



Personlig Medicin og Individualiseret Behandling

Oplæg til en samlet dansk indsats

22. juni 2015



DANSKE
REGIONER



Indhold

1. Forord.....	3
2. Indledning.....	4
3. En ny strategi for anvendelse af genteknologi i sundhedsvæsenet.....	9
4. Ethiske dilemmaer.....	10
5. Datasikkerhed.....	11
6. Brug af helgenomsekventering og lignende biomarkører i sundhedsvæsenet	12
7. Den genomiske teknologis potentiale for folkesundheden	15
8. Den genomiske teknologis indvirkning på hospitalsbehandling	18
9. Omsætning af genomisk innovation til klinisk brug	23
10. Klinisk bioinformatik og infrastruktur	26
11. Kommissionering af genomisk sekventering og anden teknologi.....	29
12. Uddannelse og efteruddannelse i sundhedsvæsenet	31
13. Sundhedsøkonomiske aspekter	32
15. Udvikling af juridiske og etiske rammer	34
16. Ledelse.....	37
17. Engagere offentligheden	38
18. Finansiering	39
19. Arbejdsgruppe	41

1. Forord

I Danmark har vi særlige muligheder på grund af vores unikke registre, databaser og biobanker kombineret med organiseringen af vores homogene sundhedsvæsen. Danmark kan derfor gøre en forskel i forhold til at skabe bedre folkesundhed for kommende generationer. Derfor bør vi i Danmark bidrage, hvor vi kan.

Og det kan vi inden for anvendelse af genteknologi i sundhedssektoren. Teknikker til genomsekventering har gennem de sidste 20 år undergået industriel optimering, hvorved omkostningerne er faldet eksponentielt. Denne udvikling har ændret anvendelsespotentialet for genomanalyser fra nogle få, internationale stor-skala projekter som bestemmelsen af det menneskelige genom til fuld sekventering af hele befolkningers arveanlæg. Lande som USA, Kina og England har fået øjnene op for mulighederne for såvel patienter, sundhedsvæsen og erhvervsliv.

Som mennesker vil vi hele tiden søge ny erkendelse og det er denne erkendelse der driver vores samfund fremad. Den teknologiske udvikling skaber nye muligheder, og implementeres løbende i vores hverdag på grund af åbenlyse fordele. På særlige områder er der grund til at samfundet gør en samlet styret indsats. Personlig Medicin og Individualiseret behandling er et sådant område. Personlig Medicin handler om at skræddersy behandling og forebyggelse på baggrund af den enkeltes genetiske profil. Således vil det være muligt at undgå uvirksom medicin, der i værste fald kun giver bivirkninger. Men der følger etiske dilemmaer med udvidelsen af brugen af genteknologien i sundhedsvæsenet og satsningen kræver en betragtelig økonomisk investering. Derfor er der brug for samarbejde på tværs. Regioner og universiteter har sat sig sammen med patientforeninger, eksperter i videnskabsetik og andre for at skabe national samling om en dansk indsats, hvilket dette oplæg er udtryk for.

Grundpillen i Danmarks unikke position er CPR nummeret. Personnummeret blev indført ved folkeregisterloven i 1968 med baggrund i oprettelsen af folkeregistrene i 1924. Via dette nummer har vi mulighed for at kombinere biologiske data med kliniske data og registre som vi har haft det i årtier. Og det er det der er brug for både i forhold til at vælge den bedste af allerede eksisterende behandlinger, samt i udviklingen af nye måder at diagnosticere, behandle og forebygge på.

Dette oplæg til at gennemføre en samlet dansk satsning fokuserer på 1) styring af anvendelsen af genteknologi i det danske sundhedsvæsen; 2) etik og datasikkerhed; 3) opbygningen af en landsdækkende genominfrastruktur og 4) sygdomsorienteret forskning til gavn for specifikke patientgrupper. Oplægget indeholder et budget på knap 600 millioner kroner, som dækker disse elementer. Det er dog i så store satsninger nødvendigt at tænke fremtiden ind bedst muligt. Og fremtiden handler også om at forebygge frem for at behandle. Derfor skal de arbejdsgange og strukturer der skabes, kunne bruges af alle forskere og komme alle borgere til gavn – også ud over dette projekts primære behandlingsorienterede formål. I dette

oplæg er der ind tænkt pilotprojekter om forebyggelse, og dermed en opstart i forhold til at invitere 100.000 danskere til at blive genomsekventerede. Ambitionen om at tilbyde 100.000 danskere dette, bygger dels på ønsket om at blive en international attraktiv forskningssamarbejdspartner, dels visionen om at alle danskere skal have dette tilbud. Denne ambition handler dog investeringsmæssigt med de nuværende sekventeringspriser mere om flere milliarder end millioner.

Projektet hviler på en præmis om at data håndteres sikkert, forsvarligt og i åbenhed. Borgerne skal være trygge ved at deres helbredsoplysninger bruges til at skabe nye behandlingsformer og de skal vide hvad deres data bruges til. Danmark nyder godt af en befolkning, der gerne stiller sig til rådighed, for at give kommende generationer et bedre liv. Det skal vi værne om.

2. Indledning

Vi ved at en stor andel af den medicin, som tilbydes i sundhedsvæsenet, ikke virker eller er direkte skadelig for patienten. Det er både belastende for den enkelte patient og en samfundsøkonomisk udfordring. Mere individualiserede behandlingsmodeller er nødvendige. Problemstillingen er global. Danmark har en unik mulighed, og den brændende platform er tydelig. Hvorfor vente med at gå i gang?

Ifølge den amerikanske lægemiddelmyndighed FDA er det for eksempel kun omkring 25 % af kræftpatienterne, som opnår gavn af den medicin de får. Et dansk eksempel er, at ca. 30 % af de godt 3.000 gigtpatienter, der årligt starter behandling med biologisk medicin, oplever utilstrækkelig effekt, eller ikke kan tåle lægemidlet. Det er imidlertid på nuværende tidspunkt ikke muligt at forudsige hvilke lægemidler, der vil være mest egnede for den enkelte patient. De årlige udgifter til de biologiske gigtlægemidler udgør mere end 1 milliard kroner. Regionerne brugte ca. 13 milliarder kroner på medicin i 2014.

Danmark har med vores unikke historiske sundhedsdata og biobanker en helt særlig position sammenlignet med andre lande i forhold til at gøre noget ved problemet. Befolkningen er homogen, hvilket gør det lettere at finde variation i arvemassen der relaterer til behandlingsresultater og diagnoser. Den danske befolkning er positiv overfor sundhedsforskning og for at deltage som forsøgspersoner. Sundhedsforskningsområdet er det største forskningsfelt i Danmark, og Danmark er blandt de førende lande på området.

Rapporten "Personlig Medicin og Individualiseret Behandling" er blevet til i et dansk landsdækkende samarbejde imellem universiteter, regioner, hospitaler og forskningsmiljøer. Den er udtryk for, at tiden er inde til en dansk satsning inden for området.

Figur 1. Andelen af patienter, som ikke har gavn af medicinen.



Kilde: FDA "Paving the Way for Personalized Medicine", oktober 2013.

Nærværende indledning vil give et kort indblik i rapportens hovedbudskaber. Indledningen har desuden som formål at sætte rapporten ind i konteksten af det sundhedsvæsen, der i udstrakt grad skal implementere, have gavn af og hjælpe med at udnytte resultaterne af en dansk satsning på området.

Selve oplægget er forsøgt skrevet i et sprog, der skal gøre den læsevenlig for både forskere, administratorer, politikere, fondsbestyrelsesmedlemmer og lægmand med interesse for feltet. Det er et bevidst valg for at få en så god og bred drøftelse af initiativet som muligt.

Teknikkerne til DNA sekventering har undergået en revolutionerende udvikling i de sidste 20 år i forhold til hastighed og pris. Store befolkningsgrupper kan nu sekventeres og forskningsmiljøerne er i gang med at udvide antallet af biomarkører inden for de enkelte sygdomme (biologiske karaktertræk). Gensekventeringsteknikker har længe været brugt i Danmark i forhold til rådgivning om arvelige sygdomme, men er nu også på hastig indmarch i forhold til for eksempel kræftbehandling og fosterdiagnostik. Genomiske profiler kan inddele patienterne med en given kræftknode i flere biologiske undergrupper. For eksempel er der fem undertyper af tarmkræft. Målrettet terapi er derfor et væsentligt udviklingsområde indenfor moderne kræftbehandling og billeddiagnostik, ligesom lægemidler udvikles sammen med diagnostiske tests og biomarkører. Området er komplekst og tendensen går mod at inddrage adskillige biomarkører - også i hver enkelt kræftknode. En kræftknodes genetiske profil kan forandre sig igennem et sygdomsforløb.

Hidtil har brugen af sekventering i forbindelse med diagnostik eller behandlingsvalg primært fokuseret på nogle ganske få procent af genomet, enten den såkaldt proteinkodende del (3 %, svarende til godt 20.000 gener), eller nogle få udvalgte gener. Udviklingen i hastighed og pris gør det nu muligt i stedet at sekventere hele genomet og dermed at udnytte de mange biomarkører, der med stor sandsynlighed findes i den ikke-proteinkodende del af arvematerialet. Mulighederne for at finde mere præcise patientundergrupper ved at bruge hele genomet er store, og samtidigt vil det rent økonomisk inden for kort tid være meget fordelagtigt med en komplet genomsekventering som alternativ til undersøgelse af enkelte gener. Når der senere i en behandlingssituation opstår behov for at undersøge bestemte gener eller biomarkører vil data således allerede være genereret.

Genomsekventering rummer således også et potentiale for forebyggelse livet igennem. Den arvelige komponent i de store folkesygdomme skal dog næppe søges blandt almindeligt forekommende genetiske variationer. Den skal primært findes i den del, der i dag er relativt ukendt for os, de 97 % af genomet der ikke koder for proteiner. Hidtil har man som nævnt i forbindelse med udredning af sjældne sygdomme som hovedregel udvalgt et enkelt eller få gener til sekventering. Mange sjældne sygdomme har imidlertid overlappende symptomer og defekter, hvorfor det ofte på forhånd er vanskeligt at vurdere hvilket gen, der er mest relevant at sekventere. Helgenomsekventering – som alternativ til enkelt gensekventering – er derfor alt i alt særdeles relevant.

De store folkesygdomme får i fremtiden en markant betydning for danskernes sundhed, da den demografiske udvikling betyder, at der bliver flere ældre, og fordi levealderen stiger generelt. Forskningen viser, at disse sygdomme har en betydelig genetisk komponent. Mange personer udvikler betydelige livsstilssygdomme, mens andre er uden sygdom på trods af en meget risikabel livsstil. Hvis man tidligt kan give rådgivning til dem med størst risiko, kan man måske bedre motivere til ændringer af livsstil.

En landsdækkende struktur for en dansk satsning på personlig medicin skal drage nytte af og indlejres i den allerede eksisterende infrastruktur for sundhedsforskningen i såvel sundhedsvæsenet som på universiteterne. Således skal alle de organisatoriske forslag i nærværende rapport ses i det lys. Forskningen skal drage nytte af biobanker som Dansk CancerBiobank og Dansk Rheuma Biobank, der er oprettet af regionerne i fællesskab, den nationale biobank på Statens Serum Institut, samt mange andre vel anoterede biobanker. Danmarks registre og databaser er ligeledes vigtige byggesten. Arbejdet skal samtidig placere sig på skuldrene af andre store programmer og indsatser som for eksempel Program for Clinical Research Infrastructure (PROCRIN) og den igangværende indsats i forhold til at skabe et dansk referencegenom af høj kvalitet i projektet "GenomeDenmark".

Håndteringen af Big Data skal være i fokus i udformningen af bioinformatikstrukturen, der skal understøtte indsatsen. Data skal bruges og håndteres transparent, og iagttage gældende juridiske rammer og det størst mulige informationsikkerhedsniveau.

Andre lande, som for eksempel USA, Kina og England, har fået øjnene op for de muligheder, som findes for såvel patienter, sundhedsvæsen og erhvervsliv. Disse lande har allerede satset betydeligt på området. I forhold til at genomsekventere syge og udvikle personlig medicin, ligger nærværende projekts ambition tæt op ad 100.000 genom-projektet i England. Men den danske ambitionen går videre. Vi vil gerne også forebygge. Etableringen af en national blodprøve-, data- og IT-infrastruktur i dette projekt skal komme alle danskere og samfundet til gode og er starten på en dansk genombank. Den skal så vidt muligt være fremtidssikret og kunne udnyttes af alle forskere og kommende projekter. Infrastrukturen skal muliggøre at 100.000 danskere kan tilbydes at blive en del af banken med henblik på at etablere et unikt grundlag for forskning i fremtidige forebyggelses- og behandlingsmuligheder. Opstarten vil ske i dette projekt, men visionen er at alle danskere på sigt skal tilbydes en plads i en genombank med henblik på brug i klinisk praksis. Danmark har en speciel international mulighed på forskningsområdet på grund af vores unikke personhenførbare kliniske data og biobanker, der går mange år tilbage. Det vil derfor også være helt naturligt, at vi i Danmark foretager en større satsning på området.

Et varigt aftryk skal med projektet sættes i den kliniske hverdag i sundhedsvæsenet. Det gøres igennem den rigtige balance mellem central og decentral organisering og styring. De centrale og decentrale tiltag skal være varige og komme patienterne til gavn i behandlingen fremover. Principper som sikker og lige adgang til data, og ligeledes tidstro data til klinikerne skal gennemsyre forandringerne. Den bedste datakvalitet opnås til enhver tid ved, at de, som indsamler data, kan bruge data både i hverdagen og i forskningen med det samme.

