtig svartid for visse patienter
- Andre strukturelle varianter
- Somatisk pipeline
- Analyser på andet væv end blod

1: Anbefalinger fra specialistnetværket for *arvelig hæmatologisk sygdom*

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 den forventede diagnostiske værdi er samt hvilken forventet merværdi patienten kan opnå set i forhold til eksisterende genetisk udredning.

Den fulde beskrivelse kan læses i nedenstående skema.

Klinisk afgrænsning af patientgruppen (nationalt)

Patientgruppe (godkendt på specialistnetværkets møde den 02.09.2021)	
Angiv navnet for specialistnetværket	Nationalt specialistnetværk for <i>arvelig hæmatologisk sygdom</i>
Indikation for arvelig hæmatologisk sygdom	
Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.	1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni MDS og AML med mistanke om følgende diagnoser hos børn og voksne: • Myeloid neoplasi med germline prædisposition uden en præ-eksisterende sygdom eller organdysfunktion. • Myeloid neoplasi med germline prædisposition præ-eksisterende trombocytopeni. • Myeloid neoplasi med germline prædisposition associeret med anden organdysfunktion. • Myeloid neoplasi med germline prædisposition associeret med arvelig knoglemarvssvigt og telomersygdomme. • Børn og voksne før 50 års alderen med uforklaret, vedvarende cytopeni, inklusiv monocytopeni, aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt. Følgende ICD-10 koder kan føre til videre udredning, hvis kriterier for WGS opfyldes (listen er ikke udtømmende): • Z806 Familieanamnese med leukæmi • Z807 Familieanamnese med kræft i lymfatisk eller bloddannende væv • Z832 Familieanamnese med sygdom i blod eller bloddannende organ eller immunsystem

- C920 AML
- C923 Myeloidt sarcom
- C925 AML M4
- C926 AML med 11q23 abnormalitet
- C928 AML med multilinje dysplasi
- C929 Myeloid leukæmia UNS
- C930 AML M5
- C933 JMML
- C937 Anden monocytær leukæmia
- C939 Monocytic leukæmi UNS
- C940 AML M6
- C942 AML M7
- C946 Uklassificerbar MDS/MPN
- C950 Akut leukæmia af ikke spec. Celletype
- D46 (D460-D469 otte definerede undertyper af MDS)
- D61 (D61-D619 fem definerede undertyper af aplastisk anæmi)

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi? Ja, se punktet "Skal der være særlige kliniske symptomer tilstede eller fraværende?" nedenfor.

Skal der være familiær disposition? Andre familiemedlemmer med myeloid sygdom er en stærk indikator på arvelig myeloid sygdom, men der SKAL ikke være familiær disposition.

Følgende kriterier anvendes vedr. familiær disposition:

- To individer (1. eller 2. grads slægtninge) med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi. En af de 2 skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Et individ med MDS/AML og to 1. eller 2. gradsslægtninge med en solid tumor, hvoraf en skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Tre eller flere individer med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni, eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, uanset alder.

Er der særlige alderskriterier? Ja, se ovenfor og nedenfor.

Uforklaret cytopeni hos patienter < 50 år.

Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?

Ja, hvis der ikke er familiær disposition anvendes følgende kriterier:

- Patient med MDS/AML og symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, diagnosticeret før 50-års alderen.
- Patienter med uforklaret, vedvarende cytopeni, inklusive monocytopeni, aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt.
- Patient diagnosticeret før 50 års alderen med MDS/AML med erhvervet monosomi 7/der (1;7).

Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.

Alle MDS og AML patienter og patienter med uforklaret vedvarende cytopeni og knoglemarvssvigt skal udredes i henhold til kliniske retningslinjer inklusiv knoglemarvsundersøgelse, cytogenetik og somatisk myeloidt genpanel, da dette kan give indikation om hvilken undertype af arvelig sygdom, der kan være aktuel.

Da et somatisk genpanel indeholder gener, der kan være involveret i såvel somatisk som arvelig myeloid sygdom, vil man derigennem kunne identificere enkelte patienter med germline-varianter, der ikke behøver at få foretaget WGS.

Ved monocytopeni er knoglemarvsundersøgelse kun sjældent indiceret.

Ved mistanke om arvelig trombocytopeni (uden malign myeloid sygdom) skal alle målte trombocytter være nedsatte. Der skal foreligge måling af trombocytvolumen.

Det er vigtigt at supplere anamnesen med oplysninger om familiær disposition til blodsygdomme herunder trombocytopeni samt blødnings tendens.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?

Nej. Ved uafklaret mild cytopeni kan man afvente 3-6 måneder før henvisning til WGS. Ved pancytopeni er der ingen krav om varighed.

Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?

- Ved AML eller MDS, er der ikke differentialdiagnoser, der skal udelukkes, hvis patienten i øvrigt opfylder kriterierne for WGS.
- Ved uforklaret cytopeni bør følgende udelukkes: Virusinfektion, vitaminmangelstilstande (f.eks. B12 og folat), bivirkning til medicin inklusiv alternativ naturmedicin,

	alkoholmisbrug, immunsygdomme (f.eks. PNH, Pure red cell aplasia, T-celle LGL, NK-celle LGL, autoimmun hæmolytisk anæmi, immun trombocytopeni, reumatoid artrit, systemisk lupus), pseudotrombocytopeni og splenomegali. Hos børn er de hyppigste differentialdiagnoser infektion, ITP og reumatologisk sygdom.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Hvis kriterierne for WGS er oplagte, er der ingen grund til faglig drøftelse før rekvirering. I tvivlstilfælde bør der altid konfereres med en klinisk genetiker eller en hæmatologi/pædiater med særlig ekspertise inden for området eller konfereres på MDT.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, patienten bør informeres grundigt af hæmatolog/pædiater eller klinisk genetiker om implikation af fund ved WGS for patienten selv og dennes nærmeste pårørende (f.eks. risiko for udvikling af anden associeret sygdom, muligheder for surveillance af raske familiedlemmer, betydningen af VUS og tilfældighedsfund).
Andet?	Hvis WGS alene udføres på baggrund af familieanamnesen, skal der så vidt muligt via klinisk genetisk afdeling indhentes og bekræftes diagnoser på relevante familiemedlemmer. Der bør etableres national MDT mhp. tolkning af varianter sammenholdt med patientens klinik og evt. funktionelle analyser.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering	
Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	Ca. 50.
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes	Ca. 50.

undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

Ja. I sjældne tilfælde ved "normal" WGS vil man dog have behov for at undersøge flere afficerede familiemedlemmer, da probanden kunne være et sporadisk tilfælde/fænokopi.

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

Som udgangspunkt skal der ikke laves trioanalyser. Der skal designes et virtuelt WGS panel, der primært udbydes til patientgruppen baseret på det eksisterende WES panel. I tilfælde af stærk mistanke om arvelig sygdom og normalt WGS panel, vil det være relevant at udvide med WGS af andre afficerede, f.eks. ved trioanalyse. Estimeret 5-10 % af de 50.

