

Beskrivelse af WGS flow

NGC har gennem de sidste år afprøvet, udviklet og afklaret hvordan det fælles nationale tilbud om helgenomsekventering skal udformes. Dette notat beskriver rammerne for NGC's tilbud.

Dato: 07-06-2022
 Enhed: NGC
 Sagsbeh.: EKS_CEBA.NGC
 Sagsnr.: 2207956
 Dok.nr.: 2290369

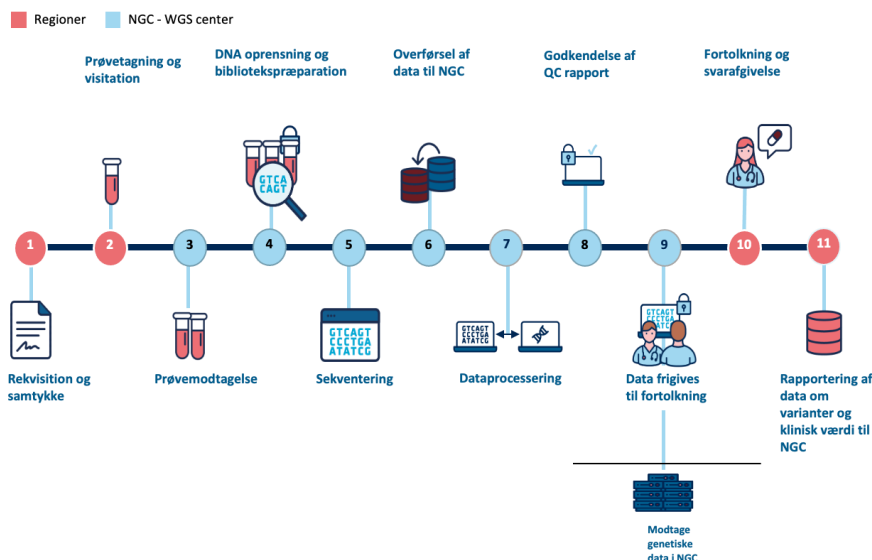
De overordnede rammer

Tilbuddet om helgenomsekventering (WGS), som gives som en del af de 60.000 WGS'er finansieret af Novo Nordisk Fonden, gives inden for en række fastlagte rammer. Tilbuddet gives til udvalgte patientgrupper, og der skal være tale om et ensartet nationalt tilbud med lige adgang for patienter i hele Danmark. Derfor er NGC's tilbud standardiseret og ens for alle via en standardiseret national infrastruktur etableret af NGC.

Gennemførelse af helgenomsekventering

Det nationale tilbud om gennemførelse af helgenomsekventering for udvalgte patientgrupper (WGS flowet) indeholder hele processen fra en patient udvælges, gennem prøvetagning, laboratoriebehandling, bioinformatisk behandling af data, frigivelse af data til fortolkning frem til indsamling af data i den nationale genomdatabase, herunder opsamling af varianter.

Det samlede WGS flow er illustreret herunder:



Gennemførelse af WGS flowet

NGC justerer i juni 2022 WGS flowet, så drift og udvikling af det samlede WGS flow flyttes til NGC's laboratoriefaciliteter i regionalt regi - henholdsvis Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA) på Aarhus Universitetshospital (WGS vest) og Afdeling for Genomisk Medicin (GM) på Rigshospitalet (WGS øst). Disse to afdelinger varetager allerede sekventeringsopgaven på vegne af NGC.

Den eksisterende samarbejdsorganisation udbygges og vil fremover bestå af et Koordinationsudvalg og et Driftsforum. Der er kommissorier for begge fora, som fastlægger ansvar og mandat for foraene.

Behandling af data på NGC's infrastruktur

Ansvaret for kliniske data til diagnosticering er placeret i regionerne. Regionerne er således dataansvarlige for de data, som behandles i WGS flowet. Da NGC er et nationalt og standardiseret tilbud, vil NGC behandle data efter ens databehandlingsinstrukser givet af Region Midtjylland og Region Hovedstaden. Disse instrukser er givet ved WGS-aftalen, HPC-aftalen samt tillægsaftale til HPC-aftalen.

Som fastsat i sundhedslovens kapitel 68 samles omfattende genetiske oplysninger hos NGC. Når data indberettes til den nationale genomdatabase, er NGC dataansvarlige for indberettede data. Regionerne skal følge dataminimeringsprincipperne vedr. de data, som er frigivet fra NGC i forbindelse med helgenomsekventeringen.

