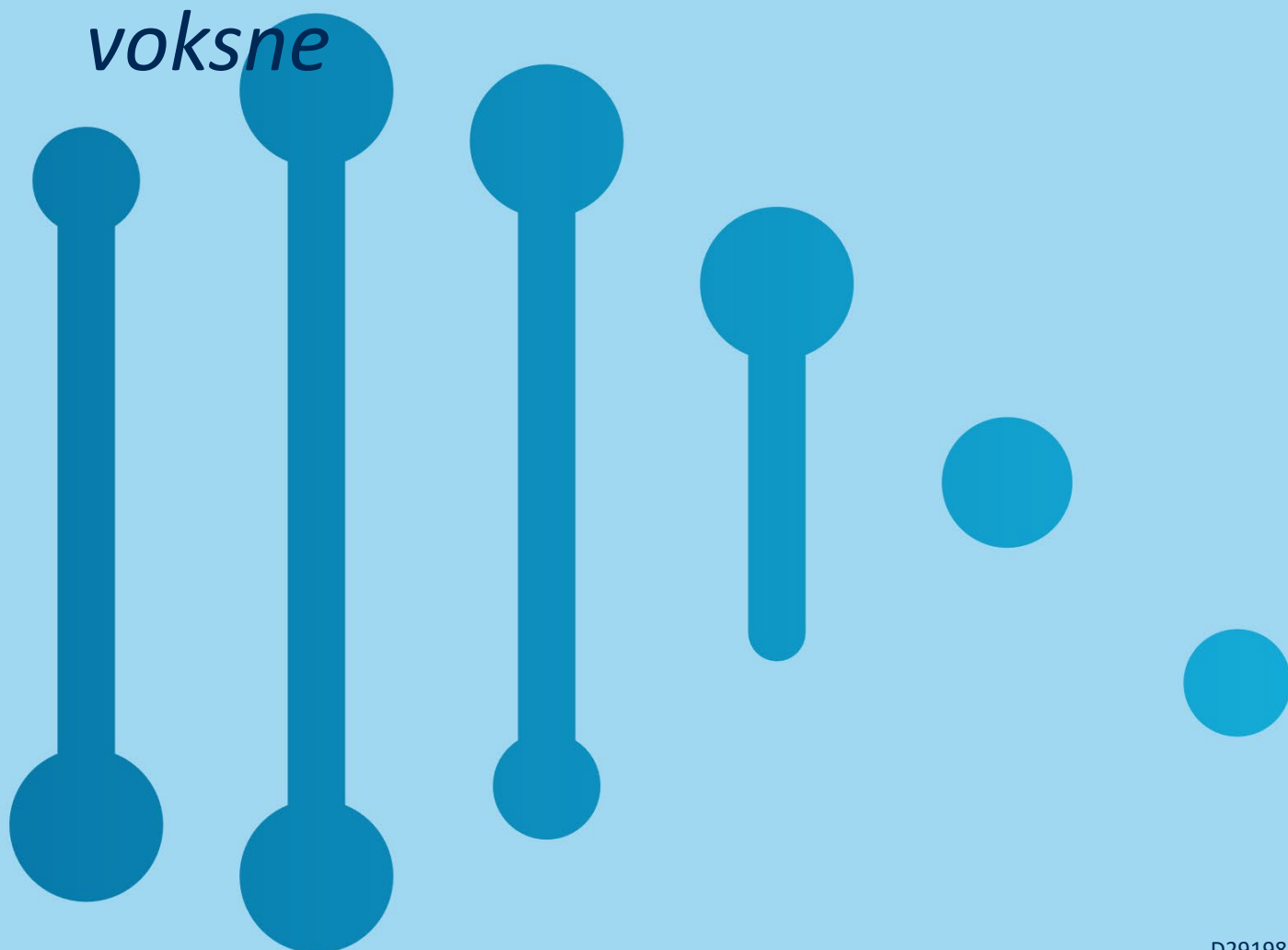


Statusrapport *Erfaringer med national implemen-* *tering af helgenomsekventering*

Patientgruppen
Sjældne sygdomme hos børn og
voksne



Indholdsfortegnelse

Formål og grundlag for statusrapporten	1
Specialistnetværk for patientgruppen <i>sjældne sygdomme hos børn og voksne</i>	1
Patientgruppen <i>sjældne sygdomme hos børn og voksne</i>	3
Ledelsesresumé	5
Resumé af patientcases	5
Resumé af klinikerinterview	6
Resumé af litteraturgennemgang	6
Resumé af internationale erfaringer	7
Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen <i>sjældne sygdomme hos børn og voksne</i>	8
Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver	8
Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering	9
Klinikerperspektiv	12
Litteraturgennemgang	15
Internationale erfaringer	26
Referenceliste	30
Ordforklaring	31
 Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data	 1
Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang	3
Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang	11
Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)	11
Samlet resultat af litteraturgennemgang	18
Resumé af 10 artikler inkluderet til evidenssyntese	19
Referencer til evidenssyntesen	38
Referencer angivet af specialistnetværket	39

Formål og grundlag for statusrapporten

Formålet med denne statusrapport er at følge op på implementering af helgenomsekventering og at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*, jf. opgave tre i [kommissoriet](#) for de nationale specialistnetværk.

De perspektiver, som indgår i statusrapporter for de i alt 17 patientgrupper, der tilbydes helgenomsekventering i regi af NGC, vil kunne genfindes i specialistnetværkenes afsluttende rapporter for opfølgning og belysning af klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgrupperne. Til aflevering medio 2024 udarbejdes to afsluttende rapporter, én samlet rapport for de sjældne (arvelige) sygdomme og én samlet rapport for grupperne af patienter med kræft. Perspektiverne er besluttet af styregruppen for implementering af personlig medicin, og er inddelt i nedenstående to overordnede emner:

1. **Status på implementering af helgenomsekventering**
 - a. Antal helgenomsekventering per region/patientgruppe
 - b. Procestid
2. **Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver**
 - c. Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ved patientcases
 - d. Klinikerperspektiv
 - e. Litteraturgennemgang
 - f. Internationale erfaringer

Det er forventningen, at erfaringsopsamlingen i statusrapport og afsluttende rapporter for patientgrupperne over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning.

For metodebeskrivelse vedrørende de enkelte parametre henvises til bilag 1 og 2.

Specialistnetværk for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*

Statusrapporten er udarbejdet af Nationalt Genom Center i samarbejde med det nationale specialistnetværk for *børn og voksne med sjældne sygdomme*.

Medlemsliste:

Udpeger	Område	Ordinært medlem
NGC		Peter Johansen (<i>formand</i>)
Region Sjælland	Klinisk genetik	Zuzana Lohse
Region Syddanmark	Klinisk genetik	Christina Fagerberg (<i>næstformand</i>)
Region Hovedstaden	Klinisk genetik	Elsebet Østergaard
Region Midtjylland	Klinisk genetik	Pernille Axel Gregersen
Region Nordjylland	Pædiatri	Jonas Kjeldbjerg Hansen
LVS*	Klinisk genetik	Birgitte Diness
LVS	Pædiatri	Allan Lund
LVS	Neuropædiatri	Sabine Grønborg
Regionernes Kliniske Kvalitetsprogram	Sjældne sygdomme	Hanne Hove
Danske Patienter	Sjældne diagnoser	Liselotte Wesley Andersen

*Lægevidenskabelige Selskaber

Specialistnetværkets møderække i forbindelse med udarbejdelse af statusrapporten:

Møde 1 den 10. oktober 2023: Specialistnetværket godkendte det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) for patientgruppen, godkendte afsnit om internationale erfaringer og deltog i interview.

Møde 2 den 23. januar 2024: Specialistnetværket godkendte sammenskrivning af interview forud for møde 2, og godkendte statusrapporten på møde 2.

Referater kan findes på ngc.dk.

Patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*

Resumé af specialistnetværkets anbefalinger fra 2022

De faglige anbefalinger for patientgruppen ([link](#)), som udgør retningslinjer for helgenomsekventering i regi af Nationalt Genom Center, blev godkendt af styregruppen for implementering af personlig medicin den 7. juli 2022. Herunder følger et kort resumé af specialistnetværkets beskrivelse af den forventede effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

Der gøres opmærksom på, at anbefalinger for patientgruppen oprindeligt er beskrevet ad to omgange, idet patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år* fungerede som pilotgruppe, der efterfølgende blev inkluderet i den nuværende patientgruppe *sjældne sygdomme hos børn og voksne*. I denne statusrapport er anbefalinger fra og perspektiver på implementering af helgenomsekventering for de to patientgrupper samlet, med det formål at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* som en helhed.

Indikationer

Patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* er en samling af indikationer fra patientgrupperne *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år* samt *sjældne sygdomme hos voksne*. Den kombinerede patientgruppe indeholder følgende indikationer:

Mistanke om en genetisk årsag og tilstanden skyldes ikke en i forvejen genetisk tilstrækkeligt afklaret sygdom og mindst en af følgende tilstande/fund:

1. En eller flere misdannelser
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer, hvor en genetisk diagnose mistænkes
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning, med IQ<70 eller behov for specialinstitution eller ikke mulighed for at leve et selvstændigt liv
4. Skeletanomali
5. Neuromuskulær eller neurologisk sygdom
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier
8. Artrogrypose
9. Overvækst
10. Floppy infant

Diagnostisk udbytte – beskrevet for patientgruppen *sjældne sygdomme hos voksne*

Vurdering af den diagnostiske gevinst via litteratursøgning er vanskeliggjort ved, at der er tale om nogle ret diverse grupper, hvor det er svært at finde sammenlignelige grupper i litteraturen. Herunder angives et udpluk af referencer, der skal ses som netop et udpluk, og ikke nødvendigvis repræsentative for hele den respektive gruppe. Den diagnostiske gevinst ved omfattende sekventering forventes generelt øget med tiden, idet viden om nye sygdomsfremkaldende gener øges til stadighed.

1. Misdannelser: op til 30 % i ikke-isoleret diafragmahernie, dog formentlig færre voksne pga. en vis mortalitet. Ved venstresidige obstruktive hjertemisdannelser (hypoplastic left heart syndrome, aorta stenose, bicuspid aortaklap, coarctatio aortae og interrupted

aortic arch) finder man 10-20 %.

2. Komplet sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer hvor en genetisk diagnose mistænkes, ikke omfattet af andre netværk: der er ikke separate publikationer om denne gruppe. Ved stærk mistanke om genetisk årsag og syndromal fænotype, er den diagnostiske gevinst formentlig høj (erfaringsmæssigt 40-50 %), hvis ikke der allerede er lavet exomsekventering. For gruppen med komplekse sygdomsbilleder, som ikke genkendes som et kendt genetisk syndrom, er den diagnostiske gevinst mere usikker. For denne patientgruppe kan et normalt svar på triogenomanalyse dog også være vigtigt.
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning: 15-40 %.
4. Skeletanomalier: 40-50 %.
5. Medfødte neurologisk lidelse/neuromuskulær lidelse: Der er ret stor diagnostisk gevinst ved CNS-misdannelser/anomalier, således 20-50 % for Dandy Walker malformation hhv cerebellar hypoplasia.
6. Metabolisk lidelse: formentlig lidt større end ved paneler, især hvis der suppleres med trio for de patienter, hvor man ikke finder årsagen ved genomsekventering med panel.
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier: formentlig lidt større end ved paneler, især hvis der suppleres med trio for de patienter, hvor man ikke finder årsagen ved genomsekventering med panel.

Forventet klinisk effekt – beskrevet for patientgruppen *sjældne sygdomme hos voksne*

Helgenomsekventering forventes at kunne medføre:

- Ændring i medicinering/behandling
- Ændring i procedurer eller opfølgning
- Henvielse til specialist
- Ophør af behandling
- Kliniske forsøg
- Familiefokuseret outcome (Mulighed for genetisk test af familiemedlemmer ift. at belyse deres risiko for sygdom)
- Reproduktivt fokuseret outcome (fx mulighed for fosterdiagnostik, ægsortering mv.)
- Psykosocialt outcome

Ledelsesresumé

Denne statusrapport belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* ud fra fire perspektiver samt følger op på implementering af helgenomsekventering for patientgruppen. I regi af NGC har patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* samlet fået tilbud om helgenomsekventering siden august 2022, og den første prøve er sekventeret i august 2022. Det skal dog bemærkes at patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år* har fungeret som pilot patientgruppe og har været i drift siden 2021.

I 2023 er der sekventeret i alt 3967 prøver i patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*. I dette antal er inkluderet 131 prøver som grundet behov for hurtig svaretid er sekventeret lokalt og derfor ikke via bevillingen. I 2023 er der i gennemsnit modtaget 59% af det samlede indmeldte antal patienter (inkl. tidl. henviste patienter) og 62% af det forventede/indmeldte antal på 529 prøver per måned for nyhenviste patienter. Specialistnetværket vurderede, at der evt. kan tilkomme op mod 10 % flere prøver, dog var der usikkerhed herom. Region Nordjylland bemærker at antal prøver fra regionen forekommer lavt. Barrierer kan på tværs af regioner være samtykket, fx for patienter, som ikke læser så godt og/eller ikke forstår dansk.

Denne rapport indeholder ikke kliniske patientdata. Det er forventningen, at perspektiverne fra denne statusrapport over tid underbygges med kliniske kvalitetsdata og følgeforskning. Erfaringerne indsamlet i denne statusrapport vil indgå i den samlede afsluttende rapport for de sjældne (arvelige) sygdomme. Den samlede rapport udfærdiges medio 2024.

Resumé af patientcases

Specialistnetværk for *børn og voksne med sjældne sygdomme* har leveret følgende tre patientcases.

En case beskriver en patient med let intellektuelt handicap, hvor der tidligere er udført genetiske analyser uden at finde en årsag til patientens symptomer. Let intellektuelt handicap er en uspecifik diagnose, der kan skyldes forandringer i mange forskellige gener, hvorfor det er relevant at lave en omfattende genetisk udredning. Ved trio-analyse (patient og forældre) af helgenomdata kunne man påvise en genetisk variant, der var nyopstået hos patienten, og som forklarer patientens lette intellektuelle handicap. Der er tale om en meget sjælden sygdom, hvorfor diagnosen kan bidrage til ny viden på området, og samtidig giver patienten/familien mulighed for at opsøge andre med samme sjældne sygdom – fx via internettet. Varianter i det påviste gen kan desuden medføre risiko for hjertesygdom, hvorfor patienten tilbydes kontrol herfor. Med den genetiske diagnose kan patienten rådgives om gentagelsesrisiko og mulighed for forsterdiagnostik hvis vedkommende ønsker at få børn en dag. Herudover, kan patientens nære slægtninge tilbydes rådgivning om deres gentagelsesrisiko (ingen i dette tilfælde).

En anden case beskriver et spædbarn med udtalt muskelslaphed, som er forværret over nogle måneder. Da der ikke er mistanke om en specifik årsag, tilbydes bred screening for muskelslaphed med helgenomsekventering, og spædbarnet bliver diagnosticeret med spinal muskelatrofi type 1. Den omfattende genetiske undersøgelse med helgenomsekventering bidrager her til at fremskynde udredningen, og på baggrund af den genetiske diagnose kan barnet hurtigt opstartes i specifik genterapi målrettet spinal muskelatrofi type 1. Ved opfølgning ses god effekt af behandlingen, der har bremset sygdomsudviklingen hos barnet.

En tredje case beskriver en ung patient som mistænkes at have et genetisk syndrom på grund af mental retardering og symptomer fra flere forskellige organsystemer. Patienten har tidligere været igennem en række genetiske undersøgelser med normalt resultat. Ved trio-analyse (patient og forældre) af helgenomdata kunne man påvise en variant i et ikke-kodende gen, der forklarer patientens mange symptomer. Varianter i det pågældende gen kan – ud over de symptomer, som i forvejen er kendt hos patienten - endvidere være forbundet med immundefekt og risiko for synstap. Patienten kan, på baggrund af den genetiske diagnose, tilbydes et tilpasset kontrolprogram. Forældrene kan desuden tilbydes fosterdiagnostik, såfremt de

ønsker flere børn, ligesom den genetiske diagnose har fjernet skyldfølelse om og bekymring for hvad der var skyld i patientens udfordringer. Da der er tale om en meget sjælden sygdom bidrager diagnosen desuden til ny viden på området.

Klinikerne fremhæver under interviewet at de cases, hvor der tidligere var meget lange udredningsforløb, som forkortes betydeligt ved at gå direkte til helgenomsekventering, er uden tvivl solstrålehistorierne, hvor der virkelig er blevet gjort en fundamental forskel for patienterne og deres familier. Ved akut sygt barn ses mange eksempler herpå. Men der er også en række cases med patienter med relativt mild eller atypisk fænotype, som er kronisk (livslangt) syge, og for hvem en genetisk diagnose også viser sig livsændrende.

Resumé af klinikerinterview

Interview med klinikere og patientrepræsentant kaster lys over to overordnede emner:

Erfaringer med implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

En stor del af denne patientgruppe har fået tilbudt exomsekventering tidligere, og for denne fraktion af patientgruppen ses der, med den nuværende fortolkningstilgang, ikke større diagnostiske forbedringer efter skift til helgenomsekventering.

Der vurderes at være et højt diagnostisk udbytte af helgenomsekventering, hvilket i stor udstrækning skyldes inklusion af indikationer, som ikke tidligere har fået et systematisk tilbud. Det gælder fx voksne med intellektuelt handicap (herunder også let intellektuelt handicap) og psykiatriske lidelser.

Helt overordnet er det en gevinst for patienterne på rigtig mange niveauer at få en diagnose efter et ofte meget langvarigt forløb. Det fremhæves også, at det har en væsentlig behandlingsmæssig konsekvens, at klinikerne – i takt med etableringen af det nationale tilbud om helgenomsekventering – bliver klogere på det genetiske område.

Bagsiden af medaljen er, at svartiden på fortolkning er øget betragteligt, i takt med at der er inkluderet flere patientgrupper og under patientgrupperne flere indikationer til genetisk diagnostik, og klinikerne anbefaler, at der laves en national plan for håndtering heraf.

Erfaringer med national implementering

I processen med etableringen af tilbuddet i regi af NGC er klinikerne blevet overraskede over, hvor uensartet tilbuddet om genetisk diagnostik tidligere er blevet givet på tværs af landet.

Afgrænsning af patientgrupper og indikationer i de nationale specialistnetværk i regi af NGC og i DSMG's GENet har bidraget væsentligt til at etablere strukturerede måder at samarbejde på indenfor genetikken.

Det har accelereret processer med at få arbejdet i gang, og der er lavet et stort arbejde med at blive enige om analysestrategier. Den nationale implementering har i betydelig grad udviklet samarbejder og også opbygget nye, herunder omkring hvem der fortolker hvad. Der er etableret flere MDT'er som gør særlig gavn ved komplekse tilfælde, og der er opstået tættere samarbejder med forskningsenheder.

Resumé af litteraturgennemgang

Ved litteraturgennemgangen blev identificeret i alt 10 sekundærartikler, herunder otte systematiske reviews, som vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser hos børn og voksne med et bredt spektrum af sjældne sygdomme. Artiklerne vurderes at være repræsentative for patientgruppen sjældne sygdomme hos børn og voksne, samt at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives sjældne sygdomme at omfatte mindst 7.000 forskellige sygdomme, der ofte er komplekse og forbundet med betydelig og livslang øget sygelighed, med behov for multidisciplinær specialiseret indsats, og hvor tidlig diagnostisk afklaring kan bidrage til forbedret klinisk håndtering af patienterne og dermed potentielt forbedret helbredsmæssig tilstand for patienterne. Omkring 80% formodes at være genetisk betingede, hvorfor omfattende genetisk diagnostik fremhæves som centralt i forhold til diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler tre internationale kliniske retningslinjer/multidisciplinær konsensus statements at der tilbydes omfattende genetisk udredning med helexom - og/eller helgenomsekventering som førstevalg hos børn og unge med intellektuelt handicap/udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte misdannelser, samt hos personer med neuroudviklingsforstyrrelser.

Flere nyere meta-analyser finder signifikant højere diagnostisk udbytte ved omfattende genetisk udredning sammenlignet med eksisterende standard genetisk udredning (fx kromosomal mikroarray, enkeltgen analyse eller genpanel). Desuden findes tendens til højere diagnostisk udbytte (estimeret øget udbytte på 0,5% per år), samt højere udbytte ved helgenom- frem for helexomsekventering, samt at helgenomsekventering finder flere nye sygdomsgener end helexomsekventering, mens antallet af varianter af ukendt betydning (VUS) er uændret.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at bidrage til diagnostisk afklaring ved ofte komplekse og alvorlige tilstande, og derved afslutning af en ofte langvarig diagnostisk odysseé. En genetisk diagnose rapporteres at medføre ændret klinisk håndtering hos 2% til 100% af patienterne, typisk hos omkring 20-75%, fx i form af individualiseret opfølgning/kontrol, ændret behandling, diæt eller livsstil, mulighed for genetisk rådgivning, familieudredning og reproduktive muligheder, ligesom der hos nogle kan være mulighed for målrettet medicinsk behandling eller kliniske forsøg. Én meta-analyse finder højere klinisk effekt forbundet med helgenom- frem for helexomsekventering (samlet klinisk effekt hhv. 61-77% vs. 44-48%), samt øget klinisk effekt over tid, med en stigning i klinisk effekt på 2,6% per år. Endelig anføres muligheden for at anvendelse af omfattende genetisk udredning som helgenomsekventering potentielt kan være omkostningseffektivt ved at reducere unødvendige undersøgelser eller behandlinger og reducere sundhedsomkostninger.

Det skal tilføjes, at specialistnetværket på møde 2 om evaluering den 23. januar 2024 bemærkede, at der ved anvendelse af reviews til litteraturgennemgang kan indgå opgørelse af de samme studier/patienter flere gange, hvilket kan have betydning for opgørelse af resultatet og dermed for konklusionerne. Specialistnetværket vurderede, at problematikken gælder for denne patientgruppe, men ikke nødvendigvis for andre af de i alt 17 inkluderede patientgrupper.

Resumé af internationale erfaringer

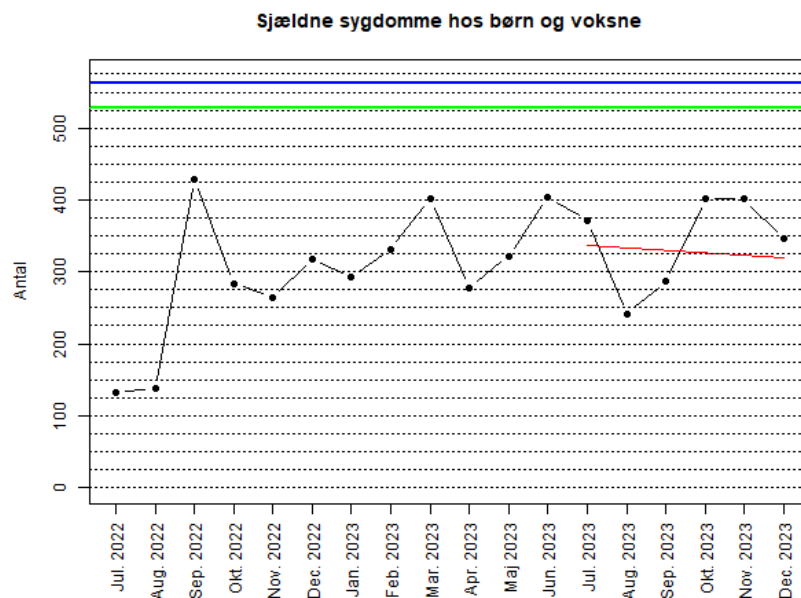
Ved sammenligning med hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses stort set fuldt overlap med de udvalgte danske indikationer, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer. Specialistnetværket har på møde 10. oktober 2023 bemærket, at der anvendes helgenomsekventering for patientgruppen i flere nordeuropæiske lande herunder Holland og Belgien. Helgenomsekventering benyttes ydermere for patientgruppen i Canada, USA og Australien. Det er dog specialistnetværkets opfattelse, at der internationalt ikke er meget, der er lige så velorganiseret som det nationale tilbud i Danmark.