Organiseringen skal indlejres i hele sundhedsvæsenets organisation, både hvad angår praksissektoren som hospitalssektoren. Der skal være klare referencer til lægemiddel-, kvalitets- og praksisområdet. Aktiviteter skal underbygge regionernes medicinpolitik og kvalitetsindsatser. Regionernes fælles værdier omkring effekt, lighed, omkostningseffektivitet, patientfokus, patientsikkerhed og rettidighed, er udgangspunktet i bestræbelserne på at fremme den kliniske kvalitet i sundhedsvæsenet. Personlig Medicin skal særligt skabe værdi for patienten ved større effekt af den enkelte patients behandling og færre bivirkninger.

De Lægevidenskabelige Selskaber skal inddrages i rådgivningen for udvælgelsen af sygdoms-områder. Tanken er at plukke de lavest hængende frugter i første omgang ved målrettet sekventering af mindre grupper af personer i udvalgte patientgrupper. Et eksempel er at sekventere personer, som i en ung alder får sygdom i hjertets kranspulsårer, frem for at sekventere alle med åreforkalkning. Hvilke projekter, der udvælges til at indgå vil afhænge af en normal ansøgningsproces for opslag af midler. Grunden til dette er at man vil sikre at forskningen har den højeste kvalitet og også gavner patienterne. Men hvilke patienter, der vil have størst gavn af en indsats, er desuden en problemstilling, der er i konstant forandring pga. de data der hele tiden produceres verden over.

Der vil ved gennemførelsen af et projekt som det beskrevne være behov for efteruddannelse af det kliniske personale, således at disse grupper bliver i stand til at tolke genomiske svar og

have dialog med patienter og pårørende. Undervisningsprogrammer kan med fordel udvikles på landsplan. Der vil også være større behov for kompetencer indenfor molekylær og klinisk bioinformatik.

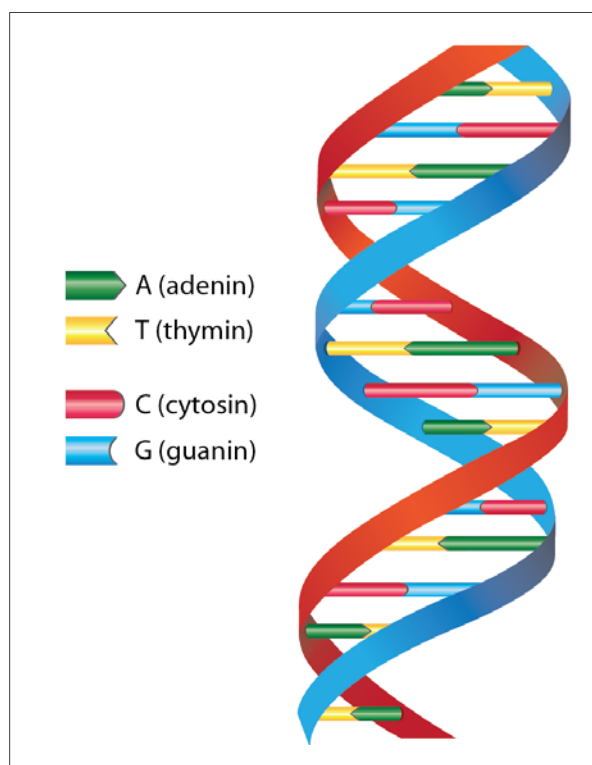
Som det i rapporten fremhæves, er der også et muligt vækstområde i udviklingen af Personlig Medicin. Når vi ser mere specifikt på lægemiddelområdet, er vi et af de lande i verden, hvor der målt pr. indbygger gennemføres flest forsøg med afprøvning af medicin. Lægemiddelinindustrien er samtidig et meget vigtigt erhverv for Danmark. Lægemiddelinindustrien har øget beskæftigelsen uafbrudt siden år 2000 og beskæftigede i 2013 ca. 20.000 personer. Eksporten er steget kraftigt i de seneste år og udgjorde 71,3 mia. kroner i 2013 svarende til 11,4 % af vores samlede eksport. Hermed er lægemidler Danmarks største eksportområde. Det er en styrkeposition i forhold til udviklingen af Personlig Medicin, at vi har en meget stærk innovativ lægemiddelinindustri. Mange brancher kan imidlertid nyde godt af en satsning, herunder lægemiddel-, diagnostik-, biotek-, medico- og it-branchen. Det vil også være muligt at opdyrke helt nye forretningsområder.

De etiske overvejelser og indsatser i forbindelse med gennemførelsen af en dansk indsats vil være betydelige. Befolkningen bør inddrages – uanset der ikke findes endegyldige svar på alle etiske dilemmaer for nærværende. Der vil være etiske overvejelser i selve indsamlings- og forskningsfasen – der dog allerede til dels behandles i et velorganiseret system i form af videnskabsetisk komitéssystem, Datatilsyn, Sundhedsstyrelse mv. Når patienterne skal til at drage nytte af analyserne i form af avanceret diagnostik og behandlingsvalg, kompliceres de etiske problemer yderligere. Det drejer sig for eksempel om det informerede samtykke samt om tilfældighedsfund. Disse etiske spørgsmål skal udredes i samarbejde med Etisk Råd og i samarbejde mellem interessenter i for eksempel STARS* (Strategisk alliance til fremme af register- og biobankforskning) - på baggrund af inddragelse af borgerne. Der er i den indsats brug for bred og åben inddragelse af befolkningen, således at denne engageres i at forholde sig til de muligheder og problemer som udviklingen hen mod øget brug af genomdata medfører.

3. En ny strategi for anvendelse af genteknologi i sundhedsvæsenet

Den teknologiske udvikling har gjort det muligt at få fuld indsigt i vores arvemateriale. Således har teknikker til DNA-sekventering undergået en revolutionerende udvikling i de sidste 20 år i forhold til hastighed og pris. DNA-sekventering er en metode til bestemmelse af DNA-sekvensen som den findes i den enkeltes kromosomer. Det vil sige en metode til bestemmelse af rækkefølgen af de fire forskellige biokemiske komponenter A, T, C og G, der udgør grundenhederne i DNA-strengen.

Figur 2. DNA-strengen består af nukleotiderne adenin (A), guanin (G), thymin (T) eller cytosin (C).



Den øgede indsigt i vores genom og de gener det indeholder vil reformere den måde vi tænker sygdom på, hele diagnostikken, samt behandling og forebyggelse. Billig og hurtig DNA-sekventering vil i de kommende årtier medføre helt nye former for individualiseret behandling og livslang forebyggelse. Visionen er forebyggelse målrettet den enkelte borger og personlig behandling, når sygdommen rammer.

En individualiseret behandling vil være mere effektiv og i højere grad sikre patienten den rette behandling første gang. Dette vil give den enkelte patient bedre kvalitet i behandlingen. Målet er, at forskerne finder flere biomarkører, der kan bruges når hver enkelt patientbehandling skal besluttes af lægen. Biomarkører kan bl.a. inddrage patienter med en given kræftknode i flere biologiske undergrupper. For eksempel er der fem under typer af tarm-

kræft. Målrettet terapi er derfor et væsentligt udviklingsområde. Lægemidler udvikles ofte sammen med diagnostiske metoder og biomarkører.

Livslang forebyggelse. Billig DNA-sekventering rummer et potentiale for forebyggelse livet igennem. Forskningen viser for eksempel, at de store folkesygdomme har en betydelig genetisk komponent. Mange personer udvikler betydelige livsstilssygdomme, mens andre er uden sygdom på trods af en meget risikabel livsstil. Hvis man tidligt kan give rådgivning til dem med størst risiko, kan man måske bedre motivere til ændringer af livsstil. En sådan rådgivning bør ske af professionelle i et system, der kan håndtere dette korrekt, så ingen raske sygeliggøres.

Den Danske Genom Bank. I et længere fremtidsperspektiv vil hele den danske befolkning have glæde af at være genomsekventeret. Scenariet er, at lægen i konsultationen med patienten (der allerede er sekventeret), går ind i en database og henter oplysninger i forhold til individuel dosering og arten af medicin og beslutter en behandling. Derudover vil en dansk genombank udgøre et uvurderligt værktøj for forskerne i forhold til at finde den vigtige sammenhæng imellem variationer i arvemassen og diagnoser, samt muligheden for at finde nye biomarkører. En genombank vil altså være relevant både i den kliniske praksis og som forskningsinfrastruktur. Data fra sekvensen af det genom vi er født med vil være værdifulde i mange sammenhænge i hele personens levetid. *Visionen* er at Den Danske Genom Bank skal indeholde DNA-sekvenser fra alle danskere. Det vil uvægerligt dreje sig om både raske og syge danskere. Der findes som bekendt ikke et enkelt kriterium, der kan benyttes til at skelne syge fra raske. Det skal være frivilligt at være en del af banken, i henhold til dansk lovgivning.

4. Ethiske dilemmaer

Etableringen af en genombank og udnyttelsen af denne i forskningen og i klinikken, kalder på etiske drøftelser i et åbent rum med befolkningen. Det gælder for eksempel håndteringen af uventede fund, samt inddragelsen af patienter, pårørende og borgere i forhold til at træffe kvalificerede valg i forhold til at kende risikoen for sygdom. Det bør dog også huskes at det kan være uetisk ikke at bruge en tilgængelig teknologi, det rummer potentiale for at hjælpe mange mennesker. De etiske spørgsmål er både et samfundsanliggende og et personligt spørgsmål.

Danske Regioner har allerede igangsat en række initiativer som borgerdialogmøder, oplysning mv. i samarbejde med, Teknologirådet, Forsknings- og Innovationsstyrelsen og danske forskere (bl.a. i GenomeDenmark). Der skal skabes grundlag for en etisk politik, der skal hjælpe sundhedsvæsen og borgere med at træffe svære valg på et oplyst grundlag, inddragende de anbefalinger som er kommet fra Etisk Råd i maj 2015.

I dag træffes der allerede valg dels i sundhedsvæsenets rådgivning om arvelige sygdomme, og f.eks. i forbindelse med forskningsprojekter hvor kortlægning af arvemassen indgår. Her er det informerede samtykke udgangspunktet, hvor patienten, borgeren eller forsøgspersonen eksplicit tager stilling til om uventede fund skal rapporteres tilbage til personen. Der arbejdes med at håndtere situationer, hvor denne viden er frabedt, men kan have så stor sundhedsmæssig værdi, at lægen vil føle sig forpligtet til at melde den tilbage. Den Nationale Videnskabsetiske Komité i Danmark har udarbejdet retningslinjer for behandling af forsøg med omfattende genomkortlægning.

I kommende retningslinjer skal der tages stilling til spørgsmål som 1) Privathed – herunder hvem der har adgang til data og evt. afledte forsikringsmæssige problemstillinger; 2) Omfanget af informationer der kan og skal medfølge genomiske data; og 3) Selvbestemmelse på et informeret grundlag vedrørende samtykker der gives jævnfør Etisk Råds anbefalinger på området. Hele datasikkerhedsspørgsmålet er i sig selv en etisk problemstilling, der behandles nedenfor. I et senere afsnit i rapporten omtales de etiske overvejelser og inddragelse af borgerne i større detaljer både i forhold til forskning, men også i forhold til brug i klinisk praksis.

5. Datasikkerhed

Regionerne ønsker at bruge sundhedsdata til gavn for fremtidige patienter, således som beskrevet i den udmeldte politik "Sundhedsdata i spil" (Danske Regioner, 2015). Data skal bruges i behandlingen, i kvalitetsindsatsen, i planlægningen og til forskning og til innovation i sundhedsvæsenet. Alt skal foregå inden for gældende juridiske og etiske rammer. Forskningsmiljøerne skal fortsat samarbejde med virksomhederne, hvor omdrejningspunktet er den bedste behandling, forebyggelse og kvalitet af forskningen. Men et grundlæggende princip bør være, at borgernes sundhedsdata kun videregives til private aktører, når personidentifikationen er fjernet fra datasættet.

Visionen om at bruge sundhedsdata hviler på en præmis om at data håndteres sikkert, ansvarligt og i åbenhed. Borgerne skal være trygge ved at afgive deres helbredsoplysninger. De genomiske data skal være personhenførbare for at være nyttige. Det handler om at koble DNA-sekvensen for den enkelte til kliniske data, som sygdomsforløb og medicinering, via CPR-nummeret. Det kræver omfattende sikkerhedssystemer, at kunne gøre dette. Såkaldt sikre "private cloud" løsninger muliggør deling af data uden at disse kan flyttes ud af det system de opbevares i. I nogle af de værktøjer der bruges i dag indgår også pseudonymisering og kryptering af data. Pseudonymisering sker, når f.eks. navn og CPR-nummer er erstattet med et løbenummer eller en kode. Kryptering sikrer, at det kun er modtageren og afsenderen, der kan læse informationen, mens den for andre, f.eks. ved tyveri vil være ulæselig.

Et vigtigt element i databrugen er informationssikkerhed. Informationssikkerhed handler om beskyttelse af information med udgangspunkt i bevarelsen af fortrolighed, integritet og tilgængelighed, således som det er beskrevet i regionernes politiske linje for informationssikkerhed (Danske Regioner, 2015). Fortrolighed indebærer, at information er sikret mod adgang eller eksponering for uvedkommende. Integritet indebærer, at informationer ikke må ændres uden autorisation. Tilgængelighed indebærer, at informationer er tilgængelige for autoriserede personer, når det er relevant. De tre hovedelementer berører således 1) IT-systemer og fysisk sikkerhed; 2) mennesker, organisation og processer; og 3) Lovkrav og kontraktkrav. Udgangspunktet for den fællesregionale indsats for informationssikkerhed er, at regionerne skal følge ISO 27001 standarden. Informationssikkerhed anses af regionerne som fundamentet for at anvende data - herunder til udviklingen af personlig medicin. Datasikkerheden kommenteres yderligere i et senere afsnit.

