

Navn:	Tilhørighet / institusjon:	Innspill på vegne av	INNSPILL:
Kristin Solum Steinsbekk	ISM - DMF- NTNU	Privatperson	<p>Tema: Terminologi – Kreft: Terminologi på side 15 og 16 er uklar. Begrunnelse: På side 15 snakkes det i hovedsak om utredning av disposisjon for kreft (arvelig kreftdisposisjon), slik det står i første kolonne, og IKKE om utviklet kreftsykdom. Teksten går deretter over i å snakke om VUS og så litt om terapeutiske implikasjoner og så til økt behov for genetisk veiledning for prediktiv gentesting av individer i rammede familier. Derfor mener vi at det bør stå «UTREDNING AV ARVELIG KREFT» eller «ARVELIG KREFTDISPOSISJON» som overskrift for denne delen av teksten. Dette for å være klarer og i tillegg ikke å stå i noe motsetningsforhold til terminologi benyttet på side 16. På side 16 benyttet «Somatiske kreftsykdommer» både i uthevet innledning og som overskrift. Dette mener vi blir feil. Da kan det se ut som det finnes noen andre kreftsykdommer, som ikke er somatiske... all kreft er somatisk være seg om det er det som klassifiseres som arvelig eller sporadisk. Slik det ser ut som nå kan det tolkes om «ARVELIGE KREFTSYKDOMMER» og «SOMATISKE KREFTSYKDOMMER» står i opposisjon til hverandre. Det er viktig å tydeliggjøre at det som står på side 16 gjelder både ved arvelig og sporadisk kreft. Vi foreslår derfor at «somatiske» fjernes helt. I første setning hvor det benyttes på side 16 så kuttes det bare ut og setningen starter med "KREFTSYKDOMMER", "NÅR KREFTSYKDOM HAR OPPSTÅTT" eller lignende. I overskrift med «GENOMUNDERSØKELSER FOR SOMATISKE KREFTSYKDOMMER» foreslår vi følgende muligheter: «GENOMUNDERSØKELSER VED UTVIKLET KREFT» eller «GENOMUNDERSØKELSER VED KREFTSYKDOM» eller «GENOMUNDERSØKELSER VED ERVERVET KREFTSYKDOM».</p>

Tor J. Eide

Avdelingsleder/Pato Institusjon
logi/KDI/OUS

Høringssvar på rapporten "Persontilpasset medisin i helsetjenesten" fra Avdeling for patologi, Klinikk for diagnostikk og intervensjon, Oslo universitetssykehus. Generelt Rapporten er bygget opp rundt arbeidet til de seks arbeidsgruppene og starter med en oppsummering av anbefalinger både på norsk og engelsk. Den er oversiktlig og godt redigert med egnede illustrasjoner. Avdeling for patologi vil likevel påpeke at beskrivelsen av dagens situasjon ikke fullt ut dekker omfanget av persontilpasset medisin innen kreftdiagnostikk slik den fortøner seg i vår daglige virksomhet. Både organisering og videre implementering av den nye sekvenseringsteknologien bør integrere denne allerede etablerte virksomheten tydeligere enn hva rapporten så langt legger opp til. De anbefalinger som gis hva gjelder framtidig utdanning innen molekylærpatologi bør i så måte være en logisk følge av rollen patologer har innen kreftdiagnostikk. I mandatet ble man bedt om å gi en "analyse av status og utvikling av persontilpasset medisin internasjonalt og nasjonalt". Dette dekkes hovedsakelig i rapportens seksjon "Persontilpasset medisin i helsetjenesten" (side 10-14) og til dels i seksjonen "Implementering i pasientbehandling" (side 15-24). I sistnevnte seksjon er drøftelsene inndelt i følgende områder: arvelige kreftsykdommer, somatiske/erhvervede kreftsykdommer, sjeldne sykdommer og syndromer og infeksjonssykdommer. Dette synes naturlig og speiler de primære utfordringene vi står overfor, men gitt den store plass framtidig dypsekvensering antas å få er det noe overraskende at man ikke omtaler særlig den molekylærgenetiske kreftdiagnostikken noe mer. Molekylærpatologi er ikke nevnt i disse to seksjonene tross at det allerede i dag utføres et betydelig antall molekylærgenetiske undersøkelser som ledd i kreftdiagnostikk. Ved vår avdeling ble i 2013 utført i underkant av 11000 slike undersøkelser fordelt på PCR-baserte undersøkelser, in situ hybridisering og sekvensering. Både ved vår avdeling og ved andre avdelinger testes nå også ut massiv parallell sekvensering for etablerte genpaneler fordi denne teknologi gir driftsøkonomiske besparelser i forhold til den metodikk som brukes idag. Sekvenseringsmaskiner egnet for dette er allerede FDA godkjent i USA.