Status for implementering af helgenomsekventering for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*

I forbindelse med specialistnetværkets kliniske afgrænsning af patientgruppen blev det estimeret, at der skal benyttes ca. 6750 helgenomsekventeringer årligt for patientgruppen, hvilket inkluderer analyse af nyhenviste patienter og familieanalyser (trio). Derudover har specialistnetværket ønsket, at der de første to år benyttes yderligere 800 helgenomsekventeringer til tidligere henviste patienter.

I 2023 er der sekventeret i alt 3967 prøver i patientgruppen sjældne sygdomme hos børn og voksne. I dette antal er inkluderet 131 som grundet behov for hurtig svartid er sekventeret lokalt og derfor ikke via bevillingen. I 2023 er der i gennemsnit modtaget 59% af det samlede indmeldte antal patienter (inkl. tidl. henviste patienter) og 62% af det forventede/indmeldte antal på 529 prøver per måned for nyhenviste patienter. Specialistnetværket vurderede, at der evt. kan tilkomme op mod 10 % flere prøver, dog var der usikkerhed herom. Region Nordjylland bemærker at antal prøver fra regionen forekommer lavt.

Barrierer kan på tværs af regioner være samtykket, fx for patienter, som ikke læser så godt og/eller ikke forstår dansk.



Grafen viser udvikling i genomækvivalenter for patientgruppen. Den blå linje repræsenterer det månedlige antal indmeldt fra specialistnetværket inkl. tidl. henviste patienter. Den grønne linje repræsenterer det månedlige antal nyhenviste patienter indmeldt fra specialistnetværket. Den røde linje er tendenslinjen for de seneste seks måneder.

Over de seneste seks måneder fordeler de rekvirerede prøver sig på følgende regioner/steder for patientgruppen

Region/sted	Jul. 2023	Aug. 2023	Sep. 2023	Okt. 2023	Nov. 2023	Dec. 2023	Gennemsnit
Hovedstaden	188	114	137	175	231	145	165
Midtjylland	52	48	51	77	60	72	60
Nordjylland	23	11	17	25	12	17	18
Sjælland	9	19	15	18	35	20	19
Syddanmark	96	46	65	97	62	93	77
Filadelfia	0	1	2	3	0	0	1
Færøerne	3	2	0	0	1	0	1
Grønland	0	0	0	6	0	0	1
Total	371	241	287	401	401	347	341

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Patientcases til belysning af merværdi ved helgenomsekventering

Patientcases er udarbejdet af specialistnetværket og præsenteres herunder. Patientcases skal bidrage med at belyse merværdien ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser. For uddybning af metode henvises til bilag 1.

Patientcase 1 Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering En patient med isoleret let intellektuelt handikap (total IQ 68). Udvidet kromosomanalyse og undersøgelse for Fragilt X syndrom har vist normale forhold. Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient Der mistænkes en genetisk årsag til patientens handikap. Let intellektuelt handikap er så uspecifikt, at der ikke fås mistanke om ændring i et specifikt gen. Derfor er det kun omfattende sekventering der kan benyttes, idet Triogenomanalyse – altså sammenligning af genomdata mellem patient og begge forældre – er den klart bedste analyse. Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient: Der påvises en årsag til patientens handikap, nemlig en nyopstået ændring i et gen, der er knyttet til netop intellektuelt handikap. Man ved, at der er en øget risiko for hjertesygdom hos personer med ændring i dette gen. Patienten henvises derfor til kontroller på hjerteafdelingen. Patienten er så velfungerende, at det er muligt, at vedkommende selv engang skal have børn. Vi ved nu, i kraft af den genetiske diagnose, at risikoen for at videregive genændringen og dermed få børn med samme handikap, er 50 %. Patienten informeres om, hvilke muligheder for fosterdiagnostik der er, og at man altså kan undgå at give genændringen videre, hvis man engang selv skal have børn. Patienten har flere søskende. Da vi nu kender årsagen til patientens handikap, kan vi rådgive om søskenes risiko for at få børn med samme handikap som patienten. Deres risiko er ikke øget, og der er ikke grund til bekymring i den anledning, når de engang skal have børn. Der er tale om en meget sjælden sygdom. Der findes så vidt vi ved ikke en patientforening for netop denne sygdom. Men der findes en facebook-gruppe for personer/familier med ændring i dette gen. Patienten oplyses om dette. Patienten og forældrene overvejer at se nærmere på gruppen sammen. Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering, der evt. kan udledes fra denne historie • Ensartet tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen nationalt • Der er tale om en patientgruppe, som ikke i forvejen systematisk blev tilbudt omfattende sekventering • Der findes ikke gode alternativer til helgenomsekventering for denne patientgruppe, og de fleste ville derfor – uden denne mulighed – aldrig få en genetisk diagnose • Større udbredelse af viden om værdi af genetisk analyse til patientgruppen som helhed
--

- Hvis patienten giver tilladelse til at dele viden via forskningsdatabaser kan viden om den enkelte patient potentielt bidrage til at øge viden om den genetiske lidelse (internationale forsknings-samarbejder).

Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv

- For de fleste har det en stor værdi at finde ud af, hvorfor man har de vanskeligheder man har – hvorfor man ikke "fungerer normalt". Det tager ofte noget skyldfølelse fra den unge og fra forældrene, når de forstår, at årsagen til handikappet ligger i generne, og at man ikke kunne have gjort noget for at forhindre det.
- Hvis der vides at være en øget risiko for somatisk sygdom ved den genetiske lidelse, kan patienten henvises til kontroller for dette. Det gør, at man kan handle hurtigt og målrettet, hvis der skulle komme tegn til sygdommen. Tilbud om et kontrolprogram gør også, at patienten føler sig "godt passet på".
- Hvis patienten selv skal have børn, vil det være af stor værdi, at vedkommende kender gentagelsesrisikoen og selv kan tage beslutning om hvorvidt, man ønsker at benytte sig af muligheden for fosterdiagnostik (og dermed at vælge børn med samme handicap fra).
- For mange patienter er det en lettelse at vide, at slægtninge kan undgå at få børn med samme handicap.
- Nogle patienter med en sjælden sygdom finder en slags fællesskab i grupper på de sociale medier om netop den genetiske tilstand de selv har. Her kan de dele erfaringer og føle sig mindre alene med deres diagnose.

Patientcase 2

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering

Et spædbarn henvises til børneafdelingen pga. udtalt muskelslaphed, som er forværret i løbet af nogle måneder.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient

Der er ikke mistanke om specifik årsag til muskelslapheden, hvorfor en bred screening for muskelsygdomme foretrækkes.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient

Patienten diagnosticeres med spinal muskelatrofi type 1. Der iværksættes behandling med genterapi (nusinersen, der bruges specifikt til behandling af spinal muskelatrofi type 1) indenfor tre uger efter at diagnosen er stillet. I behandling siden med god effekt. Patienten kan stå og næsten gå omkring 3-års alderen.

Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering, der evt. kan udledes fra denne historie

Diagnosen spinal muskelatrofi kan kun stilles ved kopitalsanalyse af data fra genomsekventering eller med specifik analyse, hvis spinal muskelatrofi mistænkes. Helgenomsekventering har i dette tilfælde været en stor fordel, da der ikke var specifik mistanke om spinal muskelatrofi. Helgenomsekventering er en

stor fordel fordi man ved analysen kan finde små deletioner, hvilket ikke kan gøres med sikkerhed ved fx exomsekventering.

Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv

Resultatet medførte at patienten kunne sættes i behandling med genterapi for spinal muskeltrofie, hvilket har bremset sygdommens fremadskriden og medført bedring af muskelfunktionen, så patienten kan stå og næsten gå.

Patientcase 3

Beskriv patientens forløb (kort) forud for tilbud om helgenomsekventering

Ung patient med mental retardering, lille vækst og mistanke om syndrom. Forud for helgenomsekventering er der foretaget SNP-array (undersøgelse for bl.a. kopianalsvarianter), fragiltX og WES (exomsekventering) med normalt resultat.

Beskriv, hvorfor der rekvireres helgenomsekventering til netop denne patient

Patienten har adskillige symptomer fra forskellige organsystemer, mental retardering samt dysmorfie, hvorfor genetisk årsag fortsat var at mistænke. Der var behov for fornyet omfattende sekventering, hvor trio-genomanalyse var at fortrække.

Beskriv merværdi af helgenomsekventering for netop denne patient

Patienten diagnosticeres med to sygdomsdisponerende varianter i et ikke-proteinkodende gen med autosomal recessiv arvegang. Syndromet medfører væksthæmning, dysmorfie, mental retardering og skeletale forandringer. Derudover er der for syndromet beskrevet immundefekter og øget infektionstendens samt retinal dystrofi (arvelig nethindesygdom, der kan medføre synstab). Der er tale om en ultrasjælden tilstand. Der kan på baggrund af diagnosen planlægges et tilpasset kontrolprogram for patienten.

Beskriv, hvilke potentielle andre afledte effekter af helgenomsekventering, der evt. kan udtrages fra denne historie

Helgenomsekventering har i dette tilfælde været en fordel for patienten og dennes forældre, da der har været et ekstensivt udredningsforløb forud for helgenomsekventering, uden påvisning af årsag. Forældrene har fået vished omkring årsag og på den vis handlekraft til at kunne støtte patienten mest optimalt fremadrettet.

Desuden kan viden om den ultrasjældne genvariant og den enkelte patient via databaser bidrage til øget viden om syndromet samt forskning på området.

Hvis muligt, beskriv da gerne værdien af helgenomsekventeringen ud fra patientens perspektiv

I dette tilfælde har det været af stor værdi for familien at finde ud af, hvorfor der har været de vanskeligheder der har. Forældrene besluttede for flere år siden at afstå fra at få flere børn af frygt for at disse skulle blive født med samme lidelse. Ved at påvise bærertilstand hos forældrene kan de nu tage stilling til om de ønsker flere børn og kan fremadrettet få foretaget prænatal diagnostik (fosterdiagnostik). Det har desuden fjernet en stor skyldfølelse og bekymring for, om det var en udefra kommende eksposition, der var årsag til patientens udfordringer. Påvisningen af genvarianten har medført øget viden for klinikerne, der kan målrette et kontrolprogram til gavn for patienten.

Klinikerperspektiv

Det semistrukturerede fokusgruppelinterview med sundhedsfagligt personale blev afholdt den 10. oktober 2023. Der deltog i alt 10 personer i interviewet. Sammenfatningen af interviewet har været forelagt og er godkendt af deltagerne. Interviewet afspejlede nedenstående perspektiver.

Implementering af helgenomsekventering i patientgruppen

Hvilken betydning har adgangen til helgenomsekventering haft for jeres arbejde og for patienterne?

En stor del af denne patientgruppe har fået tilbudt exomsekventering tidligere, og for denne fraktion af patientgruppen ses der, med den nuværende fortolkningstilgang, ikke større diagnostiske forbedringer efter skift til helgenomsekventering. Klinikerne understreger dog, at adgangen til diagnostik med omfattende sekventering som fx helgenomsekventering gør en stor forskel både for patienter, forældrene og for klinikerne. For en enkelt mindre subpopulation er der diagnostisk udbytte på op mod 60%, og det estimeres, at halvdelen af de positive fund i denne population har haft behandlingsmæssig konsekvens (særligt ved svære epilepsier, udviklingsforstyrrelser og forsinket udvikling).

Den diagnostiske gevinst overordnet for patientgruppen vurderes generelt lavere (ikke opgjort), men ligger erfaringsmæssigt på ca. 20-40%. Det fremhæves også, at det har en væsentlig behandlingsmæssig konsekvens, at klinikerne – i takt med etableringen af det nationale tilbud om helgenomsekventering – bliver kloge på det genetiske område.

En af årsagerne til det høje diagnostiske udbytte vurderes at være inklusion af indikationer, som ikke tidligere har fået et systematisk tilbud. Det gælder fx voksne med intellektuelt handikap (herunder også let intellektuelt handikap) og psykiatriske lidelser. Her ses et højt diagnostisk udbytte både ved patienter med IQ under 70 og patienter med IQ mellem 70 og 85. Det vurderes på den baggrund at være en stor gevinst at have udbygget tilbuddet til patienter, som ikke var dækket af et tilbud tidligere. Helt overordnet er det en gevinst for patienterne på rigtig mange niveauer at få en diagnose efter et ofte meget langvarigt forløb. Herunder er det en lettelse for forældrene, når der kan gives en diagnose; det kan lette en skyldfølelse, de måske har gået med i årevis og giver mulighed for fællesskaber med andre forældre til børn med samme eller lignende diagnoser.

Samlet set vurderer klinikerne, at det er helt afgørende, at vi i Danmark har et ensartet tilbud om genetisk udredning til patientgruppen uanset bopæl.

Bagsiden af medaljen er, at svartiden på fortolkning er øget betragteligt, i takt med at der er inkluderet flere patientgrupper og under patientgrupperne flere indikationer til genetisk diagnostik. Klinikerne mener, den øgede svartid primært skyldes udvidelse af tilbuddet til flere, og i mindre grad skyldes, at der gives tilbud om helgenomsekventering.

Dele af denne patientgruppe har mærket den øgede svartid særlig tydeligt, fordi den har haft tilbuddet, før svartiden blev så lang, som den er p.t. Den øgede svartid er også et problem i lægernes uddannelse i genetik, da læger under uddannelse i en del tilfælde ikke når at give patienterne svar indenfor fastlagte uddannelsesforløb, der ofte varer et år.

Specialistnetværkets anbefaling er, at der udvises varsomhed med at udvide indikationsområdet uden at have en national aftale om håndtering af lange fortolkningstider. Håbet er, at det p.t. er en pukkel, og at vi indenfor en overskuelig fremtid kan komme over på den anden side.

Hvordan stemmer effekterne med jeres forventninger?

Man kendte til omfattende sekventering for en stor del af denne patientgruppe før det nationale tilbud blev etableret i regi af NGC. Effekterne stemmer overens med forventningerne. Klinikerne er dog blevet overraskede over, hvor stort det diagnostiske udbytte er i gruppen af voksne med lettere intellektuelt handikap (en gruppe, som ikke systematisk fik tilbuddet før).

Hvad er alternativet til helgenomsekventering?

Klinikerne mener, det er vanskeligt at trække tilbage på et tilbud, der vurderes at være fagligt indiceret.

Sker det alligevel, er vurderingen, at behandlingsmæssig konsekvens vil blive mere styrende.

Klinikernes vurdering er, at det sundhedsøkonomisk bedre kan betale sig at lave helgenomsekventering, da der historisk er blevet brugt mange flere penge på udredningsodyssé (fx sekventielle genetiske og/eller metaboliske undersøgelser) end på, hvad et genom koster.

Hvis der skæres ned på området, fx hvis der skæres ned på de indikationer, der tilbydes helgenomsekventering til, eller det besluttet at gå tilbage til mindre panelundersøgelser, blev der givet udtryk for, at det vil påvirke udredningstiden eller kunne betyde, at nogle patienter ikke får stillet diagnose, hvilket på mange områder må forventes at påvirke patienternes livskvalitet negativt.

Hvad er de(n) bedste patientcase(s) I kan fortælle, hvor helgenomsekventering har haft afgørende betydning?

De cases, hvor der tidligere var meget lange udredningsforløb, som forkortes betydeligt ved at gå direkte til helgenomsekventering, er uden tvivl solstrålehistorierne, hvor der virkelig er blevet gjort en livsændrende forskel for patienter, forældre og øvrige familiemedlemmer. Ved akut sygt barn ses mange eksempler herpå. Men der er også en række cases med patienter med relativt mild eller atypisk fænotype, som er kronisk (livslangt) syge, og for hvem en genetisk diagnose også viser sig livsændrende.

Er der eksempler på cases med negative konsekvenser?

Helt konkret er der en større risiko for at overse mosaiktilstande, fordi de ikke så godt opdages med helgenomsekventering (pga. mindre læsedybde).

Herudover er udfordringen den nødvendige omstilling i klinikken henimod øget samarbejde mellem specialerne og flere multidisciplinære teams. Som kliniker kan det være svært at gennemskue, hvad der bliver (og evt. ikke bliver) kigget på i fortolkningen, og det stiller krav til klinikere om øget dialog med de fortolkende afdelinger samt baggrundsviden til at tage dialogen. Den omstilling er en vigtig side af at kunne give patienterne fagligt velfunderede svar, fx når der ved analyserne er fund af varianter af ukendt betydning eller måske-patogene fund.

Det kan også være en udfordring for klinikerne at hjælpe forældre igennem uvished, der kan være knyttet til fund af sygdomsfremkaldende genvarianter, især hvis barnet får en genetisk diagnose tidligt i livet, da det kan være svært at forudsige, hvordan barnets sygdomsbillede over årene vil komme til at ligge indenfor det sygdomsspektrum, testen viser.

Hvordan er det danske tilbud om helgenomsekventering sammenlignet med internationale tilbud og viden fra litteraturen?

Klinikernes vurdering er, at Danmark er godt med, særligt derved at vi har et ensartet nationalt tilbud. Men det er en løbende udvikling, og der kommer hele tiden nye områder, man kan kaste sig over.

Danmark er lidt ringere stillet aktuelt sammenlignet med en række andre lande, idet der mangler læger, bioinformatikere og fortolkere. For at få det fulde udbytte er det der, der skal sættes ind. Vi har *state of the art* maskiner, men vi mangler hænderne.

Brede perspektiver på national implementering

Hvad har arbejdet med afgrænsning af patientgrupper og indikationer betydet?

Afgrænsning af patientgrupper og indikationer i de nationale specialistnetværk i regi af NGC og i DSMG's GENet har bidraget væsentligt til at etablere strukturerede måder at samarbejde på indenfor genetikken.

Det har accelereret processer med at få arbejdet i gang, og der er lavet et stort arbejde med at blive enige om analysestrategier.

Den nationale implementering har i betydelig grad udviklet samarbejder og også opbygget nye, herunder omkring hvem der fortolker hvad. Der er etableret flere MDT'er, som gør særlig gavn ved komplekse tilfælde, og der er opstået tættere samarbejder med forskningsenheder.

I processen med etableringen af tilbuddet i regi af NGC er klinikerne blevet overraskede over, hvor uensartet tilbuddet om genetisk diagnostik tidligere er blevet givet på tværs af landet. For patienterne har det givet mere lighed i sundhed, at samarbejde på tværs af regioner er øget, hvilket har igangsat udvikling med at få tilpasset de forskellige måder, der hidtil er blevet udredt på. Der er stadig ulighed, men samarbejdet giver øget bevidsthed om det, og det vil også på sigt bidrage til at mindske uligheden. Der udestår stadig et formidlingsarbejde ud til kanterne af regionerne for at sikre øget lighed, og der har hidtil ikke været fokus på at undersøge, hvem der "finder hen" på sygehusafdelingerne, hvilket vurderes værdifuldt ift. at opnå lighed i sundhed.

Hvad er den vigtigste læring i forhold til denne patientgruppe?

Den vigtigste og mest overraskende læring er det meget høje diagnostiske udbytte for patientgruppen, herunder vigtigheden af at indikationerne er blevet udvidet, ift. hvem der før fik tilbuddet. Det skal der bygges videre på. Samtidigt skal der laves en national plan for håndtering af den øgede svartid.

Litteraturgennemgang

Den systematiske litteraturgennemgang er gennemført med det formål at besvare det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO) – ”hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*?”. Spørgsmålet er godkendt af specialistnetværket.

Litteraturgennemgangen er baseret på gennemgang af referencer angivet af specialistnetværket samt litteratursøgning og screening baseret på PICO modellen, som beskrevet i metodebeskrivelsen bilag 2.

Patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* omfatter indikationerne:

Mistanke om en genetisk årsag og mindst en af følgende tilstande/fund:

1. En eller flere misdannelser
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning
4. Skeletanomali
5. Neuromuskulær eller neurologisk sygdom
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier
8. Artrogrypose
9. Overvækt
10. Floppy infant

Litteraturgennemgangen søgte som udgangspunkt at belyse effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning PubMed databasen blev gennemført i november 2023 efter sekundærlitteratur publiceret indenfor de seneste 5 år. Artikler identificeret ved databasesøgning, samt referencer angivet af specialistnetværket, blev screenet ud fra inklusionskriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Kun studier der benyttede helxom- og/eller helgenomsekventering (WES/WGS), og som opgjorde en form for klinisk effekt som outcome, blev inkluderet. Studier der vedrører få patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme blev ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Ved screeningen blev identificeret i alt 10 sekundærartikler, der udgør evidensgrundlag for litteraturgennemgangen (Chung et al. 2023; Ferreira et al. 2023; Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Nurchis et al. 2023; Oegema et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Shickh et al. 2021; Shreeve et al. 2023; Srivastava et al. 2019).

Herunder findes opsummering af konklusioner og perspektiver fra de inkluderede artikler. Resumé af artiklerne findes i bilag 3.

Det skal tilføjes, at specialistnetværket på møde 2 om evaluering den 23. januar 2024 bemærkede, at der ved anvendelse af reviews til litteraturgennemgang kan indgå opgørelse af de samme studier/patienter flere gange, hvilket kan have betydning for opgørelse af resultatet og dermed for konklusionerne. Specialistnetværket vurderede, at problematikken gælder for denne patientgruppe, men ikke nødvendigvis for andre af de i alt 17 inkluderede patientgrupper.

De udvalgte artikler relateret til patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*

De 10 inkluderede sekundærartikler vedrører patienter med et bredt spektrum af sjældne sygdomme: Fire artikler vedrører patienter med sjældne/udiagnosticerede sygdomme med formodet genetisk ætiologi (Chung et al. 2023; Nurchis et al. 2023; Shickh et al. 2021), herunder én artikel specifikt om sjældne stofskiftesygdomme (Ferreira et al. 2023). Seks artikler vedrører patienter med et bredt spektrum af medfødte misdannelser og/eller forsinket udvikling/neuropsychiske forstyrrelser (Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Oegema et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Shreeve et al. 2023; Srivastava et al. 2019). De 10 artikler vedrører børn (n=5) (Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Nurchis et al. 2023; Shreeve et al. 2023; Srivastava et al. 2019), voksne (n=1) (Ferreira et al. 2023) eller både børn og voksne (Chung et al. 2023; Oegema et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Shickh et al. 2021), og vedrører populationer fra hovedsageligt vestlige lande. De inkluderede studier vurderes samlet set at være repræsentative for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*.

De 10 artikler vedrører klinisk brug af omfattende genetiske undersøgelser, herunder vedrørende ni af artiklerne både WGS og WES, mens én artikel alene vedrører WES (Srivastava et al. 2019). Artiklerne vurderes overordnet at bidrage til at belyse klinisk effekt af helgenomsekventering for patientgruppen.

I artiklerne beskrives, at de sjældne sygdomme omfatter mindst 7.000 forskellige sygdomme, der ofte er komplekse og forbundet med betydelig og livslang øget sygelighed, med behov for multidisciplinær specialiseret indsats, og hvor tidlig diagnostisk afklaring kan bidrage til målrettet klinisk håndtering, der potentielt kan forbedre patientens helbredsmæssige tilstand. Omkring 80% af de sjældne sygdomme formodes at have en genetisk årsag, hvorfor artiklerne fremhæver omfattende genetisk diagnostik som centralt i forhold til diagnostisk afklaring af patienterne. Foreneligt hermed anbefaler tre internationale kliniske retningslinjer/multidisciplinær konsensus statements at der tilbydes omfattende genetisk udredning med WGS og/eller WGS som førstevalg hos børn og unge med intellektuelt handicap/udviklingsforstyrrelser og/eller medfødte misdannelser (Manickam et al. 2021), samt hos personer med neuropsychiske forstyrrelser (Oegema et al. 2020; Srivastava et al. 2019).

