

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ühe inimese eksoomi sekveneerimine ja interpretatsioon (eksoomi sekveneerimise teenuse muutmine genoomi sekveneerimise teenuseks).
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number; mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1661
Kuupäev	23.03.2025

Taustainfo.

Eksoomi sekveneerimisel (siin ka eksoomianalüüsil) hinnatakse kõikide geenide kodeerivates osades (eksoomides) esinevaid muutusi. Eksoomid moodustavad ~1-2% kogu genoomist, kuid arvatakse, et ~85% haigusseoslistest variantidest asuvad eksoomides. Eksoomianalüüsil ei ole detekteeritavad sügavamal mittekodeerivates genoomiosades (intronites) esinevad geenimuutused, kordusjärjestuste ekspansioonid, metülatsoonihäired ning informatiivsus koopiaarvu variantide suhtes võib olla varieeruv.

Hinnanguliselt eksoomianalüüsil tuvastatakse 15000-20000 referenstjärjestusest erinevat varianti.

Genoomi sekveneerimine (siin ka genoomianalüüs) hõlmab nii genoomi kodeerivad kui mittekodeerivad genoomipiirkonnad.

Genoomi analüüsil on detekteeritavad ka genoomi struktuursed variandid, mille osas eksoomi analüüs ei ole informatiivne, sügavamal intronites asuvad muutused ja kordusjärjestuste arvu muutused.

Ühe genoomi analüüsil tuvastatakse ~5 millionit geenivarianti ⁴.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Kindlasti on asjakohane nõue meditsiinigeneetiku osalus ekspertkomisjonis, mis otsustab eksoomianalüüsi teostamise näidustuse ja otstarbekuse. Meditsiinigeneetikud on saanud väljaõppe ühelt poolt pärilike haiguste kliinilise avaldumise, kulu ja pärandumisteede kohta ning teiselt poolt geneetiliste analüüsides kasutamisenäidustuste ning erinevate analüüsimeetodite meetodite informatiivsuse osas. Seetõttu meditsiinigeneetiku osalus ekspertkomisjonis tagab suurema tõenäosusega suuremahuliste geneetiliste analüüsides (sealhulgas eksoom, genoom) asjakohase kasutamise ja väldib kallihinnaliste uuringute kasutamist olukordades, kus see pole näidustatud või on ebaotstarbekas (kliinilistest probleemidest lähtuvalt on päriliku seisundi esinemine ebatõenäoline).

Täpsustamist vajab mida mõistetakse teenuse rakendamisel “ebaselge etioloogiaga pärilike haiguste ja sündroomide diagnoosimisel”(punkt 3.1). Täpsemat defineerimist vajaks, mida mõistetakse “ebaselge etioloogia” all s.t. milliste kliiniliste kriteeriumite ja eelnevate

analüüsitulemuste alusel otsustatakse, et tegemist on seni ebaselge etioloogiaga seisundiga, mille etioloogia täpsustamisel võib olla abiks genoomi analüüs- s.o. vajalik on analüüsi näidustuste väljatöötamine. Viimaste olemasolu on kindlasti toeks ekspertkomisjonile olukordades, kus genoomianalüüsi kliiniline otstarbekus on küsitav.

Taodeldakse ka nõuet andmete säilitamiseks, kuid ei täpsustata andmete säilitamise üksikasju: mis andmeid säilitatakse, mis eesmärgil ning kuidas toimub patsiendi/perekonna informeerimine. Taotluses väidetakse, et “genoomiandmestiku säilitamine on küll kallis, kuid odavam kui uuesti sekveneerimine” viitamata andmete säilitamise maksumusele ja tingimustele, millal plaanitakse neid uuesti kasutada. Viidatud on kooskõlale Sotsiaalministeeriumi seisukohaga, kuid puudub viide vastavale dokumendile. Seega ei ole andmete säilitamise nõude asjakohasus taotluse põhjal hinnatav ja täpsustamist vajavad üksikasjad nii andmekaitsest, rakenduslikest kui ka finantsilisest aspektist.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Kliiniliselt ei saa päris nõustuda, päriliku haiguse mittespetsiifilise kliinilise avaldumisega. Eesti arstkonnale on kättesaadavad kõige kaasaegsemad laboratoorse ja instrumentaalse diagnostika meetodid, mis on abiks ka uuringusuuna täpsustamisel ka pärilike haiguste korral. Pärilike haiguste diferentsiaaldiagnostika on meditsiinigeneetikute üks peamisi professionaalseid oskusi, mis on suunatud asjakohase analüüsimeetodite valikule patsiendi diagnoosi täpsustamise ja riskihindamise kontekstis. Eelnevate uuringute alusel on sageli võimalik otsustada, et patsiendi kliiniliste probleemide aluseks ei ole pärilik seisund ning loobuda suuremahuliste geneetiliste analüüside teostamisest (näiteks inkluusioonkehakeste müosiidi leid lihasbiopsial muudab päriliku lihashaiguse esinemise vähetõenäoliseks, diabeedi antikehade olemasolu sisuliselt välistab diabeedi pärilike vormide esinemise).

*Teise põlvkonna sekveneerimine on toonud laboratoorsesse praktikasse võimaluse analüüsida palju **diferentsiaaldiagnostiliselt** olulisi geene ühel analüüsil võimaldades seelapäi ka polügeensete pärilike haiguste (epilepsia, kardiomüopaatia, leukoentsefalopaatia, neuropaatiad jt) etioloogia paremat ja kiiremat tuvastamist ning harvem sündroomalsete seisundite diferentsiaaldiagnostikat.*

Rahvusvaheliste juhiste alusel on teise põlvkonna ja genoomi sekveneerimise meetodikate diagnostilisel rakendamisel soovitatav eeskätt fookuseeruda geenidele, mille seos uuritava terviseprobleemidega on veenev ning vastutustundlikul testimisel on paneelanalüüsil hõlmatud geenide nimekirjad eelnevalt täpsustatud kliiniliste ja laboratoorsete ekspertide poolt.^{1,3}

