

# Genomic Medicine Sweden – initiativ för brett införande

## NATIONELL INFRASTRUKTUR FÖR DATADELNING OCH REGIONALA CENTRUM FÖR GENOMIK BANAR VÄG FÖR PRECISIONSMEDICINEN

**Precisionsmedicin** är redan i dag en del av svensk sjukvård och innebär en mer individanpassad vård där varje patient kan få bättre diagnostik och en mer effektiv behandling med minskad risk för kort- och långsiktiga biverkningar. Det är bland annat den snabba teknikutvecklingen inom gensekvensering och godkännandet av helt nya typer av behandlingar som gjort dessa framsteg möjliga. Ett tydligt exempel är behandling av lungcancer, där molekyllär karakterisering i samband med diagnos gör det möjligt att behandla med något av det 15-tal målinriktade läkemedel som är godkända vid denna cancerform. Dessa läkemedel binder, liksom målinriktade terapier vid andra maligniteter, mer specifikt till cancerceller och blir både effektivare och uppvisar bättre biverkningsprofil [1-3]. Ett annat exempel är sällsynta sjukdomar, till exempel metabola sjukdomar och syndrom med intellektuell funktionsnedsättning, där modern gensekvensering resulterat i att andelen diagnostiserade patienter ökat markant så att cirka 35-40 procent av odiagnostiserade nu får en diagnos [4-6]. En diagnos är i sig av stort värde för såväl patienter som anhöriga och kan medföra att andra kostsamma undersökningar undviks och att en behandling kan sättas in i ett tidigt skede.

Utvecklingen inom molekyllär diagnostik vad gäller såväl kunskap om panoramat av genetiska förändringar som tekniker för gensekvensering och bioinformatiska analysverktyg har under det senaste årtiondet varit snabb och bidragit till en omställning av sjukvården. En fortsatt utveckling innebär samtidigt en utmaning både resurs- och kompetensmässigt för hälso- och sjukvården. För ett land som Sverige, med en relativt liten befolkning och en regional sjukvård, ger en nationell koordinering och harmonisering sannolikt den bästa utväxlingen av införandet av de nya teknikerna och precisionsmedicin i sjukvården.

### Nationell infrastruktur ger möjligheter

Genomic Medicine Sweden (GMS) startades 2017 på initiativ av aktiva inom molekyllär diagnostik för att ge patienter i hela landet jämlik tillgång till genetiska analyser för bättre diagnostik och en mer individanpassad vård, behandling och prevention, det vill säga precisionsmedicin. För att uppnå detta bygger GMS en nationell infrastruktur för implementering av bred gensekvensbaserad diagnostik i rutinsjukvård över hela landet. Det handlar delvis om en fysisk infrastruktur för att på ett säkert och ordnat sätt kunna lagra och dela genetiska data samt för att kunna göra beräkningar och analyser av data, den så kallade

**Anders Edsjö**, PhD, överläkare, Skånes universitetssjukhus; Lunds universitet

**Mikaela Friedman**, PhD, forskningskoordinator, Karolinska institutet

● mikaela.friedman@ki.se

**Richard Rosenquist Brandell**, professor, överläkare, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset

Nationella genomikplattformen (Figur 1). En lika viktig del av den nationella infrastrukturen är att ta fram nationella standarder, metoder och verktyg så att resultat från de genetiska analyserna kan jämföras mellan patienter från hela landet. Den nationella infrastrukturen lägger också grunden till att de genomikdata som produceras ska kunna kopplas ihop med andra hälsodata, som journaldata, och information från biobanksregister, kvalitetsregister (till exempel kvalitetsregistren för cancer) samt egenrapporterade data. Den ger också utmärkta möjligheter till datadriven forskning på populationsnivå. För flera av frågeställningarna är också ett internationellt utbyte av information kring fynd från de genetiska analyserna centralt för att hjälpa enskilda patienter, men även för att utveckla ny diagnostik och behandling.