I fem meta-analyser rapporteres et overordnet diagnostisk udbytte af WES/WGS på 34-39% hos patienter med sjældne sygdomme og/eller udviklingsforstyrrelser/medfødte misdannelser (Chung et al. 2023; Nurchis et al. 2023; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Shreeve et al. 2023; Srivastava et al. 2019), og signifikant højere udbytte end ved standard genetisk udredning (fx kromosomal mikroarray og/eller enkeltgen/genpanel analyse) på estimeret 7-21%. Diagnostisk udbytte varierede betydeligt afhængigt af bl.a. studiepopulation, inklusionskriterier, anvendt metode, diagnostisk strategi mm, med generelt højere diagnostisk udbytte forbundet med akutte tilstande, ved neurologiske indikationer og hos børn, samt ved selektion for mistanke om (mono)genetisk sygdom. Desuden fandtes en ikke-signifikant tendens til højere diagnostisk udbytte i nyere studier (estimeret øget udbytte på 0,5% per år), samt ved WGS frem for WES, ligesom WGS fandt flere sygdomsgener end WES mens antallet af varianter af ukendt betydning (VUS) var det samme (Chung et al. 2023; Nurchis et al. 2023).

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives generelt som at opnå diagnostisk afklaring på ofte komplekse og alvorlige tilstande, og derved afslutning af en ofte langvarig diagnostisk odysse. En genetisk diagnose rapporteres at medføre ændret klinisk håndtering hos 2% til 100% af patienterne, typisk hos omkring 20-75%, fx i form af individualiseret kontrolprogram, henvisning til specialist, ændret behandling, diæt eller livsstil, ligesom der hos nogle kan være mulighed for målrettet medicinsk behandling eller evt. kliniske forsøg. Hertil kommer generelle effekter som fx forkortet diagnostisk odysse, mulighed for genetisk rådgivning, familieudredning og reproduktive muligheder. Én meta-analyse fandt højere klinisk effekt forbundet med WGS end WES (klinisk effekt ved WGS 61-77% vs. WES 44-48%), samt øget klinisk effekt over tid, med en

stigning i klinisk effekt på 2,6% per år (Chung et al. 2023). Studier af værdier og præferencer hos patienter og deres familier peger på konsekvent gavn af at søge en diagnose igennem genetisk udredning, med få negative effekter, ligesom anvendelse af WES/WGS vurderes potentielt at kunne være omkostningseffektivt ved at reducere unødvendige undersøgelser eller behandlinger og reducere sundhedsomkostninger.

Flere studier nævner generelle begrænsninger hos studier af sjældne sygdomme i form af typisk observationelle studier af små, heterogene og højt selekterede studiepopulationer, med betydelig metodemæssige forskelle ift. studiedesign, analysemetode, diagnostisk strategi mm, hvilket kan begrænse generaliserbarheden af resultaterne. Der nævnes behov for yderligere studier med konsistent tilgang til måling af klinisk effekt for at tilvejebringe specifik evidens vedr. klinisk effekt af WES/WGS for patientgruppen.

Evidenssyntese

De 10 inkluderede sekundærartikler omfatter fire artikler vedrørende sjældne sygdomme generelt, samt seks artikler vedrørende medfødte misdannelser og/eller forsinket udvikling/neuroudviklingsforstyrrelser. De to overordnede kategorier (hhv. sjældne sygdomme og medfødte misdannelser/udviklingsforstyrrelser) præsenteres hver for sig for overskuelighedens skyld, om end der må formodes at være et betydeligt overlap imellem diagnoser og indikationer i de to kategorier. Artiklerne beskrives kronologisk (nyeste først) med det formål at anskueliggøre udviklingen på et område med hastig udvikling.

Fire artikler vedrørende sjældne sygdomme generelt:

1. Systematisk review og meta-analyse af Chung et al. om genetisk diagnostik med WGS og WES hos børn og voksne med sjældne sygdomme (Chung et al. 2023).
2. Systematisk review af Ferreira et al. om genetisk diagnostik med WGS og WES hos voksne med medfødte stofskiftesygdomme (Ferreira et al. 2023).
3. Systematisk review og meta-analyse af Nurchis et al. om genetisk diagnostik med WGS og WES hos børn med sjældne sygdomme (Nurchis et al. 2023).
4. Systematisk review af Shickh et al. om genetisk diagnostik med WES og/eller WGS hos børn og voksne med sjældne sygdomme (Shickh et al. 2021).

Seks artikler vedrørende medfødte misdannelser og/eller forsinket udvikling/neuroudviklingsforstyrrelser:

5. Systematisk review og meta-analyse af Shreeve et al. om merværdi ved WGS sammenlignet med standard genetisk udredning til hhv. prænatal - og postnatal diagnostik af medfødte misdannelser der blev eller kunne have været identificeret under graviditeten (Shreeve et al. 2023).
6. Klinisk retningslinje af Manickam et al. fra the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) om brug af WES/WGS hos børn og unge med DD/ID/CA (Manickam et al. 2021).
7. Systematisk review af Malinowski et al. og en arbejdsgruppe under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Review af 167 artikler om klinisk effekt af WES/WGS hos børn og unge med udviklingsforstyrrelser/intellektuelt handicap (DD/ID) og/eller medfødte misdannelser (congenital anomalies (CA)) (Malinowski et al. 2020).
8. Health Technology Assessment (HTA) fra Canada om brug af WES/WGS hos børn og voksne med DD/ID/CA (Ontario Health (Quality) et al. 2020).

9. Multidisciplinær consensus statement fra Oegema et al. på vegne af en international ekspert-gruppe, the international MCD network Neuro-MIG, vedrørende brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos patienter med neuroudviklingsforstyrrelser på baggrund af medfødte misdannelser af hjernen (Oegema et al. 2020).
10. Meta-analyse og multidisciplinær konsensus statement fra en international ekspertgruppe om brug af WES hos personer med NDD (Srivastava et al. 2019).

Fire artikler vedrørende sjældne sygdomme generelt:

Ad. 1: Det systematiske review og meta-analyse af Chung et al. sammenligner diagnostisk udbytte og klinisk effekt for WES og WGS hos patienter med sjældne sygdomme, med det formål at belyse evidens for klinisk anvendelse af WGS til patientgruppen. Ud af 161 studier fokuserede 31 på WGS, 117 på WES, 9 på WES og WGS og 2 på reanalyse af WES, mens 62 studier rapporterede klinisk effekt, defineret som ændret klinisk håndtering pba. genetisk diagnose stilet ved WES/WGS (Chung et al. 2023).

Diagnostisk udbytte

Samlet diagnostisk udbytte af WES (0,38, 95% CI 0,36-0,40) og WGS (0,34, 95% CI 0,30-0,38) var ens ($P = 0,1$), med 1,2 gange odds for diagnose ved WGS over WES ved sammenligning indenfor kohorter. WGS fandt flere nye gener end WES, med samme andel af VUS. Diagnostisk udbytte var højest for neurologiske indikationer (ES 0,39 og GS 0,43), og signifikant højere hos børn (0,40) end voksne (0,18) ($P < 0,01$). Selvom kun 4 studier fokuserede på voksne, viste WES/WGS lovende resultater med diagnostisk udbytte på 0,17 til 0,27. Meta-analysen viste højere diagnostisk udbytte forbundet med trio vs. solo analyse, samt med konsanguinitet, og forbundet med udgivelsesår, med en årlig stigning på 0,5% i diagnostisk udbytte.

Klinisk effekt

Meta-analysen fandt en højere samlet klinisk effekt af WGS (0,61, 95% CI 0,50-0,73) end WES (0,48, 95% CI 0,40-0,56), hvilket blev genfundet i 22 højkvalitetsstudier (klinisk effekt af WGS 0,77 vs. WES 0,44) ($P < 0,01$). En genetisk diagnose medførte ændret klinisk håndtering hos 2% til 100%, herunder fx kontrolprogram, henvisning til specialist, ændret diæt eller livsstil, og/eller indikation/kontraindikation for undersøgelser, operationer eller medicin, men med undtagelse af tilfælde, hvor de eneste ændringer var forkortet diagnostisk odysse eller genetisk/reproduktiv rådgivning. Meta-analysen fandt en positiv korrelation mellem publikationsår og klinisk effekt, med en stigning i klinisk effekt på 2,6% per år. Desuden indikerede studiet, at anvendelse af WES og WGS kan have sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at undgå unødvendige undersøgelser/indlæggelser og reducere sundhedsomkostninger.

Forfatterne konkluderer, at meta-analysen demonstrerer tilsvarende diagnostisk udbytte ved WES og WGS, med højere klinisk effekt af WGS end WES hos patienter med et bredt spektrum af sjældne sygdomme. På denne baggrund, koblet med tendens til faldende forekomst af VUS og faldende WGS-omkostninger, forventer forfatterne at klinisk anvendelse af WGS vil blive mere udbredt fremadrettet. Forfatterne nævner begrænsninger i form af heterogene studiepopulationer, samt at diagnostisk udbytte blev beregnet ud fra de publicerede værdier, om end analyse af højkvalitetsstudier ligeledes viste tilsvarende diagnostisk udbytte og højere klinisk effekt af WGS end WES. Rapportering vedr. VUS og sundhedsøkonomi var heterogen og begrænset, hvorfor der er behov for flere studier mhp. at understøtte beslutninger om anvendelsen.

Ad. 2: Det systematiske review af Ferreira et al. analyserer 695 artikler om genetisk diagnostik med WGS og WES hos voksne med medfødte stofskiftesygdomme, med det formål at belyse mest optimale anvendelse af WES/WGS til patientgruppen (Ferreira et al. 2023).

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte af WES og/eller WGS hos voksne med uforklarlige neurologiske symptomer var 11%, og for dem med dyslipidemi, diabetes, auditive og kardiovaskulære symptomer hhv. 10, 9, 8 og 7%. Hos 65% var diagnosen baseret alene på WES/WGS.

Klinisk effekt

Medfødte stofskiftesygdomme omfatter over 1,450 (ultra) sjældne tilstande, hvoraf mange kan behandles, hvorfor tidlig diagnose og behandling kan forhindre irreversibel skade. Forfatterne beskriver, at selv uden specifik behandling bidrager en genetisk diagnose til afslutning af den diagnostiske odysse, viden om prognose, mulighed for genetisk rådgivning samt understøttende/lindrende behandling. De hyppigste symptomer hos voksne diagnosticeret med en medfødt stofskiftesygdom var neurologiske (65%) og oftalmologiske (21%), mens 47% havde symptomer fra flere organsystemer. I gennemsnit blev voksne patienter diagnosticeret 15 år efter de første symptomer (diagnostic delay). Hos flertallet (75%) var der ikke mistanke om en medfødt stofskiftesygdom før sekventering, hvilket understreger behovet for mere opmærksomhed på disse sygdomme i klinikken. Hos 52% førte diagnosen til identifikation af afficerede familiemedlemmer med samme sygdom.

Forfatterne konkluderer, at WES/WGS bidrager til diagnostisk afklaring hos voksne med uforklaret neurologisk sygdom og/eller multiorgan-sygdom, og kan anbefales i multidisciplinær regi med relevant faglig ekspertise hvis genpanel er uden fund. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. retrospektivt design, samt at segregationsanalyse ofte er begrænset hos voksne pga. høj alder. Desuden er identifikation af medfødte stofskiftesygdomme hos voksne kompliceret af, at symptomerne adskiller sig fra dem hos børn, og kan være farvede af erhvervede tilstande. Samlet findes behov for yderligere forskning mhp. at optimere den diagnostiske strategi hos voksne patienter med uafklarede symptomer hvor der mistænkes en medfødt stofskiftesygdom.

Ad. 3: Det systematiske review og meta-analyse af Nurchis et al. analyserer 39 studier om genetisk diagnostik hos børn med sjældne sygdomme, med det formål at vurdere effektiviteten af WGS sammenlignet med WES og/eller standard udredning (Nurchis et al. 2023).

Diagnostisk udbytte

Det samlede diagnostiske udbytte var højere for WGS, 38,6% (95% CI 32,6 – 45,0) end for WES, 37,8% (95% CI 32,9 – 42,9) og signifikant højere end standard udredning, 7,8% (95% CI 4,4 – 13,2), med en tendens til højere diagnostisk udbytte af WGS ift. WES efter kontrol for monogene sygdomme. Diagnostisk udbytte blandt de 39 studier varierede fra 19-68% for WGS (n=15 studier), fra 7-72% for WES (n=27), og fra 0-22% for standard udredning (n=10).

Klinisk effekt

Forfatterne beskriver, at 80% af de 7.000 kendte sjældne sygdomme har en genetisk årsag, hvorfor NGS og især WGS forbedrer diagnostisk udbytte hos børn med alvorlig sygdom af sandsynlig genetisk oprindelse. Blandt de 12/39 studier, der rapporterede klinisk effekt, fandtes ændret klinisk håndtering hos 20-75% af dem der fik en genetisk diagnose, herunder ændret behandling eller kontrolprogram, henvisning til specialist og/eller prænatal diagnostisk.

Klinisk effekt af en genetisk diagnose beskrives som at:

- Forklare det molekulære grundlag for sygdommen.
- Muliggøre målrettet, effektiv pleje og behandling.

- Muliggøre præcis genetisk rådgivning og prænatal diagnostik.
- Reducere byrden ved en uafklaret diagnose for patienten/familien ved at stoppe den diagnostiske odysse.
- Reducere unødvendige/invasive opfølgende procedurer og minimere sygdomsrelateret sygelighed eller dødelighed.

Forfatterne konkluderer, at meta-analysen styrker evidens for anvendelse af WGS hos børn med sjældne sygdomme, men at der er behov for yderligere studier vedr. effektivitet/omkostningseffektivitet, organisatoriske- og etiske aspekter. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. flest (92%) observationelle studier, der generelt blev vurderet til moderat evidenskvalitet ved GRADE-vurdering, og kun tre RCTs, der blev vurderet til høj evidenskvalitet. Flere studier havde generelt lav risiko for bias, men med højere risiko for bias ift. patientseleksion. Desuden var der betydelig klinisk og metodemæssig heterogenitet blandt de inkluderede studier, hvilket kan begrænse generaliserbarheden af resultaterne.

Ad. 4: Det systematiske review af Shickh et al. belyser genetisk diagnostik med WES og/eller WGS hos børn og voksne med sjældne sygdomme, på tværs af kliniske indikationer. Blandt 50 inkluderede studier fokuserede 39 studier på WES, seks på WGS, én på begge metoder, og fire på rapid WGS/WES, mens 24 studier rapporterede klinisk effekt ifa. ændret klinisk håndtering (Shickh et al. 2021).

Diagnostisk udbytte

Diagnostisk udbytte varierede på tværs af de 50 studier, fra 2,6% (kræft) til 70% (akut syge spædbørn), med højere udbytte ved akutte og neurologiske indikationer (hhv. 22-68% og 37-70%). Ni studier beskrev diagnostisk udbytte ved standard genetisk udredning, varierende fra 6,2% (metabolisk test, enkelt gentest) til 24% (CMA, genpaneler osv.).

Klinisk effekt

Ændret klinisk behandling blev rapporteret hos mellem 4% og 100% af patienter, der fik en genetisk diagnose, højere ved akut sygdom (67-95%), neurologiske patienter (16-100%) og cancer (100% i n=1 studie). Ved smallere definition af klinisk effekt (sv.t. aktiv ændring i klinisk håndtering, men eksklusive genetisk rådgivning, afslutning af diagnostisk odysse og psykologisk gavn), fandtes ændret klinisk håndtering hos 30-70% af personer, der fik en genetisk diagnose. De hyppigste tiltag var ændret kontrol/screening, genetisk rådgivning inkl. rådgivning om reproduktive muligheder og gentagelsesrisiko, familieudredning, ændret behandling og/eller ændret medicin eller diæt.

Forfatterne konkluderer, at undersøgelsen finder evidens for højere diagnostisk udbytte ved WES/WGS end standard genetisk udredning, særligt ved neurologiske og akutte indikationer. Den inkluderede litteratur havde varierende kvalitet, med typisk høj risiko for bias i patient-seleksion (fx højt selekteret population med større sandsynlighed for fund af genetisk diagnose ved WES/WGS). Forfatterne nævner begrænsninger ifa. betydelig klinisk og metodemæssig heterogenitet på tværs af studierne ift. population, indikationer, alder, anvendte metoder, tidspunkt for anvendelse af WES/WGS samt måling og rapportering af outcomes, hvilket reducerer sikkerheden af studiets resultater. Der anbefales yderligere forskning med konsistent tilgang til måling af klinisk effekt af WES/WGS mhp. forbedret mulighed for analyse fremadrettet.

Seks artikler vedrørende medfødte misdannelser og/eller forsinket udvikling/neuromuskulære forstyrrelser:

Ad. 5: Det systematiske review og meta-analyse af Shreeve et al. belyser merværdi ved WGS sammenlignet med kromosomal microarray (CMA) og WES til hhv. prænatal – og postnatal diagnostik af medfødte misdannelser.

nelser, hvor CMA var normal. Reviewet omfatter 18 studier, hvoraf 8 var prænatale kohorter og 10 var postnatale kohorter, herunder analyser postmortem (postnatal), neonatalt eller hos børn <12 mdr. med medfødte misdannelser, der blev eller kunne have været identificeret ved prænatal ultralyd (Shreeve et al. 2023).

Diagnostisk udbytte

Samlet diagnostisk udbytte ved WGS over CMA i de 18 studier var 26% (95% CI 18-36%), fordelt på hhv. 16% (95% CI 9-24%) og 39% (95% CI 27-51%) for den prænatale og postnatale kohorte. Udbyttet var højest hvor sekventering blev udført sv.t. NHS Englands prænatale ES R21 kriterier, hvilket understøtter dette som et robust udvælgelseskriterie. I tre studier, der sammenlignede WGS vs. WES (både præ- og postnatalt), var samlet udbytte ved WGS over WES ikke-signifikant på 1% (95% CI 0%-4%).

Klinisk effekt

Blandt de 18 studier inkluderet i det systematiske review lavede 11 WGS på forskningsbasis, 4 på klinisk basis, og resten var ikke specificeret. Hvor dokumenteret var samlet svartid (turnaround time (TAT)) for WGS 18 dage (interval 1-912 dage). Kun ét studie rapporterede TAT for CMA og ES på 31 ± 8 dage, hvorfor sammenligning ikke var mulig. Den nødvendige mængde DNA til WGS vs. CMA og WES var hhv. 100 ng (± 0) og 350 ng (± 50) ($p=0,03$).

Samlet finder meta-analysen signifikant øget udbytte på 26% af WGS over CMA ved medfødte misdannelser (kombineret præ- og postnatal analyse), men at evt. øget klinisk effekt af prænatal WGS over WES endnu ikke er fuldt belyst. Forfatterne bemærker, at udbytte ved WGS i en "ikke-screenet population" sandsynligvis er højere end fundet i dette review, da fx aneuploidi, CNV'er og ubalancerede strukturelle varianter ville øge udbyttet yderligere over WES. Forfatterne konkluderer, at der i øjeblikket er utilstrækkeligt evidens til at anbefale brugen af WGS over CMA kombineret med WES (enten prænatalt eller postnatalt), da det samlede udbytte er lille og statistisk ikke-signifikant, men at udbyttet formodes at stige over tid, efterhånden som der opnås øget viden om fx ikke-kodende- og komplekse strukturelle varianter. Set fra et laboratoriemæssigt perspektiv kræver WGS mindre føtal DNA end trinvis analyse med QF-PCR/karyotype, CMA og WES, og har potentielt kortere svartid, hvilket kan bidrage til at lette beslutningsprocessen. Forfatterne nævner begrænsninger ifa. få og heterogene studier, samt at flere udførte WGS på forskningsbasis, så den opgjorte TAT kan være længere end i en klinisk setting, hvorfor der er behov for yderligere studier der sammenligner prænatal WGS og WES.

Ad. 6: Den kliniske retningslinje af Manickam et al. på vegne af the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) vedrører genetisk udredning med WES/WGS hos børn og unge med medfødte misdannelser (congenital anomalies (CA)), udviklingsforstyrrelser og/eller intellektuelt handicap (DD/ID) (Manickam et al. 2021). Den kliniske retningslinje er baseret på systematisk litteraturgennemgang, herunder gennemgang af det systematiske review af Malinowski et al. (Malinowski et al. 2020) samt Health Technology Assessment (Ontario Health (Quality) et al. 2020), der gennemgås nedenfor (hhv. artikel 7 og 8).

Anbefalinger

- Den kliniske retningslinje anbefaler i høj grad WES og WGS som første- eller andet valg til udredning hos børn og unge med CA/DD/ID.
- Sammenlignet med standard genetisk udredning har WES/WGS højere diagnostisk udbytte og er potentielt omkostningseffektivt ved brug tidligt i et udredningsforløb.

Klinisk effekt

Baseret på meta-analyse opgøres klinisk effekt som:

- Kortsigtet aktiv ændring i klinisk håndtering hos 6.3-8% hos alle undersøgt med WES/WGS (inkl. patienter der ikke fik en diagnose).
- Ændret langsigtet opfølgning hos 10-17.5% af alle undersøgt med WES/WGS.
- Betydning for reproduktive beslutninger hos 9% af alle undersøgt med WES/WGS.
- Familiefokuserede outcomes, fx familieudredning hos 4% af alle undersøgt med WES/WGS.

Forfatterne bemærker, at litteraturen indikerer, at der ikke er klinisk signifikant psykosocial skadelig effekt forbundet med at få svar på resultat af WES/WGS, fraset potentielt test-relateret stress, der kan reduceres ved relevant genetisk rådgivning. Forfatterne konkluderer, at litteraturen understøtter gavnlig klinisk effekt af WES/WGS på kort- og langsigtet klinisk håndtering af børn og unge med CA/DD/ID, og på familiefokuserede- og reproduktive outcomes, med begrænset evidens for negative effekter, hvorfor WES/WGS anbefales som første- eller andet valg hos personer med CA/DD/ID.

Ad. 7: Det systematiske review af Malinowski et al. er udgivet af en arbejdsgruppe under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), og omfatter 167 artikler om klinisk effekt af WES/WGS hos børn og unge med CA/DD/ID (Malinowski et al. 2020).

Klinisk effekt

Klinisk effekt for patienten/familien blev rapporteret hos 95% efter WES/WGS, herunder:

- Ændring i medicinsk behandling eller diæt (rapporteret i hhv. 22 studier og 9 studier).
- Ændring i indgreb eller opfølgning (19 studier).
- Henvielse til specialist (6 studier).
- Behandling blev seponeret eller palliativ behandling opstartet (9 studier).
- Inklusion i/mulighed for inklusion i klinisk forsøg (6 studier).
- Familiefokuserede outcomes, fx familieudredning og/eller ændret klinisk håndtering hos familiemedlemmer (12 studier).
- Reproduktive outcomes (20 studier).
- Helbredsmæssig effekt som morbiditet og/eller mortalitet (3 studier).

Forfatterne nævner, at de hyppigste kliniske effekter var ændret klinisk håndtering samt reproduktive outcomes, hvorfor effekten af WES/WGS rækker ud over patienten. Forfatterne konkluderer, at der er evidens for, at WES/WGS hos børn med CA/DD/ID bidrager til beslutning ift. klinisk håndtering og reproduktive muligheder, hvilket kan medføre forbedret helbredsmæssig effekt for patienterne og deres familie.

