

Policydokument

Delning av genotyp- och fenotypdata vid utredningar för sällsynta diagnoser och andra ärftliga sjukdomar

Bakgrund

Undertecknarna av detta dokument utgörs av samtliga medicinskt ledningsansvariga läkare för ärftlighetsutredningar vid kliniskt genetiska laboratorier i Sverige. Syftet med dokumentet är att tydliggöra vad vi ser som nödvändig, och därför självklart acceptabel, datadelning inom rutinen för kliniska utredningar av sällsynta diagnoser och andra ärftliga sjukdomar. Då de flesta ärftliga sjukdomar är mycket sällsynta så är det av direkt patientnytta att kunna dela avidentifierad information om enstaka genetiska varianter (genotyp), ibland tillsammans med strukturerad symptombeskrivning (fenotyp). Sådan datadelning innebär både ett högre diagnostiskt utfall och samtidigt mindre risk för övertolkning av bifynd, vilket direkt kan gynna den patient som utreds, och i förlängningen samtliga patienter som utreds genetiskt.

Datadelning har historiskt främst skett inom forskningsstudier, men när nu storskaliga analyser inklusive sekvensering av hela den mänskliga arvsmassan och global RNA-sekvensering introduceras brett inom sjukvården så är det viktigt att slå fast att begränsad datadelning ska kunna ske för samtliga patienter, och inte kräva etikgodkännande och informerade samtycken. Liknande resonemang förs nu av kliniska genetiker och annan sjukvårdspersonal över hela världen, se till exempel det norska BigMed-projektets detaljerade analys av denna fråga: <https://bigmed.no/projects/classified-variants-anonymous>. Det finns ett flertal olika modeller för ansvarsfull datadelning som innebär stor medicinsk nytta och samtidigt minimal risk för integritetskränkning. Organisationer som Global Alliance for Genomics & Health (<https://www.ga4gh.org/>) arbetar systematiskt med tekniska lösningar och policys för att säkerställa integritetssäker datadelning.

Vi beskriver nedan konkreta exempel där vi anser att data **redan nu skall** kunna delas som en del av en klinisk undersökning för största patientnytta, och gemensamt för dessa exempel är att bara enstaka genetiska varianter tillsammans med översiktlig fenotyp delas, vilket innebär en försumbar sannolikhet att en individ kan identifieras.

Vi listar också ett par exempel där vi menar att det **i förlängningen skall** vara möjligt att dela data, om Sverige ska kunna delta i utvecklingen av genomik och precisionsmedicin globalt, och även kunna delta på allvar i initiativ som bygger på gemensamma europeiska deklARATIONER Sverige skrivit under på. Skillnaden med dessa exempel är dock att man delar pseudonymiserad data som innehåller stora delar av DNA-sekvensen, ibland hela arvsmassan, vilket innebär en mer komplicerad integritetsfråga. För dessa situationer så menar vi att det behövs en djupare etikolegal genomlysning, då regelverket i Sverige är otydligt. Sådan genomlysning genomförs för närvarande inom det nationella projektet Genomic Medicine Sweden (<https://genomicmedicine.se/>) där alla kliniskt genetiska enheter i Sverige deltar.

*System där delning av begränsade data avseende genotyp och fenotyp
redan nu skall anses acceptabelt inom klinisk rutin*

ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)

Den amerikanska databasen ClinVar som drivs av National Institute of Health utgör en de facto referens över hur genetiska laboratorier har bedömt den kliniska signifikansen av en enskild genetisk variant i relation till översiktlig symptombild. Rapportering till ClinVar är ofta av avgörande betydelse för tolkning av ett genetiskt fynd, med minimal integritetsproblematik, och **skall** kunna ske inom klinisk rutin.

Beacon Network (<https://beacon-network.org/>)

Beacon är en teknologi, en öppen webservice, framtagen inom GA4GH (se ovan) som gör det möjligt att tillgängliggöra ett laboratoriums genetiska data för andra kliniker och forskare på ett integritetssäkert sätt. En beacon kan ta emot frågan "Har ert laboratorium sett den genetiska varianten X" och svara med "ja" eller "nej", samt vid ett "ja" ange kontaktuppgifter till medicinskt ansvariga vid laboratoriet. Många genetiska varianter är väldigt sällsynta, och ett sådant globalt nätverk kan då vara den enda möjligheten att nå ytterligare kunskap om variantens kliniska relevans. Vi anser att alla kliniska genetiska laboratorier i Sverige **skall** kunna sätta upp beacons inom ramen för klinisk rutin.

Matchmaker Exchange (<https://www.matchmakerexchange.org/>)

En av de stora utmaningarna med sällsynta diagnoser är att många patienter inte får en fastställd diagnos ens efter de mest kompletta utredningarna enligt dagens standard. Matchmaker Exchange med anknutna noder ger en möjlighet att via en federerad plattform på ett integritetssäkert sätt matcha patienter, dvs fråga kolleger i världen om de har en patient med liknande symptomatologi och en påvisad genetisk variant i samma gen. Primärt delas ingen data alls öppet, utan systemet gör det möjligt för kliniska genetiker och andra patientansvariga läkare att ta kontakt med varandra för att diskutera närmare.

