



## Implementering af patientgruppen *føtal medicin* på Nationalt Genom Centers infrastruktur - skriftlig godkendelse maj/juni 2022

### Indstilling

---

Det indstilles, at styregruppen godkender, at patientgruppen *føtal medicin* kan tilbydes helgenomsekventering på Nationalt Genom Centers infrastruktur, og herunder godkender:

- a) den kliniske afgrænsning af patientgruppen (baseret på de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen), herunder bl.a. indikationer, kliniske kriterier, estimeret antal helgenomsekventeringer per år samt forventet diagnostisk udbytte og klinisk effekt i forhold til eksisterende genetisk udredning (bilag s. 8ff)
- b) at rammen for antallet af helgenomsekventeringer er ca. 1440 per år fordelt på ca. 480 nyhenviste patienter, hvilket følger antallet af patienter i indstillingerne
- c) at Nationalt Genom Center igangsætter helgenomsekventering med de funktioner og services, der på nuværende tidspunkt er tilgængelige.

Styregruppen vil til hver en tid have mulighed for at komme med ændringer til patientgruppen, herunder antal helgenomsekventeringer, når der opnås erfaringer med helgenomsekventering.

Det indstilles, at styregruppen tager til efterretning, at specialistnetværket har beskrevet den regionale organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen, herunder hvilke afdelinger der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar til patienten (bilag s. 26f).

### Problemstilling

---

Styregruppen skal godkende de nationale specialistnetværks anbefalinger vedr. patientgrupper før implementering på Nationalt Genom Centers (NGC) infrastruktur kan finde sted.

Der gøres opmærksom på, at en vurdering af regionernes parathed i forhold til implementering af patientgruppen ikke indgår i denne sag.

### Baggrund

---

Novo Nordisk Fonden har bevilliget midler til 60.000 helgenomsekventeringer med henblik på nationalt at udvikle området for personlig medicin frem til 2024. De 60.000 sekventeringer skal fordeles på udvalgte patientgrupper fra indstillingsrunde 1 og indstillingsrunde 2.

Indstillingsrunde 1 er gennemført i 2020 og alle indstillinger blev fagligt vurderet af *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*, herefter blev alle indstillinger, der gik videre, kvalificeret i *Forsknings- og Infrastrukturudvalget*, tværfagligt vurderet i Lægevidenskabelige Selskaber og endeligt godkendt af *styregruppen for implementering af personlig medicin*, jf. *Proces for indstilling af patientgrupper, indstillingsrunde 1 (2020)* (bilag s. 34).

Dato: 19-05-2022

Enhed: NGC

Sagsbeh.: RKA.NGC

Sagsnr.: 2203813

Dok.nr.: 2267173

For de patientgrupper, der blev godkendt af styregruppen, er der nedsat nationale specialistnetværk. Disse har til opgave overordnet at bidrage til, at det kliniske potentiale for adgang til helgenomsekventering for patienter inden for det konkrete sygdomsområde realiseres bedst muligt. Dette sker gennem afgrænsning af patientgruppen ved beskrivelse af indikationer, kriterier, anbefalinger vedr. diagnostisk strategi og målepunkter til vurdering af den kliniske effekt af helgenomsekventering.

Herudover har specialistnetværk til opgave at kortlægge organisering af den nuværende genetiske diagnostik for patientgruppen. (jf. *Kommissorium Nationale specialistnetværk for patientgrupper*, bilag s. 31ff).

Rammen for specialistnetværkenes arbejde er de indstillinger, der ligger til grund for udvælgelse af patientgruppen.

## Løsning

---

Det samlede beslutningsgrundlag for styregruppen vedrørende patientgruppen *føtal medicin* indeholder fire dele:

1. Specialistnetværkets anbefalinger for patientgruppen
2. Kommentering af anbefalinger fra *Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering*
3. Kommentering af laboratorie- og analyse-mæssige behov fra *Arbejdsgruppen for fortolkning*
4. NGC's vurdering af anbefalingerne og modenhed af NGC's infrastruktur mhp. implementering af patientgruppen.

Bilaget *Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen føtal medicin* indeholder samtlige dokumenter relateret til punkt 1-3.

### 1. Specialistnetværkets anbefalinger vedr. klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen *føtal medicin*

Nedenfor følger en kort opsummering af specialistnetværkets anbefalinger. Anbefalingerne kan læses i sin helhed i bilaget s. 8ff. Et mere udførligt resumé af anbefalingerne findes endvidere i bilaget s. 5ff.