6. Brug af helgenomsekventering og lignende biomarkører i sundhedsvæsenet

Udviklingen af DNA-sekventeringsteknikkerne har skabt nye muligheder for at bruge sekventering i klinikken, dels i forhold til en bred vifte af arvelige sygdomme, og dels i forhold til sygdomme, der løbende drives af DNA forandringer i forskellige væv og celletyper.

Andre datatyper, der ofte er komplementære til DNA sekventering, vil også i stigende grad blive anvendt i klinikken. Det gælder f.eks. screening af alle de humane geners og proteiners udtryk samt metabolitters forekomst i forskellige væv. Den her beskrevne indsats er rettet imod genomet, samt epigenomet hvor dette er relevant, baseret på DNA sekventering. Udviklingen vil medføre et behov for at kunne håndtere langt flere biomarkører for den enkelte patient – indsatsen vil bidrage med helgenomdata, der kan kombineres med andre biomarkører.

Individualiseret forebyggelse og behandling baseret på helgenomsekventering

Billig DNA sekventering vil i de kommende årtier blive brugt til at introducere helt nye former for livslang forebyggelse, idet højrisikogrupper i befolkningen vil kunne identificeres på basis af genvarianter, og disse grupper vil på sigt kunne tilbydes profylaktisk behandling. Ligeledes vil detaljeret diagnostik baseret på sekventering føre til stærkt forbedrede muligheder for mere præcis individualiseret behandling. I første omgang ved sygdomme med simpel arvegang, og mere sjældne syndromer, men efterhånden også ved sygdomme med mere kompleks arvegang, såsom for eksempel de hyppigt udbredte lidelser diabetes, atherosclerose, slidgigt, allergi, demens og depression. Helgenomsekventering vil være et unikt grundlag for en stor dansk forskningsindsats indenfor individualiseret forebyggelse og behandling.

Den individrettede behandling vil være mere effektiv og forbundet med færre uønskede bivirkninger, idet man inddrager både virkning og bivirkning hos den enkelte før valg af terapi. Fra et sundhedsøkonomisk perspektiv indgår således både 1) eliminering af virkningsløs behandling, der i dag er omfattende, da man ofte ikke har noget grundlag for at selektere individer, og 2) kortere behandlingstider. DNA sekventering vil også få en stor rolle i forhold til den aldrende befolkning, der vil øge behandlingsvolumenet betydeligt. Samtidigt vil udviklingen have et erhvervmæssigt potentiale i form af nye lægemidler, der i fremtiden i højere grad vil blive prissat efter deres effektivitet, ligesom computermetoder, der kan analysere og ekstrahere den nødvendige viden fra massive mængder af data genereret på tværs af befolkningen, vil føre til nye typer virksomheder, der skaber produkter på grænsefladen mellem sundhedsvidenskab og IT.

Hvis forskning i sidste ende skal komme patienterne til gode i form af eksempelvis nye lægemidler, er det nødvendigt at samarbejde med industrien. Et stort nationalt sekventeringsprojekt vil kunne sikre fortsat tæt samarbejde med den danske og internationale farmaceutiske industri indenfor lægemiddelafprøvning. Samarbejdet kan sikre udvikling baseret på data fra sekventerede danske patienter, deres kendte sygdomsforløb og opnåede behandlingsresultater. Et sådant projekt vil også understøtte mange danske forskningsområder, der kobler indsigt i genomet til danske registre og kliniske parametre, aktiviteter der vil skabe stor synlighed omkring dansk forskning og bidrage til at sikre Danmarks position i videnssamfundet i en sektor, der er central for dansk økonomi.

Den genomiske revolution vil på sigt føre til at hele befolkninger sekventeres tidligt i livet, ligesom mange sygdomme vil kræve, at der løbende foretages ny sekventering, der afdækker DNA ændringer i væv som ikke er medfødte. Denne massive verdensomspændende datagenerering vil gøre identifikation af risikomarkører for bestemte sygdomme baseret på helgenomsekventering til en løbende forsknings- og udviklingsaktivitet, der kræver fortsat opfølgning mange år fremover. Man forventer at dataintegration og multipleks anvendelse af biomarkører til diagnostik bliver af stor betydning, og vil kræve løbende klinisk validering i kliniske forskningsprotokoller.

Involvering af de lægelige specialer

I Danmark vil det være oplagt at involvere De Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) i det kontinuerlige arbejde med at identificere genomiske mekanismer og biomarkører af relevans for danske patientgrupper. Disse selskaber dækker tilsammen hele spektret af sygdomme, vi ser i Danmark. Selskaberne vil ligeledes kunne rådgive det politiske system og medvirke i forhold til at prioritere sygdomsområder efter den sandsynlige relevans helgenomsekventering kan have i diagnostisk og behandlingsmæssig sammenhæng. Sekventering vil få betydning for både store og små specialer, herunder også sjældne sygdomme med få patienter, hvor genetiske komponenter kan være af stor betydning (se boks nedenfor med eksemplet *Sygeligt udvidet hovedpulsåre i brystkassen*). I den tidlige fase er det vigtigt at prioritere sygdomsområder efter den umiddelbare nytteværdi af sekventeringen, men samtidigt indregne at tek-

nologien på sigt vil blive anvendt indenfor stort set alle sygdomme. Her vil det ligeledes være relevant at koble udvælgelsen af sygdomsområder således, at sandsynligheden for at opnå en mere præcis, målrettet screening af højrisikobefolkningsgrupper ved forebyggelse og mere præcis behandling optimeres. Helgenomsekventering vil give bedre muligheder for at udvælge højrisikogrupper, således at nationale screeningsprogrammer kan fokuseres med reducerede omkostninger og reduceret utryghed i befolkningen til følge (se boks om risikovariation for prostatacancer i almen praksis). LVS følger udviklingen i udlandet tæt og danske kliniske forskere vil med fordel kunne deltage i f.eks. EU projekter, hvortil de kan bidrage med viden fra helgenomsekventerede patientkohorter, der kan danne grundlag for undergrupper af patienter med hver deres molekylære variant af en given sygdom.

Kliniske eksempler på brug af genomisk medicin: Genomiske risikovarianter forudsiger prostatakræft

Baggrund: 12 % af danske mænd får prostatakræft diagnosticeret. Man vil gerne finde dem der har højest risiko for dette – og screene dem for antigenmarkøren PSA i blodet, og samtidigt lade dem der ikke har en høj risiko undgå PSA screening.

Metode: Danske forskere har i internationalt samarbejde screenet hele genomet for varianter, der øger risikoen og fundet næsten 100 variationer i DNAet (SNP'er) der øger risikoen. 33 SNP'er er udvalgt til at analysere blodprøver fra mere end 2.000 patienter i almen praksis og fra urinvejskirurgiske afdelinger. Foreløbige resultater tyder på at der er næsten fem gange så mange tilfælde af prostatakræft i højrisikogruppen.

Effekt: En gruppe på 10 % af alle mænd over 50 år bør følges med blodprøver, da de har mere end 30 % livstidsrisiko for at få prostatakræft. Hvis de diagnosticeres tidligt i forløbet er overlevelsen bedre.

En national infrastruktur for helgenomsekventering der inkluderer undervisning

Data fra helgenomsekventering vil få betydning for sundhedsvæsenet i alle dele af Danmark. Det er derfor vigtigt at sikre, at der etableres en national infrastruktur med koordinerede elementer til håndtering og udnyttelse af data. Dette skal føre til bedre udbredelse og forståelse for genomisk medicin lokalt ved etablering af decentral adgang til know-how vedrørende implementering af genomisk medicin i klinisk praksis. Genomisk medicin i Danmark bør være baseret på den regionale kliniske organisering med bidrag fra de lægevidenskabelige selskaber og universiteter og understøttet af relevant infrastruktur efter fælles standarder. I denne sammenhæng er nordiske, europæiske og andre internationale initiativer, der skaber metoder og opsamler og analyserer data af klinisk relevans, af stor vigtighed. Denne

infrastruktur er et blivende resultat af dette initiativ som vil få stor betydning i en årrække, og som bør give en kompetitiv fordel for dansk forskning.

DNA sekventering er blevet en såkaldt *disruptive technology*, der erstatter og/eller supplerer etablerede metoder uden at de eksisterende rammer og brugere kan tilpasse sig tilstrækkeligt hurtigt. Derfor er uddannelse og efteruddannelse af sundhedsprofessionelle med henblik på implementering af den genererede viden indenfor genomisk medicin meget vigtig. Et nationalt initiativ skal have en betydelig uddannelseskomponent, der sikrer en tværgående opkvalificering på mange forskellige niveauer i sundhedsvæsenet og i relevante forskningsmiljøer. Uddannelse vil på alle niveauer også have en blivende effekt for samfundet, og indgår i udviklingen af Danmark som et højteknologisk videnssamfund.

Danmarks unikke potentiale indenfor kombinationen af helgenomsekventering med registerdata

Danmark har enestående muligheder for tidligt at udnytte det potentiale den industrialiserede DNA sekventering og genomforskning har skabt. En af de afgørende konkurrenceparametre i denne revolution vil blive omfanget og kvaliteten af eksisterende nationale data, der beskriver resultatet og effektiviteten af allerede foretaget behandling på individniveau. Kombineret med DNA sekventering eller anden relateret screening opstår der nye muligheder for at forske i sammenhængen mellem genom og behandlingsresultat, og derved opdele patientgrupper i genom-baserede undergrupper alt efter hvilken behandling der har været mest effektiv. Dette kan støtte sig til de mange internationalt vel ansete kliniske forskningsgrupper i det danske sundhedsvæsen. Set i sammenhæng med færdiggørelsen af det af Højteknologifonden finansierede danske referencegenom, med Danmarks gode position i den internationale genom- og epidemiologiforskning, og i andre relaterede emner, som f.eks. proteomforskning, er der særdeles gode muligheder for en frugtbar dansk indsats indenfor præcisionsmedicin i stor skala. Projekter der udvælges til helgenomsekventering kan baseres på tidligere velkarakteriserede kohorter, eller på nyindsamlede prospektive kohorter, evt. kombineret med intervention, og endelig en kombination af disse muligheder.

7. Den genomiske teknologis potentiale for folkesundheden

Meget hyppige sygdomme har en betydelig genetisk komponent

De store folkesygdomme får i fremtiden en endnu mere markant betydning for danskernes sundhed grundet den stigende levealder. Omkring 750.000 danskere har diabetes eller forstadier til diabetes, 450.000 har en hjertesygdom og 100.000 lever med en cancersygdom. Livsstil har betydning for udvikling og behandling af disse sygdomme, men arvelige komponenter, og dermed gener, har ligeledes stor betydning. For hjertesygdomme betinget af åreforkalkning anses den arvelige komponent for at kunne forklare 50 % af tilfældene og der er i

Danmark således påvist en familiær ophobning af hjertesygdom. For den mest almindelige type sukkersyge, diabetes type 2, er der påvist en arvelighed på 25 %. For en række cancerformer er der påvist en betydelig komponent af arvelighed, som allerede nu benyttes til screening i udvalgte tilfælde, f.eks. prostata- og brystkræft (se boks ovenfor om prostatakræft).

Disse høje niveauer understreger, at der er et stort potentiale for med genetiske metoder at identificere personer med risiko for at udvikle sygdom - og tilsvarende i at identificere personer med ringe risiko. Alene genbaseret rådgivning kan have stor betydning for folkesundheden. Mange personer udvikler betydelige livsstilssygdomme, mens andre er uden sygdom på trods af en meget risikabel livsstil. Hvis man tidligt kan give rådgivning til dem med størst risiko, kan man bedre motivere til ændringer af livsstil.

Kliniske eksempler på brug af genomisk medicin: Undertyper af sukkersyge

Baggrund: En særlig form for arvelig sukkersyge kaldes MODY og findes blandt cirka 1 % afa alle diabetikere. Den bliver ofte forvekslet med type 1 eller type 2 sukkersyge, der er meget almindelige. Præcis molekylær diagnose af mutationer i fire gener (MODY 1,2,3,5) leder imidlertid til korrekt behandling, samt opsporing af familiemedlemmer.

Metode: Sekventering af MODY gener der identificerer autosomt dominante mutationer.

Effekt: En af disse patientundergrupper har en progredierende lidelse i bugspytkirtlen, men responderer eklatant på en speciel tabletbehandling, der sjældent bruges til almindelige former for diabetes. En anden undergruppe har en meget lav risiko for at udvikle diabeteskomplikationer på trods af forhøjet blodtryk og en sikker diagnose af disse patienter gør, at man ofte kan ophøre med medicinsk behandling til disse patienter. Endelig har andre undergrupper andre misdannelser i kroppen og skal udredes for dette.

Hertil skal føjes at vores viden om genomet i dag er yderst begrænset idet vi primært har set på de 3 % af genomet som koder for proteiner med stor grundighed. Der ligger megen information i de ikke-kodende regioner af genomet, som formodes at have væsentlige, regulerende effekter på de enkelte cellers adfærd. Den første ikke-kodende sekvens, der kan gøre normale celler til en kræftcelle er identificeret og der forventes stor videns opbygning internationalt indenfor disse 97 % af genomet, når de store sekventeringsprojekter i verden frigør data. Det er derfor vigtigt, at vi i Danmark kan deltage i studiet af disse omfattende genomområder, idet vi kan koble nye fund direkte til den kliniske virkelighed – som nogle af de få i

verden. Ambitionen om at genomsekventere 100.000 danskere handler derfor også om at blive en internationalt interessant forskningssamarbejdspartner.