Ad. 8: Health Technology Assessment (HTA) af Ontario Health (Quality) undersøger klinisk effekt og sundhedsøkonomiske aspekter ved brug af WES/WGS hos børn og voksne med CA/DD/ID. Evidens for klinisk effekt belyses ved systematisk review af 44 studier, mens patientperspektiver belyses kvantitativt og kvalitativt ved litteraturgennemgang og interviews (Ontario Health (Quality) et al. 2020).

Diagnostisk udbytte

Samlet diagnostisk udbytte var 37%, varierende fra 16% til 73% på tværs af de 44 studier, hvilket blev tilskrevet forskelle i bl.a. teknologi og studiepopulation. Komparativ analyse viste diagnostisk udbytte på 38% for WES/WGS sammenlignet med 21% efter standard udredning (fx kromosomal mikroarray, enkeltgen, genpanel), med tendens til højere udbytte ved studier der benyttede WGS (43%) end WES (34%).

Klinisk effekt

Ingen studier rapporterede langsigtet effekt for patienterne (fx ændret funktionsniveau eller livskvalitet), men nogle studier rapporterede mere kortsigtet effekt, der antages at påvirke outcome på lang sigt.

Klinisk effekt blev rapporteret som:

- Kortsigtet aktiv ændring i klinisk håndtering hos 6.3% af alle undersøgt med WES/WGS (sv.t. 16.7% af alle der fik en genetisk diagnose).
- Ændret langsigtet opfølgning hos 17.5% af alle undersøgt med WES/WGS (sv.t. 46.4% af alle der fik en genetisk diagnose).
- Nogle studier rapporterede klinisk effekt hos 100% med en genetisk diagnose, vurderet som fx afsluttet diagnostisk odysse, mulighed for genetisk rådgivning og reproduktive muligheder.
- Undersøgelse af værdier og præferencer hos patienter/familier peger mod konsistent motivation for og gavn af at opnå en diagnose igennem genetisk diagnostik.

Forfatterne konkluderer, at hos personer med CA/DD/ID er diagnostisk udbytte efter WES/WGS 37%, hvilket er højere end ved standard genetisk udredning. Hos nogle resulterede en genetisk diagnose i ændret klinisk håndtering på kort og/eller lang sigt, men der er generelt lav kvalitet af underliggende evidens, hvilket vanskeliggør en samlet konklusion. Patienter og familier beskrev konsekvent gavn af at søge en diagnose igennem genetisk udredning. Artiklen vurderer, at ved anvendelse tidligt i et udredningsforløb, som første eller andet valg, kan WES/WGS potentielt være omkostningseffektivt.

Bemærkninger vedr. evidensniveau

Fælles for de tre artikler af Manickam et al., Malinowski et al., og Ontario Health (Quality) (artikel 6, 7 og 8) gælder at der beskrives:

- betydelig heterogenitet blandt de tilgrundliggende studier ift. studiepopulation, studiedesign og anvendte metoder, og at klinisk effekt ofte blev rapporteret subjektivt, med repræsentative eksempler (cases) som dokumentation for effekt
- at evidensniveauet af de inkluderede studier generelt blev vurderet meget lavt og/eller med høj risiko for bias pga. iboende begrænsninger ved studier af sjældne sygdomme, der typisk er baseret på observationelle studier af få patienter, med fravær af randomiserede kontrollerede studier. Dette rummer risiko for bias og er vanskelige at generalisere, men er ofte eneste evidens hos patienter med sjældne sygdomme - som det også er kendt fra andre genetiske analyser, fx kromosomal mikroarray.
- Hertil kommer en ofte lang tidshorisont ift. måling af helbreds-mæssig effekt som fx morbiditet, mortalitet, klinisk håndtering eller reproduktive beslutninger.
- Artiklerne konkluderer, at disse betragtninger vanskeliggør en systematisk og robust måling af klinisk effekt, hvorfor der er behov for flere undersøgelser for at tilvejebringe specifik evidens vedr. klinisk effekt af WES/WGS for patientgruppen.

Ad. 9: På vegne af en international ekspertgruppe, the international MCD network Neuro-MIG, præsenterer Oegema et al. en multidisciplinær consensus statement om brug af genetisk diagnostik inkl. WES/WGS hos patienter med neuroudviklingsforstyrrelser på baggrund af medfødte misdannelser af hjernen (forkortet MCD), baseret på litteraturgennemgang og Delphi-konsensus blandt 42 fagfolk fra 20 lande (Oegema et al. 2020).

Anbefalinger

- Hos alle patienter med en MCD anbefales en målrettet indsats i et kvalificeret tværfagligt miljø for at finde en ætiologisk diagnose.

- Der præsenteres en generel diagnostisk strategi samt alternative strategier, hvis der ikke opnås en diagnose ved den generelle strategi.
- Ved nogle MCD-undertyper kan målrettet genanalyse være passende, men pga. den genetiske heterogenitet anbefales på det kraftigste udvidet/omfattende genetisk diagnostik fx med trio-WES hvis testene er negative.

Diagnostisk udbytte

Forfatterne beskriver, at mange MCD'er har en genetisk årsag, og teknologiske fremskridt har identificeret et stigende antal MCD'er. Dette, koblet med en betydelig klinisk og genetisk heterogenitet, understreger behovet for højt specialiseret og multidisciplinær ekspertise ved håndtering af patienterne. I en undersøgelse blandt Neuro-MIG netværket fandtes samlet diagnostisk udbytte på 15-37% ved MCD-fænotyper, mens to publicerede studier viste diagnostisk udbytte på hhv. 30% og 48% ved WES kombineret med kromosomal mikroarray.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose omfatter:

- Forklarer årsagen til misdannelsen, afslutter den diagnostiske odysse og forhindrer yderligere unødvendige undersøgelser.
- Giver information om prognose og gentagelsesrisiko for patienten og familien.
- Bidrager med forudsigelse af behandlingsresultater, fx succesrate for epilepsikirurgi.
- Forbedrer patientbehandlingen, fx målrettet behandling, kontrolprogram af syndromiske (ikke-neurologiske) manifestationer, herunder kontrol for øget risiko for malignitet forbundet med nogle syndromer.

Forfatterne opsummerer, at de præsenterer diagnostisk strategi for patienter med MCD baseret på nuværende best practice og multidisciplinær konsensus blandt internationale eksperter indenfor Neuro-MIG-netværket, med det formål at øge diagnostisk udbytte og derved forbedre håndtering af patienterne, samt bidrage til udvikling af målrettede behandling på lang sigt. Forfatterne nævner begrænsninger i form af både genetiske og ikke-genetiske årsager ved nogle MCD-typer, fx mikrocephali, hvor fx kurerede lister over MCD-associerede gener kan forbedre fortolkningen og minimere risiko for at kendt sygdomsdisponerende varianter overses. Desuden kan nogle MCD-typer, fx segmentelle overvækstsyndromer forårsaget af somatiske mutationer, være vanskelige at påvise ved standard udredning, hvorfor alternativ strategi med somatisk analyse kan være nødvendig.

Ad. 10: På vegne af en international ekspertgruppe præsenterer Srivastava et al. en multidisciplinær konsensus statement om brug af WES hos personer med NDD, baseret på meta-analyse af 30 artikler. NDD defineres som global udviklingsforstyrrelse (GDD), intellektuelt handicap (ID) og/eller autismespektrumforstyrrelser (ASD) (Srivastava et al. 2019).

Anbefaling

- Ekspertgruppen anbefaler WES som førstevalg til genetisk udredning hos personer med uforklaret NDD.

Diagnostisk udbytte

Samlet diagnostisk udbytte ved WES var 36% (95% CI 30–43%) på tværs af de 30 studier, fordelt på hhv. 31% og 53% for hhv. isoleret NDD og NDD med følgetilstande (syndromisk NDD). Forfatterne vurderer, at diagnostisk udbytte efter WES er 10-28% højere end diagnostisk udbytte ved kromosomal mikroarray (estimeret udbytte på 15-25%), der hidtil har været anbefalet som førstevalg ved udredning af personer med NDD.

Klinisk effekt

Klinisk effekt af en genetisk diagnose opgøres som:

- Ændret klinisk håndtering hos 30% (varierende fra 2-46% i n=6 studier).
- Betydning for reproduktive beslutninger hos 80% (varierende fra 42-100% i n=4 studier).

Forfatterne konkluderer, at WES overgår kromosomal mikroarray ift. diagnostisk udbytte, og at udbyttet formodes at stige i takt med at analyseværktøjer og databaser forbedres. På den baggrund anbefaler ekspertgruppen WES som førstevalg til genetisk udredning hos personer med NDD af ukendt årsag. Artiklen nævner begrænsninger i form af heterogene og til tider dårligt afgrænsede studiepopulationer, og begrænsning i studier der rapporterer konkret klinisk effekt.

Bemærkning vedr. evidens

Litteraturgennemgangen omfatter 10 sekundærartikler, heraf otte systematiske reviews, der generelt vurderes at repræsentere den højeste grad af evidens, samt to multidisciplinære konsensus statements fra internationale kliniske organisationer, der generelt vurderes at have en lavere grad af evidens. På trods af variationer imellem de 10 artikler beskrives overlappende fund vedr. diagnostisk udbytte og klinisk effekt, og studierne skønnes at være repræsentative ift. patientgruppen.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at primærstudier på området med sjældne (mono)genetiske sygdomme typisk formelt vurderes som havende en lav kvalitet fx ved GRADE vurdering. Dette skyldes iboende udfordringer vedr. de sjældne sygdomme, hvor de fleste studier omfatter få patienter og/eller heterogene patientgrupper, og at der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier. Hertil kommer, at der fx ikke findes en internationalt anerkendt ensartet metode til måling og rapportering af effekt af WES/WGS (se fx (Callahan et al. 2022; Malinowski et al. 2020; Ontario Health (Quality) et al. 2020)).

Internationale erfaringer

Blandt de europæiske lande, som har strategier for personlig medicin, er der overordnet to forskellige tilgange. Nogle tilbyder helgenomsekventering på nationalt plan til udvalgte patientgrupper/indikationer, baseret på konkrete faglige anbefalinger, mhp. ensartet tilbud til patienterne (fx England og Frankrig), mens andre lande har regionale initiativer som på sigt kan komme til at dække nationalt (fx Sverige) (Stenzinger et al. 2023). Andre lande som fx Holland, Island og USA har længe været anerkendt for deres førende position indenfor genomisk forskning og biotech, men uden national strategi for implementering i klinikken, hvorfor erfaringerne herfra ikke vurderes direkte sammenlignelige med det danske initiativ.

På trods af forskelle i organiseringen og den kliniske inddeling af patientgrupper, findes en række ligheder mellem det danske initiativ og initiativerne i særligt England og Frankrig, og i et vist omfang også Sverige. Det vurderes derfor, at initiativerne i offentligt regi i England, Frankrig og Sverige kan bidrage til at belyse tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*.

Danmark

For patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* omfatter tilbuddet om helgenomsekventering følgende 10 indikationer:

Mistanke om en genetisk årsag og tilstanden skyldes ikke en i forvejen genetisk tilstrækkeligt afklaret sygdom og mindst en af følgende tilstande/fund:

1. En eller flere misdannelser
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse/andre symptomer, hvor en genetisk diagnose mistænkes
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning, med IQ<70 eller behov for specialinstitution eller ikke mulighed for at leve et selvstændigt liv
4. Skeletanomali
5. Neuromuskulær eller neurologisk sygdom
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier
8. Artrogrypose
9. Overvækt
10. Floppy infant

Yderligere information om indikationer og underliggende kriterier kan læses for børn [her](#) og voksne [her](#).

England

Genomics England ([GE](#)) og [National Health Service \(NHS\)](#) tilbyder helgenomsekventering til følgende indikationer:

- Medfødte misdannelser og dysmorphe syndromer
- Ultrasjælden og atypisk monogen sygdom
- Intellektuelt handicap
- Skelet-dysplasi
- Sjældne neuromuskulære sygdomme
- Mistanke om medfødt metabolisk sygdom

For andre indikationer indenfor området sjældne sygdomme tilbydes flere forskellige typer af genetiske undersøgelser som hel-exomsekventering (WES), mikroarray og forskellige størrelser genpaneler.

Frankrig

The 2025 French Genomic Medicine Initiative ([PFMG 2025](#)) og the French National Health Authority (HAS) tilbyder helgenomsekventering til følgende indikationer:

- Intellektuelt handicap
- Epilepsi
- Sjældne sygdomme/syndromer forbundet med abnormitet i udvikling af munden og/eller tænderne
- Cerebrale misdannelser
- Syndromer med medfødte misdannelser uden intellektuelt handicap
- Komplekse medfødte hjertemisdannelser
- Medfødte knoglesygdomme
- Medfødte stofskiftesygdomme
- Leukodystrofi
- Epilepsi
- Myopati
- Neonatal hypotoni

Sverige

I Sverige er Genomic Medicine Sweden ([GMS](#)) organiseret som et bottom-up initiativ med udgangspunkt i forskningsmiljøerne. Der foreligger ikke beskrivelse af patientgrupper eller indikationer, der tilbydes helgenomsekventering på nationalt plan. Helgenomsekventering benyttes flere steder som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. GMS har et dedikeret mål om at implementere helgenomsekventering for flere patientgrupper, herunder kræft nationalt.

Opsummering af tilbud om helgenomsekventering til patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* i sammenlignelige lande

Ved sammenligning med hvilke indikationer, man på nationalt plan tilbyder helgenomsekventering på i England, Frankrig og til dels Sverige, ses stort set fuldt overlap med de udvalgte danske indikationer, trods forskelle i den kliniske inddeling og benævnelse af indikationer. Specialistnetværket har på møde 10. oktober 2023 bemærket, at der anvendes helgenomsekventering for patientgruppen i flere nordeuropæiske lande herunder Holland og Belgien. Helgenomsekventering benyttes ydermere for patientgruppen i Canada, USA og Australien. Det er dog specialistnetværkets opfattelse, at der internationalt ikke er meget, der er lige så velorganiseret som det nationale tilbud i Danmark.

For detaljeret gennemgang af overlap imellem tilbud om helgenomsekventering for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* henvises til tabel herunder.

Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

Specialistnetværket beskriver i anbefalingerne for patientgruppen, at helgenomsekventering har fundet sin plads og efterhånden er udbredt i genetisk diagnostik af børn i Danmark og i udlandet. Men efterhånden som analysen bliver mere tilgængelig, bliver den også udbudt til voksne med tilsvarende sygdomme i den lande vi sammenligner os med, fx England, Holland, Schweiz, Sverige. Helgenomsekventering er et stærkt diagnostisk redskab for de fleste tilstande, hvor en genetisk årsag til et givet handicap mistænkes – dette uanset alder på patienten. Triogenomanalysen er i flere lande startet som forskningsprojekter, men de er i

dag taget som et naturligt redskab i den genetiske diagnostik, hvor begrænsningen for hvor den anvendes primært er af økonomisk karakter.

Overlappende indikationer i sammenlignelige lande for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* (udgangspunktet er de danske indikationer)

Bemærk: Der gøres opmærksom på at sammenligningen ikke er udtømmende, og kun de vigtigste indikationer er medtaget nedenfor. Dette skyldes, at patientgruppen er meget heterogen, og omfatter et stort antal tilstande, der kan omfatte mange forskellige organsystemer, og derfor kan høre under flere forskellige indikationer.

Danmark: Indikationer for patientgruppen <i>sjældne sygdomme hos børn og voksne</i> der tilbydes WGS i regi af NGC	England: Indikationer der tilbydes WGS i regi af NHS	Frankrig: Indikationer der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	Sverige: Indikationer der tilbydes WGS som førstevalg i regi af GMS på udvalgte hospitaler
En eller flere misdannelser	Flere indikationer, f.eks. Medfødte misdannelser og dysmorphe syndromer	Flere indikationer f.eks. Syndromer med medfødte misdannelser uden intellektuelt handicap	På tre universitetshospitaler tilbydes WGS som førstevalg ved mistanke om sjældne sygdomme. Yderligere regioner/universitetshospitaler er under implementering, med dedikeret mål om national implementering på sigt.
Komplekst sygdomsbillede (Disse to indikationer kombineres pga. hyppigt overlappende fænotype(r) og dermed overlappende indikation(er)).	Ultrasjældne og atypiske monogene sygdomme	Cerebrale misdannelser Komplekse medfødte hjertemisdannelser	I forskningsartikel af Stranneheim et al. (Stranneheim et al. 2021) beskrives erfaringer med klinisk helgenomsekventering ved sjældne sygdomme fra universitetshospitalet i Stockholm i perioden 2015 til 2019. Vurderet ud fra de rekvirerede analyser, var de hyppigste kliniske indikationer for sjældne sygdomme (fraset cancer): medfødt metabolisk sygdom, neuromuskulær sygdom/ataksi, svær infantil epilepsi, kompleks fænotype (OMIM morbid gene panel), intellektuelt handicap og misdannelsessyndromer, bindevævssygdomme, skelet dysplasi og neurodegenerative sygdomme.
Mental retardering/psykisk udviklingshæmning	Intellektuelt handicap	Intellektuelt handicap	
Skeletanomali	Skelet dysplasi	Medfødte knoglesygdomme	
Neuromuskulær eller neurologisk sygdom	Sjældne neuromuskulære sygdomme Tidligt debuterende eller syndromisk epilepsi. Leukodystrofi i barnealderen	Flere indikationer f.eks. Epilepsi Cerebrale misdannelser Leukodystrofi	
Mistanke om medfødt metabolisk sygdom	Mistanke om medfødt metabolisk sygdom	Medfødte stofskiftesygdomme	
Mistanke om bindevævsslidelse med karanomalier		Flere indikationer f.eks. Marfans syndrom og relaterede sygdomme, familiære former for thorakale aortaaneurismer	

		Sygdom i mellemstore arterier (kliniske kriterier sv.t. vaskulær Ehlers-Danlos syndrom)	
		CNS og superficielle arteriovenøse malformationer med aggressivt potentiale	
Artrogrypose	Arthrogryposis	Fænotypen kan fx ses ved visse neuromuskulære eller neurologiske sygdomme, der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	
Overvækst	Fænotypen kan ses ved visse syndromer med fx medfødte misdannelser og/eller global udviklingsforstyrrelse, der tilbydes WGS i regi af NHS	Fænotypen kan ses ved visse syndromer med fx medfødte misdannelser og/eller global udviklingsforstyrrelse, der tilbydes WGS i regi af PFMG 2025	
Floppy infant	Neonatal hypotoni	Neonatal hypotoni	

Referencer

Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. J Intern Med

Stranneheim, H., Lagerstedt-Robinson, K., Magnusson, M. et al. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. Genome Med 13, 40 (2021).

Referenceliste

- Callahan KP, Mueller R, Flibotte J, Largent EA, Feudtner C. 2022. Measures of Utility Among Studies of Genomic Medicine for Critically Ill Infants: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 5(8):e2225980
- Chung CCY, Hue SPY, Ng NYT, Doong PHL, Chu ATW, Chung BHY. 2023. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations
- Ferreira EA, Buijs MJN, Wijngaard R, Daams JG, Datema MR, et al. 2023. Inherited metabolic disorders in adults: systematic review on patient characteristics and diagnostic yield of broad sequencing techniques (exome and genome sequencing)
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. 23(11):2029–37
- Nurchis MC, Altamura G, Riccardi MT, Radio FC, Chillemi G, et al. 2023. Whole genome sequencing diagnostic yield for paediatric patients with suspected genetic disorders: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment
- Oegema R, Barakat TS, Wilke M, Stouffs K, Amrom D, et al. 2020. International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. *Nat Rev Neurol*. 16(11):618–35
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 20(11):1
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Shickh S, Mighton C, Uleryk E, Pechlivanoglou P, Bombard Y. 2021. The clinical utility of exome and genome sequencing across clinical indications: a systematic review. *Hum Genet*. 140(10):1403–16
- Shreeve N, Sproule C, Choy KW, Dong Z, Gajewska-Knapik K, et al. 2023. Incremental yield of whole genome sequencing over chromosome microarray and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 21(11):2413–21
- Stenzinger A, Moltzen EK, Winkler E, Molnar-Gabor F, Malek N, et al. 2023. Implementation of precision medicine in healthcare—A European perspective. *J Intern Med*
- Stranneheim H, Lagerstedt-Robinson K, Magnusson M, Kvarnung M, Nilsson D, et al. 2021. Integration of whole genome sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med*. 13(1):

Ordforklaring

CNV kopiantals-variation	Samlet betegnelse for en type af genetiske varianter, hvor antallet af kopier af et DNA-segment (et område af arvematerialet) varierer – fx ved at der mangler materiale (kaldet deletion) eller at der er ekstra materiale (kaldet duplikation). Kan give ophav til genetiske sygdomme.
Diagnostisk udbytte ved genetisk undersøgelse	Andel af patienter/familier, hvor der findes en forklaring på sygdomsbilledet ved genetisk undersøgelse, vurderet ud fra påvisning af specifikke genetiske varianter (klasse 4 og 5 samt evt. klasse 3 varianter) relateret til fænotypen.
French Genomic Medicine Initiative 2025 (PFMG2025)	National strategi til udvikling af personlig medicin i Frankrig og implementering af helgenomsekventering til udvalgte indikationer i det offentlige sundhedsvæsen.
Fænotype	Det kliniske billede en genforandring forårsager.
Genome-wide sekventering	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. Se også omfattende genetisk undersøgelse, WES og WGS.
Genomic Medicine Sweden (<u>GMS</u>)	Nationalt forskningsbaseret initiativ der koordinerer implementering af personlig medicin i Sverige.
Genomics England (<u>GE</u>)	Organisation under National Health Service i England, der implementerer og koordinerer det nationale initiativ for genomisk medicin herunder implementering i det offentlige sundhedsvæsen.
Genpanel	Molekylærgenetisk metode til samtidig sekventering af et afgrænset antal gener.
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)	Værktøj til graduering af kvalitet af evidens til brug ved kliniske retningslinjer.
Heterogenitet	Uensartet eller forskellig. Bruges fx til at beskrive stor forskellighed indenfor en gruppe.
Klinisk effekt	Bruges typisk om effekt af sundhedsfaglige tiltag eller behandlinger, vurderet som fx nye eller ændrede muligheder for behandling eller opfølgning.
Kromosomal mikroarray	Metode til screening af hele arvemassen (alle kromosomerne) for ubalancerede kromosomafvigelser (deletioner/duplikationer) af en vis størrelse. Metoden kan bl.a. påvise de kendte mikrodeltions- og mikroduplikationssyndromer.
Metaanalyse	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
NGC	Nationalt Genom Center. Styrelse under Indenrigs- og Sundhedsministeriet, der har til opgave at udvikle og drive Danmarks nationale infrastruktur for personlig medicin.
Omfattende genetisk undersøgelse	Samlet betegnelse for analyser, hvor man undersøger store dele af arvemassen på én gang. WES, WGS, større genpaneler

	og kromosomal mikroarray falder under denne betegnelse. Se også Genome-wide sekventering.
PICO	Akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. Model til fokusering af klinisk spørgsmål ved systematisk litteraturgennemgang.
Primærlitteratur	Publikation af originale forskningsresultater.
Procestid	Procestid for gennemførelse af helgenomsekventering defineres fra det tidspunkt, hvor prøven modtages i hhv. WGS-facilitet Vest eller Øst, til data er frigivet til den fortolkende afdeling.
RKKP-databaser	Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram: landsdækkende kliniske kvalitetsdatabaser.
Sekundærlitteratur	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
Sekundære fund/tilfældighedsfund	Når man i forbindelse med genetisk diagnostik finder genetiske varianter, som ikke har relation til henvisningsdiagnosen (patientens/familiens fænotype), men skønnes at give øget risiko for anden sygdom og dermed kan have helbredsmæssig betydning.
Sjældne sygdomme	Sjældne sygdomme omfatter en række typisk medfødte, arvelige, kroniske, komplekse og alvorlige sygdomme og tilstande med en hyppighed på ca. 1-2 ud af 10.000 eller derunder. Uddybet i National strategi for sjældne sygdomme (sst.dk) .
VUS (variant af usikker eller ukendt klinisk betydning)	Klassifikation af en genetisk variant, hvor den kliniske betydning af varianten er usikker eller ukendt. Bruges når varianten ikke kan klassificeres som enten godartet (benign) eller sygdomsdisponerende (patogen). Svarer til klasse 3 i ACMGs variantklassifikation (klasse 1-5).
WES (exomsekventering, helexomsekventering)	Analysemetode, der læser (sekventerer) alle proteinkodende DNA-sekvenser kaldet exons. Exons udgør 1-2% af menneskets arvemasse Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.
WGS (genomsekventering, helgenomsekventering)	Analysemetode, som læser (sekventerer) alle genomets DNA-sekvenser både den proteinkodende og den ikke-proteinkodende del af arvemassen. Efterfølgende kan relevante gener analyseres nærmere. Oftest vil det dreje sig om kendte sygdomsdisponerende gener, som er bredt associeret med patientens fænotype.