#### Indikationer

På baggrund af indstillingerne, der ligger til grund for patientgruppen (bilag s. 35ff), anbefaler specialistnetværket, at patientgruppen *føtal medicin* indeholder følgende overordnede indikation:

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

Patientgruppen omhandler 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.

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  $\geq 4$  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.).

Specialistnetværket har tillige (jf. indstillingerne) haft ønske om at tilbyde helgenomsekventering til perinatalt døde børn (intrauterint døde eller døde inden for 7 dage efter fødslen) med eget cpr.nr, hvilket på nuværende tidspunkt ikke er muligt i regi af NGC.

Sekventering af prøver fra afdøde er ikke patientbehandling, og det er, jf. indberetningsbekendtgørelsen, derfor ikke muligt at indberette disse data til NGC. Specialistnetværket har et ønske om at denne patientgruppe inddrages, såfremt det lovgivningsmæssigt bliver muligt.

#### Diagnostisk strategi

Helgenomsekventering anbefales tilføjet til eksisterende genetiske diagnostik. Forud for helgenomsekventering foretages kromosomal mikroarray (CMA), hvor der påvises en betydende kromosomal ubalance hos i gennemsnit 16% af fostre med misdannelser. Hvis CMA-resultat er normalt, eller hvis der er påvist variant, der ikke forklarer misdannelser/pathologiske ultralydsfund, kan der efterfølgende udføres helgenomsekventering.

#### Diagnostisk udbytte ved overgang til helgenomsekventering

Den diagnostiske gevinst for den fraktion af gravide der har normal CMA (84%) 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 sygdom.

Den specifikke diagnostiske gevinst afhænger af indikationen for at udføre analysen. Som eksempel er den diagnostiske gevinst *efter* normal CMA-undersøgelse hos fostre med multiple ultralyds-anomalier 15-19%, og 3-25% hos fostre med organspecifikke misdannelser (se resumé for detaljeret oversigt bilag s. 5ff).

#### Klinisk effekt for patientgruppen

Det forventes, at helgenomsekventering vil kunne give patienterne:

- 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.

#### Antal patienter og antal helgenomsekventeringer

Det forventede antal nyhenviste patienter er ca. 480 per år.

I alt vurderes det, at der skal benyttes ca. 1440 helgenomsekventeringer årligt for nyhenviste i patientgruppen (trioanalyser).

#### Laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket vurderer, at patientgruppen kan igangsættes på NGC's infrastruktur med de nuværende tilgængelige analyseværktøjer.

Specialistnetværket har anført behov for at kunne indsende oprenset DNA fra forskellige typer væv. Specialistnetværket påpeger, at de klinisk genetiske afdelinger har mangeårig erfaring i at isolere DNA fra placenta og amniocyttter (efter foster-vandsprøve).

Såfremt patientgruppen i endnu højere grad skal afspejle de oprindelige indstillinger, er der behov for at NGC tillige skal kunne tilbyde:

- Akutte svartider (5-7 hverdage)
- Bioinformatisk og laboratoriemæssig analyse (f.eks. øget sekventeringsdybde) for mosaiktilstande.
- Sekventering af prøver fra afdøde.

#### Kortlægning

Specialistnetværket har beskrevet, hvordan den nuværende regionale organisering er vedrørende kliniske miljøer, der rekvirerer, udfører, fortolker og afgiver svar på genetiske undersøgelser for indikationen. Denne oversigt kan bidrage til regionernes planlægning af fremtidig organisering ved overgang til helgenomsekventering (bilag s. 26f).

## 2. Kommentering af anbefalinger ved Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering

Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering tilslutter sig delvist specialistnetværkets anbefalinger. Arbejdsgruppen vurderer:

- at der i høj grad er sandsynlighed for, at den enkelte patient vil have klinisk gavn af adgang til helgenomsekventering i form af højt diagnostisk udbytte og klinisk effekt i forhold til nuværende diagnostik.
- forbehold vedrørende prænatal genetisk diagnostik ved levende fostre (gruppe 1 og 2), idet der kan være risiko for, at NGC's procestid er for lang. Såfremt procestiden bliver kortere, vurderer arbejdsgruppen, at der kan tilbydes helgenomsekventeringer til den samlede patientgruppe.

For arbejdsgruppens kommentering se bilag s. 30.