Genomisk baseret screening for sygdomme

Gennem mere end 100 år har de store folkesygdomme foranlediget talrige programmer til tidlig identifikation af sygdom og iværksættelse af forholdsregler. De aktuelle programmer har imidlertid en begrænset effektivitet og der er behov for nye initiativer. Screening af den almene befolkning for f.eks. åreforkalkning med simple algoritmer identificerer store grupper med en lav individuel risiko for sygdom. Aktuelt kræver screening for diabetes blodprøver og konsekvenserne af screeningen synes marginale.

Bedre genetiske værktøjer ville have stor betydning for en mere rationel screening. Et nyligt studium af type 2 diabetes i Danmark har ikke kunnet påvise meget hyppigt forekommende mutationer i de proteinkodende regioner af genomet, som identificerer diabetikere. Flere store undersøgelser, baseret på hyppige mutationer vedrørende iskæmisk hjertesygdom og hypertension har heller ikke kunnet forklare mere end en meget lille del af sygdomsudviklingen.

Den arvelige komponent i de store folkesygdomme skal derfor næppe søges blandt almindeligt forekommende genetiske variationer, men snarere i kombinationer af variationer, og, som ovenfor nævnt, i det store område af genomet som ligger udenfor de proteinkodende dele. Ligeledes er variation i den såkaldte epigenetiske regulation af arvemassen en mulighed der kan afsløres ved helgenomsekventering af kemisk behandlet DNA. Det er derfor oplagt, at genomet skal analyseres i sin helhed, hvorfor der er behov for store undersøgelser som gennemfører helgenomsekventering, og i udvalgte tilfælde epigenomsekventering, af raske mennesker og af mennesker med markante sygdomme indenfor bl.a. cancer, diabetes og åreforkalkning. Helgenomsekventering anses verden over for en teknik, der kan gøre screening langt mere målrettet og dermed sundhedsøkonomisk mere rationel. Dette skyldes at man kan fokusere på mindre grupper med risikovarianter i genomet.

Epigenom

Ændringer i den kemiske opbygning af arvemassen som kan nedarves fra en celle til dens datterceller. Disse ændringer styrer hvorvidt enkelte gener bliver brugt eller er slukkede. Epigenetiske ændringer kan have samme effekt som en mutation og har f.eks. stor betydning i kræftceller hvor mange gener der burde undertrykke kræftceller slukkes ved hjælp af epigenetisk regulation.

8. Den genomiske teknologis indvirkning på hospitalsbehandling

Genomisk betinget sygdom

Kortlægningen af den humane genomsekvens udgjorde fundamentet for det nye område, Genomisk *Medicin*, der allerede har blotlagt en mængde medicinske anvendelsesmuligheder af genomteknologien. For at opfange udviklingen og sikre en hurtig videnoverførsel til klinikken har de større universitetssygehuse i løbet af de sidste 5-10 år etableret afdelinger for genomisk og molekylær medicin. DNA chip og DNA sekventering er i dag implementerede metoder i patient diagnostikken så danske patienter også har fået del i den teknologiske udvikling.

Genomisk Medicin

Genomisk Medicin udspringer af forskningen i genomets sekvens og struktur. Området udviklede sig i kølvandet på det humane genomprojekt og henviser til genomiske undersøgelser der indgår i diagnostik, forebyggelse og behandling.

Genomisk Medicin sigter mod undersøgelser af det samlede genom og de nedarvede eller senere tilkomne ændringer og variationer i genomet, der har betydning for sjældne sygdomme og for store folkesygdomme, som f.eks. kræft.

Genomisk Medicin baserer sig på nye kraftfulde teknologier som DNA chips og DNA sekventering. Hidtil har genomisk medicin primært undersøgt udvalgte dele af genomet, f.eks. den proteinkodende del, grupper af gener eller den mest hyppige variation. Grundet den stærkt faldende pris er perspektivet nu at sekventere hele genomer som rutine, både det medfødte genom og de ændrede genomer som f.eks. cancerceller indeholder.

Genomisk Medicin vil skabe grundlaget for en ny molekylært baseret sygdomsklassifikation, der kan få stor betydning for lægevidenskaben og være forudsætningen for mere præcise og virksomme behandlinger.

Ligesom vores personlige træk skyldes forskellene i vores DNA, er genetisk variation også af stor betydning for det enkelte individs risiko for at få almindelige folkesygdomme, som f.eks. diabetes, allergi, hjertekar- eller psykiatriske lidelser. Ved monogene sygdomme er den syge og familien bærere af helt specielle og sjældne mutationer, som er forbundet med en bestemt sygdom. Et eksempel på dette er mutationer i brystkræftgener, der medfører 40-80 % risiko for bryst- og/eller ovariekræft.

Den menneskelige variation

På baggrund af genomsekvenser fra mange tusinde individer ved man, at der blandt de 3 milliarder byggeblokke i vores DNA findes i omegnen af 30 millioner hyppige eller mere sjældne variationer, som giver ophav til vores forskellighed. Hvert menneske besidder cirka 75 unikke proteinkodende varianter og op mod et par hundrede recessive sygdomsfremkaldende mutationer. Sammenligner man to ubeslægtede individer er omtrent 3 millioner (~0.1 %) byggeblokke forskellige. Når vi ældes eller udsættes for mutagener, f.eks. kemiske stoffer eller stråling, kan mutationer også erhverves lokalt i en af kroppens celler og medføre kræft eller anden sygdom.

I løbet af 1990'erne og 00'erne kortlagde man mange nye sygdomsgener ikke bare for sjældne børnesygdomme og syndromer, men også inden for mere almindeligt forekommende sygdomsgrupper, dog primært hvor et mindretal af patienterne er kraftigt disponeret for en given sygdom, f.eks. brystkræft eller hjertesvigt på grund af en arvelig mutation. Behovet for og brugen af genetisk diagnostik bredte sig derfor til mange forskellige medicinske og kirurgiske specialer og til primærsektoren. Denne viden har også medført at vi i dag ved, at nogle individer med mutationer der burde give sygdommen ikke får denne. Det formodes at der er beskyttende molekyler/mutationer andre steder i genomet – men disse kendes ikke i dag. Helgenomsekventering vil formodentligt give et godt indblik i denne form for kompenserende regulering af gener, og dermed en meget større indsigt end vi har i dag.

Helgenomsekventering vil ofte være at foretrække i klinikken

Hidtil har man i forbindelse med udredning af sjældne sygdomme som hovedregel udvalgt et enkelt eller få gener til sekventering med henblik på at påvise en sygdomsfremkaldende mutation i et gen, som med stor sikkerhed kunne være forbundet med det pågældende syndrom. Mange sjældne sygdomme har imidlertid overlappende symptomer og defekter, hvorfor det ofte på forhånd er vanskeligt at vurdere hvilket gen, det er mest relevant at sekventere. Denne form for undersøgelse er ressourcekrævende, idet det enkelte laboratorium skal analysere et stort antal forskellige gener, der i hvert tilfælde kræver specielle protokoller. Det er således mere rationelt at undersøge *hele* genomer med sekventering og dermed identificere patientspecifikke mutationer ud fra fælles standarder (se boks om udvidet aorta syndrom).

Kliniske eksempler på brug af genomisk medicin – Sygeligt udvidet hovedpulsåre i brystkassen (thoracal aorta dilatation)

Symptomer: Patienter er ofte symptomløse indtil hovedpulsåren er så udvidet at den brister og patienten dør uvarslet. Patienter med mistanke om sygdom, der kan medføre udvidelse af hovedpulsåren bliver derfor minimum en gang om året fulgt med scanninger af hovedpulsåren. Denne gruppe patienter med arvelig disposition er forskellig fra den gruppe der har udposninger på blodkarret (aneurismer).

Årsag: Hidtil er tilstanden i stort omfang tilskrevet Marfans syndrom med mutationer i FBN1 genet, imidlertid har en stor gruppe med udvidelse af hovedpulsåren hverken kliniske symptomer eller mutationer sv.t. Marfan syndrom. I denne gruppe patienter kan man ofte finde en anden genetisk årsag til udvidelsen af hovedpulsåren.

Metode: Sekventering af en kohorte på 52 patienter i de 3 % af genomet der koder for proteiner. I kohorten fandt man i 18 af 52 patienter oversete, nye og ikke forventede, men klinisk relevante oplysninger. Dertil bekræftedes 29 forventede Marfan syndrom diagnoser.

Effekt: For 18 patienter er der fremskaffet unik ny viden om deres tilstand der gør det muligt at tilrette en specifik behandling. For nogle patienter har det helt ændret diagnosen, mens andre patienter har fået vigtige forklaringer for deres specielle symptombillede. For enkelte patienter har diagnosekorrektionen stor betydning for specielt den forebyggende kontrol og behandling. Eksempelvis giver nogle tilstande også udvidelse af blodkarrene i hjernen og patienterne skal derfor have hjernen scannet. En korrekt diagnose kan forebygge at patienterne får hjerneblødninger og dertil følgende invaliditet og evt. død.

Kræft skyldes DNA-skader og mange års forskning inden for området har givet os en detaljeret forståelse af mekanismerne for sygdommen. Dette har dels muliggjort fremstillingen af nye farmaka, som med høj specificitet kan hæmme centrale proteiner i kræftcellerne og dels skabt grundlaget for diagnostik baseret på de tilgrundliggende molekylære abnormiteter. Selvom kræftprocessen følger bestemte veje, er solide tumorer tit meget heterogene, og hver tumor har sit eget særlige mønster af mutationer og ændringer i genernes ekspression. Genombaserede metoder som benytter identifikation af signaturer efter sekventering bibringer et globalt billede af de patogene forandringer, og er derfor meget velegnede til kræftdiagnostik.

Signatur

Et simpelt udsagn om et væv som baserer sig på en kompleks analyse af store data-mængder, som f.eks. kvantitativ analyse af 90 geners udtryk i kræftvæv sammenfattet som signatur for høj – eller lav – risiko for at kræften vil brede sig.

Genomisk signaturdiagnostik har i løbet af de sidste 10 år udviklet sig fra forskningsredskab til rutineundersøgelse. Sammen med vævsundersøgelser i mikroskop er præcisionen og reproducerbarheden af molekylære undersøgelser høj. Mange tænker derfor, at en del af tumorklassifikationen med fordel kan udføres som bestemmelse af signaturer for aggressivitet, farmaka følsomhed osv. Genomiske profiler vil i mange tilfælde kunne dele patienterne i en given tumorgruppe i flere biologisk relevante undergrupper, f.eks. er der tre molekylære arketyper af blærecancer og fem arketyper af tarmkræft. Hvad disse betyder for sygdomsforløb og behandlingsvalg er først nu ved at blive klarlagt.

Tumorheterogenitet og utilstrækkelig klassifikation medfører, at mange behandles med uvirksom medicin, som i værste fald blot påfører patienten bivirkninger. Målrettet terapi er derfor et væsentligst udviklingsområde indenfor moderne onkologi. En af de store udfordringer ved målrettet medicin er naturligvis at udvælge de patienter, der måtte have gavn af de nye farmaka. Mange af stofferne udvikles derfor sammen med en relativt simpel diagnostisk test, som undersøger for nogle få genetiske varianter der har indflydelse på lægemidlets effektivitet. Mere uddybende studier har dog vist, at de aktiverende varianter er mere udbredte end ofte antaget, og at mange andre mutationer i målproteinerne er følsomme for stofferne. Tendensen går derfor mod at udvide undersøgelserne for mutationer til et meget større spektrum af cancere, ligesom hver tumor undersøges for mange flere typer af mutationer – ultimativt for alle mutationer.

Genomisk analyse af behandlede kræftpatienter, der har usædvanlig god eller usædvanlig dårlig virkning af en kræftmedicin, har ført til identifikation af flere vigtige mutationer, som medvirker til at kunne målrette behandlingen bedre. Udvikling af resistens mod kræftbehandling er et stort klinisk problem. Genetisk sammenligning af tumorer hos patienter før og efter der er opstået resistens vil kunne bidrage til at identificere de gener som er ansvarlige for behandlingssvigt.

Genomundersøgelser med henblik på molekylær klassifikation og målrettet behandling foretages allerede nu på flere kræftcentre i verden og i Danmark. Ideen er at kortlægge samtlige geners udtryk, kopitelsvariationer og mutationer, og på det grundlag ”spørge” ind til tumo-

rens art og molekylære grundlag, samt målrettede behandlingsmuligheder. De første resultater går i retning af, at genomiske undersøgelser kan bidrage positivt til at forbedre behandlingen og overlevelsen.

Sekventering ventes at spille en rolle i forbindelse med ikke-invasiv undersøgelse af cirkulerende tumorceller eller tumor DNA i blodet. Ved hjælp af cellesortering er det muligt at isolere tumorceller og undersøge dem for specifikke translokationer eller mutationer med sekventering. Bestemmelse af kræftspecifikke translokationer eller mutationer har en meget høj specificitet i forhold til klassifikation med konventionelle tumormarkører.