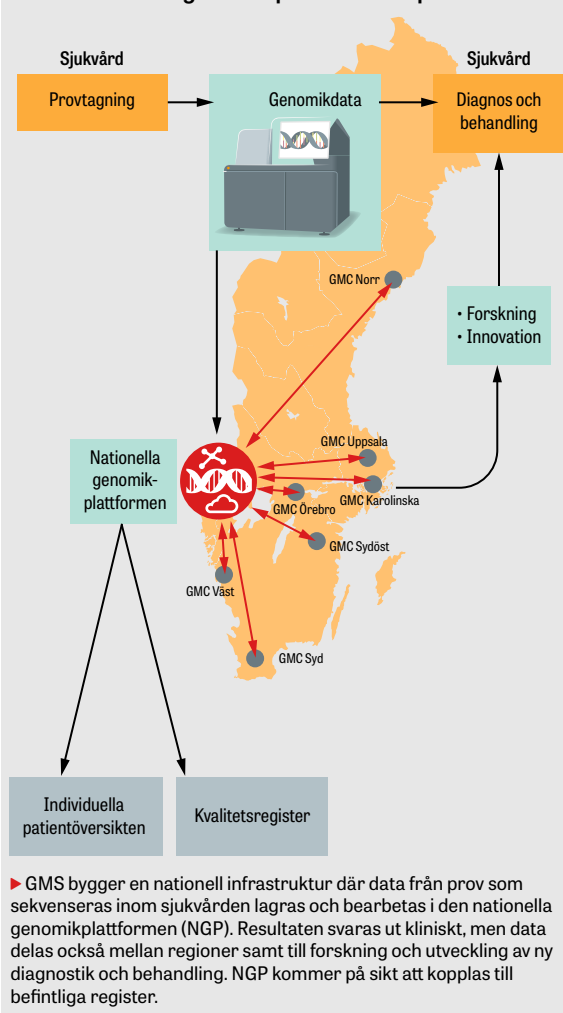
Implementeringen av precisionsmedicin i sjukvården sker via de regionala genomiska medicencentrum (GMC) som byggs upp av verksamheter inom alla regioner med universitetssjukvård och kopplade till universiteten (Figur 2).

GMS arbetar inom flera av de stora sjukdomsområdena. Initialt fokuserar GMS på sällsynta diagnoser, cancer (med arbetet uppdelat mellan solida tumörer, hematologiska maligniteter och barncancer) och infektionssjukdomar (Figur 2), där det redan i dag finns tydliga evidens för nyttan av genetisk analys för en bättre diagnostik som möjliggör individanpassad vård och behandling. Ett annat av GMS fokusområden är farmakogenomik, där kunskap om hur effekten av läkemedel påverkas av våra gener används för att för-