Ingunn H. Westgård og Jan P. Akselsen
Statens legemiddelverk

Institusjon

Som nasjonalt forvaltningsorgan for legemidler, finner Legemiddelverket utredningen høyst aktuell og rapporten spennende og godt skrevet. Rapporten tegner opp det brede tverrfaglige perspektivet på området persontilpasset medisin på en god og strukturert måte. Ikke minst er det prisverdig og verdifullt at utvalget har lagt inn klare anbefalinger om strategier og handlinger i forhold til de problemstillingene som er identifisert og diskutert. Legemiddelverket støtter anbefalingene som er anført når det gjelder aktuelle terapiområder, kreftsykdommer, sjeldne arvelige tilstander og infeksjonssykdommer, for prioritert tidlig og strukturert implementering av genomundersøkelser for persontilpasset medisin. I løpet av de siste årene er det særlig for pasienter med kreft og sjeldne arvelige tilstander det er blitt tilgjengelig nye legemidler som blokkerer defekter eller retter opp feil og mangler på molekylært nivå. I 2013 ble det godkjent 16 nye legemidler til behandling av kreft, flertallet av disse er såkalte målrettede terapier. Dette er en trend som vil fortsette. Legemiddelverket støtter anbefalingene utvalget gir mht. «implementering i helsetjenestene». Det er viktig med en helhetlig nasjonal strategi for implementering av persontilpasset medisin, for å sikre at alle pasienter får tilgang til effektive og sikre legemidler. **Det virker riktig og rasjonelt at de nasjonale faggruppene knyttet til de ulike kreftområdene foreslås som premissleverandør for dette arbeidet.** Innenfor kreftområdet er det en trend at produsentene av nye legemidler som retter seg mot en bestemt genetisk markør også produserer «kit» for diagnostikk av aktuelle pasienter. Det virker mer hensiktsmessig, som utvalget foreslår, at man på nasjonal basis utvikler strategier for diagnostikk innenfor hvert kreftområde basert på standardiserte sekvenseringsstrategier anbefalt fra de nasjonale faggruppene knyttet til de ulike kreftområdene. Legemiddelverket støtter generelt det nasjonale perspektivet som rapporten anbefaler. Selvfølgelig må diagnose og pasientbehandling ha en regional basis, men det må sikres at det ikke utvikles forskjellig strategi, praksis, kompetanse og teknologi i regionene. Legemiddelverket støtter anbefalingene under avsnittet om «organisering, plattformer og teknologi». Det virker hensiktsmessig at diagnostiske data genereres regionalt, forutsatt en nasjonal standardisering av de analytiske prosessene. Legemiddelutvikling er internasjonal virksomhet. Legemidler som kan tas i bruk i Norge må ha en felleseuropeisk godkjenning. Persontilpasset medisin vil innebære nye utfordringer for legemiddelmyndighetene. Det vil bli utfordringer knyttet til å samle nok pasienter til å sikre godt nok dokumentasjon for godkjenning. Det er viktig at en norsk strategi for forskning bidrar til et samlet kunnskapsgrunnlag. Sett fra Legemiddelverkets ståsted kunne rapporten uttrykt klarere hvordan en norsk strategi kan utføres i samarbeid med andre land, f.eks. i Skandinavia. IHW/JPA