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

Andet prøvemateriale end blod ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

Der er behov for sekventering af DNA fra ikke-hæmatopoietisk væv, da blod fra MDS og AML patienter kan indeholde klonale afvigelser, der kan give inkonklusive resultater og/eller repræsentere somatiske varianter, der ikke uden yderligere undersøgelser kan skelnes fra germline-varianter. Det anbefales i dag at anvende DNA fra dyrkede fibroblaster fra hudbiopsi. Blod kan anvendes hos AML patienter i remission.

Analyse af somatiske varianter ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Nej, udføres andetsteds.

Analyse af mosaicisme ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Behov for anden dækning af genomet ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)
Det er dog et krav, at WGS også kan påvise CNV og strukturelle varianter.

Gentagne analyser under et patientforløb ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

	Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år: 1.
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Ca. 65.

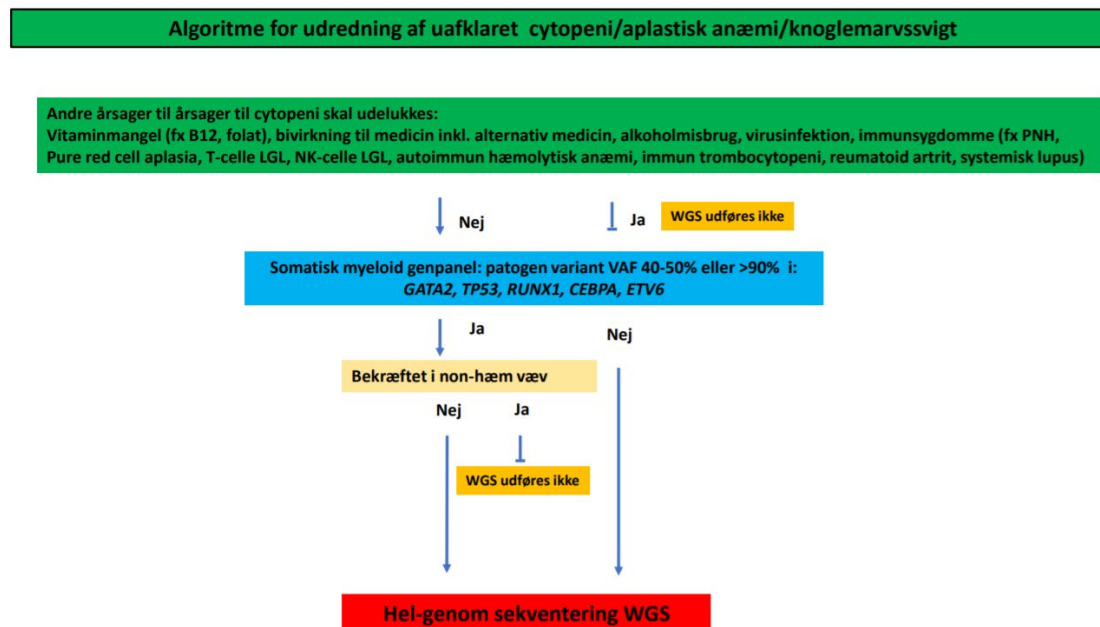
Diagnostisk udbytte og merværdi (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)	
Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	Det er uafklaret, men estimeres at ca. 30% af børn med uafklaret cytopeni i dag får en diagnose. Hos voksne med arvelig MDS og AML skønnes tallet at være lavere, ca. 10%.
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	Børn ca. 60%, voksne ca. 30%.
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Alle patienter med en diagnose på baggrund af WGS vil modtage en mere målrettet behandling. Se nedenfor.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning	Korrekt diagnose. Påvisning af en sygdomsdisponerende variant har betydning for korrekt diagnostik i henhold til WHO klassifikation af myeloide sygdomme, som inkluderer myeloide neoplasier med germline prædisposition som specifikke diagnoser[1]. Hurtigere diagnose. Man vil kunne påvise patogene varianter hos en større del af patienterne med kortere svartid, da WGS med stor sandsynlighed vil kunne erstatte nuværende analyser (genpaneler, exomsekventering og separate CNV analyser). Valg af behandling. Den genetiske diagnose er helt afgørende for valg af behandling, da stort set alle patienter med påvist arvelig myeloid sygdom på et tidspunkt i forløbet skal behandles med allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT)[2, 3]. Betydning for knoglemarvstransplantation (donorvalg og konditionering). Korrekt diagnose er afgørende for donorselektion ved

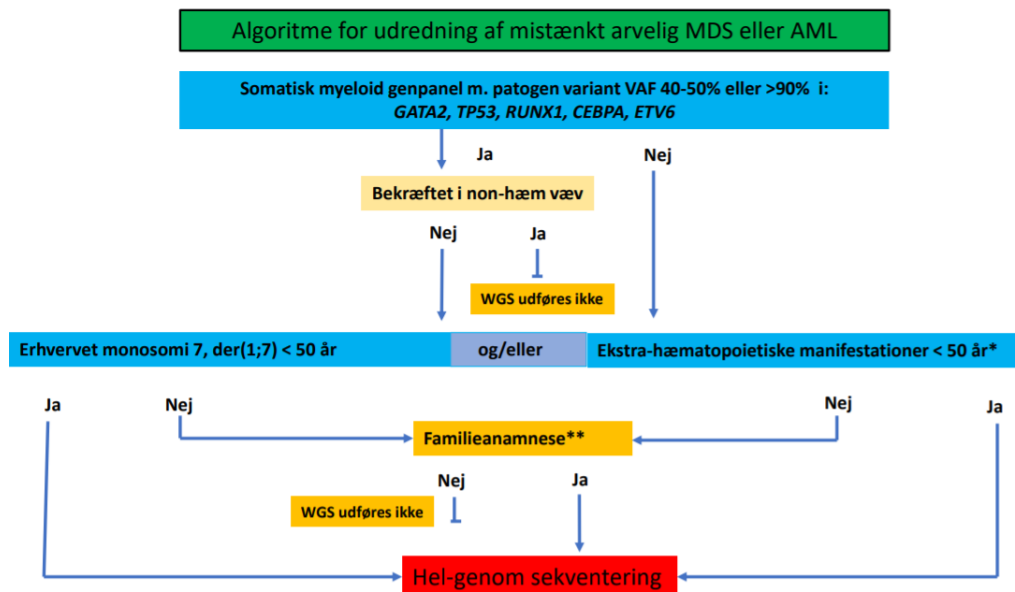
- **ændre valg af behandling** HSCT pga. risiko for donor-deriveret leukæmi ved transplantation med asymptomatisk bærer af patogen variant[4-6] og for valg af konditionerende behandling som led i HSCT[2]. Det vil således kunne være fatalt for patienten at gennemgå en så omfattende og dyr behandling, hvis den korrekte genetiske diagnose ikke er stillet.