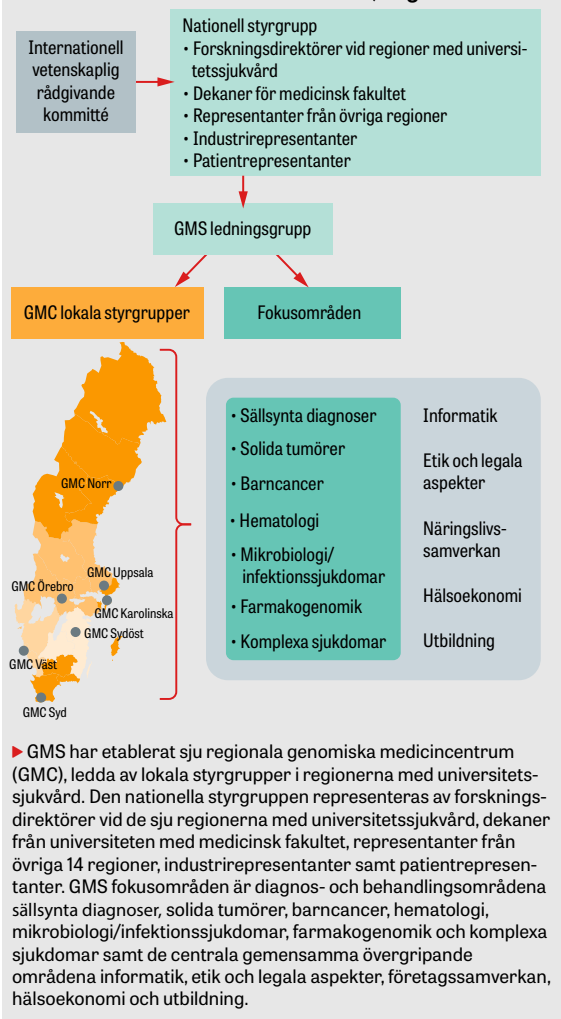
### HUVUDBUDSKAP

- Framstegen inom precisionsmedicin har möjliggjorts av en snabb teknikutveckling inom gensekvensering parat med att nya typer av läkemedel kunnat introduceras.
- Genomic Medicine Sweden har bildats för att möjliggöra ett jämlikt och resurseffektivt införande av precisionsmedicin över landet.
- Genom regionala centrum för genomik vid universitetssjukhusen och gemensam infrastruktur för datadelning bygger Genomic Medicine Sweden upp kapaciteten för precisionsmedicin.
- Precisionsmedicin är till stor nytta för patienter men innebär initialt också ökade kostnader. Nära samverkan mellan stat och regioner är därför viktig för ett breddinförande.

**FIGUR 1. Nationell genomikplattform för patientdata**



**FIGUR 2. Genomic Medicine Sweden, organisation**



hindra allvarliga biverkningar eller utebliven effekt av läkemedel.

Arbetet inom mikrobiologi och infektionssjukdomar syftar till att minska smittspridning av olika infektionssjukdomar. Genom att analysera mikroorganismers genom kan patogener identifieras och resistensbestämmas på mycket kortare tid än tidigare. Sekvensering är också ett viktigt verktyg för kartläggning av smittspridningsvägar, vilket är högrelevant för hantering av sjukdomar som covid-19.

Lite längre från klinisk praxis i dag, men med stor potential, är också gensekvensering av patienter med stora folksjukdomar som diabetes, hjärt-kärlsjukdomar och psykiska sjukdomar, ofta kallade komplexa sjukdomar.

I artiklarna i temanumret presenteras mer ingående det arbete som görs för att utveckla, införa och använda precisionsmedicinska verktyg i vården för sjukdomsområdena sällsynta sjukdomar, solida tumörer, hematologi, farmakogenomik och komplexa sjukdomar.

### Brett och landsomfattande samarbete

GMS vision uppnås genom ett unikt samarbete mellan samtliga sju regioner med universitetssjukvård,

de 14 övriga regionerna, landets sju universitet med medicinsk fakultet, näringslivet samt patientorganisationer (Figur 2). GMS har även nära samverkan med den nationella forskningsinfrastrukturen SciLifeLab (Science for life laboratory), som utvecklar nya diagnostiska tekniker, och det var också inom SciLifeLabs diagnostikplattform som initiativet till GMS togs. Diskussioner med finansärer, beslutsfattare, sjukvård, patientorganisationer, universitet och industri ledde under 2017 till bildandet av GMS som en nationell satsning. En förutsättning för GMS arbete är den breda förankringen som GMS har i sjukvården över hela landet.

Vid de GMC (Figur 2) som etablerats vid universitetssjukhusen utför de ingående parterna själva analyserna, och arbetet med breda genetiska analyser kopplas ihop med den övriga vården så att informationen kan integreras i befintligt patientarbete (Figur 1). Här utvecklas och anpassas även former för molekylära multidisciplinära teamkonferenser efter lokala behov. Ett viktigt samarbete för detta arbete utgörs av de olika enheterna för klinisk genomik inom SciLifeLab som utvecklat de högteknologiska sekvensanalyserna.

