

PM

Datum 2020-02-10

1 (3)

Berörda verksamhetschefer

PM – Kliniskt införande av helgenomsekvensering (WGS) för misstänkt ärftliga sjukdomar

Sammanfattning

VO Klinisk genetik och patologi, Region Skåne, inför klinisk helgenomsekvensering (WGS) för misstänkt ärftliga sjukdomar från och med mars 2020. Detta får följande praktiska konsekvenser:

- Nya remisser utformas och distribueras som medger klinisk beställning av WGS.
- Remisser som under en övergångstid inkommer med begäran om genomisk array och/eller exomsekvensering omregistreras till WGS. Detta gäller både singel- och trio-utredningar (se nedan).
- Beslutet att omregistrera inkommande analyser baserar sig både på medicinska och ekonomiska överväganden – WGS ger ett högre diagnostiskt utfall än kombinationen av array och exomsekvensering och innebär dessutom en bättre kostnadseffektivitet och således en lägre kostnad per diagnosticerad patient.

Denna nya rutin har införts i samråd med dr Erik Eklund, barnläkare och sektionschef, Sektion neurologi, allergologi, CF och lungmedicin, VO Barnmedicin, SUS. Denna sektion är den enskilt största remittenten för trio exom- och arrayundersökningar inom Södra Sjukvårdsregionen. För fördjupat resonemang, se nedan.

Medicinsk bakgrund

De flesta ärftliga sjukdomar har visat sig kunna bero på varianter (mutationer) i ett flertal olika gener, och de senaste femton åren har tekniska framsteg inneburit att man kunnat gå från att analysera en gen i taget till att många eller till och med samtliga humana gener kan analyseras samtidigt. I klinisk rutin har man därför typiskt vid pediatrik

syndromutredning utfört en genomisk array för att kunna identifiera stora strukturella förändringar i vår arvs massa (kopietsvarianter, deletioner och duplikationer) och om inte arrayen givit en diagnos har man gått vidare med exomsekvensering, som förmår identifiera små mutationer (SNVs, indels) i den kodande delen av vår arvs massa. Utöver exomsekvensering och array så har man sedan ofta behövt komplettera med ytterligare undersökningar som krävt specialiserade analyser, t.ex. tester för så kallade repeat-sjukdomar som Fragilt X eller dystrofia myotonika, eller analys av mitokondrie-DNA.

Helgenomsekvensering kan i princip detektera alla ovannämnda förändringar med högre kvalitet än respektive enskild metod, och dessutom identifieras patogena varianter i icke-kodande sekvens. När WGS nu lanseras kliniskt så har vi validerat metoden för att kunna ersätta exomsekvensering och genomisk array med (minst) lika högt diagnostiskt utfall. Även vissa mindre kopietsvarianter som man traditionellt analyserat med MLPA-teknik kan detekteras med WGS. Denna del av metodvalideringen är tillräcklig för att motivera metodskiftet såväl medicinskt som ekonomiskt, men vi kommer genom fortsatt valideringsarbete under året förhoppningsvis även att kunna erbjuda global screening för samtliga kända repeatsjukdomar (STR-sjukdomar), samt i förlängningen även mitokondrieanalys och eventuellt andra tekniskt svårare diagnostiska utredningar, som t.ex. spinal muskelatrofi.

Avslutningsvis bör nämnas att genom att patienterna erhåller WGS så förenklas logistiken då patienterna direkt får den mest fullständiga genetiska screening-undersökningen, och riskerar då inte att "falla mellan stolarna" som ibland har skett historiskt när inremitterande klinik eller laboratoriet av olika skäl missat att gå vidare med ytterligare analyser om den första analysen inte gav någon diagnos.

Ekonomiska överväganden

Vi utför idag exomsekvensering vid två principiellt olika kliniska scenarion.

1. Exomsekvensering singel (endast patient, inga föräldrar). Utan föräldrar blir analysen tekniskt svårare, och singel-exom utförs därför inte på hela arvs massan, utan endast utifrån begränsade genlistor. Exempel på sådana utredningar är RASopati (Noonans syndrom och besläktade tillstånd), bindvävssjukdomar (Marfans syndrom, Ehlers Danlos syndrom med flera), kardiomyopati, kanalopati, Charcot-Marie-Tooths sjukdom (hereditär motorisk och sensorisk neuropati, HMSN), ataxi, hereditär spastisk parapares, hörselnedsättning och många andra diagnoser. Vid denna analys kompletterar vi idag exomsekvensering med en riktad arrayundersökning (XON assay), och debiterar för bägge undersökningar 18270 kr för patienter inom Södra

Sjukvårdsregionen. När vi nu flyttar över bägge analyserna till WGS så blir priset oförändrat, vilket innebär att vi får en bättre analys till samma kostnad.

2. Exomsekvensering trio (patient och bägge föräldrar). Med prover från föräldrar tillgängliga kan vi utföra en global analys, dvs undersöka alla gener utan att begränsa oss till en genlista. Detta är ofta en stor fördel särskilt vid ultraovanliga tillstånd, som de klassiska syndrom-utredningarna. Enligt rutin sedan flera år i Sverige har man oftast begärt en trio array först, och om denna utfallit normalt sedan gått vidare med trio exom. Då flera studier talar för ett påtagligt högre diagnostiskt utfall på exom än på array har man nyligen i internationella rekommendationer föreslagit att vända på utredningsgången och göra exom först och därefter vid behov array (1). Vår egen erfarenhet, vilken är väl överensstämmande med publicerade kliniska studier, är att vi har ett diagnostiskt utfall på trio array om knappt 15% och ett utfall på trio exom om knappt 30%. Inom Södra Sjukvårdsregionen debiteras 23451 kr för trio array och 35525 kr för trio exom.

Ett sammanfattande räkneexempel baserat på ovanstående data: Om vi skulle följa den mest kostnadseffektiva algoritmen enligt publicerade rekommendationer (1), så blir kostnaden per utredd patient 35525 kr för exom + $0,7 \cdot 23451$ kr för array, givet att 30% får sin förklaring av exomsekvenseringen, vilket innebär en totalkostnad om ca 52000 kr i genomsnitt. För trio WGS kommer vi debitera 45000 kr. Den analysen ersätter då både array och exom, och har dessutom potential att kunna ersätta ännu fler undersökningar och därmed ge ännu större kostnadseffektivitet (Fragilt X-analys kostar t.ex. från 5000 kr till 18000 kr beroende på utfall, se ovan).

VO Klinisk genetik och Patologi, Region Skåne

Gunilla Bodelsson, verksamhetschef

Hans Ehrencrona, överläkare, medicinskt ledningsansvarig kliniskt genetiskt laboratorium

1. Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. NDD Exome Scoping Review Work Group. Genet Med. 2019 Nov;21(11):2413-2421.