- MatchMaker Exchange ger möjlighet att dela data på olika detaljnivåer, "levels". För unik eller känslig information kan det krävas dialog med patient och underskrivet samtycke, men delning av s.k. "Level 1 data" anser vi **skall** kunna ske inom ramen för klinisk rutin. Se även https://www.matchmakerexchange.org/assets/files/MMEConsentPolicyGuidance_Mar2017_final.pdf

DECIPHER (<https://decipher.sanger.ac.uk/>)

Den brittiska DECIPHER-databasen delar många av egenskaperna som finns i ClinVar och Matchmaker Exchange, men har viss unik extra funktionalitet avseende annotering, och särskilt för bedömning av så kallade kopietalsvarianter. Deposition av strukturerad fenotyp- och begränsad genotypdata **skall** kunna ske inom klinisk rutin.

- Det finns dock en möjlighet att inom DECIPHER också dela *fotografier* av patienter och större genetiska datamängder (*vcf-filer*), något som historiskt utnyttjats sparsamt. Om detta i undantagsfall bedöms relevant så anser vi att det även fortsatt skall kräva informerat samtycke underskrivet av patient eller vårdnadshavare.

*System där delning av begränsade data avseende genotyp och fenotyp
efter etikolegal genomlysning skall anses acceptabelt*

Nationell genomikplattform, Genomic Medicine Sweden (<https://genomicmedicine.se/>)

I det nationella projektet Genomic Medicine Sweden (GMS) deltar samtliga sjukvårdsregioner med universitetssjukvård samt Sveriges medicinska fakulteter. GMS har en ambition att samla all genetisk data och associerad metadata inklusive fenotypbeskrivning på en nationell genomikplattform. Detta avser såväl sällsynta diagnoser och andra ärftliga sjukdomar som data från solida tumörer, hematologiska tillstånd, farmakogenetik med mera. För största nationella patientnytta bör all genetisk data kunna delas med olika accessrättigheter inom hälso- och sjukvården. Den nationella genomikplattformen kan också komma att utgöra ett viktigt instrument för kvalitetssäkring av genetiska utredningar. Då deponering av hela den mänskliga arvsmassan potentiellt bär med sig en större integritetsrisk än ovannämnda system så krävs en etikolegal genomlysning innan projektet kan realiseras fullt ut, och sådan genomlysning sker för närvarande som ett delprojekt inom GMS.

Vi vill dock som representanter för alla kliniskt genetiska laboratorier i Sverige uttala vår åsikt att sådan datadelning i förlängningen **skall** anses acceptabel, och därför efter etikolegal genomlysning **skall** kunna ske inom ramen för rutinsjukvård utan behov av aktivt samtycke. Modellen bör vara överensstämmande med hur det fungerar för biobanker, där "opt-in" är grundförutsättningen men patienter aktivt kan välja att avstå ("opt-out").

European '1+ Million Genomes' Initiative (<https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-1-million-genomes-initiative>)

Europeiska unionen har lanserat ett initiativ där medlemsstaterna senast år 2022 skall få tillgång till över en miljon mänskliga genom (människans fullständiga arvs massa), till nytta för såväl förbättrad diagnostik av sällsynta diagnoser som för andra aspekter av utvecklingen av precisionsmedicin. Sverige har som ett av 21 EU-länder formellt skrivit på denna deklaration. Vi anser att de genom som nu sekvenseras inom svensk sjukvård i förlängningen **skall** kunna delas inom detta projekt, men vi saknar för närvarande tydliga legala former för hur vi ska kunna dela data, och hur Sverige därmed ska kunna bidra till initiativet.

För de kliniskt genetiska laboratorierna i Sverige

Magnus Burstedt, överläkare

Medicinsk chef, Klinisk genetik, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Cecilia Soussi Zander, överläkare

Medicinskt processansvarig konstitutionell genetik, Klinisk genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ylva Karlsson, överläkare

Medicinsk chef, Klinisk genetik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anna Lindstrand, överläkare

Medicinskt ledningsansvarig, Laboratorienheten, Klinisk genetik, Karolinska universitetslaboratoriet, Stockholm

Cecilia Gunnarsson, överläkare

Medicinsk chef, Klinisk genetik, Universitetssjukhuset i Linköping

Lars Palmqvist, överläkare

Medicinsk chef, Klinisk genetik och genomik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Lovisa Lovmar, överläkare

Medicinskt ledningsansvarig, Klinisk genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Kristina Karrman, överläkare

Medicinskt processansvarig sällsynta diagnoser, VO Klinisk genetik och patologi, Region Skåne, Lund

Hans Ehrencrona, överläkare

Medicinskt ledningsansvarig, genetiskt laboratorium, VO Klinisk genetik och patologi, Region Skåne, Lund

Svensk Förening för Medicinsk Genetik och Genomik (SFMG) har vid föreningens årsmöte 27 januari 2021 ställt sig bakom formuleringarna i detta policydokument.