Det kommer också att vara viktigt att kunna erbjuda kliniska studier nationellt som möjliggör behand-

ling med nyutvecklade precisionsläkemedel. Därför arbetar GMS aktivt för att stimulera till både akademiska och industridriva kliniska studier inom våra fokusområden. GMS har nyligen intensifierat samarbetet med MEGALIT [7], en klinisk studie kring precisionsmedicin vid metastaserad cancer som startat i Uppsala och Göteborg. Inom denna studie görs bred genprofilerings där behandling sedan matchas utifrån vilka genetiska avvikelser som påvisas i tumören.

Kunskap om patienternas behov och upplevelser är central i utvecklingen och införandet av precisionsmedicin. GMS samverkar aktivt med patientföreningar, och i GMS styrgrupp finns också representanter från patientorganisationerna Riksförbundet Sällsynta diagnoser och Nätverket mot cancer. I takt med att GMS-satsningen utvecklas kommer ytterligare patientorganisationer att involveras i arbetet.

Långsiktiga partnerskap med industrin kommer att vara en nyckel till framgångsrik utveckling av precisionsmedicin. För att uppmuntra till innovation som gör Sverige till ett attraktivt land för etableringar, investeringar och forskningssamarbeten samverkar GMS med näringslivet, dels inom enskilda projekt, dels för att etablera mer övergripande samverkansmodeller på längre sikt.

GMS finansieras under 2018-2021 med anslag från Vinnova som medfinansieras av de medverkande sju regionerna och universiteten. Därutöver finansieras GMS med statliga anslag inom forsknings- och innovationspropositionen under 2021-2024 samt under 2021 även från Socialdepartementet för en riktad satsning på utvalda cancerformer. GMS får också stöd från Barncancerfonden, SciLifeLab med flera inom olika projekt.

## Legal översyn nödvändig för att dela data

Den snabba tekniska utvecklingen inom området har inneburit att andra nödvändiga förutsättningar för att fullt ut dra nytta av precisionsmedicinens potential ännu inte har kommit på plats. Ett av de avgörande områdena för den fortsatta utvecklingen i Sverige är lagstiftningen om hur hälsodata kan delas mellan olika sjukvårdsregioner samt för forskning och innovation. I dag kan hälsodata om en patient delas mellan anställda inom sjukvården som har en vårdrelation med patienten. Datadelning för precisionsmedicin, där personuppgifter från många individer kan behöva tillgängliggöras vid ett senare tillfälle för att direkt eller indirekt kunna hjälpa andra patienter, regleras av bland annat dataskyddsförordningen (GDPR) och patientdatalagen. Patientdatalagen ger inget utrymme för att dela data utanför den direkta vårdrelationen så länge det handlar om personuppgifter. Som lagstiftningen ser ut i dag gör GDPR heller ingen skillnad på om personuppgifter är pseudonymiserade eller inte; de ska alltid behandlas som personuppgifter. En översyn och förändring av rådande lagstiftning för att dela hälsodata är en av de centrala frågor som GMS driver tillsammans med flera andra aktörer inom området [8].

Andra viktiga områden som GMS arbetar inom för att kunna föra in gensekvensbaserad diagnostik är etik och hälsoekonomi. GMS arbetar aktivt med de etiska frågeställningar som väcks av den metodologiska utvecklingen inom gensekvensering och dess tillämpningar. Mot bakgrund av gällande lagstiftning

## FAKTA 1. GMS mål:

- Klinisk implementering av bred gensekvensering för bättre diagnostik och jämlik vård för alla patienter
- Etablering av nationell genomikplattform och kunskapsdatabas
- Ökat nyttjande av genomik- och hälsodata för forskning, utveckling och innovation
- Ökat deltagande i kliniska studier
- Förutsättningar för primär prevention och tidig upptäckt