Kui kordusjärjestuste hindamine ühel analüüsil koos geenijärjestuse muutustega võib suurendada geneetiliste analüüside informatiivsust teatud seisundite korral (näiteks pärilik ataksia), siis nii mõnelgi “kordusjärjestuste haigusel” on iseloomulik kliiniline avaldumine ja instrumentaalsetel uuringutel tuvastatavad kliinilised viited ning kõrge informatiivsusega geneetilised testid (näiteks müotooniliste düstroofia), mis muudab nende diagnostika genoomianalüüsi kaudu küsitavaks.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses toodud uuringud ja metaanalüüsid on asjakohased, kuid taotlus kajastab nende sisu pinnapealselt. Põhjalikum tulemuste kokkuvõte on toodud järgnevates tabelites.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Chung <i>et al.</i> 161 uuringu meta-analüüs; kokku 50417 probandi erinevatest populatsioonidest
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Eksoomi ja genoomi sekveneerimise võrdlus
Võrdlusravi	eksoomi ja genoomianalüüsi võrdlus
Uuringu pikkus	10 a. jooksul (2011-2021) avaldatud uuringud-kokku 161 uuringut
Esmase tulemusnäitaja	Diagnostiline määr (<i>diagnostic rate</i>) ja kliiniline kasutegur (<i>clinical utility</i>)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>1. Diagnostiline määr (<i>pooled diagnostic rate</i>) eksoomi sekveneerimisel oli 0,38 (95% CI 0,36-0,40, 126 uuringut, n=38277, I²=95%) ja genoomi sekveneerimisel oli kvakitatiivselt kõrgem kui genoomi sekveneerimisel (0,34, 95% CI 0,30-0,38, 40 uuringut, n=11207, I²=95%), kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline.</p> <p>2. Kliiniline kasutegur oli hinnatud 40% uuringutes.</p> <p>Diagnoosist lähtuvat kliinilist käsitus esines 2-100% diagnoositud patsientidest.</p> <p>Genoomi analüüsi kliiniline kasutegur (<i>pooled clinical utility</i>) oli kõrgem (0,61, 95% CI 0,50-0,73, 16 uuringut, n= 3686, I²=94) kui eksoomianalüüsil (0,48, 95% CI 0,40-0,56, 47 uuringut, n=8869, I²=97%)</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>1. Ebaselge kliinilise tähtsusega variantide (variants of unknown significance- VUS) ja uute geenide raporteerimine</p> <p>VUS esinemine oli raporteeritud 35 kohordis. VUS esinemise määra osas eksoomi ja genoomi sekveneerimisel olulist erinevust ei esinenud: eksoomi sekveneerimisel oli VUS esinemise määr <1%-59%ga genoomi sekveneerimisel 6-50%.</p> <p>Uute haigusseoseliste geenide esinemise määr eksoomi sekveneerimisel oli 1-75 (22 uuringus) ja genoomi sekveneerimisel 2-570 (6 uuringut)</p>

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>1. raporteerimise kulud Kulude hindamine oli tehtud 7 uuringus. Eksoomi sekveneerimise kulusid oli võrreldud konventsionaalsete diagnostiliste radadega ning kuues uuringus järelitati, et eksoomi sekveneerimine oli kuluefektiivne; ühes uuringus järelitati, et eksoomi sekveneerimise mõju patsiendi edasisele kliinilisele käsitlusele oli kuluefektiivne. Üheski genoomi sekveneerimise uuringus ei olnud väljatoodud ühikukulud (<i>unit costs</i>).</p> <p>2. Eksoomi ja genoomi sekveneerimise reanalüüsi võrdlus. Eksoomi ja genoomi resekveneerimine erinesid diagnostilised määrad oluliselt (eksoomi sekveneerimine 0,43, 95% CI 0,36-0,50, 9 uuringut, n=2361 I²=89%; genoomi sekveneerimine 0,34, 95% CI 0,30-0,38, 40 uuringut, n=11207, I²=0,04).</p>
---	---

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Wojcik <i>et al.</i> Genoomi sekveneerimine 822 perekonnas (alkohort 744 perekonda ja replikatsiooni kohort 78 perekonda)
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Genoomi sekveneerimine erineva kliiniliste probleemidega perekondades
Võrdlusravi	hinnati meetodi diagnostilist efektiivsust
Uuringu pikkus	Aprill 2016- märts 2021
Esmase tulemusnäitaja	Diagnostiline saagis (diagnostic yield)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Diagnostiline saagis alkohordis oli 29,3% Nendest 72% tuvastati muutus varasemalt teadaolevas haigusseoselises geenis ning 27,5% tuvastatud muutus uues haigusseoselises geenis.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Põhjuslikud variandid, mis olid detekteeritavad vaid genoomi sekveneerimisel 2. Eksoomianalüüsil tuvastate variandid 3. Genoomianalüüsi tulemuste maksimeerimine 4. Sõltumatu replikatsiooni kohordi tulemused

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>1.Vaid genoomi sekveneerimisel tuvastatavaid geenivariante tuvastati algkohordis 8,2% perekonnas ning see moodustas 28% diagnoositud juhtudest.</p> <p>2.67,9% patsientidest esines variant, mis oli tuvastatav eksoomi analüüsil. 53,4% perekondadest genoomi sekveneerimisel tuvastatud leid oleks olnud tuvastatav eksoomi reanalüüsil ning 10,8% perekondadest eksoomianalüüsil tuvastatud muutus vajas täiendavate diagnostikameetodite rakendamist</p> <p>3.Genoomianalüüsil tuvastatud muutuste valideerimiseks kasutati RNA sekveneerimist või muid funktsionaalseid uuringud. 8 juhul diagnoos diagnoositi monogeenne sündroomaalne seisund, mis valideeriti kliinilise leiu alusel. 7 juhul tuvastatu põhjuslikud haigusseoselised variandid uures geenides - see näitab rahvusvahelise koostöö olulisust ebaselgetel juhtudel.</p> <p>4. Genoomi sekveneerimisel tuvastati tõenäoline diagnoos 23% juhtudest (8% vajas tuvastamiseks genoomi analüüsi, ülejäänud olid tuvastatavad eksoomianalüüsil).</p>
---	---

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on genoomi sekveneerimisega seotud riske alahinnatud.