Genomiske analyser af virus, bakterier og andre mikroorganismer

Genomsekventering af vira og bakterier har også hurtigt vundet indpas i mikrobiologisk diagnostik. Selvom dyrkning og immunologisk typning af specielt bakterier er meget effektiv og billig, er traditionelle typninger ikke altid tilstrækkelige til at kortlægge virulensfaktorer eller vurdere følsomheden af bakterier eller vira for bestemte antibiotika eller antivirale midler. Typning i forbindelse med epidemier og hospitalsudbrud kræver samtidigt en både omfattende og dybtgående (præcis) genotypning. Muligheden for at karakterisere blandinger af mikroorganismer med sekventering har også banet vejen for undersøgelser af det humane mikrobiom, f.eks. tarmfloraen. Menneskets tarmsystem huser et stort antal bakteriestammer, som repræsenterer en omfattende genetisk variation, der indirekte påvirker vores helbred. Mikrobiomet har betydning for forekomsten af f.eks. diabetes, astma, psoriasis, fedme og inflammatoriske tarmsygdomme og mikrobiom undersøgelser får med stor sandsynlighed en betydelig plads i fremtidens sygdomsdiagnostik og måske i behandlingen af de associerede sygdomme via terapeutisk ændring af patienternes tarmflora. Mikrobiomet i munden og i andre kropsåbninger kan også karakteriseres ved hjælp af sekventering og åbner nye muligheder for diagnostik og sygdomsforståelse. Ligeledes vil et detaljeret kendskab til det enkelte individs mikrobiom kunne bruges ved forbyggende tiltag, da det har indflydelse på vores fordøjelse og på spillet med de fødevarer og lægemidler vi indtager. Mikrobiomsekventering er ikke hovedformålet med denne indsats – men den kan i visse tilfælde være et relevant supplement.

Sekventering af foster DNA hos gravide

DNA fra det ufødte barn cirkulerer i moderens blod, og med sekventering af dette DNA er det muligt at undersøge barnet for kromosomanomalier og dermed undgå risikoen for utilsigtet abort ved udtagning af forstervand eller prøver fra moderkagen.

Såfremt man med stor sikkerhed kan afgøre om et embryon er levedygtigt, ville man kunne lægge færre embryoner i livmoderen til gavn for mor og barn. Fertiliseringsområdet har i en årrække arbejdet på at forbedre embryoselektionen og selvom moderens alder, sygdomshistorie og cyklus sammen med morfologisk karakteristik af embryonet giver vigtig information

er den prædiktive værdi ikke optimal. Rundt om i verden anvender man derfor i stigende grad sekventering til at vurdere embryoner inden de lægges op i livmoderen.

9. Omsætning af genomisk innovation til klinisk brug

Inddragelse af De Lægevidenskabelige Selskaber (LVS) i udvælgelsen af patienter

Den genomiske innovation foregår hurtigt og er drevet af industrialiseret teknologiudvikling. Til sammenligning er den kliniske udnyttelse af de nye landvindinger langsommelig blandt andet på grund af det lange tidsperspektiv i kliniske interventionstudier.

Mere optimal klinisk udnyttelse af genomteknologi kan etableres mest effektivt ved et samarbejde mellem de lægevidenskabelige selskaber i Danmark og regionerne. Selskaber varetager den danske koordinering og udvikling af specialerne som f.eks. kardiologi, infektionsmedicin og ortopædkirurgi, og udgiver retningslinjer for behandling af specifikke patienttyper. Disse specialer vil mest effektivt kunne pege på de patientgrupper, hvor genomisk medicin og helgenomsekventering bedst vil kunne udnyttes og give klinisk mærkbare resultater indenfor en kortere årrække. Herudover har specialet klinisk genetik omfattende erfaring med rådgivning af patienter med arvelige sygdomme. Regionerne kan i samarbejdet med hospitalerne sikre en effektiv implementering i den kliniske hverdag på hospitalerne. Ved således at plukke de lavest hængende frugter, på baggrund af faglig rådgivning og politisk beslutning, forventes det at man kan opnå en synlig sundhedsmæssig effekt tidligt i projektet. Samtidigt vil projektet have en stor omkostningseffektivitet sammenlignet med flere internationale projekter, hvor man masse-sekventerer store kohorter uden målrettet styring imod veldefinerede og velkarakteriserede patientgrupper. Vi forestiller os f.eks. at man ikke bredt sekventerer hele genomet hos større patientgrupper med åreforkalkning, men målrettet sekventerer en mindre gruppe af personer, som i en meget ung alder har fået svær atherosclerose i hjertets kranspulsårer. Viden om disse sekvenser vil kunne identificere og forebygge åreforkalkning tidligt i livet. På tilsvarende vis vil sekventering af hele genomer hos de patienter der responderer på en given – og meget dyr – kræftbehandling føre til bedre udvælgelse af patienter til disse behandlinger. Man vil ligeledes kunne definere optimale kontrolforløb efter sygdom baseret på sygdommens forventede aktivitet.

Konkurrence højner kvaliteten i genomiske delprojekter

For at fremme niveauet og øge fokus i delprojekterne ønskes disse udbudt nationalt og i konkurrence indenfor de enkelte specialer, således at man inden for en række specialer opslår mulighed for sekventering, men kun finansierer de projekter, drevet af erfarne forskere, som har bedst kvalitet og som har størst sandsynlighed får en målbar sundhedseffekt. I den forbindelse vil det også være et kvalitetskrav, at informationer om de enkelte patienter er så

komplette som muligt både hvad angår kliniske data, biomarkører og billeddiagnostik. Desuden vil det være vigtigt, at der for så mange patienter som muligt også er adgang til vævs- og plasmabiobanker så fremtidig kobling til proteomics-, transcriptomics- og andre omics-informationer kan foretages. Bedømmelse af projekter bør foretages af uafhængige komitéer der oftest med fordel hovedsageligt bør bestå af udenlandske eksperter, for at undgå habilitets problemer og for at inddrage international erfaring.

Internationale initiativer indenfor helgenomsekventering

Den faldende pris på DNA sekventering har medført at adskillige lande enten har igangsat større projekter, f.eks. i USA, Kina, England, Island, Finland og Sverige. Disse projekter er enten baseret på eksisterende kohorter, nye traditionelle kohorter skabt til formålet, eller på projekter der henvender sig til den brede befolkning, der via medierne inviteres ind i og tilslutter sig et større projekt. I USA og Kina er der fokus på at nå kohorter i millionstørrelsen, mens der f.eks. i England har været stor opmærksomhed omkring et projekt, der har ressourcer til at sekventere DNA og analysere data for 100.000 genomer, der stammer fra cirka 75.000 individer. Dette projekt er ligeledes, som det i nærværende projekt påtænkte, et projekt der retter sig mod nogle få sygdomsområder, hvor der er stor chance for at data kan få tidlig behandlingsmæssig betydning. Mange af disse projekter vil ofte have en mere inhomogen genetisk baggrund pga. befolkningens sammensætning end vi har i Danmark. En undtagelse er Finland, der har en befolkning, der kan føres tilbage til en lille gruppe individer, der bevægede sig mod nord. Den danske fordel ligger således i den styrke, der rent statistisk kommer af ensartetheden, men modarbejdes af at vores befolkning på sigt vil være lille i genomsammenhæng. Man kan antage, at 50-100 millioner vil blive sekventerede internationalt, når prisen er tilstrækkeligt lav. Et stort dansk initiativ vil derfor være konkurrencedygtigt i en vis årrække, der er længere end befolkningens størrelse egentlig giver anledning til, primært fordi vores sygdomshistorie på individniveau er så velkarakteriseret på grund af de mange velfungerende danske registre.

Lokale data centre til klinisk anvendelse

For at gøre brugen af molekylær information fra genomer og senere transcriptomer, epigenomer og proteomer, så let som muligt, skal der udvikles en effektiv og tilgængelig datastruktur, tilknyttet regioner, universitetshospitaler og universiteter. Vi forestiller os, at der i de enkelte regioner eller på de enkelte universitetshospitaler etableres *lokale datacentre*, der trækker på data fra en fælles datafacilitet, der opbevarer den Danske Genom Bank. En sådan datastruktur kan med fordel organiseres som sikre private cloud-løsninger, der kommunikerer med hinanden. De lokale datacentre skal have mulighed for at bearbejde data for de sygdomme, der arbejdes med på de lokale sygehuse således at man f.eks. udvælger patienter indenfor en sygdom, som har et givet sæt af mutationer eller som har aktiveret givne gengrupper i deres sygdomsvæv. Disse vil så kunne sættes i en behandling, der indgår i et multicenter nationalt studie med henblik på optimering af udkommet baseret på genomiske informationer. Der vil kræves ekspertise i bioinformatik i disse lokale centre, som kan være tilknyttet en hospitalsafdeling. Af hensyn til den kliniske udnyttelse af data skal der i en del

tilfælde være en kort turn-around tid fra en blodprøve eller vævsprøve tages til der er genomisk svar og data er analyseret for at udvælge den planlagte behandling. Dette bør ideelt ske indenfor 3-4 dage. I dag anvendes forskellige genomiske informationer allerede i klinikken, idet analyser foretages på hospitalernes laboratorier. Disse aktiviteter kan naturligt indgå i denne indsats, dels som leverandører af visse laboratorie tests og sekvenser, dels som besiddere af know-how i forbindelse med tolkning af data og uddannelse. Etablering af disse lokale datacentre og af lokale sekventeringsfaciliteter vil have en blivende effekt i form af opbygget infrastruktur og know-how ved indsatsens afslutning. Det kan overvejes om dele af denne struktur mest effektivt kan varetages i privat regi.

Grundlagsskabende forskning

På universiteterne kan data anvendes til grundlagsskabende forskning evt. i samspil med klinikerne i multidisciplinære grupper. Data med tilknyttede kliniske informationer vil være en uvurderlig ressource for studier af de gennetværk, der er påvirkede i specifikke sygdomme.

Af hensyn til den kliniske brug bør der være en kvalitetssikring af sekvensanalysen, som bør foregå under GCP/GLP lignende vilkår. Der bør være akkreditering af leverandører af sekvensdata hvad enten dette sker indenfor projektet eller gennem eksterne leverandører. Ligeledes bør der være akkreditering af de slutbrugere i de lokale data centre, der udvælger patienter indenfor delprojekterne, med henblik på at sikre den højeste mulige kvalitet.

På sigt kan de genomiske data kombineres med andre omics teknologier i mere komplekse algoritmer, der kan nedbryde de enkelte sygdomme til mindre undergrupper, der skal have samme behandling, eller hvor behandling evt. skal udelades pga. bivirkninger eller forventelig manglende effekt.

Mutationer i genomsekvenser associeret med sygdom vil ofte kræve en nedstrømsanalyse af hvilken virkning disse har i cellerne. Præliminære computeranalyser baseret på data i de store internationale systembiologiske databaser kan være nyttige, enten som plausible mekanistiske forklaringer i sig selv eller som hjælp til yderligere hypotesegenerering. Genomsekventeringen vil således kunne bidrage til udvælgelse af kandidatgener til funktionel analyse, der kan identificere mål for udvikling af nye lægemidler. Eksperimenter af denne karakter er typisk tidskrævende og kostbare, og ligger udenfor dette projekt.

Fælles undervisningsprogrammer til efteruddannelse og opkvalificering

Der vil være behov for efteruddannelse af det kliniske personale herunder læger, sygeplejersker, og bioanalytikere, således at disse forstår grundlaget for den genomiske medicin og bliver i stand til at tolke genomiske svar, og i stand til at informere patienter og pårørende om indholdet i den genomisk afledte patient behandling. Undervisningsprogrammer for dette kan med fordel udvikles på landsplan og dermed på effektiv vis sikre, at der opnås det samme videns niveau overalt i landet og at brugen af genomisk medicin baserer sig på personale, der er autoriseret til dette f.eks. på baggrund af en test efter gennemført kursus.

Disse tiltag skal koordineres med tilrettelæggelsen af læge- og speciallægeuddannelserne i Danmark.

10. Klinisk bioinformatik og infrastruktur

Organisering af big data indenfor det biomedicinske område

Helgenomsekventering og anden form for sekventering og biomarkøranalyse genererer generelt meget store datamængder. Fra et enkelt individ er datamængderne store og når data fra kohorter og befolkningsgrupper produceres er databehandling og den tilhørende infrastruktur den begrænsende faktor. Genomdata skal omsættes til klinisk brugbar viden og dette skal af mange forskellige grunde gerne ske på tværs af alle sygdomsområder, organiseret så data kan udnyttes af alle lægevidenskabelige specialer. I dag er denne opgave typisk håndteret af det enkelte speciale, der benytter sig af udvalgte gener eller den delmængde af det fulde genom, f.eks. den proteinkodende del, der netop har diagnostisk og prognostisk værdi for et bestemt speciale. Helgenomsekventering skaber en situation hvor data til en nødvendig diagnostisk test ofte allerede vil være genereret, uden at man på forhånd ved hvilken del af genomet man vil få brug for. Nye lægemidler rettes f.eks. mod nye gener og genprodukter og sekvensvariationen i disse danner grundlaget for en mere individualiseret behandling af en sygdom. Hvor de relevante biomarkører i dag findes distribueret over mange mindre databaser og ressourcer verden over, vil et af målene for en national indsats være at samle og opdatere denne viden i en større dansk struktur, der er langt mere effektiv og billigere at vedligeholde i det lange løb.

Mulighederne for at udnytte DNA data, og andre relaterede data, i klinikken er ikke ligeligt fordelt over sygdomsområder. I det mindste ikke på kortere sigt. Et dansk projekt skal derfor have uafhængige internationale kravstillere med en klinisk baggrund og erfaring med genom data, der kan prioritere sygdomsområder, hvorved både relevansen og de sundhedsøkonomiske gevinster tages i betragtning. Man skal imidlertid anerkende, at den grundforskningsmæssige indsats også på relativt kort sigt kan skabe ny indsigt, der hurtigt kan finde anvendelse i klinikken eller i industrien.