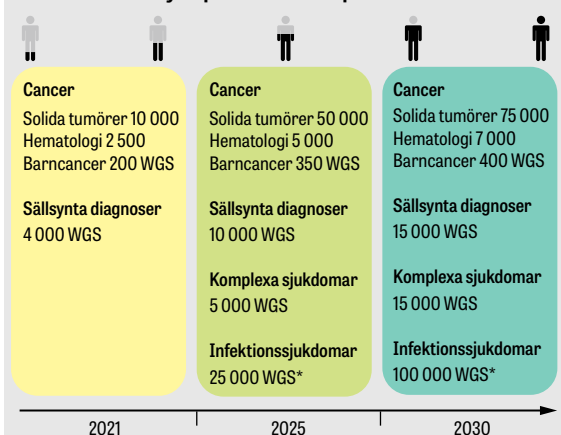
för att dela patientdata sker GMS arbete tills vidare som forskningsprojekt med godkända etiktillstånd för respektive område. Samtidigt pågår flera hälsoekonomiska delprojekt för att belysa och kvantifiera de effekter ett införande av precisionsmedicin ger.

## Ett metodologiskt skifte i sjukvården

GMS mål (Fakta 1) är att bred gensekvensering i form av breda genpaneler och helgenomsekvensering används i rutinsjukvården. Den breda gensekvenseringen kommer att ge mer detaljerad information inför beslut om behandling och förväntas kunna ersätta många andra analyser som används i dag. Antalet prov som analyseras förväntas öka över tid, där uppskattningsvis 800 000-1 000 000 prov totalt kommer att analyseras i sjukvården under den närmaste tioårsperioden (Figur 3).

GMS bidrar även till digitaliseringen av hälso- och sjukvården genom att lägga den tekniska grunden till en infrastruktur för säker delning av data mellan regionerna samt med akademien och näringslivet. En gemensam plattform för genomikdata byggs som ett nationellt skalbart system, överförbart till andra områden och till nytta för hela life science-ekosystemet. Därmed stärks datadriven forskning, utveckling och innovation. Dataplattformen kommer att utformas

FIGUR 3. Provolym per år under perioden 2021-2030



► Canceranalyser för solida tumörer och hematologiska maligniteter inkluderar genpaneler inför beslut om behandling samt uppföljande blodprov för att följa cancerutveckling via fritt cirkulerande tumör-DNA. För barncancer, sällsynta diagnoser, komplexa sjukdomar, infektionssjukdomar och i viss mån hematologi utförs helgenomsekvensering (WGS). \* Mikrobiell WGS.

för att kunna nyttiggöra vårddata med hjälp av kraftfulla analysverktyg baserade på till exempel artificiell intelligens (AI).

Precisionsmedicin kräver tvärprofessionella samarbeten, och nya kompetenser som till exempel bioinformatik blir centrala. För en långsiktigt stabil implementering av precisionsmedicin i sjukvården krävs också omfattande vidareutbildning samt grund- och masterutbildning för olika personalkategorier inom både laboratoriemedicin och kliniska verksamhetsområden. Denna kunskapsförsörjning behöver ske i samarbete med sjukvårdshuvudmännen, universitet och högskolor.

## Långsiktiga satsningar i Norden, Europa och globalt

GMS är bara ett av flera nationella initiativ, och många länder har redan kraftsamlat för att införa precisionsmedicin på nationell nivå (se Fakta 2). Satsningarna har motiverats av patientnytta men även i olika grad av sitt värde för klinisk forskning och näringsliv. Flera initiativ, som Danish National Genome Center [9] och Genomics England [10, 11] fokuserar på helgenomanalyser, medan GMS har som mål att ta fram alla de verktyg som krävs för högkvalitativ precisionsmedicin, inklusive riktade analyser som genpaneler.

Stora globala nätverk, som International Consortium for Personalized Medicine (ICPerMed) [12] och Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH) [13], har också bildats för att driva frågor som gemensamma standarder och policyutveckling. Dessa nätverk tillsammans med andra europeiska nätverk är mycket viktiga samarbetspartners för GMS. I Europa har också 23 medlemsstater inom initiativet 1+ Million Genomes Initiative undertecknat en deklaration om samarbete för att tillgängliggöra genomiska data inom Europa [14].