Inga Bjørnevoll St. Olavs Hospital Privatperson

Førsteintrykket av rapporten er at den har mye viktig informasjon, men det er en del som ikke er utredet godt nok. Dette gjelder hvilke ulike teknologier som finnes på markedet og vi finner at helsevesenets behov og relevans, ikke er bredt nok utredet. Vi ønsker også å peke på at behovet for sentralisert diagnostikk og økonomiske kostnadsoverslag er mangelfullt utredet. Denne arbeidsgruppen har ikke vært enstemmig og de innspill som er kommet fra de som ikke var enig er ikke tatt med i rapporten. I Kapittelet om Juridiske og etiske aspekter, savner vi pasient- og diagnostikk/behandlingsperspektivet. Det synes som at epidemiologisk forskning og de lovendringer som kreves for å legge til rette for dette, er vektlagt. I kapittelet om Utdanning, kommunikasjon og kompetanseutvikling diskuteres behovet for autorisasjon av genetiske veiledere av hensynet til for-svarlighet, sikkerhet og kvalitetssikring av pasientbehandlingen. En autorisasjon med klare kvalifikasjonskrav og med en egen utdanning på master-gradsnivå vil være et meget viktig virkemiddel som ledd i kvalitetssikring av arbeidet som ytes overfor pasientene. Dette er viktig å ta tak i det Helsedirektoratet i brev av 03.07.14, har avslått søknaden om autorisasjon fra norske genetiske veiledere: «Helse – og sosialdepartementet finner ikke grunn til å autorisere genetiske veiledere i henhold til helsepersonelloven». Det eksisterer allerede på Europeisk nivå en sertifisering for genetiske veiledere. (<https://www.eshg.org/471.0.html>). Undertegnede har vært med på å utarbeide disse standardene og satt opp sertifiseringssystemet. Flere norske genetiske veiledere er allerede sertifisert på dette nivået. Genetiske analyser krever god kunnskap om kliniske symptomer og aktuelle kandidatgener. Innenfor det medisinske genetiske fagmiljøet har man hatt et ønske om en funksjonsfordeling mellom avdelingene i de forskjellige helseregionene for å sikre optimal bruk av ressursene, dette hindres av regionstakstene. Takstene for genetisk veiledning er ikke selvberende med den finansieringen vi har i dag. I motsetning til genetiske laboratorieundersøkelser som har gode takster. Polikliniske pasienter utløser DRG poeng etter ICD-10 og den "betales" ut fra legens møte med pasienten. Det betyr at genetiske veiledere ikke utløser takst. Denne utredningen av hvordan persontilpasset medisin skal få en plass i helsetjenesten de neste fem årene, er en så viktig sak blant annet fordi det vil ha betydelige konsekvenser for ressursbruk. Vi tror heller ikke at denne innspillsrunden har nådd våre medlemmer da den har vært kort og det har vært sommerferie. Undertegnede som leder for NSHG (Norsk forening for humangenetik) og Torunn Fiskerstrand, leder for NFMG (Norsk forening for medisinske genetikk), har derfor kommet fram til at en revidert rapport bør sendes ut på en bred høring.

Eivind Hovig

Oslo
Universitetssykehus

Privatperson

Undertegnede var med i arbeidsgruppe 5, der fem mer erfarne medlemmer innenfor genomikk skrev en bekymringsmelding til styringsgruppen fordi mange viktige synspunkter ikke var formidlet. Jeg mener i tillegg at en bred forskningssatsning med sekvensering i tråd med elementer av rapportens anbefalinger absolutt bør gjennomføres. Nedenstående er også levert av andre i arbeidsgruppe 5, og dette sendes inn her for å markere tilslutning til punktene nedenfor.