Forløbet i detaljer

Det samlede WGS flow rummer mange trin. Herunder er de overordnede trin beskrevet.

Rekvisition og samtykke

1



Når en WGS analyse skal rekvireres sker det af den behandlende læge. Det er regionerne, som indhenter og opbevarer skriftligt samtykke til gennemførelse af WGS fra patienten, og som indestår for at dette samtykke er givet, når rekvisitionen sendes til hhv. WGS vest eller WGS øst. NGC gennemfører stikprøvekontrol mhp. at fastslå om retningslinjerne overholdes.

NGC udarbejder og udstiller på hjemmesiden en række rekvisitionsblanketter (én pr. patientgruppe) til brug for rekvirering af en WGS i NGC regi. For at udnytte den systemunderstøttelse, som findes i de forskellige regioner, er der tilpassede procedurer for henholdsvis WGS vest eller WGS øst. Beskrivelse af disse procedurer findes på NGC's hjemmeside (<https://ngc.dk/blanketter-og-vejledninger>).

Prøvetagning og visitation



2

Det er den behandlende læge, som udvælger patienter inden for de angivne patientgrupper til at få gennemført en WGS. Regionerne udtager prøvemateriale efter de angivne retningslinjer for prøver til NGC og fremsender disse til hhv. WGS

vest eller WGS øst. Hvis der er problemer med at fremsende det krævede materiale for den enkelte patient kontaktes hhv. WGS vest eller WGS øst.

Prøvemodtagelse

3



Prøverne modtages i WGS vest eller WGS øst. Prøverne registreres sammen med rekvisitionen, så det er muligt at identificere, at prøven er en del af de 60.000 WGS med 30x dækning. Der er udarbejdet en vejledning omkring forsendelsen af prøver (<https://ngc.dk/patientbehandling-og-sekventering/information-til-rekvirenter>). Hvis en prøve ikke opfylder kravene for en NGC prøve, vil WGS vest eller WGS øst kontakte den rekvirerende læge.

DNA oprensning og bibliotekspræparation



4

De indsendte prøver behandles i laboratorierne i hhv. WGS vest og WGS øst og gøres klar til at blive sekventeret. Der anvendes Illumina DNA PCR-Free Prep, ved lavt input materiale anvendes Illumina DNA Prep.

Sekventering

5



WGS sekventeringen gennemføres på Illumina Novaseq 6000.

Overførsel af data til NGC



6

Data overføres fra hhv. WGS vest eller WGS øst i fastQ format til NGC's tekniske infrastruktur (HPC) via uplink og en dedikeret fiberforbindelse. Data placeres i hhv. WGS vests eller WGS østs NGC Managed Clouds på NGC's infrastruktur. NGC er databehandler på disse clouds.

WGS vest eller WGS øst udpeger hver en ansvarlig for deres NGC Managed Cloud. Det er denne person, som kan anmode om oprettelse og nedlæggelse af brugere på den enkelte NGC Managed Cloud. Det er ligeledes denne person, som NGC vil rette henvendelse til omkring processer for gennemgang af brugere, deaktivering af inaktive brugere mv. NGC forestår den konkrete brugeroprettelse. Den generelle bruger- og adgangsstyring er underlagt retningslinjer for NGC's infrastruktur og er beskrevet nærmere i tillægsaftalen.

Dataprocessering

7



WGS vest eller WGS øst gennemfører den bioinformatiske databehandling ved brug af samme nationale pipeline. Konkret vil hhv. WGS vest eller WGS øst hver have en version af pipelinen i deres NGC Managed Cloud, som de bruger til at behandle WGS data i WGS flowet. WGS vest eller WGS øst sikrer, at den udviklede

kode er dokumenteret og akkrediteret. NGC er ansvarlig for at indsamle ønsker til nyudvikling af pipelinen fra specialistnetværk, de tekniske arbejdsgrupper og brugere.

Godkendelse af QC rapport



8

WGS vest eller WGS øst gennemfører kvalitetskontrol af de processerede data (QC). WGS vest eller WGS øst udarbejder ensartede kvalitetsparametre og grænseværdier, så prøverne vurderes ensartet. Parametre og grænseværdier godkendes endeligt i Koordinationsudvalget.