Bilag til statusrapport



Bilag 1: Metodebeskrivelse indhentning af data

Status på implementering af helgenomsekventering

Antal helgenomsekventering per patientgruppe

WGS-faciliteterne leverer månedligt opgørelser over det totale antal gennemførte helgenomsekventeringer per patientgruppe til NGC.

I rapporten rapporteres på antallet af forbrugte genomækvivalenter a 30X i driftsperioden for patientgruppen.

Procestid

Procestid for gennemførelse af helgenomsekventering defineres fra det tidspunkt, hvor prøven modtages i hhv. WGS-facilitet vest eller øst og til data er frigivet til den fortolkende afdeling. Procestid er for den samlede produktion (dvs. alle 17 patientgrupper).

Der afrapporteres én samlet procestid for de to WGS-sekventeringsenheder, som vil repræsentere procestid for 90% af prøverne (90% kvantilen).

Belysning af effekt af helgenomsekventering gennem fire perspektiver

Litteraturgennemgang

Effekt af helgenomsekventering i patientgruppen belyses ud fra gennemgang af forskningsbaseret litteratur på området. Litteraturgennemgang i rapporten er baseret på følgende elementer:

- a) Referencer angivet af specialistnetværket. Disse udtrækkes fra anbefalingerne sammen med evt. supplerende referencer fra specialistnetværket og inddrages i den systematiske litteraturgennemgang i det omfang, det danner mening iht. det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO).
- b) Systematisk litteraturgennemgang baseret på PICO modellen (Population, Intervention, Comparator og Outcomes), som benyttes til at strukturere og definere et klinisk spørgsmål, og derved fokusere litteraturgennemgangen.

For uddybet metodebeskrivelse for litteraturgennemgang - se bilag 2.

Internationale erfaringer

Internationale erfaringer består af to dele:

a) Klinisk anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen i sammenlignelige lande

Klinisk anvendelse af helgenomsekventering i sammenlignelige lande defineres som, at helgenomsekventering tilbydes patienter via det offentlige sundhedsvæsen til en patientgruppe/indikation, der overlapper med en patientgruppe/indikation, der tilbydes helgenomsekventering i regi af NGC. Oplysningerne indhentes ved gennemgang af hjemmesider og drøftelser med blandt andet samarbejdspartnere i England (Genomics England), Frankrig (2025 French Genomic Medicine Initiative) og Sverige (Genomic Medicine Sweden).

b) Internationale erfaringer beskrevet af specialistnetværket

Ovenstående er suppleret af specialistnetværkets beskrivelse af anvendelse af helgenomsekventering til patientgruppen/indikationen internationalt. Oplysninger herom er udtrukket fra det afgrænsningsskema, som specialistnetværket har udarbejdet ifm. afgrænsning af patientgruppen.

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser – belyst ud fra patientcases

Merværdi ved helgenomsekventering i forhold til andre genetiske analyser er belyst med op til fem patientcases. Cases er udarbejdet af medlemmer af specialistnetværket.

Ved udarbejdelsen af cases har specialistnetværket taget udgangspunkt i en generisk skabelon til beskrivelse af patientcase. Patientcases er anonymiserede, således at patienten ikke vil kunne genkendes af f.eks. patienten selv, pårørende, eller andre udenforstående. Hvis det er vurderet, at patientcasen ikke kunne anonymiseres i tilstrækkelig grad, er der indhentet samtykke fra patienten til deling af vedkommendes case.

Det er forventet, at patientcases kan blive brugt offentligt, idet de offentliggøres i rapporten. Derfor er der i hvert enkelt tilfælde taget stilling til, om der skulle indhentes samtykke. Det er den læge, der har udarbejdet patienthistorien, der har vurderet behov for samt indhentet evt. samtykke.

Klinikerperspektiv

Der er gennemført et semistruktureret fokusgruppeinterview med klinikere i forbindelse med specialistnetværkets første møde om udarbejdelse af statusrapport for patientgruppen.

Specialistnetværket har, som led i deres anbefalinger for patientgruppen, beskrevet det forventede diagnostiske udbytte og den mulige klinisk effekt ved helgenomsekventering, sammenlignet med nuværende diagnostik. Ved interviewet er specialistnetværkets forventninger i forhold til nuværende erfaringer perspektiveret. Der har i interviewet desuden været fokus på eventuelle andre afledte effekter af tilbud om helgenomsekventering, fx i form af ensartet tilbud nationalt, øget fagligt fokus på patientgruppen, tværfagligt og/eller nationalt samarbejde eller lignende.

Interviewet har taget udgangspunkt i en retningsgivende spørgeguide. Informanter er sundhedsfagligt personale. Informanterne er som udgangspunkt medlemmer af specialistnetværket, men der er suppleret med personer uden for netværket inviteret af regionale kontaktpersoner for personlig medicin.

Bilag 2: Generisk metodebeskrivelse til litteraturgennemgang

Baggrund

Dette notat beskriver metode til litteraturgennemgang til belysning af forskningsbaseret viden om effekt af helgenomsekventering (WGS) i forbindelse med evaluering af den kliniske anvendelse af helgenomsekventering i patientgrupper.

Litteraturgennemgangen indeholder følgende elementer:

- a) Referencer angivet af specialistnetværket
- b) Systematisk litteraturgennemgang baseret på PICO modellen.

Referencer angivet af specialistnetværket

Specialistnetværkene har, som led i deres anbefalinger for patientgruppen, beskrevet det forventede diagnostiske udbytte og mulig klinisk effekt ved helgenomsekventering for patientgruppen, sammenlignet ved nuværende diagnostik, bl.a. baseret på referencer. I de tilfælde, hvor der ikke er angivet referencer i anbefalingerne, udtrækkes eventuelle referencer fra indstilling(er) for patientgruppen.

Derudover er specialistnetværkene, i forbindelse med opstart af evaluering af patientgruppen, blevet opfordret til at indsende evt. supplerende nyere referencer, der belyser effekten af helgenomsekventering for patientgruppen.

Referencerne er vurderet forud for den systematiske litteraturgennemgang, og bl.a. anvendt til at indkredse fagspecifikke søgetermer til litteratursøgningen. Referencerne er desuden screenet med henblik på evt. inklusion i den samlede litteraturgennemgang ud fra de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), samt kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen.

Systematisk litteraturgennemgang, PICO modellen

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Den systematiske litteraturgennemgang er baseret på PICO modellen, der er akronym for Population, Intervention, Comparator og Outcomes. PICO benyttes til at strukturere og definere et klinisk spørgsmål, og der ved fokusere litteraturgennemgangen (for uddybning henvises til beskrivelse af PICO modellen fra [Det Kgl. Bibliotek](#)). PICO modellen er valgt, da den hyppigt benyttes ved litteraturgennemgang på det sundhedsfaglige område ved forskning og i offentlige organisationer, der arbejder med tilsvarende typer opgaver som NGC, fx Sundhedsstyrelsen (SST) og Behandlingsrådet.

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for de enkelte patientgrupper fastlægges i samarbejde med specialistnetværket, og beskrives i separat dokument for hver patientgruppe (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [*navn på patientgruppen*]).

I patientgrupper med mange indikationer vil der ikke blive lavet separate litteratursøgninger på alle indikationer men på udvalgte indikationer. Kriterier for udvælgelse af indikationer kunne fx være hyppighed (forventet antal patienter til helgenomsekventering), overlap imellem indikationer og/eller "repræsentative" indikationer for patientgruppen. Det fastlægges og beskrives i samarbejde med specialistnetværket.

Søgeprotokol for systematisk litteraturgennemgang

Søgeprotokollen er udarbejdet af NGC med udgangspunkt i evaluering af patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år*, der har fungeret som pilotgruppe for de øvrige patientgrupper. Metode til litteraturgennemgang er udviklet med rådgivning fra Specialistnetværk for børn og voksne med sjældne sygdomme og Arbejdsgruppen for klinisk anvendelse af helgenomsekventering. Forskningsbibliotekarer fra Det Administrative Bibliotek og SST har og vil bidrage med faglig sparring i forhold til udvikling af søgestrategi for

de konkrete patientgrupper, valg af metoder/værktøjer, fastlæggelse af søgetermer mm. NGC er overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen.

Litteraturgennemgangen er udført i samarbejde med [Silvi.ai](#), der er involveret med det formål at afprøve om brugen af kunstig intelligens kan reducere tidsforbruget ved systematisk litteraturgennemgang og generere samme høje kvalitet. Silvi.ai bruger kunstig intelligens til at indsamle og analysere data til systematisk litteraturgennemgang eller meta-analyse på en transparent og systematisk måde (for uddybende information se [her](#)).

NGC har udarbejdet søgestrategi, søgestreng og specifikke parametre for screening og dataekstrahering mm, som beskrevet i denne metodebeskrivelse. I udvalgte tilfælde vil Silvi.ai bidrage med strukturering og gennemførelse af konkrete litteratursøgninger, samt med blindet dobbelt-review i hhv. screenings- og dataekstraktionsfasen, på baggrund af udførlige vejledninger fra NGC. Kvalitet af outcome sikres ved stikprøvekontroller for alle indikationer/patientgrupper, samt løbende drøftelser og kalibreringsøvelser. Såfremt silvi.ai anvendes vil NGC fungere som 'resolver' i tilfælde af uenighed blandt de to Silvi-reviewere. NGC vil godkende det endelige resultat af hhv. screening og dataekstrahering. Silvi.ai har ikke indflydelse på valg af metode, søgestrategi, databehandling eller resultat af litteraturgennemgangen, der i øvrigt gennemføres som beskrevet i metoden herunder.

Søgeprotokollen er inspireret af evidensbaserede modeller for systematisk litteraturgennemgang, bl.a. PRISMA systematisk review protokol ([PRISMA-P](#)) (Shamseer et al. 2015) og Sundhedsstyrelsens modeller for systematisk litteraturgennemgang (fx SST [søgeprotokol](#) for Nationale Kliniske Retningslinjer), og tilpasset det aktuelle formål. Flowdiagram over strategi ved den systematiske litteratursøgning kan ses sidst i dokumentet.

Inklusions- og eksklusionskriterier

Overordnede inklusionskriterier relateret til bl.a. periode, sprog og publikationstype er beskrevet herunder. Inklusions- og eksklusionskriterier relateret til den enkelte patientgruppe beskrives separat for hver patientgruppe (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [*navn på patientgruppen*]).

Overordnede inklusions- og eksklusionskriterier (kort)

Baggrund	PICO (fokuseret klinisk spørgsmål) for patientgruppen, der danner baggrund for den systematiske litteraturgennemgang, beskrives separat (dokument: Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO) for patientgruppen [<i>navn på patientgruppen</i>]).
Søgetermer	Søgestrategi baseres på kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)) og fritext søgeord relateret til centrale emner, fx whole genome sequencing (WGS), whole exome sequencing (WES) og fagspecifikke søgetermer for patientgruppen. Søgetermer fastlægges i samarbejde med specialistnetværket.
Inklusionskriterier	Sprog: Engelsk Periode: Indledende screening: sekundærlitteratur sidste 5 år. Ved manglende relevante fund: Screening for primærlitteratur sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Art: Human Publikationstyper: Først søges efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews. Ved manglende relevante fund søges efter primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS.
Eksklusionskriterier	Sprog: Ikke-engelsksproget litteratur.

	Periode: Publikationer ældre end 5 år.
	Art: Andre end human
	Publikationstyper: Notes, letter, editorial, conference abstract, kommentarer. Uafsluttede studier. Abstract only. Grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellostudier).

Informationskilder

Database	Interface	Dato for søgning
PubMed	Internet	Dato for søgning: xx.xx.xxxx

Søgestrategi

Databasesøgning

I første omgang søges efter sekundærlitteratur med den højeste grad af evidens, herunder fx kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews publiceret indenfor de sidste 5 år. Hvis der ikke findes relevant sekundærlitteratur, der besvarer det fokuserede kliniske spørgsmål (PICO), kan søgningen overvejes udvidet til at omfatte primærlitteratur indenfor de sidste 2 år. Evt. behov herfor fastlægges efter konkret vurdering.

Publikationstyper

Vi vil som udgangspunkt inkludere sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser, systematiske reviews, der generelt har den højeste grad af evidens (for uddybning henvises til beskrivelse af evidensniveauer fra [Det Kgl. Bibliotek](#)). Ved behov vil vi inkludere primærlitteratur, fx casestudier, case reporter, case-kontrol studier, observationsstudier, randomiserede kontrollerede forsøg eller anden primærlitteratur der opgør effekt af WES/WGS. Den brede søgestrategi, med mulighed for inklusion af flere forskellige publikationstyper, er valgt pga. en forventning om et begrænset antal opdaterede kliniske retningslinjer og/eller anden sekundærlitteratur vedrørende effekt af WES/WGS indenfor området med sjældne sygdomme med formodet (mono)genetisk ætiologi.

Publikationstyper som notes, letter, editorial, conference abstract, commentaries eller lignende vil ikke blive inkluderet. Det samme gælder abstract only, uafsluttede studier (fx igangværende reviews) og grundforskning (fx studier der kun omhandler dyr eller cellostudier). Sortering/filtrering for publikationstyper vil ske i databasesøgningen (søgestreng i PubMed) og ved efterfølgende manuel sortering.

Informationskilder

Der planlægges litteratursøgning i én elektronisk database, [PubMed](#), der er offentlig tilgængelig og hyppigt anvendt ved litteratursøgning på det biomedicinske og sundhedsvidenskabelige område.

Referencesøgning

Databasesøgningen vil blive suppleret med screening af referencer på indhentet litteratur og/eller 'cited by' eller 'similar articles' på centrale referencer, mhp. fremsøgning af evt. yderligere relevant litteratur der ikke er indfanget ved søgningen.

Sprog og periode

Litteratursøgningen afgrænses til engelsksprogede artikler og artikler vedr. mennesker. Dansksprogede artikler fx fremkommet ved referencesøgning kan inddrages efter konkret vurdering. For at fokusere på den

nyeste litteratur på området vil litteratursøgningen periodemæssigt blive afgrænset til de sidste 5 år for sekundærlitteratur. For primærlitteratur afgrænses til de sidste 2 år, evt. længere efter konkret vurdering. Filtrering for sprog, art (human) og periode vil ske via søgestrengene i PubMed og ved efterfølgende manuel sortering.

Søgetermer

Der vil blive udviklet en søgestrategi til PubMed med udgangspunkt i centrale søgeord som fx whole genome sequencing (WGS). Søgestrategien tilpasses og målrettes den enkelte patientgruppe med fagspecifikke søgetermer, der fastlægges i samarbejde med specialistnetværket. Søgestrategien vil indeholde en kombination af kontrollerede emneord (medical subject headings (MeSH)), der bidrager til at fokusere og afgrænse litteratursøgningen, og fritext søgeord der inddrages mhp. at indfange de nyeste publikationer, som endnu ikke er indekseret.

Screening, selektion og behandling af data

Fremsøgt litteratur vil indledningsvist blive håndteret i PubMed, og herefter indhentet til et referencehåndteringsprogram (fx Mendeley) mhp. yderligere screening/sortering. Efter import til referencehåndteringsprogram vil referencer blive screenet for evt. duplikeret import, og duplikationer fjernes.

For at opnå en systematisk litteratursøgning vil vi benytte følgende tre trin ved screening af fremsøgt litteratur:

1. Sortering på baggrund af titel og evt. keywords, hvor publikationer, der åbenlyst falder udenfor emnet frasorteres i PubMed. Dette vil foregå ved en videnskabelig medarbejder.
2. Sortering ved læsning af abstract. Indledende screeningen foregår ved en videnskabelig medarbejder, hvor artikler der åbenlyst falder udenfor emnet frasorteres. Resterende artikler screenes hver af to til tre videnskabelige medarbejdere, med løbende kalibreringsøvelse for at sikre ensartet vurdering. Ved uenighed drøftes artiklerne i plenum mhp. at opnå enighed.
3. Sortering ved læsning af fuld tekst foregår som ved 2. screening. Endelig inklusion/eksklusion besluttet ved enighed hos minimum to videnskabelige medarbejdere.

I de tilfælde, hvor der identificeres flere publikationer af samme type (sekundærlitteratur fx reviews), der har høj grad af overlap ift. fx patientgruppe(r) eller outcome(s) i fokus, vil artikler der indeholder en formaliseret kvalitetsvurdering blive vægtet højest, og nyere artikler prioriteret over ældre artikler. Den konkrete tilgang til/prioritering af inkluderet litteratur vil blive beskrevet ved behov.

I de tilfælde, hvor litteratursøgningen udvides til at omfatte primærlitteratur, og der fremsøges et stort antal artikler, vil der være behov for at begrænse omfanget. I så fald vil strategi for screening/sortering mhp. inklusion blive beskrevet nærmere, men kunne fx foregå ved at frasortere artikler, der vedrører et lille antal patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme. Sortering kunne yderligere ske ud fra eks. sammenlignelighed med patientgruppen afgrænset af specialistnetværket og/eller klinisk kontekst, således at litteraturgennemgangen fokuseres på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur. Evt. uenighed ift. screening/sortering af litteratur, eller efterfølgende dataekstrahering, vil blive afklaret ved intern drøftelse blandt de videnskabelige medarbejdere.

Ved screening på artikelniveau inddeles publikationer i følgende tre kategorier:

- 1A: Opfylder kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Inkluderes til evidenssyntesen, dvs. resume mhp. ekstraktion af konklusion til evalueringsrapporten.

- 1B: Opfylder kriterier beskrevet i PIC men ikke O, dvs. rapporterer ikke en form for (eller kun meget overordnet) klinisk effekt som outcome. Indgår i referencelisten til litteraturgennemgangen, for at belyse omfanget/kvaliteten af litteratur på området, men inkluderes ikke i evidenssyntesen.
- 2: Opfylder ikke P, I, C og/eller O, eller de generelle kriterier for inklusion/eksklusion (fx publikationstype eller -tidspunkt), og ekskluderes derfor.

Dataekstrahering

Vi vil benytte en systematisk narrativ syntese til dataekstrahering og dataanalyse. Den narrative model er valgt på grund af den ofte heterogene litteratur på området, både i relation til population (ofte små, heterogene patientgrupper blandt de sjældne (mono)genetisk betingede sygdomme) og outcomes, der ofte rapporteres heterogent og case-baseret, som fx beskrevet i systematisk review af Malinowski et al. (Malinowski et al. 2020).

Den narrative syntese vil beskrive dels de enkelte inkluderede studier, dels fund/konklusioner på tværs af studierne. Data vil blive ekstraheret med summarisk beskrivelse af karakteristika og fund for inkluderede studier. Følgende information udtrækkes:

- Studiedesign
- Formål
- Outcome(s) i fokus
- Inkluderede studier (ved reviews/meta-analyser, retningslinjer)
- Fund (overordnet og fordelt på de enkelte outcomes)
- Konklusion
- Evt. bemærkninger vedr. bias eller lignende
- Ved kliniske retningslinjer desuden den samlede anbefaling/konklusion.

Data fra inkluderede artikler vil blive ekstraheret af en eller flere videnskabelige medarbejdere, afhængigt af omfang/antal af inkluderede artikler. Dataekstrahering ved involvering af flere personer vil foregå uafhængigt af hinanden, med indledende kalibreringsøvelse for at sikre ensartet håndtering af data.

Kvalitetsvurdering/vurdering af risiko for bias

Vi vil prioritere sekundærlitteratur (fx retningslinjer, systematiske reviews) der indeholder en formaliseret kvalitetsvurdering som fx AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) eller GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), frem for fx primærlitteratur eller litteratur der ikke indeholder kvalitetsvurdering.

Der vil ikke blive foretaget en formel kvalitetsvurdering (fx via GRADE) af den inkluderede litteratur. Baggrunden herfor er, at det vurderes at ligge udenfor omfang af den planlagte litteraturgennemgang, om end vi er bevidste om at dette rummer en kilde til bias.

For at skabe en ensartethed i vurdering af litteratur på tværs af patientgrupper, vil vi dog vægte/vurdere forskellige studietyper ud fra en GRADE-inspireret tankegang om evidensniveau. Ved gennemgang af resultater fra litteraturgennemgangen vil vi således beskrive sekundærlitteratur som fx kliniske retningslinjer eller meta-analyser, der generelt vurderes at have den højeste grad af evidens, som havende stærk evidens eller en høj grad af evidens, mens observationelle studier (fx case studier) vil blive betegnet som havende begrænset eller lav evidens.

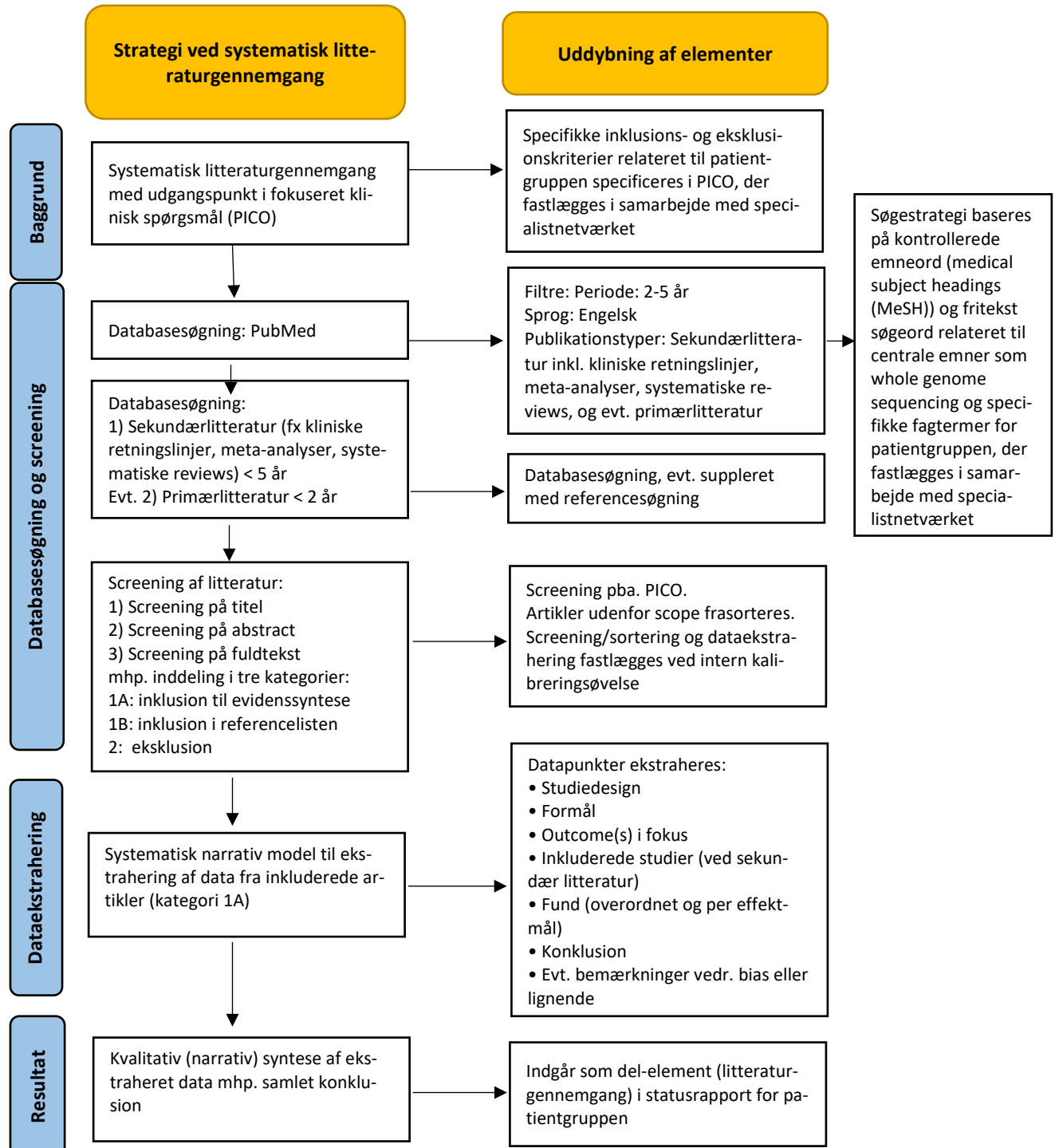
I de tilfælde, hvor Silvi.ai bidrager som reviewere, vil Silvi.ai vurdere kvalitet af evidens ud fra [Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\)](#). Vurdering af evidenskvalitet fra Silvi.ai inddrages da i den samlede vurdering af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen.