### FAKTA 2. Internationella erfarenheter inom precisionsmedicin

#### ENGLAND

På europeisk nivå var England först ut 2013 med en betydande satsning på precisionsmedicin genom Genomics England (ca 4,9 miljarder kronor, 2013–2018). Efter att ha uppnått sitt första mål att sekvensera 100 000 genom inom cancer och sällsynta diagnoser i slutet av 2018 har den brittiska regeringen beslutat att sekvensera 5 miljoner genom under nästkommande fem år.

#### FRANKRIKE

Frankrike satsar på att bygga en nationell infrastruktur för precisionsmedicin fram till 2025 (ca 7 miljarder kronor) för sällsynta diagnoser och cancer.

#### DANMARK

Inom Norden har Danmark etablerat det danska genomcentrumet under det danska hälsoministeriet med betydande finansiering från Novo Nordisk Foundation och den danska regeringen. Budgeten för denna satsning är ca 1,4 miljarder kronor (2019–2023).

#### AUSTRALIEN

Globalt är Australian Genomics (ca 3,3 miljarder kronor, 2019–2024) det senaste exemplet på en långsiktig och storskalig satsning.

## Prioriterad satsning i nationell strategi för life science

GMS är en av de satsningar som kommer att utgöra en viktig del i Sveriges ambition att vara en ledande life science-nation. I GMS strategiska plan för de nästkommande tio åren [15] adresseras flera av målsättningarna i regeringens nationella strategi för life science kring Sverige som ett föregångsland för införande av precisionsmedicin i vården [16].

Införandet av precisionsmedicin medför stor nytta för patienterna, och GMS kommer att innebära besparingar på nationell nivå, eftersom den kostnadseffektiva infrastruktur och den kompetens som utvecklas kan delas mellan samtliga parter. Samtidigt medför initiativet initialt ökade kostnader. Varken regionerna eller staten kan bekosta denna satsning på egen hand, utan en fördelning av kostnader mellan regioner och stat kommer att behöva utarbetas. För att precisionsmedicin ska vara framgångsrik är det även centralt att forskning och sjukvård samarbetar nära och gemensamt bygger upp den nationella infrastrukturen som GMS beskriver.

## Sammanfattning

Precisionsmedicin gör sitt intåg i sjukvården världen över, där GMS är ett viktigt nationellt samverkansprojekt för ett jämlikt införande av precisionsmedicin i Sverige. Genom regionala center för genomik vid universitetssjukhusen och en gemensam IT-infrastruktur för databearbetning möjliggörs avancerad diagnostik som grund för individanpassad vård och behandling. De stora mängder data som genereras inom GMS kommer också att skapa starka förutsättningar för forskning och innovation, som i sin tur leder till att ny diagnostik och behandling utvecklas. För en långsiktig implementering av precisionsmedicin i sjukvården kommer det att krävas omfattande vidareutbildning för olika personalkategorier inom sjukvården; här kommer olika utbildningsinsatser behöva utformas i dialog med sjukvården/specialitetsföreningar. Det är också viktigt att i aktiv dialog engagera patientföreningarna för att ta till vara kunskap om patienternas behov vid införandet av precisionsmedicin. Ett viktigt kommande område är att tidigt upptäcka och behandla eller helt förebygga olika typer av sjukdomar, det vill säga precisionshälsa. I linje med Sveriges ambition när det gäller prevention och screening kan GMS bidra med bred molekylär profilering för att utforska möjligheter till tidig upptäckt av sjukdomar, även om detta är på längre sikt. ○

- Artikeln är skriven på uppdrag av GMS ledningsgrupp: Michael Akhras, Johan Botling, Lucia Cavellier, Anders Edsjö, Hans Ehrencrona, Lars Engstrand, Thoas Fioretos, David Gisselsson Nord, Martin Hallbeck, Gisela Helenius, Heidi Howard, Maréne Landström, Lars-Åke Levin, Anna Lindstrand, Lovisa Lovmar, Erik Melén, Lars Palmqvist, Richard Palmqvist, Dirk Repsilber, Richard Rosenquist Brandell, Per Sikora, Tobias Strid, Peter Söderkvist, Mia Wadelius, Anna Wedell, Valtteri Wirta.
- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Richard Rosenquist Brandell har deltagit i rådgivande kommittéer för Abbvie och Illumina samt mottagit ersättning för föreläsningar från Abbvie, Astra Zeneca, Illumina, Janssen och Roche. Anders Edsjö har mottagit forskningsstöd från Amgen och Astra Zeneca samt ersättning för föreläsningar och deltagande i rådgivande kommittéer från Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Diaceutics och Roche.