Data frigives til fortolkning

9



Hver enkelt fortolkende afdeling får oprettet deres egen private folder (NGC Managed Cloud) på NGC's infrastruktur. NGC forestår introduktionen til NGC's infrastruktur og sikring af oprettelse af brugeradgange (onboarding). NGC involverer hhv. WGS vest eller WGS øst i onboardingen for at sikre kontakten mellem WGS vest eller WGS øst og den fortolkende afdeling.

Adgangen til den NGC Managed Cloud bestemmes af den udpegede kontaktperson for den pågældende fortolkende afdeling. Når data er klar til fortolkning, placerer hhv. WGS vest eller WGS øst data i den relevante fortolkende afdelings NGC Managed Cloud og giver den fortolkende afdeling besked, når data er frigivet til fortolkning. Prøver, der er fejlet, vil blive genkørt på WGS facilitetens initiativ. Fejlede data vil ligeledes være tilgængelige mhp. fortolkning, og det er fortolkende afdelings ansvar at tage forbehold for anvendelsen af data, hvor der ikke foreligger QC godkendelse.

Brugeroprettelse og adgangsstyring

Regionen udpeger en kontaktperson og ansvarlig for den enkelte NGC Managed Cloud til den fortolkende afdeling. Det er denne person, som kan anmode om oprettelse og nedlæggelse af brugere på den enkelte NGC Managed Cloud. Det er ligeledes denne person, som NGC vil rette henvendelse til omkring processer for gennemgang af brugere, deaktivering af inaktive brugere mv. NGC forestår den konkrete brugeroprettelse. Den generelle bruger- og adgangsstyring er underlagt retningslinjer for NGC's infrastruktur og er beskrevet nærmere i tillægsaftalen.

Automatisk indberetning

Samtidig med at data placeres i de fortolkende afdelingers NGC Managed Clouds, sikrer hhv. WGS vest eller WGS øst, at der sker en automatisk indberetning (jf. lovgrundlag) til den nationale genomdatabase. Alle WGS'er som gennemføres i NGC's nationale tilbud er således indberettet, når de præsenteres for regionernes fortolkere.

Der indberettes både rådata, processeret data, input fil (JSON) og metadata jf. specifikationer i indberetningsvejledningen (https://ngc.dk/media/6585/ngc_vejledning-om-aktoerers-indberetning.pdf). Denne indberetningsvejledning opdateres i overensstemmelse med det tilpassede WGS flow.

Fortolkning og svarafgivelse



10

NGC stiller en række fortolkningsværktøjer til rådighed for regionernes fortolkning af data. Såfremt regionerne har brug for at anvende andre værktøjer end dem, NGC tilbyder, vil der være mulighed for efter konkret instruks til NGC at få installeret disse værktøjer på NGC's infrastruktur. Den fortolkende afdeling kan bede NGC om, at der åbnes for internetforbindelse til udvalgte værktøjer på den pågældende NGC Managed Cloud. Dette gøres ved at sende en mail med en konkret instruks til support@ngc.dk. Der er aftalt nærmere om vilkår for dette i tillægsaftalen til HPC -aftalen. Licensmæssige forhold omkring de enkelte programmer vil være den enkelte regions eget ansvar. NGC anbefaler, at regionerne i videst muligt omfang benytter NGC's værktøjer, da der her kan sikres en høj datasikkerhed.

Rapportering af data om varianter til NGC

11



Proces omkring indsamling af klassificerede varianter samt etablering af variantdatabase er under afklaring.

Indsamling af oplysninger til opgørelse af KPI'er

Gennemførelsen af de 60.000 WGS'er følges af Novo Nordisk Fonden gennem en række Key Performance Indicators (KPI'er). WGS vest eller WGS øst sikrer, at NGC får de nødvendige informationer, for at sikre NGC datagrundlaget i forbindelse med at rapportere på KPI'erne i fastsatte intervaller. De konkrete parametre fremlægges i Koordinationsudvalget.

Kontaktoplysninger til WGS vest og WGS øst

WGS vest

Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA)
Aarhus University Hospital
Palle Juul-Jensens Boulevard 99
8200 Aarhus N

Mail: ngc@rm.dk

Telefon: 78 45 53 10

WGS øst

Afdeling for Genomisk Medicin
Afsnit 4113
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

Mail: ngc@regionh.dk

Telefon: 35 45 31 10