- Rapporten inneholder mye viktig informasjon, men danner et dårlig beslutningsgrunnlag for om, og på hvilken måte, genombasert medisin bør innføres i helsevesenet.
- Gode argumenter for forskning på feltet blandes sammen med svært optimistiske vurderinger av positive helseeffekter, og det skilles ikke klart mellom forskning for å skape den kunnskap som er nødvendig først, og helsetjenester som kan utnytte eksisterende kunnskap.
- Ulike teknologier, som er både rimeligere og mer relevante for helsetjenestene er ikke utredet.
- Kostnadssiden er ikke realistisk, fordi kun rene sekvenseringskostnader er tatt med.
- De betydelige feilkildene ved fullgenomanalyse, som i klinisk utredning vil medføre falske positive og negative svar, og dermed feildiagnostikk, er ikke utredet. Gruppen vår anbefalte ikke brede genomundersøkelser for kreft. Det er få gener som kan benyttes diagnostisk. Vi mener målrettede analyser med genpaneler lenge vil være bedre egnet. Man bør begynne med genpaneler, som vil være et kvantesprang i diagnostikken, særlig for kreft. Etter 2-3 år kan man vurdere en utvidelse i lys av det konkrete teknologibildet og den erfarte kliniske verdi. Det er et nasjonalt fagråd som bør ta regi (kreftsatsing.no). Også for arvelig kreft er det få gener og få mutasjoner der man kan vurdere betydningen med en slik presisjon at det kan være nyttig for helsetjenestene. Det er ikke redegjort for behovet for sentralisert tungregning i diagnostikk når kun et lite antall gener er aktuelle. Økonomien er mangelfullt utredet. Våre innspill om teknologivalg og kostnadene ved disse er ikke tatt med, og beregningsgrunnlaget inneholder en rekke feil, slik at kostnadsbildet i beste fall blir ufullstendig. Kreft krever omfattende sekvensering, noe som vil øke kostnaden ved forslagene betydelig. Pga den raske teknologiutviklingen er neppe avskrivning på mer enn 3 år realistisk. Kostnadene er beregnet ut fra full utnyttelse av maskinene, dvs 18 500 prøver per år, som det neppe er diagnostisk indikasjon for, og en utilstrekkelig dekningsgrad på 30x. Som vi påpekte betyr det ca 500 Mkr på de 3 årene, kun til sekvensering. Det er ikke gjort sammenligning med "målrettede genpaneler", som var det vi anbefalte. Konsekvensen av at våre faglige synspunkter i så liten grad er tatt hensyn til, til tross for at de etter vårt syn er helt sentrale i utredningen, kan jeg, i tråd med vårt brev til Styringsgruppen, ikke stille meg bak den i dens nåværende form.

Ying Chen

Den Norske
patologforening

Institusjon

Rapporten har lite omtale av patologifaget, som har en nøkkelrolle innen persontilpasset medisin. Store patologiavdelinger har laboratorier og ansvar for molekylære analyser, særlig innen kreft, med vevsanalyser som har diagnostisk (klassifikasjon), prognostisk, og prediktiv verdi. I 2013 ble det utført 13.000 molekylære analyser ved norske patologilaboratorier (samt 15.000 HPV-analyser). I tillegg utføres et betydelig høyere antall proteinanalyser (69.444). Rapporten fokuserer ensidig på genom-analyser. Selv om DNA-sekvensering er en viktig del av molekylærpatologisk diagnostikk, vil vi påpeke at proteinmarkører på vev og celler ved mange kreftsykdommer har en mer avgjørende rolle for valg av behandling, for eksempel ved brystkreft. Det er ikke slik at gensekvensering kan overta dette. Noen påstander i rapporten er misvisende, for eksempel: 1: Side 10: "Tradisjonell diagnostikk gir oss ikke det informasjonsgrunnlaget som lar oss gjøre dette". I relasjon til patologifaget, og særlig innen kreftfeltet, er denne påstanden delvis feil. Diagnoser stilles i dag ved patologidiagnostikk inkludert tilleggsmarkører. Et av kjerneområdene i patologi er kreftdiagnostikk med subklassifisering av svulsttyper, nettopp for å gi mer presis behandling av den enkelte pasient. Morfologisk vurdering er en helt vesentlig del av "tradisjonell diagnostikk" som er retningsgivende for behandling. I tillegg er dagens patologi-vurdering av en vevs- eller celleprøve mye mer kompleks enn for få år siden; for mange tumorformer er molekylære vevsanalyser en selvfølge og svar fra slike integreres med histopatologisk besvarelse. Nye biomarkører (proteinmarkører, genmarkører) vil supplere patologidiagnostikken og må også utføres av patologer, men kan ikke erstatte mikroskopisk analyse. 2: Side 10: "Dagens diagnostikk er [...], biokjemiske analyser av blod- og vevsprøver og ulike bildeundersøkelser". Også her er det påfallende at patologi er utelatt. Vi vil spesielt påpeke at eksemplene som brukes; Glivec og Herceptin: testene utføres av patologi-laboratorier og patologer. For eksempel er HER2 status noe en patolog bestemmer ved hjelp av mikroskopisk undersøkelse, før behandling. 3: Side 13: "...vil de tester og undersøkelser [...] må rekvireres av spesialister innen aktuelle fagområder, oftest i samråd med genetiker". Vi vil presisere at ved kreftdiagnostikk rekvireres molekylære analyser oftest i samråd med patolog eller direkte av patolog ved molekylærpatologisk laboratorium. Patologer har som oppgave å være oppdatert innen klassifisering av svulster og er ofte ansvarlig for utviklingen av denne; i økende grad inkluderer dette å vite hvilke molekylære endringer som har klinisk betydning for en gitt tumortype. Det å kunne selektere og tolke tester er allerede en del av patologifaget og vi som fagforening vil presisere at patologien er en fagdisiplin med et kompetanseområde som vil være helt sentralt når det gjelder økt implementering av molekylær kunnskap i pasientbehandling.