Patsiendi ärevus ja geneetilise testimisega seotud stress-situatsioon kaasab iga geneetilise testimisega suuremal või vähemal määral ning seda on oluline arvestada iga geneetilist testi arendades. Genoomi sekveneerimine on väga võimas geneetiline diagnostikameetod, kus on detekteeritavad enamik genoomis esinevaid muutusi ning analüüsil võivad juhuleidudena ilmned vältimatud (sealhulgas vältimatult fataalsed) haigusriskid ja seda juba väga varases vanuses.

Taotlusest ei ilmne, kas metoodikat arendades on pööratud tähelepanu ka geneetiliste analüüside peamistele eetilistele aspektidele (patsiendi autonoomia, privaatsus, konfidentsiaalsus, õiglus).

Ravimatute fataalsete haiguste osas (näiteks Huntingtoni tõbi, neurodegeneratiivsete haiguste pärilikud vormid) valitseb maailmas konsensus, et nende haiguste suhtes testitakse individuaalselt koos vastavasisulise nõustamisega, aga genoomianalüüsil võivad juhuleiuna ilmned ka sellised muutused (näit. Huntingtoni tõbe põhjustav CAG korduste arvu suurenemine) ning nende rutiinne raporteerimine on äärmiselt küsitav.

Samuti näevad kehtivad eetikaprintsiibid ette, et lapsi testitakse vaid nende geneetiliste riskide osas, mis mõjutab lapse tervist lapseas ja mille osas on võimalik ennetavate ravimeetodite rakendamine. Lisaks on pärilike riskide hindamisel lapseas on oluline arvestada ka lapse autonoomiaga (ei ole soovitatav lapsi testida täiskasvanueas avalduvate terviseriskide suhtes isegi kui vanemad seda soovivad).

Taotlusest ei selgu kas teenuseosutaja töövoogude väljatöötamisel on mõeldud ka nende aspektide käsitlemise peale; seninine praktika juhuleidude raporteerimist ei reguleeri ning ka eksoomi sekveneerimisel lapseas on raporteeritud haigusseoselisi muutusi täiskasvanueas avalduvate haiguste geenides (pärilik vähirisk, neurodegeneratiivsed haigused). Genoomi analüüsid on tõenäoline, et selliselt raporteeritavate muutuste arve kasvab (näiteks kordusjärjestuste haiguste arvelt).

Eurogentest oma soovitusel on neid riske ning andnud järgmised käsitletud³:

- RECOMMENDATION 31- laboritel peab olema kindel protokoll juhuleidude käsitlemiseks enne testimise alustamist

- RECOMMENDATION 32 - genoomianalüüsile eelnevalt peavad patsiendid olema geneetiku poolt konsulteeritud ja andnud oma informeeritud nõusoleku.

Seega ei käsitle antud taotlus genoomianalüüsiga seotud “kõrvaltoimeid” piisava põhjalikkusega ning enne teenuse rakendamist tuleb protsessi sisse viia vastavad muutused. Vajalik on vastavasisulise informeeritud nõusoleku vormi lisamine taotlusele (genoomianalüüsi informeeritud nõusoleku vorm erineb eksoomi analüüsi nõusoleku vormist).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Genoomianalüüsi ei peaks võtma kui “paremat eksoomi sekveneerimise raamistikku”, vaid selle diagnostilisel rakendamisel on huvipakkuvate regioonide defineerimisel soovitatav kasutada soovitatav termin “fenotüübiga seotud genoomi regioonid”³.

Maailmas on laiaulatuslikke genoomianalüüsi kasutatud valdavalt vaid teadusuuringutes. Rõhutatakse vajab, et nii eksoomi kui genoomi sekveneerimine on mõlemad METOODIKAD, mida kliinilises diagnostikas on võimalik rakendada erinevalt.

Nendele meetodikatele rakendatavad analüütilised strateegiad võivad olla erinevad: genotüübist või sümptomitest/haigusest (fenotüübist) lähtuvad. Neid lähenemisi kasutatakse sageli ka kombineerituna ning enamasti sõltub analüütilise meetodi valik seisundi kliinilisest avaldumisest ja perekonnaanamneesist. Kõige suurem on diagnostiline informatiivsus genoomi sekveneerimisel triona.⁴

Referentsjärjestustest erinevad variandid filtreeritakse vastavalt vastavalt sagedusele, asukohale ja funktsionaalsele mõjule ning prioritseeritakse vastavalt ACMG/AMP klassifikatsioonile: 1. healoomulised 2. tõenäoliselt healoomulised 3. ebaselge kliinilise tähtsusega variandid (variant of unknown significance VUS) 4. tõenäoliselt patogeensed 5. patogeensed. Laiaulatuslikud geneetilised analüüsid (eksoomi ja genoomi sekveneerimine) annavad infot ka variantide kohta, mis asuvad ebaselge kliinilise tähtsusega geenides (genes of unknown significance GUS)- n.o. geenid millel hetkel puudub valideeritud kliiniline seos (kõiki neis geenides esinevaid variante interpreteeritakse VUS-na).⁴

Kliinilisest seisukohast lähtuvalt on VUS-d vastuoluline leid, kuna puuduvad käsitlemisjuhised nende kliinilisteks interpreteerimiseks. Paljudes genoomi sekveneerimisega tegelevates keskustes toimub nende tõlgendamine koostöös raviarstiga või multidistsiplinaarses meeskonnas.⁴

On hea praktika, et analüüsitulemuste raport sisaldab sekveneerimise ja analüüsi meetodi kirjeldust (eriti võimalike jätku-uuringute aspektist).⁴

6. Tõendus põhisisu võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Eksoomi ja genoomi sekveneerimise omavaheline võrdlus on kohane.