Bioinformatik

Et fagområde der i løbet af de sidste 30 år parallelt med den store vækst i mængden af biologiske data har udviklet sig på grænsefladen mellem biologi, bioteknologi, medicin og datalogi. Fagområdet analyserer data der er genereret med helgenomsekventering, og integrerer dem med andre molekylære data samt kliniske data. Bioinformatikken kombinerer viden om genomets biologi med information af medicinsk karakter vedrørende sygdomstilstande. Et væsentligt element er ekspertise indenfor databaser, programmering og statistik, hvorved man kan vurdere effekten af en ændring i genomet hos en given person.

I alle områder af den biologiske og medicinske forskning er computerens rolle i de seneste 25 år blevet gradvist mere markant. Først og fremmest har de store genomprojekter på kort tid skabt et nyt essentielt kompetenceområde, bioinformatikken, der kombinerer biologisk og medicinsk indsigt med indsigt i programmering og dataintegration. Den genomiske revolution har ligeledes gjort behovet for kompetence indenfor molekylær bioinformatik meget større.

Analyse af data med bioinformatiske værktøjer

Bioinformatik drejer sig om lagring, lokalisering, visualisering og ikke mindst analyse af biologiske data ved hjælp af avanceret computerteknologi – software såvel som hardware. Bioinformatik har derfor stor betydning for stort set alle vidensområder hvor der anvendes molekylærbiologisk teknologi – herunder diagnostik, medicinsk grundforskning, lægemiddeludvikling og industriel bioteknologi.

Det nationale projekt skal have et betydeligt koordinerende element, hvor lagring af data, cloud-infrastruktur, etablering af analyse workflows, løbende ekstraktion og opdatering af det klinisk relevante fra individuelle genomdata på tværs af sygdomsområder sker centralt, efter godkendelse af datatilsynet, ved samarbejde mellem de bioinformatiske grupper på universiteter og hospitaler. Samtidigt skal denne struktur frit kunne tilgås lokalt, således at relevante data kan være tilgængelige for eksperimenterende analyser og forskning i de kliniske miljøer, når disse er godkendt af videnskabsetisk komité. Den centrale lagring skal sikre at dataintegritet og tilgængelighed sker gennem den nødvendige autentisering af personale med adgang til person-sensitive data. Projektet etablerer ligeledes de nødvendige rammer for overførsel af data ind- og ud af genomdatabaserne. Den centrale lagring behøver ikke nødvendigvis at indebære en enkelt fysisk installation. En duplikation eller spejling i to eller tre systemer i en sikker cloud-løsning forskellige steder i Danmark kan være en model der samtidigt sikrer den ønskelige datareduktion, hvorved løsningen også vil være mindre følsom over for katastrofale hændelser.

Sammenhængen mellem genomsekvens, sygdomsrisiko og behandlingsvalg er kompliceret, og involverer for mange folkesygdomme, f.eks. cancer, diabetes og hjertekarsygdomme, adskillige hundrede gener hvis samspil danner grundlag for genernes rolle som biomarkører. Bioinformatisk analyse af genernes funktion i forskellige væv og celletyper, og metodeudvikling i forhold til deres kliniske værdi, er derfor en essentiel komponent i et nationalt projekt. Dette arbejde skal ske i samspil med de kliniske specialer på tværs af Danmark og inkludere relevante internationale aktiviteter, der løbende genererer data fra udenlandske kohorter.

En unik kombination af helgenomdata og danske registre

I forhold til metodeudvikling er der ligeledes et stort potentiale i at kombinere den molekylære bioinformatik med den stærke danske epidemiologiske forskning, og også se området i sammenhæng med udviklingen indenfor medicinsk informatik. Vi har i Danmark en enestående position, hvor vores nationale sundhedssystem på tværs af befolkningen har opsamlet detaljerede data i elektronisk form, der beskriver diagnoser, procedurer, lægemidler og sygdomsforløb. Historiske data af høj kvalitet bliver her en konkurrencemæssig fordel, både for behandlingssystemet, hospitalejerne og for den industri der gennem tidligt opnået indsigt kan udnytte viden om sammenhængen mellem DNA og behandling, f.eks. gennem patentering og hurtigere lægemiddeludvikling. Mange lægemiddeludviklingsprojekter opgives sent i processen med store omkostninger til følge fordi relativt få patienter får alvorlige bivirkninger. Viden om patienternes DNA vil i en del tilfælde kunne identificere disse patienter på forhånd. Metodeudvikling i krydsfeltet mellem bioinformatik, epidemiologi og medicinsk informatik vil derfor være meget væsentlig og vil tilsammen udgøre et solidt grundlag for at udnytte både de danske sundhedsdata og de nye molekylære data DNA som sekventeringen genererer.

I arbejdet med at fortolke DNA data fra individer er det vigtigt at have kontrolgrupper og helst gode, geografisk set, regionale reference-genomer for at kunne identificere varianter og mutationer i et specifikt genom og disses relationer til konkrete sygdomstilstande. Et reference-genom er et grundlæggende arbejdsredskab indenfor klinisk genetik i bred forstand og præcisionen hvormed et reference-genom beskriver en befolkningsgruppe, er af afgørende karakter. Det af Højteknologifonden finansierede arbejde med at skabe et dansk referencegenom er et udmærket udgangspunkt for dele af det bioinformatiske arbejde. I dette projekt er der arbejdet på tværs af universiteterne i Danmark, og det vil være oplagt at inddrage regioner, hospitaler og de lægevidenskabelige selskaber yderligere i dette arbejde. Den her beskrevne nationale indsats vil generere data der vil kunne føre til et endnu mere præcist reference-genom end det af Højteknologifonden finansierede, der er baseret på 50 trioer (far/mor/barn) og således 150 helgenomer totalt. Dette referencegenom forventes færdiggjort i slutningen af 2015.

Der er desuden opnået finansiering til det nye projekt PROCRIN (Program for Clinical Research Infrastructure), der adresserer sammenhænge imellem genom og epidemiologiske

parametre. Samarbejde med dette projekt og andre igangværende danske projekter indenfor området vil ligeledes kunne bidrage med væsentlig synergi.

Internationalt samarbejde indenfor det genomiske forskningsområde initieres typisk på basis af nationalt genererede data, som så indgår i store metaanalyser, der giver meget stærkere statistisk evidens for viden om mutationer og andre genomiske ændringer, der er relateret til sygdom. Lande uden sekventerede kohorter af syge og raske står i stigende grad uden for. Et dansk initiativ i stor skala vil placere Danmark meget stærkt, både i forhold til forbedret videnskabeligt niveau og industriel udnyttelse. Som ovenfor nævnt er der store sekventeringsprojekter under opstart mange steder i verden. Man kan forvente at mange af dem vil være komplementære og derfor føre til nye samarbejdsmuligheder, ikke mindst fordi befolkningens sygdomshistorie er så velkarakteriseret. I disse samarbejdsprojekter er der stort fokus på datasikkerhed og begrænset udveksling af data, i forhold til det, der er nødvendigt for de statistiske analyser.

11. Kommissionering af genomisk sekventering og anden teknologi

Den tekniske udvikling af sekventeringsteknologien

Selve DNA sekventeringsteknologien undergår en rivende udvikling, således at både antal individer, der vil kunne sekventeres inden for en rimelig tid såvel som prisen for en helgenomsekventering falder hastigt. Med den nuværende traditionelle Illumina-teknologi er prisen (forår 2015) for selve helgenomsekventeringen (40X i dybde) under 15.000 kr., og denne pris vil falde yderligere i de kommende år. Interessant er også de nye teknologier, der netop nu modnes. I første række står Complete Genomics platformen, hvor helgenomsekventering til en dybde af 100X nu er mulig for samme pris som Illumina platformen tilbyder for 40X og med langt større kapacitet. Det er realistisk at forvente, at prisen for helgenomsekventering på Complete Genomics platformen falder markant inden for de nærmeste år. Yderligere er der interessante igangværende analyser med ekstremt billig nanoporetologi-baseret sekventering. Det vil sandsynligvis tage nogle år før denne teknologi er modnet tilstrækkeligt; men når det lykkes vil det mindske såvel selve instrumentprisen som omkostningerne ved sekventering betragteligt.

Udlicitering af sekventering og datagenerering

I forhold til en national dansk indsats omkring personlig medicin og individualiseret behandling må det påregnes, at der skal implementeres en blanding af storskala genomsekventering varetaget af større konkurrencedygtige udbydere og lokale mindre dag-til-dag enheder, som vil kunne klare opgaver der kræver kort svartid. Sidstnævnte vil også medføre en blivende

effekt af denne indsats i de lokale miljøer, og er særdeles vigtige for den kliniske implementering. Ved udbud er det nødvendigt at sikre ensartet kvalitet, og stordrift giver bedre muligheder for certificering og kvalitetssikring, samt økonomiske fordele med det store volumen. Det vil næppe være økonomisk muligt at etablere en storskalaplattform med tilstrækkelig kapacitet udelukkende i offentligt regi, og det skal derfor overvejes at indtænke private organisationer og selskaber. Det skal bemærkes, at der p.t. er ganske få spillere på markedet, der vil kunne opfylde de nødvendige krav. Allerede i dag udgør den bioinformatiske analyse 50 % af omkostningerne ved et genomprojekt, og med de faldende priser på selve sekventeringen vil de relative omkostninger ved de bioinformatiske analyser stige, hvorved bioinformatikken, sammen med den kliniske karakterisering, i løbet af de kommende år kommer til at udgøre den væsentligste omkostning ved genomprojekter. Her bliver det helt afgørende at have meget store og effektive computere og datacentre samt uddannede bioinformatikere i tilstrækkeligt omfang.

Opbevaring af data og oplæring af nye bioinformatikere

På de danske universiteter er der i dag et stort fokus på de særlige supercomputerbehov Life Science området har, som f.eks. lagerkapacitet til omfanget af online data, overførselshastigheden mellem lager og beregningsdel og til fysisk lager tæt på beregningselementerne. På de fire største universiteter opbygges der kapacitet, både hvad angår beregningskraft og lagervolumen. Et eksempel er et større samarbejde mellem DTU og KU om etablering af et dedikeret state-of-the-art beregnings- og datacenter, der fokuserer på problemstillinger indenfor bioinformatik og analyser i forbindelse med DNA sekventering. Installationen i DTU-KU initiativet omfatter en avanceret sikker private cloud infrastruktur med 3 PB tilgængeligt aktivt lager med ultrahøj båndbredde og særlige forhold omkring back-up og adgangskontrol. Den samlede investering i hardware udgør 40 millioner kr. Computer og datacentret er taget i brug i november 2014. På SDU etableres ligeledes et større nationalt supercomputeranlæg, der fungerer på tværs af videnskabelige discipliner, men også tilgodeser behov indenfor biologisk og medicinsk forskning. Investeringen på SDU udgør også i størrelsesordenen 40 millioner kr. Begge disse supercomputerinitiativer er medfinansieret af DeiC (The Danish e-infrastructure Cooperation). På AU er der også i forbindelse med de store genomforskningsprojekter etableret en betydelig supercomputerkapacitet og kompetence, der er rettet mod LifeScience området.

Et væsentligt aspekt i forbindelse med en national dansk indsats omkring personlig medicin og individualiseret behandling, vil være træning af nye bioinformatikere og inddragelse af international infrastruktur, f.eks. den fælles europæiske ESFRI infrastruktur ELIXIR. Data fra Life Science området skal typisk være tilgængelige online i lange tidsrum, fordi nye data sammenlignes med allerede kendte data. Et sådan center skal derfor også have fokus på effektive metoder til at opbevare og behandle data efter disse krav. I dette nationale tiltag kan man forestille sig store, centrale centre, med kompetent stab til sikring af drift, og derudover mindre lokale bioinformatiske enheder – dog med tilstrækkelig kritisk masse – der i tæt samarbejde med læger og forskere behandler og udnytter data. Fordelen ved flere nationale

centre er dels at man med spejling af data kan håndtere en katastrofal hændelse, dels at beregninger foretaget i ét center kan valideres i et andet center. Sidstnævnte element har allerede vist sig at være af stor betydning for arbejdet med det danske referencegenom i Genome Denmark projektet.

12. Uddannelse og efteruddannelse i sundhedsvæsenet

Undervisning i genomisk medicin

Genomisk Medicin favner mange kompetencer, som tager udspring i forskellige akademiske discipliner. De danske universiteter har opfanget udviklingen og tilbyder i dag en række uddannelser, f.eks. molekylær (bio)medicin, human biologi og biokemi, som på forskellige måder inddrager Genomisk Medicin. Bioinformatik er etableret som selvstændige kandidatuddannelser på universiteterne, ligesom systembiologi også tilbydes som en hel uddannelse eller som delelementer af andre. Mens der for 5-10 år siden kun var få kvalificerede kandidater til området, er der færre rekrutteringsproblemer og Danmark har et aktivt forskningsmiljø med relation til feltet Genomisk Medicin. På lægestudiet har man ikke et selvstændigt kursus i Genomisk Medicin, men emnet berøres dels i de kliniske kurser, dels i den basale undervisning, f.eks. i biokemi, genetik og patologi. Selvom yngre læger generelt ikke har nært kendskab til teknologierne er der ingen tvivl om, at de efterhånden har en god forståelse for området, ligesom de er opmærksomme på begrænsninger og dilemmaer. Udfordringen for området ligger primært i at formidle viden og uddannelse til mere erfarne læger og speciallæger, som via deres centrale rolle i patientbehandlingen har stor indflydelse på implementeringen af ny diagnostik og behandling.