Kontrolundersøgelser. En del patienter med arvelig myeloid sygdom har risiko for andre ledsagende sygdomme som anden cancer, lever- og lungesygdom. En korrekt genetisk diagnose vil give mulighed for andre relevante kontrolprogrammer mhp. tidlig opsporing[7].

Betydning for familien. En øget succesrate ved påvisning af patogene varianter ved WGS vil føre til mere præcis identifikation af familiemedlemmer med øget risiko for arvelig myeloid sygdom, og derved give mulighed for specifikt kontrolprogram/surveillance og evt. præimplantations genetisk diagnostik (PGT) og prænatal diagnostik.

Flowcharts:





*Eksempler på andre manifestationer, der kan give mistanke om medfødt prædisposition: forandringer af hud, hår og negle, uforklaret lever og lungesygdom, immundefekt, lav højde, lymfødeme, atypiske infektioner, øget antal vorter, multiple cancer diagnoser, skelet forandringer, medfødte misdannelser, excessiv toxicitet af kemoterapi, terapi-relateret leukæmi

**Familieanamnese

- To individer (1. eller 2. grads slægtninge) med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi. En af de 2 skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Et individ med MDS/AML og to 1. eller 2. grads slægtningemed solid tumor. En skal være diagnosticeret før 50 års alderen.
- Tre eller flere individer med MDS/AML, vedvarende trombocytopeni, eller symptomer på en arvelig tilstand, der disponerer til myeloid neoplasi, uanset alder.

Indikation for arvelig hæmatologisk sygdom

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

2. Voksne patienter med arvelige trombocytdedefekter

2a: Mistanke om arvelig trombocytopeni D69.4

2b: og/eller trombocytopathia D.69.9

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?

1. Vedvarende/livslang trombocytopeni hvor erhvervede årsager er mindre sandsynligt.
2. Blødningstendens UNS med signifikant ISTH bleeding assessment tool (BAT) score ≥ 4 for mænd og ≥ 6 for kvinder, hvor koagulationsfaktor mangel og erhvervede årsager er udelukket.

Skal der være familiær disposition?	Nej, ikke nødvendigvis da der kan være tale om recessiv arvegang/multigenetisk ætiologi eller manglende kendskab til biologiske familiemedlemmer.
Er der særlige alderskriterier?	Alder $\geq$ 18 år.
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Blødningsmanifestationer skal være til stede ved WGS udredning for arvelig trombocytopathia, jvnf. krav til BAT score, mens det ikke er et krav ved WGS udredning for arvelig trombocytopei, idet visse arvelige trombocytopenier ikke er associeret til blødningstendens. Patienterne bør undersøges for syndromale karakteristika.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	1. Ved WGS udredning for arvelig trombocytopeni skal der ikke tidligere foreligge et normalt trombocytaltal. 2. Ved WGS udredning for arvelig trombocytopathia skal koagulationsfaktor mangel være udelukket ved normal INR, APTT, fibrinogen, FVIII, FIX, F.EKS.I, F.EKS.III, VWFAg, VWFRist.
Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Ja, trombocytopeni og/eller blødningstendens skal have været livslang (eks. kraftige menstruationer med debut ved menarche).
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	1. Ved mistanke om arvelig trombocytopeni: Pseudotrombocytopeni, virusinfektion (hepatitis C & B, CMV, EBV), splenomegali, B12 eller folinsyremangel, medikamentel trombocytopeni, immuntrombocytopeni, myelodysplasi (knoglemarvsundersøgelse udføres ved alder > 50 år). 2. Ved mistanke om trombocytopathia: Erhvervet blødningstendens pga uræmi, leversygdom, medicin (typisk pga. AK behandling, trombocythæmmer, steroid, fiskeolie eller NSAID), M-komponent eller erhvervet von Willebrand syndrom samt kirurgisk blødning.
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej

Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Pt. bør altid vurderes af en hæmatolog som er trombocyteekspert eller en koagulationseksper inden rekvirering af WGS. Dette kan ske enten ved henvisning til Afdeling for Blodsygdomme på Rigshospitalet, hæmatologisk afdeling på Aarhus Universitetshospital (AUH) eller klinik for Koagulation på AUH.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Ja, det er vigtigt at informere patienten om, at der på nuværende tidspunkt undersøges for 36 gener associeret til arvelig trombocytopeni, hvoraf de 3 er associeret med en øget risiko for udvikling af malign hæmatologisk sygdom. Endvidere at det ikke er sikkert at der opnås en diagnose ved WGS og at der ved påvisning af en genetisk variant af ukendt betydning kan blive behov for supplerende funktionelle trombocyt-undersøgelser.
Andet?	Information om risikoen for tilfældighedsfund og stillingtagen til hvad patienten ønsker at få af informationer ved tilfældighedsfund.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering	
Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	100. Vi har undersøgt ca. 50 patienter om året siden 2014 på Rigshospitalet. Vi forventer samme antal de kommende år grundet fusionen med hæmatologisk afd. Herlev og flere henvisninger af patienter fra Region Sjælland. Desuden forventes 50 patienter årligt på Aarhus Universitetshospital.
Findes der en gruppe af tidligere henviste patienter, der opfylder ovenstående kriterier, som ønskes undersøgt med helgenomsekventering? Angiv antal patienter.	Alle patienter henvist til Rigshospitalet siden 2014 er undersøgt med WES/WGS, hvis de opfylder kriterierne. Imidlertid vil der være patienter uden for Region Hovedstaden, som ikke er undersøgt selvom de opfylder kriterierne. Det kan dreje sig om 3-400 patienter.

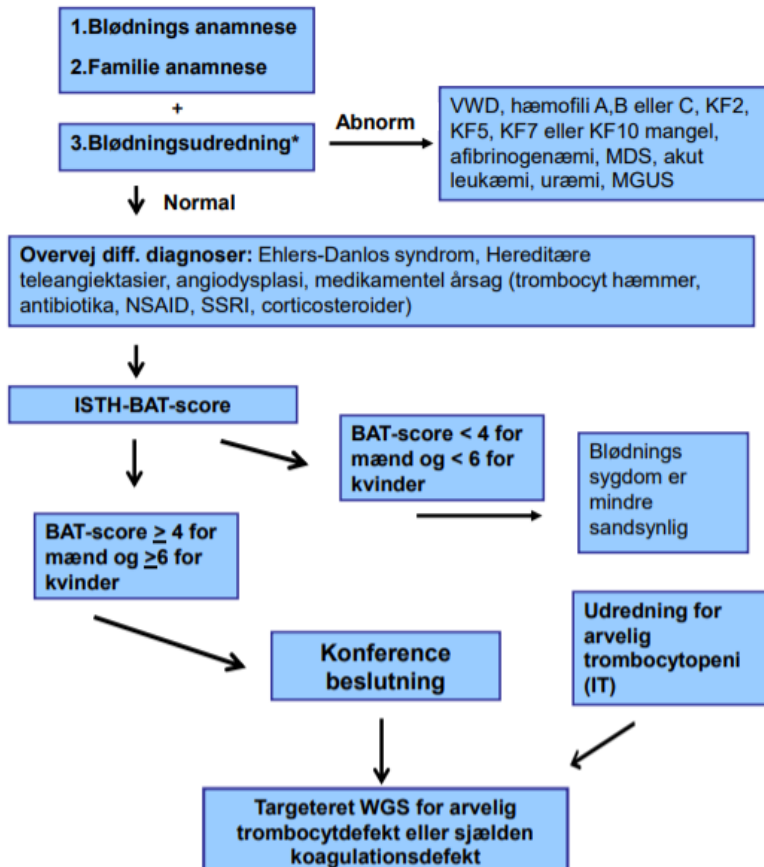
Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen	
Foretages analysen kun på proband/indexpatient?	Nej. Hvis der findes en genetisk forklaring på trombocytopenien eller blødningstendens tilbydes familieudredning med WGS. Hos