Citera som: *Läkartidningen*. 2021;118:21023

## REFERENSER

1. Yang SR, Schultheis AM, Yu H, et al. Precision medicine in non-small cell lung cancer: current applications and future directions. *Semin Cancer Biol.* 2020;S1044-579X(20)30164-4.
2. Bashraheel SS, Domling A, Goda SK. Update on targeted cancer therapies, single or in combination, and their fine tuning for precision medicine. *Biomed Pharmacother.* 2020;125:110009.
3. Kato S, Kim KH, Lim HJ, et al. Real-world data from a molecular tumor board demonstrates improved outcomes with a precision n-of-one strategy. *Nat Commun.* 2020;11(1):4965.
4. Lindstrand A, Eisfeldt J, Pettersson M, et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med.* 2019;11(1):68.
5. Stranneheim H, Wedell A. Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders. *J Intern Med.* 2016;279(1):3-15.
6. Stranneheim H, Engvall M, Naess K, et al. Rapid pulsed whole genome sequencing for comprehensive acute diagnostics of inborn errors of metabolism. *BMC Genomics.* 2014;15(1):1090.
7. ClinicalTrials.gov (NCT041858). A molecularly guided anti-cancer drug off-label trial (MEGALIT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04185831>
8. Kommitén för teknologisk innovation & etik (Komet). Komet lyfter regelhinder till regeringen [pressmeddelande]. 15 okt 2020. <https://www.kometinfo.se/nyheter/komet-lyfter-regelhinder-till-regeringen/#.YAFc-5NKgUR>
9. Danish National Genome Center. <https://eng.ngc.dk/>
10. Genomics England. <https://www.genomicsengland.co.uk/>
11. UK Department for Health and Social Care. Policy paper. Genome UK: the future of healthcare. <https://www.gov.uk/government/publications/genome-uk-the-future-of-healthcare/genome-uk-the-future-of-healthcare>
12. International Consortium for Personalised Medicine. <https://www.icpermed.eu/>
13. Global Alliance for Genomics and Health. <https://www.ga4gh.org/>
14. European Commission. European »1+ million genomes« initiative. 10 mar 2021. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-1-million-genomes-initiative>
15. Genomic Medicine Sweden. Strategiplan 2021-2030. <https://genomicmedicine.se/var-verksamhet/gms-strategiplan-2021-2030/>
16. Regeringskansliet. En nationell strategi för life science. Artikelnr N2019.06. <https://www.regeringen.se/4aac74/contentassets/cdda3e9fc7be4ea5b55afc99c5221fab/en-nationell-strategi-for-life-science.pdf>

**Läs mer!**

Engelsk sammanfattning på [Lakartidningen.se](http://Lakartidningen.se)

## SUMMARY

### Genomic Medicine Sweden – a national initiative for the broad introduction of precision medicine in Swedish healthcare

The Genomic Medicine Sweden (GMS) initiative aims to strengthen precision medicine across the country. This will be accomplished through the implementation of large-scale sequencing techniques in Swedish healthcare. With a patient-centered view, initial efforts will focus on rare diseases, cancer, pharmacogenomics, and infectious diseases, and subsequently extend to complex diseases. GMS is being implemented as a broad collaborative project involving healthcare, universities with medical faculty, SciLifeLab, industry and patient organizations. To deliver top tier diagnostics, regional genomic medicine centers (GMC) are currently under establishment together with a national informatics infrastructure for data sharing. GMS will also offer a unique resource for research that could pave the way for the development of novel drugs, and enhance collaboration with industry. In summary, GMS provides Sweden with an opportunity to take an international forefront position in the field of precision medicine.