Hetkel olemasolevates võrdlusuuringutes (vt. lõik Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel) ei ole genoomi sekveneerimisel tuvastatud veenvaid eeliseid eksoomi sekveneerimise ees- see on seotud tõenäoliselt asjaoluga, et hetkel teadaolevalt esineb ~85% haigusseoselistest geenimuutustest eksoomides.

Taotluses ei põhjendata väidet “üksiktestid summeeruvad kiiresti kallimaks kui genoomi sekveneerimine” - allakirjutanu senine kliiniline praktika seda ei kinnita, eriti kui peetakse silmas genoomi analüüsi teostamist triona.

Kuigi geneetiliselt on genoomi sekveneerimise ulatus laiem ja andmemahud kordades suuremad, ei ole selle analüüsi diagnostilise efektiivsuse suurenemine nende näitajatega vastavuses - tõenäoliselt tuleneb see asjaolust, et enamike mittekodeerivates alades esinevate muutuste funktsionaalne mõju ei ole hetkel teada ega ka kättesaadavate ennustusprogrammide (prediction programmes) abil hinnatav. Seega on tõenäoline, et genoomianalüüsil suureneb tuvastatud ebaselge kliinilise tähtsusega leidude (VUS) hulk⁴. Olemasolevad juhised³ soovivad analüüsida ja raporteerida eksoomiväliseid variante vaid juhtudel kui nad on (tõenäoliselt) patogeensed- recommendation 11. VUS- d raporteeritakse vaid juhtudel kui jätku-uuringutel on võimalik nende patogeensust täpsustada (samas).

Seega on küsitav eksoomianalüüsilt genoomianalüüsile ülemineku diagnostiline eelis ja võimalik on laboratoorsete kulude suurenemine kinnitavate/välistavate uuringute ja analüüsides arvelt (sealhulgas võib vaja minna välisuuringuid).

Alternatiivina tuleb kõne alla ka varasemate eksoomiandmete reanalüüsimine, millel kirjanduse alusel on näidatud suuremat efektiivsust².

Arvestamata ei saa jätta ka suuremahuliste geneetiliste analüüsidega kaasaskäivaid eetilisi aspekte (sekundaarsed leiud).

Genoomi sekveneerimine on kindlasti väärtuslik ressurss teadusuuringutele võimaldades uute haigusseosliste geenide kindlaksaanud tegemist koos kinnitavate uuringutega (transkriptoomika, epigenoomika, proteoomika, metabooloomika jms meetodid). Väikeriigi kliinilises praktikas genoomianalüüsi rakendamise eelised on küsitavad, kuna kohapealsed võimalused täpsustavateks uuringuteks on minimaalsed. Küll aga on tänu Eesti arstide rahvusvahelisele koostööle ka meie patsientidele olnud aastaid kättesaadav osalemine rahvusvahelistes uuringutes ning seeläbi on saanud veenva etioloogilise diagnoosi mitmed eesti patsiendid (sageli maailmas esimeste seas).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

1. Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics of rare diseases (2022)

Taotluses on väljatoodud üldine soovitus, kuid juhis siiski käsitleb detailselt soovitusi genoomi sekveneerimise rakendamiseks kliinilises diagnostikas.

Diagnostilise meetodi valikul rõhutatakse, et diagnostilise strateegia ülesehitamisel on oluline valida kõige efektiivsem ja relevantsem strateegia diagnoosini jõudmiseks.

Lisaks soovitatakse, et diagnostiline testimine peab olema suunatud kliinilisele küsimusele vastamisele. Eelistatud on geenipaneelide ning filtreerimise kasutamine. Seisundite, mida põhjustavad sageli de novo geenivariandid diagnostikas on eelstatud triode kasutamine (recommendation 8).

Lisaks käsitleb nimetatud juhis mitmeid soovitusi genoomi sekveneerimisel põhineva diagnostika korraldamise, bioinformaatika, kvaliteedikontrolli ja raporteerimise nõuete kohta, mille kohta taotlusest ei selgu, kui suurel määral neid on arvestatud genoomi sekveneerimise korraldamisel (eetilised aspektid vt. Tõendus põhised andmed ravi ohutuse kohta)

2. NICE guideline- Epilepsies in children, young people and adults

Taotlusest jääb mulje, et haiguspetsiifilisi juhendeid on mitmete haigusrühmade kohta.

Pubmed andmebaasi otsing “whole genome sequencing clinical guidelines” tagastas 836 artiklit, millest selles kontekstis juhistena olid tõlgendatavad järgmised:

- Manicam et al 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)
- Souche et al Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics for rare diseases
- Casolino et al Interpreting and integrating genomic tests results in clinical cancer care: Overview and practical guidance CA Cancer J Clin 2024

Kliinilisi uuringuid genoomianalüüsi efektiivsuse kohta on teostatud mitmetel näidustustel, kuid juhistesse on genoomianalüüs jõudnud epilepsia korral ning kus seda soovitatakse rakendada koostöös meditsiinigeneetikuga ning keskenduda kliiniliselt relevantsetele genoomiosadele.

3. NHS- National genomic directory. Testing criteria for rare and inherited disease

Tegemist on väga põhjaliku dokumendiga, milles on väga täpselt reglementeeritud geneetiliste uuringute taktika erinevates kliinilistes situatsioonides. Juhis käsitleb erinevaid geneetiliste analüüsides meetodikaid mida rakendatakse eesmärgipäraselt ja efektiivselt.

Taotluses toodud näidustustel kasutatakse genoomi analüüsil põhinevat **geenipaneeli või lookuste testimist** (teatud juhtudel ka triodena)- s.t. ei soovitata analüüsida genoomi kogu ulatuses.

Ägedate lapsee haiguse korral on genoomi sekveneerimine näidustatud juhul kui kliinilise leiu ja eelnevate uuringute tulemuste alusel on kahtlus monogeensele haigusele, muud testid puuduvad ja molekulaargeneetiline testimine on erakorraliselt vajalik edasise kliinilise käsitluste täpsustamiseks.