	børn < 18 år anvendes dog enkelt gen-analyse ved PCR. Blødningsfænotypen kan variere blandt familiemedlemmer pga. multigen ætiologi og derfor foretrækkes WGS hos voksne.
Skal der udføres samtidig analyse af andre individer f.eks. trioanalyse? (beskriv behovet)	Der kan være behov for trioanalyser ved compound heterozygoti og recessivt nedarvede trombocytdfejekter. Jeg vurderer, at det er et lavt antal svarende til 10 årligt.
Er der specifikt behov for andre prøvematerialer eller flere hel-genomsekventeringer 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) Andre behov ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov) 1. Flow cytometri undersøgelse af trombocytfunktionen 2. Transmissions elektron mikroskopi 3. Trombocyt aggregations undersøgelse 4. Immunfluorescens undersøgelse af trombocytter 5. Trombelastographi 6. Funktionel fibrinogen analyse 7. PAI-1 måling 8. Kollagen analyser (Alle blodprøver) Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for hel-genomsekventering per patient per år: 1.
Angiv forventet samlet antal hel-genomsekventering per år for indikationen.	150-200.

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

Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	1. Antageligt er der en lille andel af patienter med arvelig trombocytopeni, som får en diagnose uden WGS. F.eks. ved diagnosen MYH9 associeret trombocytopeni der kan stilles på udstryg eller sjælden recessivt nedarvet Bernard-Soulier syndrom, hvor diagnosen kan stilles ved flow cytometri. Dette svarer til mellem 5-10% af patienterne. 2. 1-2% af patienterne med mistænkt trombocytopathia hvor koagulationsfaktormangel er udelukket får en diagnose (meget sjælden trombocytsygdom Glanzmann Thrombasthenia kan stilles ved flow cytometri eller trombocyttaggregations us).
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	1. 50% af patienter med arvelig trombocytopeni forventes at få en diagnose ved WGS (ref: PMID 30908598). 2. Mellem 10-20% af patienter med mistænkt trombocytopathia, hvor koagulationsfaktormangel er udelukket forventes at få en diagnose ved WGS (Ref.: PMID: 31064749, PMID: 28748566).
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	Alle patienter med en diagnose på baggrund af WGS vil modtage en mere målrettet behandling.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose • forbedre prognose • ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb • tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning • ændre valg af behandling	1. Undgå langvarige ofte årelange udredninger med komplekse trombocytundersøgelser og knoglemarvsundersøgelse. 2. Forbedre den hæmostatiske behandling ved blødning, kirurgi og fødsler. 3. Forbedre livskvalitet. 4. Ved diagnostisk af arvelig trombocytopeni associeret til øget risiko for malign hæmatologisk sygdom tilbydes patienten tæt monitorering og tidlig iværksættelse af behandling hvilket formentlig forbedrer deres prognose. 5. Undgå skadelig behandling mod immun trombocytopeni. 6. Tillade familieudredning og genetisk rådgivning.

Algoritme for udredning af blødningstendens



*Blødnings udredning: VWF, VWFRIST, MULTIMER, CRP, TYPE, FIB, HB, APTT, KF2710, INR, KF8, KF9, KF11, KF13, LEU, DIFFMAS, THROM, CREA, MKOMP

EL 2021

Indikation for arvelig hæmatologisk sygdom

Angiv sygdomsdiagnose/observationsdiagnose (gerne ICD-10), eller tilstand.

3. Uafklaret hæmolytisk anæmi

Specifikke diagnoser som patienterne kan gå under ses i nedenstående:

- DD550 Anæmi forårsaget af glukose-6-fosfat-dehydrogenasemangel
- DD551 Anæmi forårsaget af anden forstyrrelse i glutationsætningen
- DD552 Anæmi forårsaget af forstyrrelser i de glykolytiske enzymer
- DD553 Anæmi forårsaget af forstyrrelser i nukleotidomsætningen
- DD558 Anden anæmi forårsaget af enzymatisk forstyrrelse
- DD559 Anæmi forårsaget af enzymatisk forstyrrelse UNS
- DD580 Arvelig hæmolytisk anæmi forårsaget af sfærocytose
- DD581 Arvelig hæmolytisk anæmi forårsaget af elliptocytose
- DD581A Medfødt elliptocytose
- DD582 Anden hæmoglobinopati
- DD582A Abnormt hæmoglobin UNS
- DD588 Anden arvelig hæmolytisk anæmi
- DD588A Stomatocytose
- DD589 Arvelig hæmolytisk anæmi UNS
- DD610 Konstitutionel aplastisk anæmi
- DD610A Blackfan-Diamond syndrom
- DD610C Pancytopeni med misdannelser
- DD610D Familiær hypoplastisk anæmi
- DD610E Aplasi af røde blodlegemer hos barn (medfødt)(primær)
- DD640 Arvelig sideroblastær anæmi
- DD643 Anden sideroblastær anæmi
- DD643A Sideroblastær anæmi UNS
- DD644 Medfødt dyserythropoietisk anæmi
- Thalassæmi (DD561), hvor standardudredning ikke er sufficient til at stille diagnose.