I forhold til evidensniveau kan det i øvrigt bemærkes, at det er et velbeskrevet fænomen, at primærstudier på området med sjældne (mono)genetiske sygdomme typisk formelt vurderes som havende en lav kvalitet fx ved GRADE vurdering. Dette skyldes iboende udfordringer vedr. de sjældne sygdomme, hvor de fleste studier omfatter meget få patienter og/eller heterogene patientgrupper, og at der er få eller ingen randomiserede kontrollerede studier. Hertil kommer at der fx ikke findes en internationalt anerkendt ensartet metode til måling og rapportering af effekt af WES/WGS, som beskrevet i systematiske oversigtsartikler (se fx Malinowski et al., 2020; Willcocks et al., 2020).

Beskrivelse af resultaterne

Resultat af litteratursøgningen (søgestreng, søgedato og fund) vil blive beskrevet i den endelige søgeprotokol, sammen med flowchart over litteratursøgningen og selektionsprocessen. Søgeprotokollen vil indgå i den samlede rapport over litteraturgennemgangen, sammen med resultat af dataekstraheringen. Den samlede konklusion vil afspejle vægten af evidens fundet ved litteraturgennemgangen.

Flowdiagram over strategi ved systematisk litteraturgennemgang



Referencer

- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med*. 22(6):986–1004
- Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, et al. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350:
- Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, Smitko E, et al. 2020. Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 20(11):1

Bilag 3: Resultat af litteraturgennemgang

I dette notat:

1. afgrænses patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* ud fra PICO modellen til brug for den systematiske litteraturgennemgang i patientgruppen og
2. resultater for den systematiske litteraturgennemgang præsenteres.

Det skal tilføjes, at indikationerne for hhv. børn og voksne med sjældne sygdomme oprindeligt er beskrevet ad to omgange, men at indikationerne beskrives her samlet, da patientgruppen bliver belyst samlet i forbindelse med litteraturgennemgangen.

Baggrund

Omfattende genetiske analyser, som helexomsekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS), benyttes i stigende grad som led i diagnostisk afklaring hos personer hvor der mistænkes en genetisk betinget sjælden sygdom. Der er tiltagende evidens for brug af omfattende genetiske analyser som diagnostisk værktøj, mens konkret klinisk effekt af WES/WGS er mindre velbelyst (se eks. Hayeems et al. 2020 vedr. manglende etablerede metoder til måling/vurdering af klinisk effekt af WES/WGS (Hayeems et al., 2020)). Vi planlægger en systematisk litteraturgennemgang vedr. kvalitativ evidens for klinisk effekt af WES/WGS i patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*, med det formål at besvare følgende fokuserede kliniske spørgsmål (PICO):

Fokuseret klinisk spørgsmål (PICO)

Hvad er den kliniske effekt af helgenomsekventering (WGS) hos personer, hvor der mistænkes en genetisk betinget sjælden sygdom på baggrund af én eller flere misdannelser, komplekst sygdomsbillede, mental retardering/psykisk udviklingshæmning, skeletanomali inkl. artrogrypose, neuromuskulær eller neurologisk sygdom, mistanke om medfødt metabolisk sygdom, mistanke om bindevævslidelse med karanomalier, eller (hos børn) overvækst eller 'floppy infant', som beskrevet for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*?

Herunder følger hhv. *inklusionskriterier* og *eksklusionskriterier* for patientgruppen.

Inklusionskriterier

Population (P)

- Børn og voksne hvor der mistænkes en genetisk betinget sjælden sygdom på baggrund af én eller flere misdannelser, komplekst sygdomsbillede, mental retardering/psykisk udviklingshæmning, skeletanomali inkl. artrogrypose, neuromuskulær eller neurologisk sygdom, mistanke om medfødt metabolisk sygdom, mistanke om bindevævslidelse med karanomalier, eller (hos børn) overvækst eller 'floppy infant', som beskrevet for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne*.
- Tilstanden kan være opstået/dokumenteret/diagnosticeret både i barndommen og voksenalderen, dog relaterer indikationen 'floppy infant' sig udelukkende til børn.
- Studier der omfatter både børn og voksne kan indgå.

Intervention (I)

- Helgenomsekventering (WGS) eller helexomsekventering (WES) udført.

Comparison (sammenligning (C))

- Ikke udført WES/WGS.

Outcomes (O) (effektmål)

Rapportering af målbar ændring i/opgørelse af klinisk effekt af WES/WGS, herunder:

- Primære helbredsmæssige effektmål (fx morbiditet/helbredsmæssig status, funktionsniveau, eller mortalitet) for patienten.
- Kortsigtet aktiv klinisk håndtering (fx ændring i medicin, diæt, procedurer og/eller behandling) for patienten.
- Langsigtet opfølgning (fx diagnostiske undersøgelser, kontrolprogram, henvisning til specialist, deltagelse i klinisk forsøg, sociale services eller livsstilsændringer) for patienten.
- Tid til diagnose og/eller behandling for patienten.
- Håndtering af patientens familiemedlemmer (fx kaskadescreening, henvisning til specialist og/eller ændret klinisk håndtering af familiemedlemmer).
- Reproduktive muligheder for patienten/familien (fx at opnå graviditet, afbryde graviditet, benytte assisteret reproduktion, ægsortering (preimplantations genetisk test), sæd-/ægdonation eller prænatal genetisk diagnostik ifa. moderkageprøve/fostervandsbiopsi).
- Studier der ud over diagnostisk udbytte også belyser klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter) kan indgå.

Eksklusionskriterier

Population

- Patienter/familier hvor den genetiske årsag til tilstanden er kendt forud for WES/WGS.
- WES/WGS hvor fokus som udgangspunkt *ikke* er mistanke om (mono)genetisk betinget sjælden sygdom, men i stedet mere almindeligt forekommende multifaktorielle eller erhvervede tilstande.
- WES/WGS foretaget alene som led i prænatal genetisk diagnostik.

Begrundelse for afgrænsning:

Patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* er yderst heterogen, og vanskelig at beskrive og afgrænse fyldestgørende, hvorfor der er valgt en bred fænotypisk afgrænsning af populationen. Studier der fokuserer på mere almindeligt forekommende/erhvervede tilstande (dvs. ikke mistanke om primært (mono)genetisk ætiologi) udelukkes sv.t. afgrænsningen af patientgruppen. Studier, der alene omfatter WES/WGS foretaget som led i prænatal genetisk diagnostik, udelukkes, da den fænotypiske beskrivelse hos fostre adskiller sig fra levendefødte, og er forbundet med en større grad af usikkerhed.

Intervention

- Analyser på mindre end WES niveau, fx targeteret/panel analyse, ikke-genom-niveau sekventering fx Sanger.
- Ingen genetiske analyser udført.
- WES/WGS alene på tumorstof/somatisk analyse.

Begrundelse for afgrænsning:

WES/WGS baseret analyse er valgt mhp. fokusering af litteraturgennemgangen, selvom outcome (fx klinisk effekt af at få stillet en genetisk diagnose) må formodes at være det samme uafhængigt af den anvendte metode. Omfattende genetiske analyser som WES/WGS adskiller sig dog fra målrettet/targeteret genetisk analyse på nogle områder, fx mulighed for hypoteseløs genetisk analyse og risiko for sekundære fund eller tilfældighedsfund, hvilket taler for en særskilt vurdering af klinisk effekt ved WES/WGS.

Outcome

- Publikationer der ikke opgør klinisk effekt af WES/WGS (fx helbredsmæssig effekt/ændret klinisk håndtering/tid til diagnose), eller kun beskriver hypotetisk eller meget overordnet klinisk effekt.
- Alene rapportering af diagnostisk udbytte uden samtidig rapportering af klinisk effekt (fx tid til diagnose eller andre helbredsmæssige effekter).

Begrundelse for afgrænsning:

Studier der alene rapporterer diagnostisk udbytte udelukkes med den begrundelse, at diagnostisk værdi varierer betydeligt afhængigt af den undersøgte population/indikation (fænotype), selektion (kohorte), setting (fx klinik/forskning), diagnostisk strategi mm. Det vurderes derfor ikke meningsfuldt at fokusere alene på diagnostisk udbytte for den samlede patientgruppe, som en del af litteraturgennemgangen.

Reference

Hayeems RZ, Dimmock D, Bick D, Belmont JW, Green RC, et al. 2020. Clinical utility of genomic sequencing: a measurement toolkit. *NPJ Genom Med.* 5(1):

Resultat af litteraturgennemgang

Søgestrategi og procedure for udvælgelse af studier

Søgestrategi - databasesøgning

Patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og voksne* omfatter indikationerne:

Mistanke om en genetisk årsag og mindst en af følgende tilstande/fund:

1. En eller flere misdannelser
2. Komplekst sygdomsbillede/mistanke om monogen lidelse
3. Mental retardering/psykisk udviklingshæmning
4. Skeletanomali
5. Neuromuskulær eller neurologisk sygdom
6. Mistanke om medfødt metabolisk sygdom
7. Mistanke om bindevævslidelse med karanomalier
8. Artrogrypose
9. Overvækst
10. Floppy infant

I samarbejde med specialistnetværket blev besluttet en søgestrategi hvor der søges efter sekundærlitteratur, herunder kliniske retningslinjer, meta-analyser eller systematiske reviews, til belysning af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen som helhed.

Søgning efter sekundærlitteratur blev udført i november 2023 i PubMed databasen med en kombination af MeSH-termer og fritext søgeord relateret til patientgruppen, kombineret med søgetermer specifikt relateret til helgenomsekventering, med det formål at fokusere søgningen til den mest relevante litteratur. Kun artikler publiceret på engelsk indenfor de sidste 5 år (perioden 2018 til september 2023) blev inkluderet. Fremsøgte artikler blev først screenet på titel og abstract, og herefter evt. på fuldttekst ud fra dels de generelle kriterier for inklusion/eksklusion, fx publikationstype, periode og sprog, dels ud fra kriterier beskrevet i PICO for patientgruppen. Vi ekskluderede artikler, der ikke vedrører WES/WGS, og hvor der ikke blev rapporteret en form for klinisk effekt. Desuden blev artikler der vedrører få patienter og/eller har snævert fokus på specifikke gener/sygdomme ekskluderet, for at fokusere litteraturgennemgangen på den mest repræsentative/generaliserbare litteratur.

Den anvendte søgeprotokol og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur fra databasesøgningen, og det samlede resultat af litteraturgennemgangen er beskrevet nedenfor.

Søgeprotokol og udvælgelsesproces

Databasesøgning	Database	Dato for søgning
Sekundærlitteratur	PubMed	02/11-2023

Søgekriterier

Sprog	Engelsk
Periode	Sekundærlitteratur: 2018 – 01/11 2023
Publikationstyper	Sekundærlitteratur herunder practice guideline, meta-analyse, systematisk review, Health Technology Assessment, validation study, comparative study, expert opinion, consensus statement, expert statement, joint position paper, scientific statement

Søgeprotokol - sekundærlitteratur

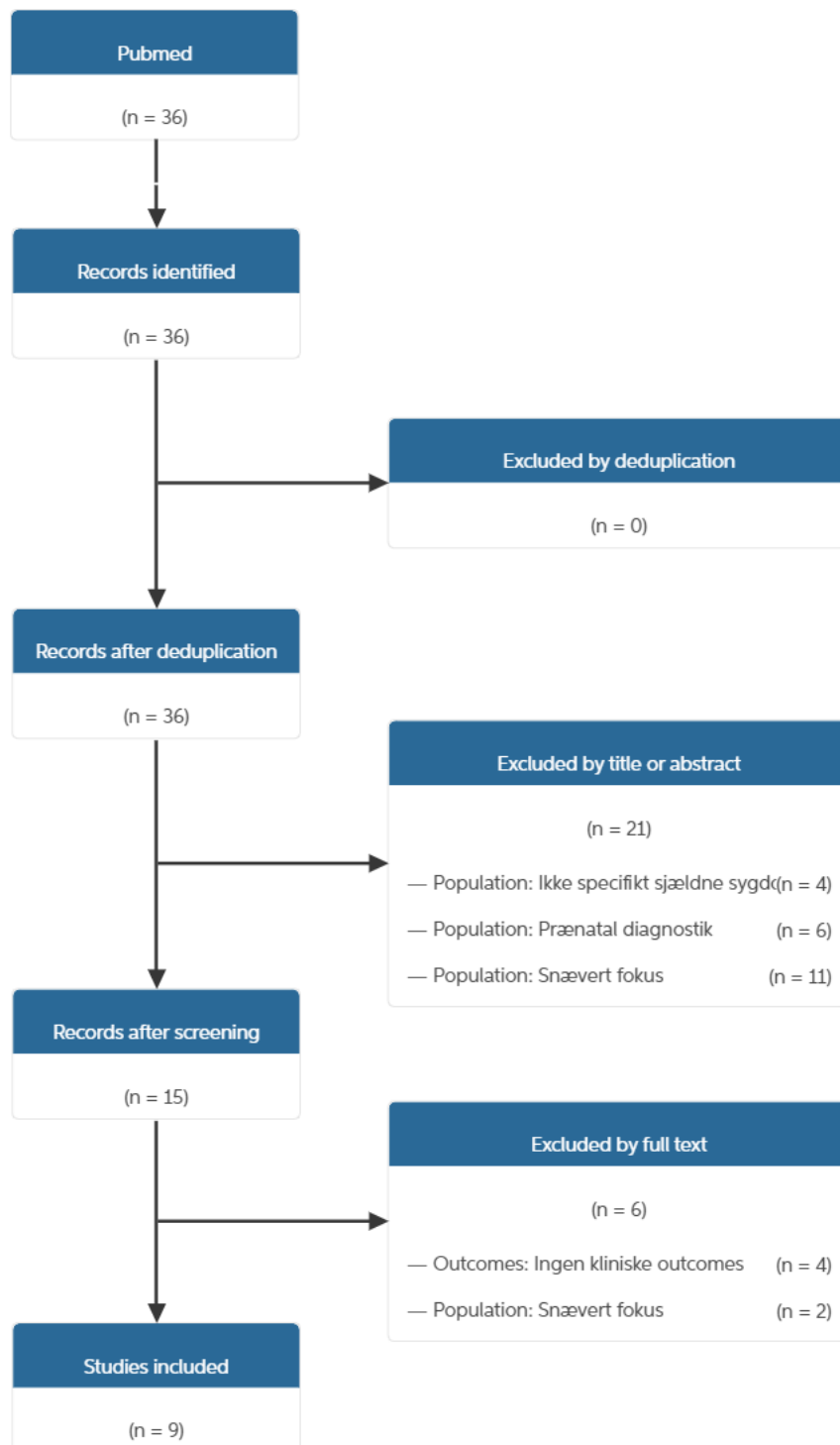
Se-arch	Query	Results
#1	Search: "rare diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "rare diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "rare diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "rare disease*"[tiab] OR "undiagnosed disease*"[tiab] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/diagnosis"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital anomal*"[tiab] OR "congenital malformation*"[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorder*"[tiab] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disabilit*"[tiab] OR "developmental delay*"[tiab] Sort by: Most Recent	732,194
#2	Search: ("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word] OR "genome sequenc*"[Text Word]) AND ("rare diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "rare diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "rare diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "rare disease*"[tiab] OR "undiagnosed disease*"[tiab] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/diagnosis"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital anomal*"[tiab] OR "congenital malformation*"[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorder*"[tiab] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disabilit*"[tiab] OR "developmental delay*"[tiab]) Sort by: Most Recent	6,236
#3	Search: (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement*"[Title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word] OR "genome sequenc*"[Text Word]) AND ("rare diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "rare diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "rare diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "rare disease*"[tiab] OR "undiagnosed disease*"[tiab] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/diagnosis"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH	36

Se-arch	Query	Results
	Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital anomal*"[tiab] OR "congenital malformation*"[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorder*"[tiab] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*"[tiab] OR "developmental delay*"[tiab])) Sort by: Most Recent	
#4	Search: ("english"[Language]) AND (("2018/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND (((("systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic scoping review"[Title] OR "systematic narrative review"[Title] OR "systematic qualitative review"[Title] OR "systematic evidence review"[Title] OR "systematic quantitative review"[Title] OR "systematic meta review"[Title] OR "systematic critical review"[Title] OR "systematic mixed studies review"[Title] OR "systematic mapping review"[Title] OR "systematic cochrane review"[Title] OR "systematic search and review"[Title] OR "systematic integrative review"[Title]) NOT "comment"[Publication Type]) NOT ("protocol"[Title] OR "protocols"[Title])) NOT "MEDLINE"[Filter]) OR ("cochrane database syst rev"[Journal] AND "review"[Publication Type]) OR "systematic review"[Publication Type] OR ("guideline"[Title] OR "practice guideline"[Title] OR "technical report"[Title] OR "validation study"[Title] OR "Comparative Study"[Title] OR "Evaluation Study"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "Systematic Review"[Title] OR "Systematic evidence-based review"[Title] OR "Health Technology Assessment"[Title] OR "expert opinion*"[Title] OR "consensus statement*"[Title] OR "expert statement*"[Title] OR "joint position paper"[Title] OR "position paper"[Title] OR "scientific statement*"[Title])) AND (("whole genome sequencing"[MeSH Terms] OR ("whole genome"[Text Word]) AND "sequencing"[Text Word]) OR "WGS"[Text Word] OR "whole genome sequenc*"[Text Word] OR "genome sequenc*"[Text Word]) AND ("rare diseases/congenital"[MeSH Terms] OR "rare diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "rare diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/diagnosis"[MeSH Terms] OR "undiagnosed diseases/genetics"[MeSH Terms] OR "rare disease*"[tiab] OR "undiagnosed disease*"[tiab] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/diagnosis"[MeSH Terms] OR "genetic diseases, inborn/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/diagnosis"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/embryology"[MeSH Terms] OR "congenital abnormalities/genetics"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/diagnosis"[MeSH Terms] OR "abnormalities, multiple/genetics"[MeSH Terms] OR "congenital anomal*"[tiab] OR "congenital malformation*"[tiab] OR "neurodevelopmental disorders/diagnosis"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorders/genetics"[MeSH Terms] OR "neurodevelopmental disorder*"[tiab] OR "intellectual disability/diagnosis"[MeSH Terms] OR "intellectual disability/genetics"[MeSH Terms] OR "intellectual disability*"[tiab] OR "developmental delay*"[tiab])))) Sort by: Most Recent	36

Resultat af litteratursøgning – sekundærlitteratur

Flowdiagram over litteratursøgning og udvælgelsesproces for sekundærlitteratur.

Flowdiagram baseret på [PRISMA 2020](#).



Samlet resultat af litteraturgennemgang

Databasesøgning og screening resulterede i inklusion af ni sekundærartikler (Chung et al. 2023; Ferreira et al. 2023; Malinowski et al. 2020; Manickam et al. 2021; Nurchis et al. 2023; Ontario Health (Quality) et al. 2020; Shickh et al. 2021; Shreeve et al. 2023; Srivastava et al. 2019).

Referencer angivet af specialistnetværket blev screenet som beskrevet ovenfor, dvs. ud fra de samme kriterier som artikler fundet ved databasesøgning. Screeningen resulterede i inklusion af fire sekundærartikler (Chung et al. 2023; Ferreira et al. 2023; Malinowski et al. 2020; Oegema et al. 2020), hvoraf tre af artiklerne ligeledes var inkluderet igennem databasesøgningen.

I alt danner 10 sekundærartikler dermed grundlag for evidenssyntesen. De inkluderede artikler fremgår af referencelisten (Referencer til evidenssyntesen) nedenfor. Vurdering af alle referencer fra specialistnetværket fremgår af oversigt sidst i dokumentet.

Resumé af 10 artikler inkluderet til evidenssyntese

Forklaring til tabeller med resumé:

Tabellerne indeholder resumé af artikler inkluderet i litteraturgennemgangen, alfabetisk efter forfatter. Resuméet er baseret på data ekstraheret via Silvi.ai samt manuel gennemgang af artiklerne, og er på publikationssproget (primært engelsk). Der findes én tabel med *baggrundsinformation* og én tabel med *resultater*. For uddybende information henvises til artiklerne.

Tabel: Baggrundsinformation for sekundærlitteratur vedr. sjældne sygdomme hos børn og voksne

Article	Title	Population	Country	Age	Study design	Study methods	Intervention	Limitations
Chung et al. 2023	Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations.	Patients with a broad range of rare diseases (RDs) and undiagnosed diseases across diverse populations.	International (161 studies from 31 countries/regions, with 38% from North America, 31% from Asia, 21% from Europe, 7% from Australia, 1% from South America, and 1% from multiple regions).	Children and adults (Pediatric patients only (50%; n = 80 studies), adults only (3%; n = 4), mixed (43%; n = 69), or not described (4%; n = 6)).	Systematic review and meta-analysis	Systematic literature review searching two databases for articles on ES or GS and RDs from 2011 to 2021. Quality assessment by QUADAS-2. Meta-analysis of n=161 included studies with a broad range of RDs, and developmental delay, intellectual disability or neurologic diseases, but excluding mitochondrial diseases, cancers, or only 1 body system affected. Study outcomes: Diagnostic rate, clinical utility, rate of VUS, number of novel genes and health economics data. Clinical utility is	The systematic review specifically evaluates studies using exome sequencing (ES) and genome sequencing (GS).	This is the most comprehensive evaluation of the diagnostic and clinical utility of ES vs GS to date, but still contain limitations: Pooled diagnostic rates were based on published face values. Study comparisons should be interpreted with caution due to high heterogeneity among cohorts. Nonetheless, analysis among high-quality studies revealed similar diagnostic rates between GS and ES and higher clinical utility of GS over ES. Absence of data and data heterogeneity on VUS and cost-effectiveness limit usefulness and generalizability to different clinical and geographical settings. Future studies of ES/GS on

						defined as % experiencing changes to clinical management following a diagnosis by ES/GS, but excluding genetic and reproductive counseling.		outcomes of VUS and health economics are required to allow more informed decision-making on this.
Ferreira et al. 2023	Inherited metabolic disorders in adults: systematic review on patient characteristics and diagnostic yield of broad sequencing techniques (exome and genome sequencing).	Adults with inherited metabolic disorders (IMD)	International: The largest proportion of patients were of Asian origin (414 cases; 29%), of European (351 cases; 25%) and Middle Eastern/Arab (161 cases; 11%) descent.	Adults (median age at onset of symptoms was 20 years (range 0–80 years) and median age at genetic diagnosis was 35 years (range 16–90 years)).	Systematic review	Systematic search in two databases resulted in analysis of 695 included articles, with 27,702 adult patients, defined as: patients ≥16 years of age at time of diagnosis or at time of ES/GS. The age of onset of symptoms could be before 16 years of age. First, diagnostic yield for IMD in patients with a similar phenotype was calculated. Secondly, the characteristics of patients diagnosed with IMD through ES/GS in adulthood were established.	The review includes studies using exome and/or genome sequencing (ES/GS)	Limitations include retrospective design prone to recall- and observer bias. The large number of adult IMD patients with neurological symptoms could be because ES/GS is more often recognized by- and applied in adults with this type of symptoms. Also, recognition of IMD in adults is difficult, as phenotypes are different from those in children and influenced by symptoms from acquired conditions. Challenges in interpreting ES/GS specific to the adult patient population include limited segregation analysis to proof pathogenicity due to high age, and that adults may suffer from genetic disorders for which the adult-onset type has only recently been recognized and described.