Ka lapsee haiguste (R27 pediatric disorders) korral toimub genoomi sekveneerimine kindlatel näidustustel:

- kaasasündinud väärarendid ja/või düsmorfia, mis viitab monogeensele haigusele, kui spetsiifilisem geneetiline testimine (targeted genetic testing) pole võimalik (
- sündroomaalse makrosoomiaga patsientidel ning makrosoomia ja arenguprobleemide (arenguhilistus või vaimne alaareng) koosesinemisel

Nendel näidustustel rakendatakse genoomi sekveneerimisel põhinevaid relevantseid **geenipaneeli või lookuste testimist**.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on kirjeldatud teenuse osutamiseks vajalikke tegevusi üldsõnaliselt nentides, et TÜK Geneetika ja Personaalmehitsiini kliinikus on olemas vastav tehniline võimekus.

Taotluses ei ole pööratud tähelepanu patsiendi/perekonna testieelsele nõustamisele- seda ei saa kindlasti võrrelda eksoomi sekveneerimisega arvestades analüüsi mahtu. Vajalik oleks testieelse informeeritud nõusoleku väljatöötamine ja lisamine antud taotlusele.

Samuti ei kirjeldata analüütilist protsessi (kuidas toimub variantide filtreerimine, prioritseerimine), variantide raporteerimise printsiipe (sealhulgas sekundaarsete leidude käsitlemist) ega laborist raviarstile väljastatava vastuse ülesehitust.

Taotlusest puudub teenuse osutamisega seotud personali loetelu ja nõuded nende kvalifikatsioonile. Ei ole ka väljatoodud ühe patsiendi genoomi sekveneerimisele kuluvat aega.

Kuna puudub info teenuse osutamisega seotud oluliste detailide kohta, ei ole võimalik hinnata planeeritava teenuse kvaliteeti, vastavust olemasolevatele juhistele ning anda soovitusi kliiniliseks rakendamiseks.

Taotluses ei täpsustata ka andmete säilitamisega seotud üksikasju- kui suurt andmemassiivi ollakse hankimas ja kui jätkusuutlik see on. Samuti ei täpsustata millisel kujul andmeid säilitatakse. Hetkel teadaolevalt on 1 genoomi toorandmete maht 30 GB (vs max 5 GB eksoomi puhul) variantide failid (.vcf) vähem mahukad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

1.1. Tervishoiuteenuse osutaja: genoomi sekveneerimise laboratoorse teenuse võimekus on vaid TÜK-s ja Eestis selle võimekuse arendamine mitmes laboris ei ole otstarbekas; eksoomi sekveneerimise teenust osutavad hetkel TÜK ja Asper Biogene (valikupartner). Arvestades geneetiliste analüüside võimaluste ja näidustuste laienemist üha uutesse patsiendi gruppidesse pole perspektiivis võimatu mõne teenuseosutaja lisandumine.

1.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: asjakohane ja ammendav

1.3. Raviarve eriala: asjakohane ja ammendav

1.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: asjakohane ja ammendav

1.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus ei ole hinnatav kuna taotluses ei ole toodud taotluse osutamisega seotud personali ning kvalifikatsioone. Taotlusest ei selgu, mida peetakse silmas “vastava väljaõppe” all.

1.6. Teenuseosutaja valmisolek: taotluse esitajal on olemas teenuse osutamiseks (genoomi sekveneerimine) vajalik aparaat ja akrediteering, kuid selle meetodi kliinilise rakendamise üksikasjad ei ole piisavalt läbimõeldud nii diagnostilisest, eetilisest kui andmekaitsest aspektist.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotlusest jääb arusaamatuks, miks on märgitud eksoomi sekveneerimise algusajaks 2024, kui seda on siiski teostatud varem (samuti allhange?).

Eksoomianalüüsil leidude tuvastamine 20% patsientidest jääb pigem kirjanduse andmetega võrreldes keskmisest madalamaks (eriti arvestades, et eelnevalt on teostatud muud geneetilised analüüsid). Kirjanduse andmetel on erinevatel näidustustel teostatud eksoomi sekveneerimisel diagnostiline saagikus (diagnostic yield) 7,3-52,9%⁵.

Kirjanduses on eksoomi ja genoomi sekveneerimist on reeglina rakendatud uuringugruppides, kuhu on valdavalt haaratud patsiendid, kellel on oluline kahtlus päriliku seisundi esinemisele, kuid eelnevatel uuringutel ei ole haiguse põhjus selgunud. Meditsiinigeneetika igapäevapraktikas Eestis saavad enamik patsiente kliinilise diagnoosi “traditsiooniliste” meetoditega või jääb peale esmast käsitlemist arvamus, et päriliku seisundi esinemine patsiendi kliiniliste probleemide põhjusena on ebatõenäoline- seega ei tähenda

eelnevad “leiuta” uuringud sageli, et geneetiliste uuringutega tuleb tingimata jätkata. “Kahtlus pärilikule haigusele” on meditsiinigeneetiku kliiniline otsus, kus arvestatakse kliinilist leidu (sealhulgas eelnevaid uuringutulemusi) kaasaegsete geneetiliste teadmiste (haiguste kulg, laboratoorse diagnostika võimalused) kontekstis.

Võimalik on, et suhteliselt madala diagnostilise efektiivsuse aluseks on Eestis sageli kasutatav diagnostiline algoritm, kus järjestikuseid laiapõhjalisi geneetilisi analüüse (submikroskoopiline kromosoomanalüüs > molekulaargeneetiline skriining geenipaneeliga > eksoomianalüüs triona) kasutatakse rutiinselt ning kliiniline diferentsiaaldiagnostika jääb tahaplaanile. Näiteks on Eestis varasemalt hinnatud eksoomi sekveneerimise efektiivsust mitokondriaalse haigusega patsientide grupis, kus mitokondriaalne haigus kinnitus molekulaarselt 14% patsientidest, kuid sekundaarsed leiud tuvastati muude pärilike seisunditega seotud geenides- tõstsid diagnostilise saagikuse 57%-ni ⁶.