Kriterier for rekvirering af helgenomsekventering for denne indikation

Uafklaret patogenese/ætiologi?	Ja
Skal der være familiær disposition?	Nej
Er der særlige alderskriterier?	Nej
Skal der være særlige kliniske symptomer til stede eller fraværende?	Anæmi – mistanke om hereditær form.
Beskriv eventuelle særlige parakliniske fund, der skal være opfyldt før helgenomsekventering tilbydes? F.eks. anden genetisk diagnostik, biokemi, immunologi, patologi, billeddiagnostik.	Se flowchart sidst i dokumentet. Ved hæmolyse bør følgende være klarlagt: • Immunhæmolyse: Direkte antiglobulin test (DAT) • Membranopati: EMA-test og/eller ektacytometri Ved mistanke om membranopati med inkonklusive test eller hvor genetisk diagnostik er nødvendig for at tilbyde specifik behandling, er helgenomsekventering indiceret. • Hæmoglobinopati Ved mistanke om hæmoglobinopati, der ikke kan bekræftes genetisk, er patienter kandidater til helgenomsekventering. • G6PD enzymtest Bør foreligge hos patienter med etnisk oprindelse uden for Nordeuropa. Mistanke om anden enzymopati kan godt primært udredes med helgenomsekventering (f.eks. pyruvatkinase mangel). • Paroksysmal nokturn hæmaturi Bør foreligge ved hovedsagelig intravaskulær hæmolyse (høj LDH) og primært relevant hos voksne. Såfremt der er tale om knoglemarvssvigt, indgår knoglemarvsundersøgelse i udredning. I fravær af åbenlys diagnose er whole genome sequencing relevant.

Er der krav om varighed af tilstand før henvisning til WGS?	Nej
Er der differentialdiagnoser, der skal udelukkes?	Ved hæmolyse bør følgende være afklaret: • Immunhæmolyse (direkte antiglobulin test) • Membranopati (EMA-test eller ektacytometri) • Hæmoglobinopati (hæmoglobintypning) • G6PD mangel screening (enzymtest) • Paroksysmal nokturn hæmaturi (flowcytometri)
Er der særlige krav til forudgående behandling?	Nej
Er der særlige krav til faglig drøftelse inden rekvirering? (f.eks. MDT)	Nej, men patienterne skal efterfølgende drøftes på anæmi-MDT. Der planlægges at blive etableret en national anæmi MDT, hvor fagpersoner fra hele landet er inviteret (virtuelle møder). Lokal kontaktperson skal gennemgå patienthistorik før rekvirering af helgenomsekventering.
Er der særlige krav til forudgående dialog med patient og eventuelt pårørende?	Der skal foreligge samtykke til omfattende genetisk analyse. Patient/værge forelægges muligheden for deltagelse i nationalt anæmi-register.
Andet?	VEK-protokol til nationalt "arvelig anæmi" register er udarbejdet og forventes indsendt til VEK i Q2 2021. Repræsentanter fra relevante specialer i hele landet er inviteret. Formålet er at sikre højt specialiseret diagnostik og samtidig evaluere effekten af implementering af WGS.

Antal patienter der opfylder kriterierne for tilbud om helgenomsekventering

Angiv forventet antal nyhenviste patienter per år nationalt, der opfylder kriterierne for helgenomsekventering.	70
--	----

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

60

Samlet antal helgenomsekventeringer for indikationen

Foretages analysen kun på proband/indexpatient?

I udgangspunktet.

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

Det afhænger af situationen og fund.

I rolige udredningssituationer: Ved fund af klar patogen mutation kan mutationer hos pårørende ofte bekræftes ved Sangersekventering.

Ellers kan der være behov for trioanalyse for at afklare patogenitet af genvarianter.

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

Andet prøvemateriale end blod ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

I tilfælde af, at der foretages knoglemarvsundersøgelse, kan det i meget sjældne tilfælde være relevant at undersøge knoglemarvsaspirat.

Analyse af hudbiopsier kan være relevant for at undersøge ved mistanke om erhvervede somatiske varianter.

Analyse af somatiske varianter ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

Enkelte gange kan hæmolytiske mutationer være erhvervede (f.eks. erhvervet sfærocytose). Skønsmæssigt er det <1% af patienterne.

Analyse af mosaicisme ☐ Nej ☒ Ja (beskriv behov)

I meget sjældne tilfælde forekommer mosaicisme. Skønsmæssigt er det <1% af patienterne, hvor det er relevant at undersøge.

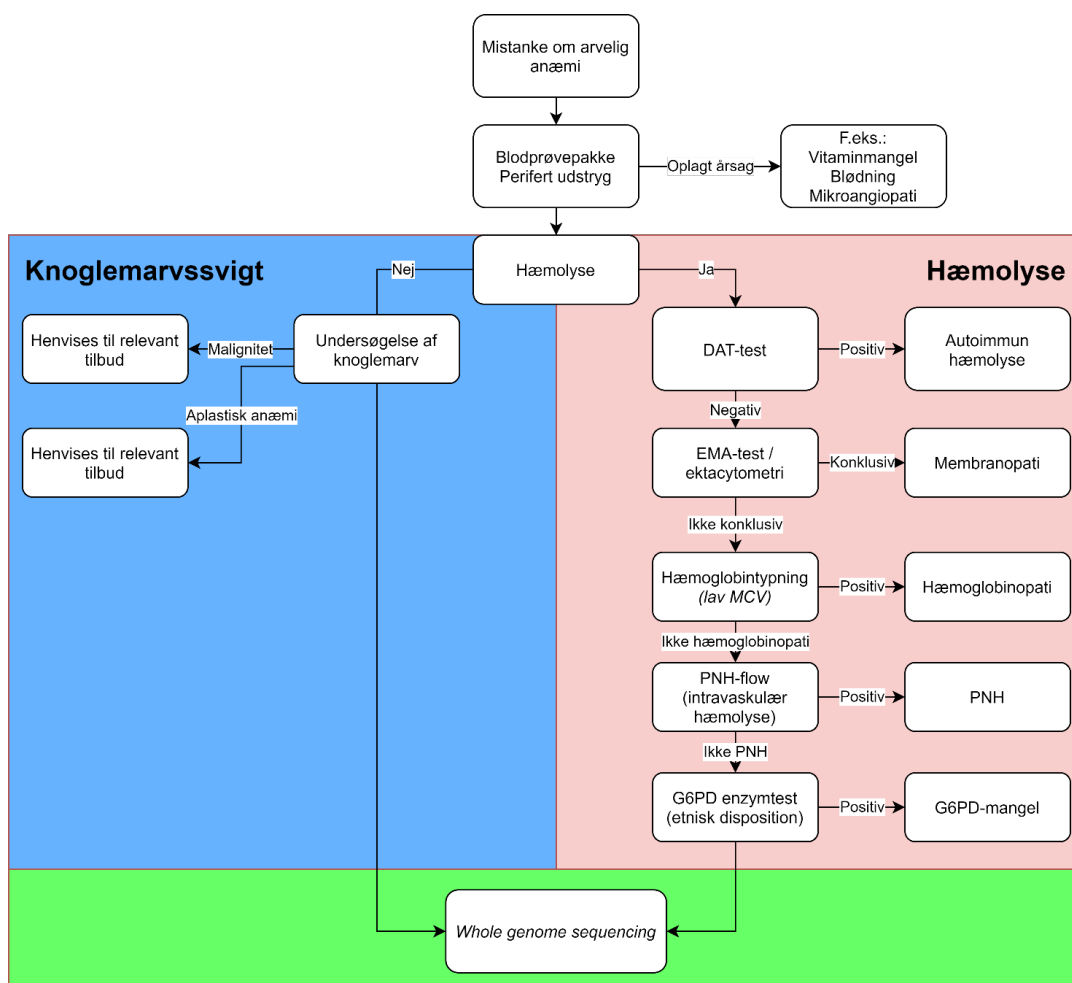
Behov for anden dækning af genomet ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov)