### 3. Kommentering af de laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen ved *Arbejdsgruppen for Fortolkning*

*Arbejdsgruppen for fortolkning* vurderer:

- at de angivne laboratorie- og analyse-mæssige behov for patientgruppen er dækkende beskrevet.
- at arbejdsgruppen er delvist enig i specialistnetværkets vurdering om, at ingen af de angivne laboratorie- og analyse-mæssige behov forhindrer, at implementering af patientgruppen til helgenomsekventering på NGC's infrastruktur påbegyndes.
- forbehold for implementering vedrørende primært prænatal genetisk diagnostik ved levende fostre (gruppe 1 og 2), hvor arbejdsgruppen vurderer, at der kan være risiko for, at NGC's procestid er for lang.
- at tidsfaktoren er af mindre betydning ved gruppe 3 og at tilbud om helgenomsekventering til denne gruppe er et godt supplement til den genetiske diagnostik, der tilbydes i dag.

For arbejdsgruppens samlede kommentering se bilag s. 28f.

### 4. Nationalt Genom Centers vurdering

På baggrund af specialistnetværkets anbefalinger og arbejdsgruppernes kommenteringer er det NGC's overordnede vurdering:

- at den afgrænsede patientgruppe kan igangsættes med de funktioner og services som på nuværende tidspunkt kan tilbydes på NGC's infrastruktur.

NGC bemærker, at *arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering og arbejdsgruppen for fortolkning* har anført forbehold vedr. NGC's procestid ift. dele af den afgrænsede patientgruppe (gruppe 1 og 2). Det er NGC's vurdering, at patientgruppen er afgrænset af specialistnetværket således, at forhold vedr. NGC's procestid kan imødegås.

- at anbefalingerne beskriver en delmængde af den patientgruppe, der er beskrevet i indstillingerne. Dette skyldes to forhold:
  - 1) at data fra analyser fra afdøde, jf. indberetningsbekendtgørelsen, ikke kan indberettes til genomdatabasen
  - 2) at analyser, hvor der er behov for *akut svar* til gravide ikke kan analyseres på NGC's infrastruktur pga. for lang procestid.

Specialistnetværket har ønske om at de inkluderes, såfremt lovgivning og procestid senere vil tillade dette.

#### Vurdering af laboratorie- og analyse-mæssige behov

Specialistnetværket har afgrænset patientgruppen med udgangspunkt i de analyser, som NGC på nuværende tidspunkt kan tilbyde. Specialistnetværket er oplyst om NGC's aktuelle tilbud samt hvad der forventes udviklet i 2022 (dette kan læses [her](#)).

Specialistnetværket ønsker at fremsende oprenset DNA for alle prøver. Afklaring af dette vurderes ikke udsættende for igangsættelse (bilag s. 24).

### Antal helgenomsekventeringer

Antallet af helgenomsekventeringer årligt er vurderet til ca. 1440 hos i alt op til 480 patienter. I indstillingerne efterspurgte NGC kun antallet af patienter og ikke antallet af helgenomsekventeringer. Antallet af helgenomsekventeringer svarer således ikke til antallet af patienter, men skyldes, at der er behov for trioanalyser i patientgruppen.

### Potentialet for igangsættelse nationalt

Ud fra beskrivelserne i indstillinger og drøftelser i specialistnetværket er det NGC's vurdering, at der er et veludviklet og stærkt nationalt samarbejde mellem de forskellige afdelinger, der varetager genetisk udredning for denne patientgruppe. I regi af Dansk Føtalmedicinsk Selskab (DFMS) foreligger en national guideline for [Anvendelse af exom-sekventering \(WES\) og helgenom-sekventering \(WGS\) i prænatal diagnostik](#), som lægger sig tæt op ad specialistnetværkets anbefalinger. Endvidere foreligger der i regi af National Health Services (NHS) anbefalinger vedr. udredning af tilsvarende grupper.

### Opfølgning

Styregruppen og NGC vil følge implementeringen tæt, herunder antallet og fordelingen af anvendte helgenomsekventeringer.

### Videre proces

---

Efter styregruppens godkendelse af implementeringen af patientgruppen vil NGC påbegynde dette. Det betyder blandt andet, at NGC vil bede regionerne om at oplyse hvilke afdelinger/personer, der skal tilknyttes og oplæres i brugen af NGC's infrastruktur.

NGC har udarbejdet rekvisition for indikationen samt en oversigt over de kriterier, der skal lægges til grund for en rekvirering af helgenomsekventering. Disse er godkendt af specialistnetværket og offentliggøres på hjemmesiden.

Når NGC og de fortolkende miljøer er klar til at gennemføre helgenomsekventeringer for en patientgruppe, vil dette blive meldt ud til regionerne.

### Bilag

---

- Bilag Anbefalinger for klinisk anvendelse af helgenomsekventering til *føtal medicin*