Genomisk Medicin har således et stort ansvar for at gå i tæt dialog med speciallæger og speciale-faglige selskaber, ligesom man er nødt til aktivt at arbejde for at formidle området. Denne erkendelse førte i 2011 til etableringen af Dansk Selskab for Molekylær Medicin (DSMOME) (www.DSMOME.dk). Selskabets formål er at afholde videnskabelige møder og udbrede kendskabet til og fremme udviklingen af molekylær og genomisk medicin. Selskabet støtter uddannelse og forskning og formidler viden om området. Molekylær- og/eller Genomisk Medicin er ikke etableret som medicinsk speciale, men udgør efterhånden en væsentlig del af de mange mindre laboratoriespecialer i Danmark. Der bør etableres efteruddannelse i genomisk medicin for læger og sygeplejersker. Dette kan med fordel organiseres som et nationalt program og have valgfrie delkurser i specielle anvendelser af helgenomdata. I forbindelse med brug af helgenomdata til patientdiagnostik vil man med fordel kunne udbyde kurser i samkøring af komplementære datatyper repræsenterende forskellige biomarkører således at man benytter de bedste algoritmer til håndtering af behandlingsvalg og opfølgning af patienterne. Undervisningsforløb bør afsluttes med en test baseret kompetence tildeling.

13. Sundhedsøkonomiske aspekter

Økonomiske aspekter vedrørende patientbehandling og forskning

De økonomiske aspekter af et stort genomisk forskningsinitiativ kan vurderes ud fra tre perspektiver: et behandlingsperspektiv, et forskningsperspektiv og et erhvervsperspektiv.

De behandlingsmuligheder der aktuelt findes for store folkesygdomme har begrænset effektivitet. Behandling af sukkersyge med relevant medicin beskytter patienterne mod nogle komplikationer, men påvirkningen af åreforkalkning er for eksempel meget begrænset. Behandling af hjertesvigt-patienter med de mest effektive tilgængelige lægemidler forlænger livet med omkring 18 måneder. Man skal behandle mere end 400 og i nogle grupper op til 1.000 patienter i 5 år med lægemidler mod forhøjet blodtryk for at redde et enkelt liv. Behandling af kræft med nye lægemidler gavner kun cirka hver fjerde patient og hos patienter med leddegigt er det kun hver tredje der opnår effekt. De bedste lægemidler der er udviklet mod en række sygdomme er således langt fra en løsning på de problemer sygdommene medfører. Antallet af tilstande hvor mange patienter skal behandles for at redde nogle få er stort og det forekommer sandsynligt at et større genomisk initiativ kan skabe bedre muligheder for nogle af disse tilstande. I Danmark har der fra 1995 til 2013 været en stigning i borgernes og det offentliges samlede udgifter til lægemidler i primærsektoren fra 7 til 12 milliarder kr. Regionernes udgifter til sygehus medicin er steget fra knap 4 til mere end 7 milliarder kroner i perioden 2007 til 2014. Selv moderate forbedringer af udvælgelsen af patienter indenfor store sygdomsgrupper kan formentlig have en stor økonomisk effekt.

Fra et forskningsperspektiv vil et stort nationalt initiativ gøre Danmark mere uafhængig af udlandet. Initiativet vil medvirke til opkvalificering af danske institutioner, til uddannelse af danske forskere og gøre Danmark mere attraktivt for udenlandske forskere, enten for tilflytning eller i form af tæt samarbejde. En sådan udvikling vil betyde at Danmark står meget stærkere på den internationale scene og bedre vil kunne hente europæiske og andre internationale støtte midler til Danmark.

Generelt er de sundhedsøkonomiske aspekter af det konkrete foreslåede projekt usikre. Udover mulighederne for at reducere udgifter og skabe værdi i form af forskning og samarbejde med erhvervslivet kan projektet bidrage med udvikling af nye behandlinger, der vil bedre sundheden. Den mere målrettede behandling vil dog i visse tilfælde være dyrere end den eksisterende og dermed også kunne belaste økonomien. Det er også vigtigt at se projektet i sammenhæng med de demografiske ændringer i befolkningens aldersprofil. En længere levealder vil generelt gøre det fordelagtigt at skabe data tidligt i livet, der over mange år, kan bruges i sammenhæng med behandling og forebyggelse.

Et erhvervsmæssigt perspektiv på helgenomsekventering

Fra et erhvervsperspektiv vil en stor dansk indsats kunne føre til nye samarbejder med industrivirksomheder og udvalgte ideer kan danne basis for salg til biotek-virksomheder eller dannelse af nye biotek-virksomheder. Med fokus på vækst i Danmark er der offentlige midler til støtte for proof of concept videreudvikling af opdagelser gjort i dette initiativ. Dette kan medføre patentering og licensering samt opstart af mindre virksomheder, der kan benytte sig af de mange forskellige iværksætterordninger og muligheder for opstartslån.

Det globale marked for produkter der relaterer til *genomics* vokser eksplosivt og forventes at nå 22 milliarder USD i 2020, hvoraf en tredjedel vil udgøres af diagnostiske metoder og kits (www.grandviewresearch.com/industry-analysis/genomics-market). Markedet er meget bredt og inkluderer også instrumentering, reagenser, og mange forskellige serviceprodukter. Den humane del af *genomics* markedet har stor afsmitning på andre markeder indenfor landbrug, fiskeri, skovbrug og miljø.

Mange brancher, herunder lægemiddel-, diagnostik, biotek-, medico- og it-branchen, vurderes at kunne nyde godt af en satsning på området.

14. Innovation og videnoverførsel

Muligheder for samarbejde med lægemiddelindustrien om helgenomdata koblet til danske registre

I Danmark har vi i mange år draget fordel af, at vi har velorganiserede sundhedsdata, der beskriver resultatet af allerede foretaget behandling over lange tidsrum. En af fremtidens konkurrenceparametre vil imidlertid være i hvilket omfang befolkningen er karakteriseret på molekylært niveau, f.eks. ved hjælp af helgenomsekventering og andre stor-skalateknikker. Kombinationen af molekylære og kliniske data af meget høj kvalitet vil være unik og vil kunne tiltrække lægemiddelafrøvnings på danske patientgrupper og fremme farmaceutisk forskningsvirksomhed i Danmark generelt. Erhvervslivet vil have glæde af et større vidensniveau i Danmark indenfor et internationalt konkurrencepræget område, hvis størrelse vokser betydeligt f.eks. på grund af udviklingen i Asien og Sydamerika. Et væsentligt dansk bidrag til international genomisk forskning vil styrke Danmarks synlighed.

Den danske befolkning er ikke stor, men vi har den fordel at den er relativt ensartet genetisk set. Det gør mulighederne for at finde statistisk signifikante sammenhænge mellem genvarianter, sygdomme og lægemiddeleffektivitet bedre. Danmark har et betydeligt behov for præcisionsmedicin, men området repræsenterer samtidigt en eksportvare, der kan danne det forretningsmæssige grundlag for både små og store virksomheder.

Generelt er der behov for at udvikle bedre modeller for viden overførsel mellem de kliniske miljøer i regionerne, universitetsforskningen, herunder især et langt bedre samspil mellem bioinformatikken og den medicinske informatik. Elektroniske patientjournaler, både på hospitalerne og i almen praksis, skal kunne håndtere adgang til de molekylære data for den enkelte patient, som har relevans for behandling på en måde der filtrerer og fortolker store datamængder effektivt. I forhold til samarbejde med industrien er det yderst vigtigt at datasikkerheden etableres på et meget højt niveau. En øget videnoverførsel vil ligeledes kunne danne grundlag for kommerciel innovation, der også kan positionere danske institutioner bedre, f.eks. i forhold til midler fra European Institute of Technology.

Et stort nationalt projekt indenfor helgenomsekventering vil kunne være en driver for viden overførsel mellem miljøer i Danmark, som bør bringes meget tættere på hinanden.

15. Udvikling af juridiske og etiske rammer

Datasikkerhed og etik

Generering af genomiske data i stor skala medfører en række udfordringer inden for datasikkerhed og etik. De genomiske data skal være personhenførbare for at være nyttige, og den store mængde data, som indsamles om hver enkelt person, skal beskyttes og samtidigt kunne stilles til rådighed for patientbehandling og for grundlagsskabende forskning. Det handler om at koble DNA-sekvensen for den enkelte til kliniske data, som sygdomsforløb og medicinering, via CPR-nummeret. Det kræver omfattende sikkerhedssystemer, at kunne gøre dette. Såkaldt sikre private cloud løsninger muliggør deling af data uden at disse kan flyttes ud af det system de opbevares i. I nogle af de værktøjer der bruges i dag indgår også pseudonymisering og kryptering af data. Et vigtigt element i databrug er informationssikkerhed.

Det er hensigtsmæssigt at dele de etiske overvejelser op i to faser: fase 1, i hvilken den enorme database omfattende genomer og forløbsdata opbygges; fase 2, hvor informationsmængden udnyttes ved, at nye, incidente patienter undersøges, diagnosticeres og deres data matches med oplysninger i databasen. De to faser vil naturligvis være tidsmæssigt overlappende.

Fase 1, etablering

Indsamlingen af data vil ske i form af konkrete projekter inden for de områder, som findes mest lovende – de lavthængende frugter. Projekterne vil i et vist omfang bygge på materiale fra eksisterende biobanker, som har tilknyttet flere års opfølgning i form af sygdomsdata. Projekter af denne karakter skal godkendes af Den Nationale Videnskabsetiske Komité

(DNVK), såfremt der søges om dispensation i henhold til komitélovens § 10, således at der ikke skal søges nyt samtykke. Søges der ikke om dispensation, skal projektet behandles i en regional komité. Uanset dispensationen skal Datatilsynet søges om godkendelse af foranstaltningerne vedrørende sikkerhed, opbevaring og adgang til data.

Dispensationen kan efter loven gives, såfremt brugen af biobankmaterialet ikke frembyder nogen risiko for donorerne af materialet, eller hvis det vil være uforholdsmæssigt besværligt at indhente fornyet samtykke. DNVK har i forbindelse med *forskningsbiobanker* givet dispensation til genomprojekter, hvis

- det oprindelige samtykke blev givet i forbindelse med et projekt inden for det sygdomsområde, som materialet nu ønskes anvendt på, og
- undersøgelse af arvelighedsforhold er nævnt i den oprindelige deltagerinformation og samtykkeformular.

Er der tale om *kliniske biobanker*, indsamlet uden sigte på et bestemt projekt, vil ingen af de to betingelser typisk være opfyldt, men ansøgninger om anvendelse af materialet kan ifølge Sundhedsministeriet ske i analogi med forskningsbiobanker. DNVK har ikke haft anledning til at fastlægge en entydig praksis med hensyn til disse biobanker. DNVK og de regionale komitéer begrænser deres godkendelser snævert, nemlig til de præcise formål, der er indeholdt i et konkret projekt. Ønskes de registrerede DNA data anvendt til andre formål, kræver det en fornyet ansøgning.

Projekter, der anvender genomsekventering, er blevet godkendt på betingelser, hvis hovedprincipper er

- der skal redegøres for sandsynligheden for tilfældighedsfund
- såfremt sandsynligheden er betydelig, skærpes indikationen for at indhente aktuelt samtykke
- der skal være en procedure på plads for håndtering af tilfældighedsfund, typisk en genetisk kyndig komité, der vurderer fundene
- patienter skal kunne vælge imellem flere modeller for tilbagemelding af tilfældighedsfund.

Behandlingen af genomprojekter fremgår i større detaljeringsgrad af www.DNVK.dk "Retningslinjer for behandling af forskningsprojekter med omfattende kortlægning af individets arvemasse", som også anvendes af de regionale komitéer.

Denne gennemgang af den aktuelle videnskabetiske praksis er langt fra dækkende for de problemer, der skal håndteres i forbindelse med de kommende præcisionsmedicinske projekter. Det er netop idéen, at data skal indgå i registrene og være til rådighed uden tidsbegrænsning – en nyskabelse. Hvem skal have adgang til data, og på hvilke betingelser? Et andet element er i øvrigt det krav om datadeling med kontrolleret adgang, som de

førende sundhedsvidenskabelige tidsskrifter nu håndhæver. Dette skal afklares inden projektet startes op i samarbejde med DNVK, Etisk Råd og Datatilsynet, samt øvrige interessenter.

Fase 2, anvendelse

Når præcisionsmedicinkonceptet er blevet så modent, at nye patienter drager nytte af analyserne i form af avanceret diagnostik og behandlingsvalg, kompliceres de etiske aspekter yderligere.

Der skal ikke søges om videnskabsetisk komitégodkendelse i forbindelse med indførelse af ny teknologi i den kliniske rutine, med mindre indførelsen tilrettelægges som et sundhedsvidenskabeligt projekt. Hvis det er tilfældet, gælder de under fase 1 nævnte regler, dog i forenklet form, idet forskrifterne for anvendelse af historisk biobankmateriale er irrelevante. Anvendes præcisionsmedicin som led i klinisk rutine uden projektsammenhæng, gælder de almindelige regler for information og samtykke. Det nye vil være dels samtykke til at lagre patientens væv i biobanken, dels at sikre fremtidig adgang til patientens genomdata og kliniske data til glæde for fremtidige patienter.