	Gentagne analyser under et patientforløb ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Andre behov ☒ Nej ☐ Ja (beskriv behov) Estimer på baggrund af ovenstående det forventede behov for helgenomsekventering per patient per år. Patienterne forventes – med meget få undtagelser - kun at skulle undersøges ved helgenomsekventering en gang.
Angiv forventet samlet antal helgenomsekventering per år for indikationen.	Det er ikke muligt at skille de nævnte ICD10 diagnoser ad i antal. Ved WGS af patienterne har de alle uafklaret anæmi. Der forventes behov for WGS på 70 patienter per år.

Diagnostisk udbytte og merværdi (Anfør grundlag for vurderingerne, publikationer, nationale eller internationale opgørelser)	
Hvor mange procent af patienterne får en diagnose på baggrund af nuværende diagnostik?	75
Hvor mange procent af patienterne forventes at få en diagnose på baggrund af helgenomsekventering?	15
Hvor mange procent af patienterne forventes at modtage en mere specifik behandling på baggrund af helgenomsekventering?	50% af de 15%, mange flere i fremtiden pga. forventet ny behandling.
Hvad er den forventede merværdi ved helgenomsekventering i forhold til nuværende diagnostik? F.eks. ved at: • give hurtigere diagnose	Hurtigere diagnose: Tidligere har patienterne være udsat for gentagne genetiske analyser af enkeltgener (Sangersekventering) eller udvalgte genpaneler (next-generation sequencing). Det er tidskrævende, hvis man ikke rammer rigtigt med sine udvalgte gener. Ofte ender det i sekventielle genetiske analyser, hvilket forsinket udredning.

- **forbedre prognose** **Kvalificere valg af behandling og bedre prognose:**
 - **ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb** Talrige kliniske forsøg er i færd med at etablere målrettet behandling til sjældne anæmier. Forudsætningen er præcis diagnostik, hvilket netop er det som WGS tilbyder.
 - **tillade/forbedre familieudredning og genetisk rådgivning** **Ændre udrednings- og/eller behandlingsforløb:**
 - **ændre valg af behandling** Nogle patienter kan strømlines med hurtig adgang til genetiske analyser. I mange tilfælde vil dette kunne erstatte en knoglemarvsundersøgelse, hvilket både er et invasivt og dyrt indgreb.
- Tillade familieudredning og genetisk rådgivning:**
- Præcis genetisk diagnostik er forudsætningen for rådgivning af patienten, forældre samt tilbyde præimplantationsrådgivning og prænatal diagnostik.

Figur 1: Flowchart for anæmiudredning før whole genome sequencing



2: Laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen *arvelig hæmatologisk sygdom* 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 laboriemæssige håndtering samt hvilke specifikke analyser, der er nødvendige for at kunne diagnosticere og skabe direkte klinisk gavn og merværdi for den enkelte patient. Disse informationer er blevet vurderet af Nationalt Genom Center i forbindelse med beslutningsoplægget til styregruppen og udgør derfor ikke den endelige oversigt over tilgængelige analyser på Nationalt Genom Centers infrastruktur. Såfremt styregruppen godkender implementeringen af patientgruppen vil de tekniske arbejdsgrupper blive involveret.

Arvelig hæmatologisk sygdom (godkendt på specialistnetværkets møde den 02.09.2021)		
Indikation:		
1. Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme og børn og unge (0-17år) med uafklaret cytopeni		
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	
Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	
Andre strukturelle varianter	Ja	Ikke nødvendigt for at gå i gang.
Somatiske varianter	Nej	
Mosaikker	Nej	
Repeat expansions	Nej	

Øget dækning af genomet	Nej	
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)		Angiv behov hvis helgenomsekventering (NGC's svartid) skal udføres hurtigere end 17-30 dage. Hurtig svartid kan være et behov hos f.eks. patienter der skal transplanteres og resultater kan være vigtige for behandlingsvalg. Størstedelen af patienter hvor der findes patogen variant skal transplanteres. Stort ønske om fast track. Ikke nødvendigt for igangsættelse.
Prøvemateriale		
Blod	Ja	
Fibroblastkultur	Ja	

Arvelig hæmatologisk sygdom (godkendt på specialistnetværkets møde den 02.09.2021)		
Indikation: 2. Voksne patienter med arvelige trymbocytdefekter		
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	
Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	Et stort ønske.

Andre strukturelle varianter	Ja	Især ved syndromer. Ikke nødvendigt for igangsættelse.
Somatiske varianter	Nej	
Mosaikker	Nej	
Repeat expansions	Nej	
Øget dækning af genomet	Nej	
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)		Angiv behov hvis helgenomsekventering (NGC's svartid) skal udføres hurtigere end 17-30 dage. Ønske om fast track for gravide.
Prøvemateriale		
Blod	Ja	

Arvelig hæmatologisk sygdom (godkendt på specialistnetværkets møde den 02.09.2021)		
Indikation: 3. Uafklaret hæmolytisk anæmi		
Bioinformatiske analyser	Nødvendig for diagnose af patientgruppen	Bemærkninger
Trio analyse	Ja	

Germline	Ja	
CNV analyse	Ja	Et stort ønske.
Andre strukturelle varianter	Ja	Et stort ønske. Ikke nødvendigt for at gå i gang med patientgruppen.
Somatiske varianter	Ja	Ikke nødvendigt for at gå i gang med patientgruppen (99% germline).
Mosaikker	(Ja)	Ikke nødvendigt for at gå i gang med patientgruppen. Meget sjældent.
Repeat expansions	(Ja)	Sjældent, ikke nødvendigt for at gå i gang med patientgruppen.
Øget dækning af genomet	Nej	
NGC's svartid (ekskl. Fortolkning)	Nej	Angiv behov hvis helgenomsekventering (NGC's svartid) skal udføres hurtigere end 17-30 dage.
Prøvemateriale		
Blod	Ja	
Hudbiopsi	(Ja)	Et stort ønske, men ikke nødvendigt for at gå i gang med patientgruppen.

3: 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 nuværende nationale set-up for udredning og behandling. 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.