Malinowski et al. and ACMG, 2020	Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability.	Patients with congenital anomalies (CA), developmental delay (DD), or intellectual disability (ID) diagnosed before 18 years	International	Children	Systematic evidence-based review (SER)	A working group under the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) performed a SER of primary literature from January 2007 to March 2019 describing health, clinical, reproductive, and psychosocial outcomes resulting from ES/GS in patients with CA/DD/ID. Narrative synthesis of 167 included studies. Most studies (79%) had <20 patients, while 36 studies had ≥ 20 patients.	Specifically only includes reporting of outcomes from exome sequencing (ES) or genome sequencing (GS)	We found substantial inherent limitations to the included studies: Most were observational, with risk of bias and lack of generalizability, but often the only form of evidence in patients with rare diseases, and with substantial heterogeneity among indications and studies. Reporting of outcomes was not uniform or complete, with focus on genetic diagnosis rather than health outcomes, and often only case examples documenting outcomes of interest. Few studies reported if change in management improved the clinical course. Moreover, outcome measures of morbidity, mortality, or family planning have long time horizons that are difficult to measure. Consequently, evidence supporting or refuting usefulness of ES/GS for patients with CA/DD/ID is significantly heterogeneous in terms of quality, methods, and reporting, as seen with CMA.
----------------------------------	--	--	---------------	----------	--	---	---	--

Manickam et al. and ACMG, 2021	Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).	Patients with one or more congenital anomalies (CA) with onset prior to age 1 year or developmental delay (DD) or intellectual disability (ID) with onset prior to age 18 years.	USA	Children	Evidence-based clinical guideline based on systematic review	Clinical guideline from the American Board of Medical Genetics and Genomics (ACMG). The Pediatric Exome Sequencing/Genome Sequencing Guideline Work Group used GRADE-based evidence from a recent ACMG systematic review and an Ontario Health Technology Assessment to develop evidence summaries and healthcare recommendations for use of ES/GS in children with CA/DD/ID. Extensive internal and external peer review before approval. Outcomes in focus included: (1) short-term active clinical management, (2) long-term clinical management, (3) reproductive-focused outcomes, (4) family-focused outcomes, (5) diagnostic yield, (6) psychosocial/behavioral outcomes, and (7) other relating	Specifically only includes exome sequencing (ES) or genome sequencing (GS)	Evidence-based guidelines for rare diseases is challenging due to heterogeneity of genetic diagnoses and variation in timing of diagnosis/intervention. Randomized clinical trials (RCT) for diagnosis or treatment lack due to their rarity and no equivalent comparison. Most are case reports/-series with limited long-term outcomes. While receiving a diagnosis clearly offers direct clinical benefits for patients/families, quality of evidence of clinical utility was formally rated very low due to paucity of RCTs and reliance on observational studies with a higher risk of bias. The quality of evidence evaluating comparative diagnostic yield is moderate. There is growing evidence of value of reanalysis of ES/GS data, but optimal timing and strategy are still not clear, and improvements in analytic tools (i.e. for structural variants), knowledge, and public databases must be
--------------------------------	--	--	-----	----------	--	---	--	--

						to cost-effectiveness, equity and implementation.		considered. Pairing genomics and omics-data may improve yield and actionability. Clinical management will improve with increased knowledge of the underlying (rare) disease, but more substantially is potential future advancements of i.e. targeted treatments or gene therapy.
Nurchis et al. 2023	Whole genome sequencing diagnostic yield for paediatric patients with suspected genetic disorders: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment.	Paediatric patients with suspected genetic disorders	International (17 studies in USA, 7 in China, 2 in Canada, Australia, UK, and 1 in France, Poland, the Netherlands, Germany, Turkey, Saudi Arabia, Malaysia, Mexico, and Brazil).	Children	Systematic review and meta-analysis	A systematic review of the literature was conducted querying relevant electronic databases, including MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science, and Scopus from January 2010 to June 2022. A random-effect meta-analysis was run to inspect diagnostic yield of different techniques. A network meta-analysis was performed to directly assess the comparison between WGS and WES. Quality of studies evaluated using QUADAS-2 and GRADE.	The systematic review specifically assessed the effectiveness of whole genome sequencing (WGS) compared to whole exome sequencing (WES) and/or usual care.	Strengths include: The accurate literature review, detailed quality and GRADE assessment, and accurate meta-analysis; and the number of retrieved studies and different geographical areas could increase its generalizability. Limitations include: Most studies (n=36, 92%) were observational, and three were RCTs. About half of the studies were deemed at overall low risk of bias, but with generally higher risk of bias related to patient selection. Overall, GRADE-based quality of evidence from the outcome evaluated was

								moderate for the 36 observational studies and high for the three RCTs. However, there was considerable heterogeneity i.e. clinical and methodological among the papers, which may limit the generalizability of the findings.
Oegema et al. 2020	International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development.	Patients with malformations of cortical development, defined as neurodevelopmental disorders that result from abnormal development of the cerebral cortex in utero.	International	Children and adults	Multidisciplinary consensus statement and review of the literature	Multidisciplinary consensus statement from the international MCD network Neuro-MIG based on literature on clinical presentation, aetiology and diagnostic approaches, and collected data on current practices and recommendations within Neuro-MIG. We reached consensus by 42 professionals from 20 countries using Delphi consensus process for a diagnostic workflow that can be applied to any individual with MCD, and alternative strategies in undiagnosed patients, in order to maximize diagnostic yield and the number	The consensus statement describes genetic testing for MCD, including chromosomal microarray (CMA) and next-generation sequencing (NGS) including exome sequencing (ES) and genome sequencing (GS).	The consensus statement includes recommendations and limitations for molecular testing for MCD types, i.e.: The aetiology of microcephaly is heterogeneous with genetic and nongenetic factors. Curated lists of MCD associated genes can assist interpretation to minimize risk of missing known causative variants, combined with detailed phenotypic analysis i.e. brain MRI. Generalized overgrowth syndromes are often caused by germline variants, which can be identified with standardized workflow, whereas segmental overgrowth syndromes caused by somatic mutations may elude detec-

						of patients receiving personalized care and counselling on prognosis and recurrence risk.		tion by standard workflows, where analysis of affected tissue instead of blood may be necessary.
Ontario Health (Quality) et al. 2020	Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment.	People with unexplained developmental disabilities (DD) or multiple congenital anomalies (CA), as well as people with multisystem involvement or rare diseases otherwise not specified	International / HTA from Canada.	Children and adults, though the authors comment that most studies were biased toward children	Systematic literature review and Meta-analysis	HTA addressing clinical evidence and economical evidence (not addressed here): Clinical evidence gathered through systematic literature review and meta-analysis. Prospero CRD42019123619. Search in 5 databases until 2019 and snowballing. Due to the large body of primary literature, evidence was mainly drawn from systematic reviews. Risk of bias and quality of evidence by RoBANS and GRADE. 44 studies (5 systematic reviews) were included. Quantitative and qualitative evidence on patient preferences and values collected through literature and interviews.	Specifically focus on genome-wide sequencing including whole exome and whole genome sequencing (WES/WGS)	Overall, risk of bias among the 44 included studies was high, and the quality of the evidence was assessed as very low (GRADE) owing to the limitations of risk of bias, inconsistency, indirectness, and precision. Study-limitations discussed are related to the economic model, not the clinical literature review.

Shickh et al. 2021	The clinical utility of exome and genome sequencing across clinical indications: a systematic review.	Patients undergoing ES/GS for investigation of a genetic disease across clinical indications.	International (50 studies from US (16), Australia (7), Canada (5), multiple countries (4), The Netherlands (3), China (2), Saudi Arabia (2) and 1 each from Argentina, Czech Republic, France, Israel, Japan, Korea, Serbia, Singapore, Spain, the United Arab Emirates, and UK).	Children and adults (Pediatric patients only (22 studies), only adult patients (3), mixed (21), or not described (4).	Systematic review	Systematic literature review searching three electronic databases between 2016 and 2020. Quantitative studies evaluating diagnostic yield were included; other measures of clinical utility i.e. changes to clinical management were documented if reported. Fifty studies met our inclusion criteria. Quality assessment by QUADAS-2.	The systematic review specifically includes studies where all or some participants received exome- or genome sequencing (ES/GS).	There was significant clinical and methodological heterogeneity across the studies, i.e. population, age, diseases, potential prior testing, eligibility criteria, variant interpretation methods, time point of ES/GS in the diagnostic trajectory, and definition of clinical management, which precluded meaningful meta-analyses and meta-regressions and reduces the precision of our findings. The lack of consistent definitions limits accuracy of the frequency of management changes, further reducing the quality of evidence to support the clinical utility of ES/GS. Future high-quality research that incorporates a comprehensive and consistent approach in capturing clinical utility of ES/GS is necessary to improve diagnostic accuracy and yield and allow trend-analysis over time.
Shreeve et al. 2023	Incremental yield of whole	Fetuses, neonates and infants (up to	International	Fetuses, neonates	Systematic review and	Five databases were searched (January 2010 to December	Systematic review of studies using Whole	WGS offers theoretical, additional diagnostic capability due to its ability

	genome sequencing over chromosome microarray and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis	one year of age) with congenital anomalies that were or would have been detectable prenatally, and where chromosomal microarray (CMA) was normal.		and infants (up to one year of age).	meta-analysis	2022). Inclusion criteria were cohort studies including fetuses/infants with $\geq n=3$ cases of: (i) one or more congenital anomalies; (ii) an anomaly which was or would have been detectable on prenatal ultrasound and; (iii) a negative CMA finding. Pooled incremental yield was determined using a random-effects model and heterogeneity was assessed statistically. Sub-analyses were performed based on pre- or postnatal presentation, multi-system anomalies and classification based upon NHS England prenatal (R21) ES inclusion criteria. Quality of studies using STARD. PROSPERO 2022 CRD42022380483.	Genome Sequencing (WGS) as well as Chromosome Microarray Assessment (CMA) and/or Exome Sequencing (ES).	to capture i.e. intronic variants, repeat expansions and smaller CNVs than CMA and offers more uniform coverage, requiring lower quantities of DNA than sequential CMA-ES. However, despite reduced costs, there remain concerns related to economy and its' interpretational burden. Limitations include the low number of cases, and a high degree of heterogeneity, likely due to inclusion of pre-and postnatal cohorts, meaning results must be interpreted with caution. Also, most studies performed WGS on a research basis, hence TATs may have been more protracted than in a clinical setting. Further studies comparing (prenatal) WGS and ES are required to delineate an incremental yield if any, as well as studies where WGS serves as the one encompassing test.
Srivastava et al. 2019	Meta-analysis and multidisciplinary con-	Individuals with isolated neurodevel-	International	Not specified but	Meta-analysis and mul-	The NDD Exome Scoping Review Work Group performed scoping review and	Review and meta-analysis of specifically	The review focused on ID and/or ASF where recommendations for genetic testing already exist. For

	sensus state- ment: exome sequencing is a first-tier clin- ical diagnostic test for indi- viduals with neurodevelop- mental disor- ders.	opmental dis- orders (NDD), including global devel- opmental de- lay (GDD), intellectual disability (ID) and/or autism spectrum dis- order (ASF); or NDD plus associated conditions (i.e. syn- dromic).		pre- sumed mainly children	tidiscipli- nary con- sensus state- ment	meta-analysis to in- vestigate diagnostic yield of ES for NDDs. Study question: For individuals with NDDs, what is the di- agnostic yield of ES compared with CMA? PubMed searched from 2014-june 2018 for studies with >10 participants with NDD. Diagnostic yield from 30 included arti- cles determined by a random-effects model using logistic regression.	exome se- quencing	reasons of consistency our search strategy was strict, i.e. excluded less specific phenotypes such as "developmental delay" instead of GDD, poten- tially excluding relevant articles, but we made in- ferences about the popu- lation in n=9 studies (e.g., presuming "ID/DD" is ID/GDD). Several studies lacked formal definition for ASF or ID/GDD. The study populations were heterogeneous. Certain studies with heterogene- ous cohorts were ex- cluded if we could not as- certain the number of in- dividuals with NDD.
--	---	--	--	-------------------------------------	--	--	-----------------------	---

Tabel: Resultater for sekundærlitteratur vedr. sjældne sygdomme hos børn og voksne

Article	Aim	Genetic findings	Clinical findings/utility	Results table	Conclusion
Chung et al. 2023	This meta-analysis aims to compare diagnostic and clinical utility of exome sequencing (ES) vs genome sequencing (GS) in pediat-	Among 161 included studies, 31 (19%) focused on GS, 117 on ES (74%), 9 (6%) on ES and GS, and 2 (1%) on reanalysis of ES. Pooled diagnostic rates of ES (0.38, 95% CI 0.36-0.40) and GS (0.34, 95% CI 0.30-0.38) were similar (P = .1).	Overall, 62 of 157 cohorts (40%) reported on clinical utility. Meta-analysis demonstrated that the pooled clinical utility of GS (0.61, 95% CI 0.50-0.73) was higher than that of ES (0.48, 95% CI 0.40-0.56); and replicated among high-quality studies, with	Table 1. Characteristics of included ES and GS studies. Figure 4. Comparison of rate of clinical utility among high-	This meta-analysis of 161 studies provides an important update to demonstrate the similar diagnostic rates between ES and GS and the higher clinical utility of GS over ES in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations. With the newly published recommendations for clinical interpreta-

	ric and adult patients with rare diseases across diverse populations, to evaluate the existing evidence of ES vs GS to guide their use by clinicians in clinical settings.	Within-cohort comparison illustrated 1.2-times odds of diagnosis by GS over ES (95% CI 0.79-1.83, $P = .38$). GS studies discovered a higher range of novel genes than ES studies; yet, the rate of VUS did not differ ($P = .78$). Pooled diagnostic rates were highest for neurologic indications (ES 0.39, 95% CI 0.32-0.46, and GS 0.43, 95% CI 0.38-0.49). Overall pooled diagnostic rate among pediatric patients (0.40, 95% CI 0.37-0.43) was significantly higher than for adults (0.18, 95% CI 0.16-0.19) ($P < .01$). Although only 4 studies with adults were identified, application of ES/GS showed promising results, achieving a diagnostic rate of 0.17 to 0.27. The odds of diagnosis using trios was 1.16 times greater than using singletons. Meta-regression revealed a positive correlation between consanguinity and diagnostic rate; and between publication year and diagnostic rate, with an annual increase of 0.5% in di-	clinical utility of GS (0.77, 95% CI 0.64-0.90) higher than that of ES (0.44, 95% CI 0.30-0.58) ($P < .01$). The study found ES and GS influencing clinical management in 2% to 100% of diagnosed patients through different management changes including: surveillance, referral to specialists, diet, lifestyle changes, hospitalization, indication/contraindication of investigations, procedures, surgeries, and medications, but excluding cases where the only changes were ending the diagnostic odyssey, or genetic/reproductive counseling. Meta-analysis found significantly higher clinical utility of rapid ES/GS compared to nonrapid sequencing, and of trio- compared to singleton testing. Year of study publication was associated with a positive correlation with the rate of clinical utility, showing an increase of 2.6% each year. In addition to the impact on patient's clinical management and clinical outcomes, application of ES and GS was shown to have economic implications for the health system by	quality ES and GS studies.	tion of variants found in noncoding regions of the genome, and the trend of decreasing variant of unknown significance and GS-cost, it is expected that GS will be more widely used in clinical settings.
--	---	---	---	-----------------------------------	--

		agnostic rate. Average turnaround time was 2 to 4 weeks in 21 cohorts reporting rapid ES/GS sequencing.	avoiding unnecessary procedures and hospitalizations and reducing health care costs.		
Ferreira et al. 2023	The timely diagnosis of inherited metabolic disorders (IMD) is essential for initiating treatment, prognostication and genetic test of relatives, but most studies focus on pediatric patients. This systematic literature review aims to answer the questions: (1) What is the diagnostic yield of ES/GS for IMD in adults with unsolved phenotypes? (2) What characteristics do adult patients diagnosed with IMD through ES/GS have?	Among 1,426 single-cases the following genetic technique was used: ES (96%), GS (4%), both ES and GS (0.4%). In 924 cases (65%) the IMD diagnosis was based on ES or GS alone. The diagnostic yield of ES and/or GS for adult patients presenting with unexplained neurological symptoms is 11% and for those presenting with dyslipidemia, diabetes, auditory and cardiovascular symptoms 10, 9, 8 and 7%, respectively.	IMDs encompasses a growing number of (ultra) rare diseases, with over 1,450 disorders. Many are amenable to therapy, making timely identification important, as early diagnosis and treatment may prevent irreversible damage. Even without specific treatments, a diagnosis provides closure of the diagnostic trajectory, information on prognosis, accurate genetic counseling, and potential for supportive therapy aimed at relief of symptoms. In this study, adult IMD patients diagnosed most frequently portrayed neurological- (65%) and ophthalmological symptoms (21%), while 47% had symptoms from multiple organ systems. On average, adult patients were diagnosed 15 years after first presenting symptoms. In the majority (75%), an IMD was not suspected prior to sequencing, emphasizing the need for more awareness and improved recognition of IMDs in clinic. In 52% the diagnosis	FIGURE 2 Diagnostic yield of ES and/or GS in diagnosing IMD in adult cohorts (n = > 10) with neurological symptoms. FIGURE 3 Characteristics of adults diagnosed with an IMD through ES and GS.	In summary, exome and/or genome sequencing is likely to yield an IMD diagnosis in adult patients presenting with an unexplained neurological phenotype, as well as in patients with a phenotype involving multiple organ systems. If a gene panel does not yield a conclusive diagnosis, it is worthwhile to analyze all known disease genes albeit in a multidisciplinary setting in a center of expertise in rare (inherited metabolic) diseases. Further prospective research is needed to establish the best diagnostic approach (type and sequence of metabolic and genetic test) in adult patients presenting with a wide range of symptoms, suspected of having an IMD.

			led to identification of affected family members with the same IMD.		
Malinowski et al. 2020	The specific nature and frequency of outcomes describing clinical and personal utility resulting from ES/GS for patients with CA/DD/ID have not been well characterized; therefore, we initiated a systematic evidence review of the existing literature to document these.	N/A (Focus was on health outcomes. Studies presenting only diagnostic yield of ES/GS were excluded).	Among the 167 included studies, 95% reported a change clinical management, including: change in medication (n=22 studies) or dietary management (n=9 studies); procedure or surveillance (n=19 studies); referral to specialists (n=6 studies); redirection of care; (n=9 studies) clinical trials (n=6 studies). Family-focused outcomes i.e. cascade testing or surveillance (n=12 studies) or reproductive-focused outcomes (n=20 studies). Most frequently reported outcomes were change in clinical management or reproductive outcomes. Health outcomes (mortality, morbidity) were reported in three studies.	Table 3: Overview of the 36 studies with N≥20 patients and the reported health and clinical outcomes.	Included studies documented a change in clinical management in 95% after ES/GS, including change in medications, procedures, or referral to specialists, demonstrating that ES/GS can influence outcomes for individuals with CA/DD/ID and their family. In summary, based on this SER there is a strong recommendation based on the available evidence to support the use of ES/GS as a first- (or second-) line test in patients with CA/DD/ID. ES/GS demonstrates clinical utility for the patients and their families with limited evidence for negative outcomes and the ever-increasing emerging evidence of therapeutic benefit.
Manickam et al. and ACMG, 2021	To develop an evidence-based clinical practice guideline for the use of exome and genome sequencing (ES/GS) in the care of pediatric patients with one	Diagnostic yield was not the main focus from the ACMG SER, but was gathered from the Ontario HTA. Comparative analysis between standard genetic testing (typically CMA, single-gene- or large gene panel) and ES/GS showed diagnostic yield of 21% and	Based on meta-analysis, clinical utility of ES/GE included: (1+2) short-term active clinical management in 6.3-8% and long-term clinical management in 10-17.5% in all patients receiving ES/GS, including patients with no diagnostic findings. (3+4) reproductive-focused and family-	Fig. 2: Forest plot of included studies showing summation for monitoring and long-term clinical management outcomes. Fig. 3 Forest plot of	Recommendations: We strongly recommend ES and GS as a first-tier or second-tier test for children with CA/DD/ID. Compared with standard genetic testing, ES/GS has a higher diagnostic yield and may be more cost-effective when ordered early in the diagnostic evaluation. Conclusions:

	or more congenital anomalies (CA) with onset prior to age 1 year or developmental delay (DD) or intellectual disability (ID) with onset prior to age 18 years.	38%, respectively. The risk ratio (RR) thus favor ES/GE (RR 1.76 [95% CI 1.20–2.58]), with even larger yield among studies that used GS (43%) than ES (34%). Of note, parents placed strong value on negative test results, emphasizing that diagnostic yield is not a good proxy for parental perceived utility.	focused outcomes in 9% and in 4%, respectively, in all patients receiving ES/GS. (6) psychosocial/behavioral outcomes and (7) other including equity and implementation: There is no clinically significant psychosocial harms of returning results from ES/GS, except for potential test-related distress, reducible by genetic counseling. Studies of preferences of patients/families point to consistent motivations and benefits to obtaining a diagnosis through ES/GS; and support and information from genetic counseling is greatly valued.	included studies showing summation for reproductive-focused outcomes. Fig. 4 Forest plot of included studies showing summation for family-focused outcomes	The literature supports clinical utility and desirable effects of ES/GS on active and long-term clinical management of patients with CA/DD/ID, and on family-focused and reproductive outcomes with relatively few harms. In summary, there is a strong recommendation based on the available evidence to support the use of ES/GS as first- (or second-) line test in patients with CA/DD/ID. ES/GS demonstrates clinical utility for the patients and their families with limited evidence for negative outcomes and the ever-increasing emerging evidence of therapeutic benefit. Evaluation of ES/GS beyond CA and ID including for isolated autism, cardiomyopathies, muscular dystrophies, neuropathies, ataxias, epilepsies, and inherited cancers would be expected to demonstrate similar clinical utility.
Nurchis et al. 2023	About 80% of the 7,000 known rare diseases are thought to have a genetic cause. NGS, in particular WGS in children with severe disorders of likely genetic origin improve the diagnostic yield allowing targeted, effective care and management. The aim of this	Overall results highlighted a significantly higher pooled diagnostic yield for WGS, 38.6% (95% CI: [32.6 – 45.0]), in respect to WES, 37.8% (95% CI: [32.9 – 42.9]) and usual care, 7.8% (95% CI: [4.4 – 13.2]). The meta-regression suggested a higher diagnostic yield of WGS compared to WES after controlling for the type of disease (monogenic vs non-monogenic), with a tendency to better diagnosis	Among 39 studies, 12 recorded change in clinical management, which was reported in 20% to 75% of patients receiving a genetic diagnosis, including change in treatment and/or medical surveillance, referral to specialists and/or prenatal diagnostic test in the family. Clinical utility of an early genetic diagnosis is described to allow targeted, effective care and management, including:	Fig. 3 Forest plot of the diagnostic yield of usual care, WES and WGS, reported in the studies included in the systematic review and meta-analysis, 2015–2022. Table S1 provides a summary of the main characteristics of	The present review suggests the use of WGS in the diagnostic workup of ill paediatric patients with suspected genetic disorders strengthened by evidence at policy, program, and intervention levels. However, further research on cost-effectiveness, organizational impacts and ethical aspects of WGS is needed, as well as studies (preferably high-quality RCTs with larger samples) comparing WGS, WES and standard genetic testing to increase the level of quality evidence and allow more informed decision-making.