Både fase 1 og fase 2 rummer således spørgsmål, som ikke på indeværende tidspunkt kan besvares udtømmende. Der foregår udredningsarbejde flere steder, i det Sundhedsministerielle udvalg STARS* (Strategisk Alliance til fremme Af Register- og biobankforskning), i Etisk Råd, i DNVK og i EU, bl.a. i form af en ny persondataforordning. Det må forventes, at et klarere billede tegner sig i løbet af 2015/16.

Den videnskabsetiske hovedregel kræver et informeret samtykke på basis af præcis og dækkende patient information, der afdækker hvilke risici og hvilke muligheder der foreligger. Der er flere års erfaring med brug af sådanne informations-samtykker på hospitalerne og patienterne er generelt meget positive overfor deltagelse.

I England har man erfaring fra store genomprojekter, hvor man gør alle data fra en anonymiseret person (raske og syge) frit tilgængelige for et begrænset antal individer, der har ønsket at bidrage til områdets udvikling. Dette har krævet en meget elaboreret informationskrivelse, der er godkendt af den videnskabsetiske komite for UK. Det mest almindelige er dog at personhenførbare data kun stilles til rådighed for forskere efter ansøgning. I den danske indsats bør vi inddrage sådanne erfaringer fra udlandet til håndtering af de etiske og juridiske samt datasikkerhedsmæssige sider af indsatsen. Derudover bør datatilsynet inddrages tidligt i projektets etablering.

Helgenomsekventering vil give anledning til tilfældige fund af genetisk variation, som i større eller mindre grad er associeret til kendte sygdomme. Der skal skabes strukturerede løsninger for dette f.eks. i form af en komite af genetiske eksperter, der sammen med andre relevante klinikere afgør om fundene er af en sådan karakter at den undersøgte og evt. dennes familie bør informeres. Sådanne komiteer er blevet standard i forbindelse

med genomiske projekter, der i dag godkendes af videnskabsetiske komiteer i Danmark. De nedsættes hvis den enkelte har ønsket kun at blive informeret om tilfældige fund, hvis der er mulighed for behandling eller forebyggelse.

I USA har man udarbejdet en liste over sygdomme som man skal undersøge for, og svare patienten på, når man har genomdata fra en patient. Det drejer sig især om alvorlige arvelige sygdomme som kan forebygges, hvis de behandles i tide.

Overordnet må man anføre, at den datasikkerhedsmæssige og etiske dimension af indsatsen er et meget vigtigt område, hvor datatilsyn og videnskabsetiske eksperter, samt andre med indsigt i patientlovgivning, bør inddrages i den endelige udformning af indsatsen, så denne overholder alle love og regler på området. Derudover bør der etableres regional forskning indenfor området parallelt med at projektet udvikler sig.

Disse tiltag skal også ses i tæt sammenhæng med aktiviteter, der skal engagere offentligheden i en national indsats inden for præcisionsmedicin.

16. Ledelse

En bred repræsentation med en slank koordinerende struktur

Initiativets ledelse og organisation skal have national bredde både geografisk og fagmæssigt. Det skal gennem etablering af fornøden infrastruktur og procedurer sikre at indsatsen ikke duplikeres unødigt, og samtidigt at implementeringen og udbredelsen af know-how lettes decentralt i de enkelte regioner. Det foreslås, at der i den implementerende organisation opbygges en slank national koordinerende struktur, der har det overordnede ansvar for at sikre at begge disse mål nås. Ledelsen skal især sikre, at der er kritisk masse i de aktiviteter der skal fremdyrke nye tværgående kompetencer og forskningsresultater. Ledelsen skal derfor både have klinisk kompetence og indsigt i dataanalyse og IT. Projektet har ligeledes mange sundhedsøkonomiske, etiske og politiske implikationer. Ledelsen skal derfor også dække disse områder.

Det bør overvejes at blive inspireret af den styringsstruktur, som findes i PROCRIN. PROCRIN er et to-årigt program finansieret af Lundbeckfonden og Novo Nordisk Fonden. Styregruppen i PROCRIN består af repræsentanter fra Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Uddannelses- og Forskningsministeriet, Danske Regioner, DAK-E, og Lægevidenskabelige Selskaber. Universiteterne skal helt naturligt deltage i styregruppen. I forhold til nærværende program tænkes en styregruppe bestående af repræsentanter fra Danske Regioner, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, Uddannelses- og Forskningsministeriet, Lægevidenskabelige Selskaber, Lægeforeningen, Danske Patienter, og repræsentanter for universiteterne udpeget af sundhedsdekanerne.

Under denne paraply organiseres infrastruktur og projekter. Der skal i projektforløbet indgå konkurrence med hensyn til delprojekter, hvorfor uafhængige procedurer til habil vurdering af disse også vil være nødvendige.

17. Engagere offentligheden

Bred inddragelse af offentligheden og interesseorganisationer i indsatsen

Den primære konsekvens af en massiv national indsats omkring helgenomsekventering vil være en generelt øget viden om menneskelige vilkår, øget forståelse af genetisk betingede sygdomme, en forbedret klinisk diagnostik, forbedrede muligheder for optimalt valg af behandling, samt mulighed for at udvikle patientspecifikke lægemidler, elementer som alle må anses for at være positive for menneskelig udvikling og således etisk forsvarlige. Analysen af det komplette humane genom og af forbedrede reference-genomer har været en forudsætning for genetisk diagnostik i flere årtier. Med dette projekt vil meget detaljerede danske genetiske data blive gjort tilgængelige for det kliniske miljø på hospitalerne og for det videnskabelige miljø, - og således styrke kvaliteten af både behandling og det grundlagsskabende videnskabelige arbejde. Da genetiske data i mange år er blevet udnyttet til disse formål ændres arten af den genererede information ikke fundamentalt.

De af projektet genererede data vil imidlertid på grund af deres omfang være personnære i langt højere grad end man hidtil har set, ligesom de vil dække en stor del af befolkningen og med tiden inkludere alle. Det er derfor nødvendigt i langt højere grad at inddrage offentligheden, patientforeninger, det politiske system, etiske og juridiske eksperter. Man er langt indenfor området i England hvor der arbejdes med forskellige former for åben information, og internationale samt EU relaterede samarbejder, vil være meget relevante indenfor dette felt.

Den praktiserende læge vil på sigt blive den del af sundhedssystemet hvor patienterne tidligst møder problemstillinger, der relaterer til de nye muligheder helgenomsekventeringen giver. Det vil derfor også være nødvendigt at inddrage den primære sundhedssektor i langt højere grad end hidtil.

Projektet kræver, på det mest grundlæggende niveau, at patienter og offentligheden tilslutter sig at deres genetiske information bliver en del af den fælles vidensbase. En sådan vilje vil afhænge af offentlighedens tillid til, at der kan opnås betydelige fordele ved helgenombase-ret diagnostik og behandling, og ligeledes, at oplysninger, der stammer fra disse teknologier - herunder personlige oplysninger - forvaltes forsvarligt. Projektet skal overholde alle gældende etiske regler og gældende lovgivning, herunder respektere individets ret til ikke at

være involveret, og retten til at få slettet data senere i processen hvis det ønskes af et individ.

Særlige tiltag i skoler og gymnasier kan også forventes at blive meget relevante. Hele udviklingen er også relateret til nye måder patienter i fremtiden vil engagere sig i deres egen behandling på, hvorfor Web-information og Apps der informerer om aktiviteter og giver anvisninger på hvordan man som patient skal forholde sig i forskellige relevante sammenhænge vil være et område der også i projektsammenhængen skal tilføres ressourcer.

Patientforeninger udgør en vigtig ressource der kan inddrages i forståelsen af den genomiske medicin blandt lægfolk. Disse bør inddrages tidligt i aktiviteterne.

18. Finansiering

Overordnede udgiftskategorier

Der udarbejdes et detaljeret budget for projektet fordelt på minimum 5 år, når projektet har opnået positive tilkendegivelser fra de implicerede institutioner. En række poster vil være naturlige at medtage i budgettet, for at omkostningsestimere dem i samarbejde med de projektdeltagere, der har en detaljeret indsigt i aktiviteten.

Som overordnede udgiftskategorier, der evt. skal justeres for regionernes størrelse, kan man nævne:

- *Patient selektion og information.* Det vil kræve ekstra lægetid at informere patienterne om de genomiske projekter de skal indgå i. Der skal oprettes databaser til håndtering af patienttilsagn og opbevaring af samtykkeerklæringer, hvis disse ikke allerede findes på universitetshospitalerne. Udgiften til information vil formentligt kunne dækkes af de aktiviteter der allerede er budgetteret med på et universitetshospital.
- *Genomiske analyser.* Disse udføres enten lokalt eller sendes i udbud til offentlige eller kommercielle sekventeringscentre, og udføres primært som helgenomssekventering evt. med tillæg af bisulfit konverteret methylom sekventering. Udgifterne vil i øjeblikket beløbe sig til ca. 15.000 kroner per prøve, men forventes at falde i kommende år til 5.000 kroner per prøve. Eksempelvist vil 2.000 patienter indrulleret per år beløbe sig til cirka 60 millioner kr. over fem år, med 10.000 patienter 300 millioner kr.
- *Infrastruktur.* Der skal opbygges IT platform med tilhørende cloud-infrastruktur og databaser med tilstrækkelig lagerplads og analysekraft centralt til håndtering af store datamængder. Der skal indkøbes licenser til analyse af *alignede* patient data indenfor de sygdomme, der er givet prioritet med mulighed for anvendelse decentralt i hver region med kontrolleret adgang til del-data. Således kan man forbehandle data bioin-

formatisk i et centralt center – og lave detaljerede analyser af den enkelte patient eller en undergruppe af patienter på decentrale IT systemer. Disse data bør i et vist omfang forbindes til elektroniske patientjournaler. Afhængigt af den organisatoriske model og af antallet af genomer kan udgiften anslås til 25 millioner kr.

- *Datahåndtering og – analyse samt fortolkning af data.* Der skal anvendes bioinformatisk uddannet personale til analyse af genomdata i relation til givne sygdomme. Disse fagpersoner kan have en molekylærbiologisk, molekylær medicinsk eller lægevidenskabelig baggrund. Der bør mindst være 8 personer ansat i hver region til dette formål, der kan suppleres med en pædagogisk indsats i starten af projektet. Derudover er der behov for 8 stillinger centralt til administration og analyse af big data. Samlet 20 millioner kr. per region over fem år, samt 20 millioner kr. centralt, i alt nationalt 120 millioner kr.
- *Klinisk projekt opfølgning og grundlagsskabende forskning.* Der skal løbende laves opgørelser over udkommet i de enkelte delprojekter. Patienter skal indkaldes til kontrolbesøg initieret af de specifikke protokoller. Herunder opsamles data fra patienternes elektroniske patientjournaler til samkøring med forløbsprotokoller og genomdata. Der skal etableres tvær-nationale grupper indenfor grundlagsskabende forskning på universiteterne som til dels kan finansieres af projektet. Dette vil have et omfang svarende til det beskrevne ovenfor, i alt 110 millioner kr.
- *Etiske, lovgivningsmæssige og sociale sider* af initiativet bør belyses baseret på samarbejdende grupperinger op til fem steder i landet, i alt 25 millioner kroner.
- *Undervisning, udvikling af undervisningsprogrammer.* De ovenfor nævnte personer skal stå for udviklingen af undervisningsprogrammer, idet arbejdet fordeles så man kan trække på de samme programmer i hele landet. Der sættes primært på større møder og web-transmitteret undervisning. Der vil være yderligere udgifter til materiale og software licenser 1 million kr. i alt.
- *Administration.* Der skal være en ledelse og et sekretariat for projektet på landsplan. Dette vil kræve cirka 3 fuldtidsstillinger bestående af to seniorakademikere med molekylær indsigt og 1 TAP, evt. med en programleder der varetager sekretariatsbetjening og det mere politiske arbejde. En omkostning på minimum 2.5 millioner kr. per år og 12.5 millioner kr. over fem år.

De samlede omkostninger vil således være i størrelsesordenen 600 millioner kr. alt efter hvor mange patienter der inkluderes. Denne beløbsramme dækker ikke over den videre ambition om at tilbyde 100.000 danskere en plads i genombanken. En sådan indsats vil nærmere beløbe sig til flere milliarder med det nuværende prisniveau.

Omkostningsfordelingen på de involverede parthavere i projektet skal aftales nærmere. Det tilstræbes at opnå specifikke bevillinger til projektet fra offentlige og private kilder. Da projektet er af en vis størrelse vil man med fordel kunne se en kombination af finansieringskilder.

19. Arbejdsgruppe

Dette dokument er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af de fire dekaner ved de sundhedsvidenskabelige fakulteter i Danmark. Følgende har deltaget:

Formand: Dekan Ole Skøtt, Syddansk Universitet

Syddansk Universitet: Professor Lars Melholt Rasmussen og Professor Torben Kruse, Odense Universitetshospital,

Københavns Universitet: Professor Søren Brunak, Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research (koordinator); Professor Finn Cilius Nielsen, Rigshospitalet; Professor Karsten Kristiansen, Biologisk Institut.

Aalborg Universitet: Professor Christian Torp-Pedersen, Aalborg Universitetshospital, Professor Hans Johnsen (suppleant).

Aarhus Universitet: Professor Torben F. Ørntoft, Aarhus Universitetshospital (koordinator).

Danske Regioner: Seniorkonsulent, Maj-Britt Juhl Poulsen, Danske Regioner.

Den Nationale Videnskabetiske Komite: Formanden, læge Johannes Gaub (har bidraget med afsnittet om datasikkerhed og etik, afsnit 15).