Indikation: Maligne arvelige hæmatologiske sygdomme (godkendt den 02.09.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	- Exom - Genpanel - Andet: Somatisk panel laves lokalt, prøver sendes til Rigshospitalet (gælder for alle regioner)	Hæmatologisk afdeling og pædiatrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital	Prøver sendes til klinisk genetiske afdelinger på Rigshospitalet	Prøver sendes til klinisk genetiske afdelinger på Rigshospitalet	Rekvirerende afdelinger
Midtjylland	- Genpanel - Andet: blod sendes til Rigshospitalet	- Blodsygdomme, AUH - Hæmatologisk afdeling, Medicinsk afdeling, Hospitalsenheden Vest (HEV) - Børn og Unge, AUH	Udføres på Rigshospitalet	Udføres på Rigshospitalet	Udføres på Rigshospitalet
Syddanmark	- Exom - Mikroarray - Genpanel - Andet: har været sendt til laboratorier i udlandet. Aktuelt udføres MLPA for hyppige CNVer i udvalgte gener. Mikroarray og MLPA kan kun erstattes, hvis WGS også kan detektere CNV.	- Hæmatologisk Afd., OUH - Børneafd., OUH - Klinisk genetisk afdeling, OUH og SLB	Klinisk Genetisk Afdeling, OUH og SLB (Sygehus Lillebælt) – sender til 2 afdelinger på Rigshospitalet samt internationale laboratorier Klinisk immunologisk afd., OUH Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet siden 2017 Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og mistanke om immundefekt)	Klinisk Genetisk Afdeling Rigshospitalet, OUH og SLB Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og samtidig mistanke om immundefekt)	Rekvirerende afdelinger
Sjælland	- Exom - Mikroarray - Andet: prøver sendes til Region H	- Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde - Pædiatrisk afdeling, SUH Roskilde	Ingen i regionen, henvises til Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet og	Svar fortolkes af udførende afdeling, samlet kliniske bilde fortolkes	Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde Pædiatrisk afdeling, SUH Roskilde (for

		(for børn og unge med uafklaret cytopeni idet udredning af arvelige maligne hæmatologiske sygdomme samt immundefekt hos børn i Region Sjælland henvises til Rigshospitalet)	Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og mistanke om immundefekt)	af henvisende afdeling: Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde Pædiatrisk afdeling, SUH Roskilde (for børn og unge med uafklaret cytopeni)	børn og unge med uafklaret cytopeni)
Hovedstaden	- Exom - Mikroarray - Andet: Aktuelt udføres MLPA for hyppige CNVer i udvalgte gener. Mikroarray og MLPA kan kun erstattes, hvis WGS også kan detektere CNV.	Afdeling for Blodsygdomme og Børne-ungeafdelingen, Rigshospitalet. Hæmatologiske afdelinger uden for regionen rekvirerer også analyser (Aalborg, Odense, Aarhus, Roskilde).	- Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet siden 2017 - Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og mistanke om immundefekt)	Samme som forrige	De rekvirerende afdelinger.

Indikation: Børn og unge (0-17 år) med uafklaret cytopeni (godkendt den 02.09.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	- Exom - Genpanel	- Pædiatrisk afd. Efter aftale med pædiatrisk afdeling i Aarhus? - Klinisk Genetisk afdeling?	Prøver sendes til klinisk genetiske afdelinger på Rigshospitalet	Prøver sendes til klinisk genetiske afdelinger på Rigshospitalet	Rekvirerende afdelinger
Midtjylland	- Genpanel - Andet: blod sendes til Rigshospitalet	- Blodsygdomme, AUH - Hæmatologisk afsnit, Medicinsk afdeling, Hospitalsenheden Vest (HEV) - Børn og Unge, AUH	Udføres på Rigshospitalet	Udføres på Rigshospitalet	Udføres på Rigshospitalet
Syddanmark	- Exom - Mikroarray - Genpanel - Andet: har været sendt til laboratorier i udlandet. Aktuelt udføres MLPA for hyppige CNVer i udvalgte	- Hæmatologisk Afd., OUH - Børneafd., OUH - Klinisk genetisk afdeling, OUH og SLB	Klinisk Genetisk Afdeling, OUH og SLB (Sygehus Lillebælt) – sender til 2 afdelinger på Rigshospitalet samt internationale laboratorier Klinisk immunologisk afd, OUH	Klinisk Genetisk Afdeling Rigshospitalet, OUH og SLB Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og	Rekvirerende afdelinger

	gener. Mikroarray og MLPA kan kun erstattes, hvis WGS også kan detektere CNV.		Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet siden 2017 Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og mistanke om immundefekt)	samtidig mistanke om immundefekt)	
Sjælland	- Exom - Mikroarray - Andet: prøver sendes til Region H	- Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde - Pædiatrisk afdeling, SUH Roskilde (for børn og unge med uafklaret cytopeni idet udredning af arvelige maligne hæmatologiske sygdomme samt immundefekt hos børn i Region Sjælland henvises til Rigshospitalet)	Ingen i regionen, henvises til Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet og Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og mistanke om immundefekt)	Svar fortolkes af udførende afdeling, samlet kliniske billede fortolkes af henvissende afdeling: Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde Pædiatrisk afdeling, SUH Roskilde (for børn og unge med uafklaret cytopeni)	Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde Pædiatrisk afdeling, SUH Roskilde (for børn og unge med uafklaret cytopeni)
Hovedstaden	- Exom - Mikroarray - Andet: Aktuelt udføres MLPA for hyppige CNVer i udvalgte gener. Mikroarray og MLPA kan kun erstattes, hvis WGS også kan detektere CNV	Afdeling for Blodsygdomme og Børneungeafdelingen, Rigshospitalet. Hæmatologiske afdelinger uden for regionen rekvirerer også analyser (Aalborg, Odense, Aarhus, Roskilde).	- Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet siden 2017 - Genomisk Medicin, Rigshospitalet (kun børn med cytopeni og mistanke om immundefekt)	Samme som forrige	De rekvirerende afdelinger.

Indikation: Arvelige trombocytdedefekter hos voksne (godkendt den 02.09.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	- Genpanel - Andet: WES/WGS	- Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital - Klinisk biokemisk afdeling, Aalborg Universitetshospital - Pædiatrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital - Prøver sendes til Rigshospitalet Genomisk afdeling	Genomisk afdeling, Rigshospitalet udfører	Genomisk afdeling, Rigshospitalet udfører	Rekvirerende afdelinger

Midtjylland	Ingen	-	-	-	-
Syddanmark	Genpanel	- Hæmatologisk Afd., OUH - Børneafd., OUH - Klinisk genetiske afdeling, OUH og SLB	Klinisk Immunologisk afd., OUH	- Klinisk Immunologisk Afd., OUH - Klinisk Genetisk Afd., OUH	Rekvirerende afdelinger
Sjælland	Andet: samme udredning som Region H: WGS	Patienter henvises til Klinik for Blodsygdomme, Rigshospitalet som rekvirerer analyser	Analyser udføres på Rigshospitalet	Analyser udføres på Rigshospitalet	Patienter henvises til udredning på Klinik for Blodsygdomme, Rigshospitalet som også afgiver svar på analyser
Hovedstaden	Ingen	- Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet - Pædiatrisk afdeling, Rigshospitalet	-	Genomisk medicin og hæmatologisk afd. Rigshospitalet	Rekvirerende afdelinger