Eestis on sageli n.ö. geenipaneelina (TÜK) kasutatav laiapõhjaline teise põlvkonna sekveneerimisanalüüs, on oma olemuselt molekulaargeneetiline skriining, kus geenid, millele analüüs fokusseerub vastuses ei kajastu ning analüüsi informatiivsust kajastab vaid hõlmatud geenide keskmine katvus. Sellisel lähenemisel tuvastatud leiud on reeglina usaldusväärsed, kuid ei võimalda hinnata kõigi antud seisundiga seotud geenide hõlmatust. Kuigi nende analüüsides vastustes sisaldub viide koduleheküljel olevale tabelile, kust on toodud analüüsitavate geenide nimekiri koos hinnanguliste informatiivsustega, ei ole vastuste alusel hinnatav teostatatud analüüsi maht, mis teeb keeruliseks edaise uuringuplaani koostamise ja teatud juhtudel otsustatakse teha eksoomianalüüs triona.

Rakendades sarnast suhteliselt mittespetsiifilist lähenemist nii kõikehõlmavale geneetilisele analüüsimeetodile nagu genoomi sekveneerimine täpsustamata eelnevalt analüüsi mahtu suureneb oluliselt sekundaarsete leidude tõenäosus ning tekib oluline vastuolu meditsiinigeneetika eetiliste printsiipidega. Kahtlemata suureneb võib suurened risk sstressirohke situatsiooni kujunemiseks patsientidel, mis seostub võimaliku ebasoovitava juhuleiuga geneetilisel analüüsil.

Selle riski vähendamiseks kasutatakse paljudes laborites üle kogu maailma eksoomi- ja genoomipõhiseid paneelanalüüse ning uuringutes on näidatud, et konkreetse kliinilise näidustuse tarbeks väljatöötatud paneelanalüüs on võrreldes kogu eksoomi sekveneerimisega kiirem ja efektiivsem skriiningmeetod ⁷.

Paneeltestide arendamisel on rahvusvaheline soovitus esmaselt defineerida analüüsi informatiivsus (diagnostic yield) ning vastuses peab sisalduma testi kirjeldus.¹ Mõistmata detailset analüüsi määramispiire ja informatiivsust ning süvenemata detailset patsiendil uuritava seisundi geneetilisse tagapõhja pole võimalik otsustada eksoomianalüüsile eelnevalt, kas patsiendi seisund on “ebaselge etioloogiaga” või ei ole senirakendatud analüüs piisavalt informatiivne seisundi geneetilise etioloogia täpsustamisel.

Eestis on eksoomipõhised paneelanalüüsid väljaarendatud Asper Biogene's paljudele erinevatele näidustustele. Kui varasemalt kombineeriti paneelanalüüsides teostamisel erineva informatiivsusega meetodikaid (TSO, TSOEx, eksoom) vastavalt kliinilisele vajadusele, siis alates 2022 a. on Asper Biogene's kõik analüüsid eksoomipõhised ning selliselt analüüsitud proovidest esines 29% proovidest leid, mida kajastati raportis (sealhulgas VUS-d kliiniliste probleemidega seostuvates geenides). Paneelanalüüsil analüüsitud geenide järjestustest on kaetud 99-100% ning analüüsitud geenide nimekiri kajastub labori poolt raviarstile väljastatud vastuses. Valdav osa patsientidest täiskasvanueas olid täiskasvanueas patsiendid. Informatiivne geenipaneel annab võimaluse ka täpsemalt hinnata seisundi perekondlikku kordusriski.

Seega on eelnevate paneelanalüüsides läbimõeldum ja läbipaistvam korraldus aitab kindlasti vähendada vajadust laiemapõhjaliste eksoomi ja/või genoomianalüüsides järgi (vt. taotluse punktis 8.4. viidatud ITK-st tellitud eksoomianalüüsides mahtu).

Küsitav on seisukoht, et eksoomi sekveneerimise madalam tulemuslikkus on seotud sellega, et seda analüüsi ei teostata esmase analüüsina. Eksoomi analüüsile suunatud patsientide kohort vajaks selles osas kindlasti täpsemat analüüsi- kliinilises praktikas on eksoomi analüüsi teostatud ka patsientidel/perekondades, kus päriliku (monogeense) seisundi esinemine on vähetõenäoline ning rahvusvahelise käsitluse kohaselt näidustus eksoomianalüüsiks puudub kohaselt - näiteks isoleeritud (ühepoolne) kaasasündinud arenguanomaalia, isoleerituna esinev kerge/mõõdukas vaimne alaareng.

Eestis on teada ka patsiente, kellel eelnevatel laiaulatuslikel geneetilistel analüüsidel (sealhulgas eksoomianalüüsil triona) haigusseoselisi muutusi ei tuvastatud, kuid hilisematel väiksemamahulistel analüüsidel (relevantsete geenide paneelanalüüs vm. meetodid) diagnoositi siiski pärilik haigus. See on seletatav asjaoluga, et suurema analüüsi mahu korral on variantide arv suurem ning ka kliiniliselt oluline leid võib jääda "filtri taha" või suure andmemahu tõttu jääb ta analüüsiprotsessis märkamata (täpsemalt neid põhjuseid seni mulle teadolevalt analüüsitud ei ole). Rolli võib mängida mõnede seisundite iseäralik geneetika (näiteks pseudogeenide olemasolu).

Seega on eksoomianalüüsi efektiivsuse suurendamisel oluliseks abiks eelneva kliinilise info põhjalikum analüüs ning selle alusel otsustatakse efektiivseim diagnostiline lähenemine. Kliinilise diagnoosihüpoteesi(de) olemasolu suurendab ka suuremahuliste geneetiliste analüüsi de (eksoomi ja genoomi sekveneerimine) tulemuslikkust ja potentsiaalselt vähendab ka vajadust teostada neid analüüsi triona.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Praktilise meditsiinigeneetiku seisukohalt, tunduvad genoomianalüüsides aastased mahud (150-250 analüüsi aastas) ülehinnatuna. See võib olla otstarbekas laboratoorsest aspektist (taotluses punkt 7.4), kuid kliinilisest aspektist selliste mahtude järele vajadus puudub- Eestis töötavad haritud meditsiinigeneetikud, kes tunnevad hästi pärilike haiguste kliinilist avaldumist, kulgu ning laboratoorsete meetodikate raleandmist ja piiranguid ning oskavad valida efektiivseima tee diagnoosini ja riskihinnanguks. Laiamahulised ja hüpoteesivabad analüüsimetoodikad võivad siinkohal olla ka eksitavad, kui pole teada analüüsi efektiivsus üksikute geenide osas.