	study is to perform a systematic review and meta-analysis to assess the effectiveness of WGS, with respect to WES and/or usual care, for the diagnosis of suspected genetic disorders among the paediatric population.	tic performances for Mendelian diseases. Diagnostic yield among the 39 included studies ranged from 19-68% for WGS (15 studies), from 7-72% for WES (27 studies), and from 0-22% for usual care (10 studies).	• Understand the molecular mechanism underlying diseases. • Support tailored treatments. • Support accurate genetic counselling. • Reduce the burden of unsolved cases for patients/families by putting end to the “diagnostic Odyssey”. • Reduce need for expensive and invasive follow-up testing or procedures and minimizing disease-related disability or mortality.	each of the 39 publications.	
Oegema et al. 2020	In this article, the international MCD network Neuro-MIG provides consensus recommendations to aid clinicians in the diagnostic work-up of MCDs with the aim of improving patient management worldwide.	Many MCDs have an underlying genetic cause, with different types of genetic defects described (i.e. chromosomal aneuploidies, CNVs, and single gene disorders). Recent technologic advances have substantially increased the number of MCD forms and their associated genes, highlighting their considerable genetic heterogeneity and need for highly specialized and multidisciplinary expertise. Current practice with CMA-testing has found a causa-	Clinical utility of a genetic diagnosis includes: • Explains the cause of the malformation, ends the diagnostic odyssey and prevents further unnecessary investigations. • Provides information on prognosis and recurrence risk for the patient and family. • Aids prediction of treatment outcomes, i.e. success rate for epilepsy surgery. • Directs patient management such as targeted	Table 2: Diagnostic yield across Neuro-MIG. Fig. 2: Diagnostic workflow for MCDs.	In this Consensus Statement, we present a diagnostic workup for individuals affected by brain malformations within the MCD spectrum, encompassing current best practices and recommendations based on the consensus of a multidisciplinary group of international experts within the NeuroMIG network. With this approach, we aim to increase diagnostic yield, thereby improving patient care and management worldwide and facilitating the development of targeted therapeutic approaches in the long term. Recommendations include: • A concerted effort should be made to reach an aetiological diagnosis in every individual with an MCD.

		tive CNV in 5-36% depending on the MCD-subtype. Two studies found a molecular diagnosis in 30% and 48% of patients with various MCD types using CMA and ES. The overall diagnostic yield of clinical NGS for combined MCD-phenotypes was 15-37% within the Neuro-MIG. The authors anticipate CMA will become redundant in the future as NGS costs decrease and algorithms for CNV analysis from NGS data become more robust.	treatment and/or surveillance for syndromic (non-neurological) manifestations, including i.e. surveillance for increased risk of malignancy associated with some syndromes.		• A general diagnostic workflow is presented, as well as alternative strategies if no diagnosis is reached by the general workflow. • We recommend clinical interpretation is done in a qualified multidisciplinary setting. • For some MCD subtypes, targeted gene analysis may be appropriate, but this depends greatly on accurate pattern recognition. As MCDs are genetically heterogeneous, with an increasing number of known genes, genome-wide testing for known MCD-genes is strongly recommended, including expansion to full trio exome analysis if the tests are negative.
Ontario Health (Quality) et al. 2020	This health technology assessment evaluates the clinical and personal utility and the cost-effectiveness of genome-wide sequencing (including WES/WGS) for people with unexplained DD or CA. It also evaluates the budget impact of publicly funding genome-wide sequencing	Diagnostic yield across all 44 studies was 37% (CI 34%–40%), with an overall larger sample size for WES (34 studies, n = 9,142) than WGS (9 studies, n = 648). The yield varied (between 16% and 73%) due to several factors, most notably technology used and participant selection. Comparative analysis of 9 studies showed diagnostic yield of 38% after WES/WGS, compared to 21% after standard genetic testing (i.e. CMA, single-gene or gene	No study reported how WES/WGS affected long-term outcomes (i.e. functional outcomes or quality of life), but some studies reported intermediate activities presumed to potentially affect patient outcomes in the long term. Clinical utility included: • Short-term active clinical management (i.e. change in medications, procedures, or treatment) was reported in 6.3% of all tested (16.7% of those with a genetic diagnosis).	Figure 2: Diagnostic Yield by Genome-Wide Sequencing Technology. Figure 3: Comparative Diagnostic Yield of Genome-Wide Sequencing Versus Standard Genetic Testing. Table 2: Diagnostic Yield from Subset of Compar-	Conclusions on clinical evidence: WES/WGS for people with unexplained DD/CA has a diagnostic yield of 37%, but we are very uncertain about this estimate (GRADE: Very Low). The yield for WES was observed to be similar to that of WGS. Compared with standard genetic testing, WES/WGS could have a higher diagnostic yield (GRADE: Low). We found no evidence on how WES/WGS affects long-term patient outcomes. However, for some people, it can prompt changes to active medical management as well as monitoring and long-term clinical management, but we are very uncertain (GRADE: Very Low).

	and the experiences, preferences, and values of people with unexplained DD or CA.	panel), though standard genetic analysis was usually poorly defined. The risk ratio thus favour WES/WGS over standard test (RR 1.76 [95% CI 1.20–2.58]), with an even larger yield among studies that used WGS (43%) than WES (34%).	• Long-term management changes (i.e. referral to specialists, surveillance or life-style change) was reported in 17.5% of all tested (46.4% with a diagnosis). • Some studies reported clinical utility of 100% for people diagnosed, i.e. due to end to the diagnostic odyssey and allow genetic counselling and family planning. • Value-based outcomes: Patients and families consistently noted a benefit from seeking a diagnosis through genetic testing.	ative Effectiveness Studies. Table 7: Rate of Clinical Utility Activities for Patients.	Conclusions on values and perspectives: Patient preferences and values obtained through interviews and review of the qualitative and quantitative evidence, point to consistent motivations and benefits to obtaining a diagnosis for unexplained DD or CA through WES/WGS. Patients and families also greatly value the support and information provided through genetic counselling when considering genetic test and learning of a diagnosis.
Shickh et al. 2021	Given decreasing costs and potential for improved clinical utility, ES/GS are anticipated to replace conventional genetic tests such as gene panels and CMA. Evidence of clinical utility is critical to inform funding, but previous	Among 50 included studies, 39 focused on ES, six on GS, one on rapid GS, three on rapid ES and one both ES and GS. Diagnostic yield of ES/GS ranged from 2.6% (cancer) to 70% (infants with acute illness) across the 50 studies, and higher in studies with acute or neurological indications (yield 22-68% and 37-70%, respectively), and in hospital-based setting compared to studies using reference	Change in clinical management was reported in 24/50 studies, ranging from 4–100% of patients receiving a genetic diagnosis, higher for acute illness (67 to 95%), neurological patients (16–100%) and cancer (100% in n=1 study). Some studies used broader definitions including genetic counseling, ending the diagnostic odyssey and providing psychological benefit. When these stud-	Table 2 Diagnostic yield ranges by indication. Fig. 4 b Bubble plots of management changes.	This review provides evidence for a higher range of diagnostic yield of ES/GS compared to standard genetic tests, particularly in neurological and acute indications. However, we identified significant heterogeneity in study procedures and outcomes, reducing the certainty of our findings. Future research that incorporates a comprehensive and consistent approach in capturing clinical utility of ES/GS across broader ancestral groups is necessary to improve diagnostic accuracy and yield and allow for analysis of trends over time.

	studies have focused on pediatric populations. We aimed to fill this gap by conducting a systematic review of the literature on the clinical utility of ES/GS across disease indications in pediatric and adult populations.	labs. The yield of standard testing ranged from 6.2% (metabolic testing, single gene testing) to 24% (CMA, gene panels etc.).	ies were excluded, management changes reported in 11 studies using narrower definitions ranged from 30 to 70%. Most commonly reported management changes included change in screening/procedures, genetic counseling including prognosis and inheritance, identifying at-risk-relatives, reproductive-risk counseling, altering management, and/or medication or diet changes.		
Shreeve et al. 2023	The role of WGS in a prenatal setting is promising but has yet to be fully elucidated. Hence, this systematic review and meta-analysis aims to determine the incremental yield of WGS over CMA and/or ES in fetuses and infants with a congenital anomaly that was or could have been detectable on ultrasound prenatally. Secondly, to evaluate the turnaround	The overall incremental yield of WGS over CMA across prenatal and postnatal cohorts was 26% (95% CI 18-36%). Incremental yield over CMA for the prenatal cohort was 16% (95% CI 9-24%) and for the postnatal cohort 39% (95% CI 27-51%). The incremental yields were highest (22%-42%) where sequencing was performed in line with NHS England prenatal ES R21 criteria, supporting this as a robust selection criteria. In three studies comparing yields of WGS versus ES, both pre- and postnatally, the incremental yield of WGS over ES was non-	Eighteen studies were included, of which n=8 (44.4%) were prenatal cohorts, and the remainder representing postmortem (postnatal evaluation), neonatal or infants with congenital structural anomalies. Of the 18 studies, n=11 (61.1%) performed WGS on a research basis, n=4 (22.2%) on a clinical basis, with the remainder uncertain or not specified. Where documented, the pooled median TAT for WGS was 18 days (range 1 to 912 days), with only one study reporting TAT for CMA and ES of 31 ± 8 days. The quantity of DNA required for WGS vs. CMA and ES was 100ng (± 0) and 350ng (± 50) p=0.03 respectively.	Figure 3: (A) Forest plot showing incremental yield of whole genome sequencing in all anomalous fetuses & infants over standard of care testing (SOC). Figure 4: Forest plot showing incremental yield of whole genome sequencing over exome sequencing in all cases of fetal anomaly. Table 2: Incremental	While evidence demonstrates the increased clinical utility of WGS in postnatal diagnosis of rare genetic disease, its utility in a prenatal setting over ES has not been fully elucidated. This meta-analysis demonstrates a significant incremental yield with WGS over CMA for congenital anomalies, greatest in postnatal investigation of infants and when limited to: a) multi-system anomalies, or b) NHS England R21 prenatal ES inclusion criteria. Presently, there is insufficient evidence to advocate the use of WGS over CMA and ES (either prenatally or postnatally), as the incremental yield is small and statistically, non-significant. However, the yield with WGS in an "unscreened population" is likely higher since inclusion of diagnoses like aneuploidy, unbalanced structural variants and CNVs >100kb would increase the yield further over ES. The laboratory-

	time (TAT) and quantity of DNA required for testing using these pathways.	significant at 1% (95% CI 0%-4%).		yield of whole genome sequencing versus chromosome microarray with a resolution of 50kb.	based pathway of WGS over a stepwise QF-PCR/Karyotype/CMA/ES-pathway utilizes less (fetal) DNA with potentially faster turn-around-times, providing results in a shorter timeframe, although it is associated with more VUS. As our interpretational knowledge advances, diagnostic yield will likely increase and VUS rate fall, although presently there is inadequate evidence to endorse application of WGS prenatally over and above ES.
Srivastava et al. 2019	To conduct an evidence-based consensus conference to provide recommendations for the use of ES in the diagnostic evaluation of individuals with NDD, focusing on ID and/or ASF, since these are the two NDDs for which there are recommendations already in place for genetic testing.	Yield of ES was 36% (CI: 30–43%) overall. For isolated NDD (n=21 articles), the yield was 31% (CI: 25–38%), and for NDD plus associated conditions (n=9 articles) the yield was 53% (CI: 41–64%). Our scoping review revealed that ES outperforms the currently accepted first-tier test for NDDs by 10–28%, assuming a range of 30–43% for ES and 15–20% for CMA. For isolated NDD, diagnostic yield was 16% in 5 articles including individuals with primarily ASF; yield was 39% in 10 articles that included individuals with primarily ID, and yield was 39% in 6 articles that included individuals with a more heterogeneous mix of ID and/or ASF.	Several studies showed that a diagnosis could change clinical management. Among those with a diagnosis by ES, change in clinical management occurred in 30% (range: 2–46%; n=6 studies). Four studies discussed impact on reproductive planning and found that 80% (range: 42–100%) of diagnoses were informative for reproductive planning.	Fig. 2 Forest plot of meta-analysis subcategorized as NDD and NDD plus associated conditions. Fig. 3 Diagnostic algorithm incorporating exome sequencing (ES) in the clinical evaluation of individuals with unexplained NDD.	Our work establishes that ES consistently outperforms CMA for evaluation of unexplained NDDs, so by this criterion and as outlined in our algorithm (Fig.3), it should become a first-tier test. As our recommended algorithm is adopted, we anticipate numerous additional health and economic impact studies about changes in patient-related outcomes enabled by genome sequence-based diagnosis. A diagnosis can now be accomplished for many patients in a single test with an already impressively high molecular diagnostic yield. Such clinical diagnostic yields will increase with reannotation of the existing data compared with new data sets and with new computational tools.

Referencer

Referencer til evidenssyntesen

- Chung CCY, Hue SPY, Ng NYT, Doong PHL, Chu ATW, Chung BHY. 2023. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations
- Ferreira EA, Buijs MJN, Wijngaard R, Daams JG, Datema MR, et al. 2023. Inherited metabolic disorders in adults: systematic review on patient characteristics and diagnostic yield of broad sequencing techniques (exome and genome sequencing)
- Malinowski J, Miller DT, Demmer L, Gannon J, Pereira EM, et al. 2020. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. *Genet Med.* 22(6):986–1004
- Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, et al. 2021. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 23(11):2029–37
- Nurchis MC, Altamura G, Riccardi MT, Radio FC, Chillemi G, et al. 2023. Whole genome sequencing diagnostic yield for paediatric patients with suspected genetic disorders: systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment
- Oegema R, Barakat TS, Wilke M, Stouffs K, Amrom D, et al. 2020. International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. *Nat Rev Neurol.* 16(11):618–35
- Ontario Health (Quality), Willcocks D, Soulodre C, Zierler A, Cowan K, et al. 2020. Ontario Health (Quality). Genome-Wide Sequencing for Unexplained Developmental Disabilities or Multiple Congenital Anomalies: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 20(11):1
- Shickh S, Mighton C, Uleryk E, Pechlivanoglou P, Bombard Y. 2021. The clinical utility of exome and genome sequencing across clinical indications: a systematic review. *Hum Genet.* 140(10):1403–16
- Shreeve N, Sproule C, Choy KW, Dong Z, Gajewska-Knapik K, et al. 2023. Incremental yield of whole genome sequencing over chromosome microarray and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*
- Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, Ledbetter DH, Martin CL, et al. 2019. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med.* 21(11):2413–21

Referencer angivet af specialistnetværket

Herunder findes udtræk af referencer angivet af specialistnetværket i deres anbefalinger (afgrænsningsskema) for patientgruppen. I de tilfælde, hvor der ikke er angivet referencer i anbefalingerne udtrækkes eventuelle referencer fra indstilling(er) for patientgruppen.

Som led i evaluering af effekt af helgenomsekventering for patientgruppen har vi bedt specialistnetværket om at indsende evt. nye/supplerende referencer, som ikke er angivet i anbefalingerne eller indstilling(er) for patientgruppen og som specifikt belyser effekt af helgenomsekventering for patientgruppen, såfremt specialistnetværket har kendskab hertil.

Bemærk at der herunder er i alt tre tabeller med referencer fra specialistnetværket. Dette skyldes, at patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år* fungerede som pilotgruppe, som efterfølgende blev inkluderet i den nuværende patientgruppe *sjældne sygdomme hos børn og voksne*.

Referencer indsendt af specialistnetværket *sjældne sygdomme hos børn og voksne*

Referencer indsendt af specialistnetværket som led i evaluering af patientgruppen	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
Sekundærlitteratur		
Ferreira EA, Buijs MJN, Wijngaard R, Daams JG, et al. Inherited metabolic disorders in adults: systematic review on patient characteristics and diagnostic yield of broad sequencing techniques (exome and genome sequencing). <i>Front Neurol.</i> 2023 Jul 25;14:1206106. PMID: 37560457.	Inkluderet	
Chung CCY, Hue SPY, Ng NYT, Doong PHL; Hong Kong Genome Project; Chu ATW, Chung BHY. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations. <i>Genet Med.</i> 2023 Sep;25(9):100896. PMID: 37191093.	Inkluderet	
Gonzalez-Mantilla PJ, Hu Y, Myers SM, Finucane BM, et al. Diagnostic Yield of Exome Sequencing in Cerebral Palsy and Implications for Genetic Testing Guidelines: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Pediatr.</i> 2023 May 1;177(5):472-478. PMID: 36877506.	Ekskluderet	Snævert fokus
Primærlitteratur		
Alix T, Chéry C, Josse T, Bronowicki JP, et al. A. Predictors of the utility of clinical exome sequencing as a first-tier genetic test in patients with Mendelian phenotypes: results from a referral center study on 603 consecutive cases. <i>Hum Genomics.</i> 2023 Feb 5;17(1):5. PMID: 36740706.	Ekskluderet	Intervention <WES/WGS (clinical exome)
Chen Z, Tucci A, Cipriani V, Gustavsson EK; Genomics England Research Consortium; et al. Functional genomics provide key insights to improve the diagnostic yield of hereditary ataxia. <i>Brain.</i> 2023 Jul 3;146(7):2869-2884. PMID: 36624280.	Ekskluderet	Outcome – ingen kliniske outcomes

Referencer fra anbefalinger for patientgruppen *sjældne sygdomme hos voksne*

Referencer angivet af specialistnetværket i anbefalingerne	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
Sekundærlitteratur		
Kress et al. 2017, The Genetic Approach: Next-Generation Sequencing-Based Diagnosis of Congenital and Infantile Myopathies/Muscle Dystrophies. PMID: 28482373	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2018
Pope et al. 2019, Diagnostics of Hereditary Connective Tissue Disorders by Genetic Next-Generation Sequencing. PMID: 31638417	Ekskluderet	Intervention < WES/WGS
Yu et al. 2020, The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia. PMID: 31443905	Ekskluderet	Snævert fokus
Parker et Landstrom 2021, Genetic Etiology of Left-Sided Obstructive Heart Lesions: A Story in Development. PMID: 33432820	Ekskluderet	Snævert fokus
Bass et Skuse 2018, Genetic testing in children and adolescents with intellectual disability. PMID: 30138136	Ekskluderet	Ekskluderet grundet ældre ikke-systematisk review, da litteraturnemgangen omfatter flere nyere systematiske reviews.
Oegema et al. 2020, International consensus recommendations on the diagnostic work-up for malformations of cortical development. PMID: 32895508	Inkluderet	
Malinowski et al. Systematic evidence-based review: outcomes from exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability. Genet Med. 2020 Jun;22(6):986-1004, PMID: 32203227	Inkluderet	
Primærlitteratur		
Galatolo et al. 2021, NGS in Hereditary Ataxia: When Rare Becomes Frequent. PMID: 34445196	Ekskluderet	Intervention < WES/WGS
Iqbal et al. 2017, Targeted high throughput sequencing in hereditary ataxia and spastic paraplegia. PMID: 28362824	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Gonzalez-Quereda et al. 2020, Targeted Next-Generation Sequencing in a Large Cohort of Genetically Undiagnosed Patients with Neuromuscular Disorders in Spain. PMID: 32403337	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Scocchia et al. 2021, Diagnostic utility of next-generation sequencing-based panel testing in 543 patients with suspected skeletal dysplasia. PMID: 34627339	Ekskluderet	Intervention < WES/WGS
Kim et al. 2021, Genetic Analysis Using a Next Generation Sequencing-Based Gene Panel in Patients With Skeletal Dysplasia: A Single-Center Experience. PMID: 34122524	Ekskluderet	Intervention < WES/WGS
Yubero et al. 2016, Targeted Next Generation Sequencing in Patients with Inborn Errors of Metabolism. PMID: 27243974	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021

Ghosh et al. 2017, Diagnosing childhood-onset inborn errors of metabolism by next-generation sequencing. PMID: 28468868	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Renner et al. 2019, Next-generation sequencing of 32 genes associated with hereditary aortopathies and related disorders of connective tissue in a cohort of 199 patients. PMID: 30675029	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Wooderchak-Donahue et al. 2015, Clinical utility of a next generation sequencing panel assay for Marfan and Marfan-like syndromes featuring aortopathy. PMID: 25944730	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Bowling et al. 2017, Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. PMID: 28554332	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Bruehl et al. 2019, Increased diagnostic and new genes identification outcome using research reanalysis of singleton exome sequencing. PMID: 31231135	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Sabir et al. 2021, Diagnostic yield of rare skeletal dysplasia conditions in the radiogenomics era. PMID: 34092239	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Aldinger et al. 2019, Redefining the Etiologic Landscape of Cerebellar Malformations. PMID: 31474318	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Tarailo-Graovac et al. 2016, Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders. PMID: 27276562	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Laura E. Navne and Mette N. Svendsen (Accepted) De Novo Kin: sharing data, shielding persons, and forging relatedness in precision medicine. Journal of Royal Anthropological Institute (Accepted, November 2021)	Ekskluderet	Out of scope
Laura E. Navne (submitted) 'It's a strange name and it doesn't mean anything': Patient and family experiences of new disease labels in genomic medicine. Medicine Anthropology Theory (submitted, Januar 2022).	Ekskluderet	Usikkerhed om den endelige artikel

Referencer fra indstillinger for patientgruppen *sjældne sygdomme hos børn og unge under 18 år*

Referencer angivet af specialistnetværket i indstillinger for patientgruppen <i>sjældne sygdomme hos børn og unge</i>	Vurdering efter screening	Begrundelse for vurdering
Primærlitteratur		
Cordoba, M. <i>et al.</i> Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and time-saving diagnostic approach. <i>PLoS One</i> 13, e0191228 (2018)	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Haskell, G.T. <i>et al.</i> Diagnostic utility of exome sequencing in the evaluation of neuromuscular disorders. <i>Neurol Genet</i> 4, e212 (2018)	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Aarabi, M. <i>et al.</i> Importance of complete phenotyping in prenatal whole exome sequencing. <i>Hum Genet</i> 137, 175-181 (2018)	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021

Shashi, V. <i>et al.</i> A comprehensive iterative approach is highly effective in diagnosing individuals who are exome negative. <i>Genet Med</i> 21, 161-172 (2019)	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Alfares, A. <i>et al.</i> Whole-genome sequencing offers additional but limited clinical utility compared with reanalysis of whole-exome sequencing. <i>Genet Med</i> 20, 1328-1333 (2018)	Ekskluderet	Ældre end 01.01.2021
Link til Sundhedsstyrelsens rapport: National strategi for sjældne sygdomme: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2018/National-strategi-for-sj%C3%A6ldne-sygdomme.ashx?la=da&hash=FD138BE6DD8077FD02BED9ED2DF72C47186D19B2	Ekskluderet	Publication type
Link til RAREDIS databasen: https://raredis.eu/	Ekskluderet	Publication type