Indikation: Uafklaret hæmolytisk anæmi (godkendt den 02.09.2021)

Region	Genetisk diagnostik	Rekvirerende afdeling	Udførende afdeling	Fortolkende afdeling	Afdelinger, der giver klinisk svar
Nordjylland	Genpanel	Hæmatologisk afdeling og pædiatrisk afdeling, Aalborg Universitetshospital	Sendes til: - Videns center for Hæmoglobinsygdomme - Klinik for Blodsygdomme, Rigshospitalet - Genomisk Medicin, Rigshospitalet - Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet	Ingen. Modtager kommenteret svar	Rekvirerende afdelinger
Midtjylland	Genpanel	- Blodsygdomme, AUH - Hæmatologisk afsnit, Medicinsk afdeling, Hospitalsenheden Vest (HEV) - Børn og Unge, AUH	Udføres på Rigshospitalet	Udføres på Rigshospitalet	Udføres på Rigshospitalet
Syddanmark	- Genpanel - Andet: prøver sendes til Region H	- Hæmatologisk Afd., OUH - Børneafd., OUH - Klinisk genetiske afdeling, OUH og SLB	Sendes til Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme og Afdeling for blodsygdomme, Rigshospitalet	Samme som forrige	Rekvirent afgiver svar
Sjælland	Genpanel	Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde Børneafdelingen, SUH Roskilde i beskeden grad, da udredning af alvorlig transfusionskrævende	Prøver sendes til: - Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet - Genomisk Medicin, Rigshospitalet	Svar fortolkes af udførende afdeling	Hæmatologisk afdeling, SUH Roskilde Børneafdelingen, SUH Roskilde i beskeden grad, da

		medfødt anæmi foregår på Rigshospitalet	Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet		udredning af alvorlig transfusionskrævende medfødt anæmi foregår på Rigshospitalet
Hovedstaden	Genpanel	- Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet - BørneUngeKliniken, Rigshospitalet	- Videnscenter for Hæmoglobinsygdomme, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet - Genomisk Medicin, Rigshospitalet - Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet	Samme som forrige	Rekvirent afgiver svar

4: 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.

Arbejdsgruppen drøftede de laboratorie- og analysemæssige behov på et møde den 13. oktober 2021.

Overordnet vurderede arbejdsgruppen, at de angivne laboratorie- og analysemæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet. Arbejdsgruppen tilkendegav, at den er enig i specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analysemæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur påbegyndes.

Som en generel bemærkning fremførte arbejdsgruppen, at såfremt der inden for en indikation stilles mange diagnoser på baggrund af mosaikanalyse, bør helgenomsekventering som udgangspunkt ikke være første valg.

Som et generelt forbehold fremførte arbejdsgruppen, at patienter, der allerede er ekstensivt undersøgt genetisk for sygdomsdisponerende varianter, ikke er dem, der oplagt vil få størst diagnostiske udbytte og dermed heller ikke størst gavn af helgenomsekventering.

Se [her](#) for medlemsliste.

5: Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventerings kommentarer til specialistnetværkets 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 [link](#) for medlemsliste.

Kommentering af anbefalinger fra specialistnetværk for *arvelig hæmatologisk sygdom* (godkendt af arbejdsgruppen den 27. oktober 2021)

På baggrund af anbefalingerne tilslutter arbejdsgruppen sig, at patientgruppen tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur.

Ja	Nej
X	

Kommentar:

Uddybende spørgsmål

Arbejdsgruppen vurderer:

- at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af diagnostisk udbytte og merværdi ift. nuværende diagnostik.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

- at helgenomsekventering tilfører klinisk værdi for den enkelte patient (eller patientgruppe), fx ved at afklare diagnose, betydning for prognose, forløb, valg af behandling mv.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

- at helgenomsekventering 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.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

- at tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen vil medføre adgang til hurtigere og bedre behandling nationalt.

I høj grad	I nogen grad	I mindre grad	Slet ikke	Kan ikke vurderes
X				

Kommentar:

Evt. supplerende kommentarer

6: 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 fx 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.

7: 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.

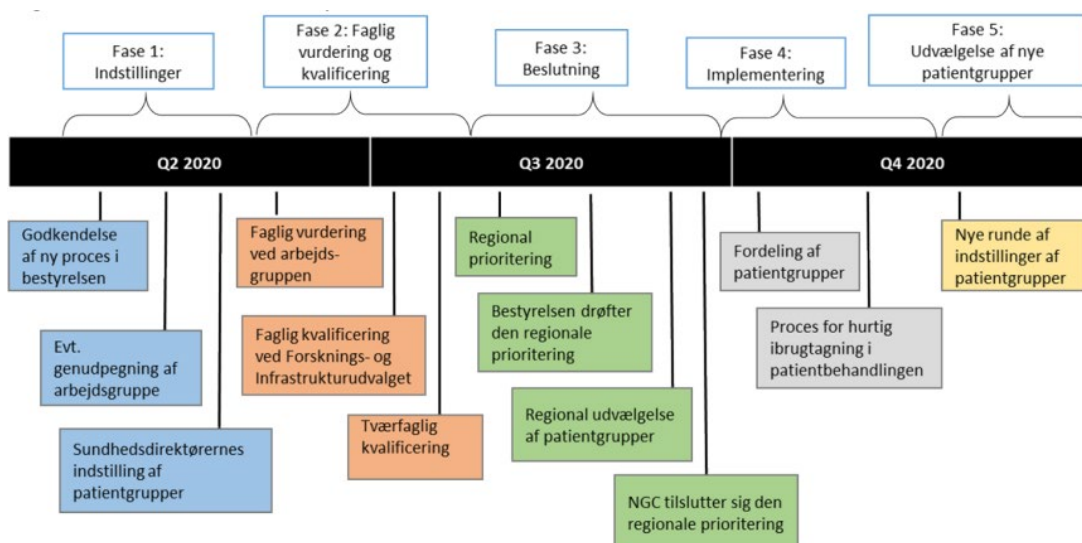
Processen består af fem faser, som skal sikre, at beslutningen om udvælgelse af patientgrupper både bliver transparent, af faglig høj kvalitet, og at de relevante parter bliver inkluderet i processen.

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:

- Voksne patienter med arvelige trombocytdfejekter. Indstillet af Dansk Hæmatologisk Selskab og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase.
- Børn og unge (0-17.9 år) med uafklaret cytopeni. Indstillet af Region Midt og Region Hovedstaden.
- Patienter med arvelig hæmatologisk sygdom. Indstillet af Dansk Hæmatologisk Selskab
- Patienter med arvelig malign hæmatologisk sygdom. Indstillet af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik og Dansk Hæmatologisk Selskab