Potentsiaalselt viib hüpoteesivaba testimine ("äkki on geenihaigus> uurime geene") ka meditsiinigeneetikute kliiniliste oskuste vähenemiseni eeskätt haiguste kliinilise äratundmise ja diferentsiaaldiagnostika aspektist - see on meditsiinigeneetikute järelkasvu puudutav reaalne oht.

Genoomianalüüsi laiendamine kromosoomhaiguste diagnostika valdkonda tundub äärmiselt kohatu- selle grupi haiguste kliinilises diagnostikas on olemas väga konkreetset kliinilised näidustused ning Eestis kättesaadav kõrge informatiivsusega submikroskoopiline kromosoomanalüüs (teenusekood 66636), mille vastuse saab arst ~3 nädalaga. Genoomi sekveneerimise rakendamine kromosoomhaiguste diagnostikas pikendab kindlasti diagnoosini jõudmise aega, muudab diagnostika märkimisväärselt kallimaks (eriti trio analüüsi kasutamisel) ning ei taga kokkuhoidu ka submikroskoopilise kromosoomi analüüsi arvelt, kuna kui genoomi sekveneerimisel tuvastatakse viited võimalikule kromosoomanomaaliale, tuleb leid siiski kinnitada submikroskoopilisel kromosoomianalüüsil. Seega kromosoomhaiguste aspektist pikeneb oluliselt diagnoosini jõudmise aeg (genoomi sekveneerimise aeg võib hinnanguliselt olla ~6 kuud) ja suurenevad kulud - seda ei peaks kindlasti soosima arvestades, et analüüsi kliinilised näidustused on selged ja konkreetset (nendega mitte arvestamine= potentsiaalne raviviga).

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

1.7.Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Teenusele lisanduvad meditsiinigeneetiku ambulatoorsed teenused ja vajadusel eksperdikomisjoni tegevust katvad teenusekoodid (nagu taotluses viidatud). Arvestades genoomi sekveneerimisel tuvastatavate leidude märkimisväärselt suuremat arvu suureneb kindlasti vajadus kinnitavate uuringute järele (submikroskoopiline kromosoomanalüüs, mutatsioonanalüüs sekveneerimisega, kordusjärjestuste arvi testimine, ainevahetusanalüüsid jt.).

Potentsiaalselt läheb geneetilise diagnoosi kinnitamiseks vaja ka meetodikaid, mille suhtes Eestis puudub laboratoorne võimekus (ensüümi aktiivsuse määramine, spetsiifilisemad biokeemilised analüüsid, RNA uuringud jt)- tõenäoline on kinnitavate välisuuringute vajaduse suurenemine.

1.8.Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Eksoomianalüüsil lisanduvad sarnased teenused (v.a submikroskoopiline kromosoomanalüüs), kuid väiksemas mahus, kuna leidude arv on väiksem ja geenide kodeerivates alades tuvastatud muutuste patogeensus on oluliselt paremini teada ja hinnatav.

1.9.Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei asenda

1.10.Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Proportsioon pole hinnatav, aga sekundaarsete leidude korral võib geneetilisest analüüsist tulenevalt osutada vajalikuks patsiendi (ja tema pereliikmete) jälgimine pärilike riskide osas, mis tuvastatakse geneetilistel analüüsidel, kuid kliiniliselt ei ole avaldunud.

1.11.Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Hüpoteesivaba testimise rakendamine diagnostika suhteliselt varastel etappidel võib kaasa tuua vajaduse genotüüp-fenotüübi korrelatsiooni täpsustamiseks erinevatel instrumentaalsetel uuringutel (radioloogilised uuringud, histoloogilised uuringud jt.). Arvestama peab ka võimalusega, et genoomianalüüsil tuvastatakse ravitava haruldase haigusega seotud geenis haigusseoseline genotüüp, kuid patsiendil puuduvad spetsiifilised haigussümptomid (presüptomaatiline periood) - genotüübist lähtuvalt võib suureneda vajadus spetsiifilise ravi rakendamiseks (hetkel maailmas praktiliselt puuduvad käsitusjuhised ravi alustamise kohta presüptomaatilistel patsientidel paljude kallihinnaliste ravide rakendamisel ja surve ravi alustamisele on märkimisväärne).

Taodeldakse ka nõuet andmete säilitamiseks, kuid ei täpsustata millised kulud kaasuvad suuremahulise andmekogu loomise ja pikemaajalise säilitamisega (sealhulgas võimalikud eeldatavad lisakulud tulevikus; Tervisekassa roll kulude katmisel).

1.12. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Genoomi sekveneerimine töövõimet ei mõjuta.

Kuna tegemist on ambulatoorselt osutatava tervishoiuteenusega, on mõju voodipäevadele marginaalne (sarnaselt muudelegi kliinilistele situatsioonidele, sõltub hospitaliseerimise vajadus päriliku haiguse esinemisel kliinilise probleemi olemusest). Mõnede pärilike haiguste ravi (ensüümasendusravi ladestushaiguste korral, hüpofosfataasia ...) ravi toimub päevaravi tingimustes.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Omaosalus ei ole rakendatav, kui geneetilised uuringud patsiendi terviseprobleemidest lähtuvalt on vajalikud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus,

Teenuse liigkasutamise võimalus on reaalne, kuna taotlus ei kajasta analüüsi teostamise kliinilisi näidustusi ning seeläbi ei ole ka teenuse osutamise otstarbekus kontrollitav.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsientide isikupära ei mõjuta analüütilist protsessi.

Taotluses välja toodud seisukoht "muidugi kui perekond ei ole valmis infot vastu võtma..." ei vasta meditsiinigeneetika standarditele. Sõltumata analüüsimeetodikast on meditsiinigeneetikud õppinud geneetiliste analüüside tulemusi patsientidele arusaadavalt selgitama ja olukorda kus "patsient ei ole valmis infot vastu võtma" ei tohi/saa tekkida, asjakohaste geneetiliste uuringute ja professionaalse konsultatsiooni korral.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Eksoomi sekveneerimise asendamist genoomi sekveneerimisega kliinilises diagnostikas Eestis hetkel ei toeta, kuna teoreetiline diagnostiline kasutegur on minimaalne ja taotlus ei kajasta uue meetodika rakendamise olulisi praktilisi aspekte. Põhjendus "genoomi sekveneerimine on parem kui eksoomi sekveneerimine" on ebapiisav.

Toetan eksoomi sekveneerimise teenuselt kitsenduse "vastsündinu- ja lapsea" kitsenduse ärajätmist. Pärilike haiguste kompleksemal (mitmeid organsüsteeme haaraval) avaldumisel võib kogu eksoomi sekveneerimine olla vahel majanduslikult otstarbekam kui mitme haigusseoselise paneeli sekveneerimine.

Samuti toetan kitsenduse "pärilike" lisamist.

Otstarbekas oleks anda õigus eksoomi sekveneerimise teostamiseks ka patsienti konsulteerivale meditsiinigeneetikule ainuisikuliselt - kui konsulteeriv meditsiinigeneetik peab sellist lähenemist otstarbekaks ja efektiivseks, on raviarsti või teise meditsiinigeneetiku lisamine ekspertkomisjoni formaalne. Sellega kaasub ka minimaalne kulude kokkuhoid ekspertkomisjoni töö (koodid 3113, 3114) arvelt.

Andmete säilitamise nõue on taotluses käsitlemata - seetõttu vajab see täpsustamist.

Kohaldamise tingimused:

Tervisekassa võtab koodiga 66641 tähistatud tervishoiuteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle patsiendi ja vajadusel tema mõlema vanema eksoomi sekveneerimise korral päriliku haiguse kahtlusel, kui eelnevatel uuringutel ei ole haiguse etioloogia selgunud ning

otsuse eksoomi sekveneerimise rakendamise kohta on teinud patsienti konsulteerinud meditsiinigeneetik või ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad raviarst ja meditsiinigeneetik.

17. Kokkuvõte

Taotlus käsitleb teenusekoodi 66641 muutust- senise eksoomi sekveneerimise asendamist genoomi sekveneerimisega varsemaga sarnastel näidustustel.

Kirjanduse alusel on genoomi sekveneerimise diagnostiline efektiivsus mõnevõrra (~8%) kõrgem võrreldes eksoomi sekveneerimisega, kuid kõrge informatiivsusega meetodil on hulgaliselt rakenduslikke aspekte, mis antud taotluses pole käsitlemist leidnud ning mille arvestamata jätmine kliinilises diagnostikas võib olla patsiendile potentsiaalselt kahjustav.

Genoomi sekveneerimist kogu ulatuses on seni rakendatud valdavalt teadusuuringutes. Seda metoodikat käsitlevad juhised soovivad teatud näidustusel rakendada genoomi sekveneerimist kliinilises praktikas ulatuses, mis on seotud patsiendi kliiniste probleemidega seotud küsimustele vastamisega.^{1,3}

Taotlus ei käsitle genoomi sekveneerimise laboratoorse käsitluse ja andmeanalüüsi aspekte, mistõttu ei saa hinnata nende protsesside vastavust juhistele.

Võimalik, on, et genoomi sekveneerimisel suureneb teatud määral diagnostiline efektiivsus võrreldes eksoomi sekveneerimisega, kuid suurem on tõenäosus ebaselge kliinilise tähtsusega leidude ja sekundaarsete (võivad olla ka ebasoovitavad) leidude tuvastamiseks.

Seetõttu ei toeta senise eksoomi sekveneerimise teenuse asendamist genoomi sekveneerimisega vaatamata taotletud madalamale hinnale. Kuna teenuseosutajal on olemas kaasaegne aparatuur, mis võimaldab laiaulatuslikke geneetilisi analüüse teha varasemast väikemate kuludega, võib olla võimalik langetada ka eksoomi sekveneerimise hinda - väiksema andmemahu analüüs ei ole kindlasti nii töömahukas (tasub täpsustada teenuseosutajalt; taotluse põhjal soovitus anda ei saa).

Genoomi sekveneerimise rakendamine kliinilises diagnostikas edaspidi vajaks põhjalikumat eeltööd:

- diagnostilise strateegiate väljatöötamine (näit. sarnaselt NHS reeglitele)*
- analüüsi protsessi läbimõtlemine ja kirjeldus*
- meditsiinigeneetika elementaarsete eetiliste põhimõtete arvestamine ja asjakohase informeeritud nõusolekuvormi väljatöötamine*
- andmete säilitamise põhimõtete täpsustamine*

18. Kasutatud kirjandus

1. Matthijs et al. *Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. European Journal of Human Genetics*, 2016 24, 2-5
2. Y. Chung et al. *Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of exome and genome sequencing in pediatric and adult patients with rare diseases across diverse populations. Genetics in Medicine* (2023) 25, 100896
3. Souche et al *Recommendations for whole genome sequencing in diagnostics on rare diseases European Journal of Human Genetics* (2022) 30:1017-1021
4. Bagger et al *Whole genome sequencing in clinical practice BMC Medical Genomics* (2024) 17:39
5. Gonzalez-Mantilla et al *Diagnostic Yield of Exome Sequencing in Cerebral Palsy and Implications for Genetic Testing Guidelines JAMA Pediatr* Mar 6;177(5):472-478
6. Puusepp et al. *Effectiveness of whole exome sequencing in unsolved patients with a clinical suspicion of a mitochondrial disorder in Estonia Mol Genet Metab Rep* 2018 Mar 15;15:80-89
7. Yu et al., J. *Targeted gene panel provides advantages over whole-exome sequencing for diagnosing obesity and diabetes mellitus. Cell Biol.* (2023)