Tom Hemming Karlsen	OUS KKT	Privatperson	<p>Dokumentet er viktig, velformulert og reflekterer prosessen i arbeidsgruppen jeg tilhørte (Organisering, plattformer og teknologi) - med to mulige unntak som begrenser seg til genetisk analyse: a) Det bør fremgå tydeligere at EPJ må inneholde funksjonalitet for rekvirering av sekvenseringsanalyser og visning av mutasjonsprofiler og tilhørende vurdering/tekst. Dette inkluderer behov for gjennomgang av samarbeidsrutiner mellom medisinske genetikere og kliniske brukere. b) Det bør gjennomarbeides at utfordringer for diagnostikk og behandling støttet av genetisk analyse dekkes av betraktninger gitt ad "helgenomsekvensering". Mer begrensede/fokuserte genetiske analyser (enkeltgensekvensering, exon-sekvensering) vil dekkes av tilhørende vurderinger - uavhengig av hvilket tidsperspektiv man måtte se for seg for tekniske overgangsfaser. Et dokument som ikke tar solid høyde for utfordringer knyttet til håndtering av helgenom-data inn mot klinisk kontekst vil raskt risikere å bli obsølet.</p>
Ann Iren Kjønneøy	Norsk forening for cystisk fibrose	Institusjon	<p>Innspill fra Norsk forening for cystisk fibrose til Nasjonal Utredning «Personaltilpasset medisin i helsetjenesten»</p> <p>Persontilpasset medisin er en revolusjon i sykdomsbehandling – pasienten sikres målrettet behandling med færre bivirkninger. NCF ser positivt på at norske helsemyndigheter har iverksatt et bredt fundert arbeid for å se på hvilke utfordringer og muligheter persontilpasset medisin gir. Pasienter med sjeldne arvelige tilstander er en gruppe som i stor grad vil få bedre helse og livskvalitet med den nye behandlingen. NCF skulle ønske at brukere fra disse gruppene var representert i utredningen. Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon har et eget smågruppeforum som representerer svært mange av disse gruppene. Håper representasjon herfra kan vurderes i det videre arbeidet. Brukernes viktigste fokus er hvilken merverdi, både hva gjelder levealder og livskvalitet, de nye persontilpassede medisinene gir den enkelte pasient. Implementering Det må være så kort vei som mulig mellom nyutviklede medikamenter og pasienter som kan ha effekt av disse. For enkelte grupper som cystisk fibrose, CF, finnes allerede nasjonale system for diagnostikk, behandling og oppfølging. CF er en del av nyfødtscreeningsprogrammet, de fleste med sykdommen har kjent mutasjon, det finnes et nasjonalt kompetansesenter og et CF-register er i pilot. Dermed kan en slik avgrenset pasientgruppe brukes til å bygge kompetanse og systemkunnskap parallelt med at ny behandling tas i bruk. Organisering, plattformer og teknologi</p> <p>Nasjonale databaser og effektive kommunikasjonssystem er en forutsetning for lik tilgang til de nye behandlingsmetodene for pasienter i hele landet. Teknologien må utvikles parallelt med at behandlingen tas i bruk. Kan ikke vente til alt det organisatoriske er på plass. Økonomisk aspekt Det må sikres at metodevurdering involverer kompetanse på sjeldne arvelige sykdommer. Rutiner for finansiering må ikke føre til fordyrende ledd mellom ulike nivå/regioner. Likt tilbud i hele landet må sikres. Utdanning, kompetanseutvikling og kommunikasjon</p> <p>Nasjonale kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser må involveres i dette arbeidet. Hensynet til sjeldne arvelige sykdommer vil i liten grad bli ivare tatt via regionale kompetansesentre. Juridiske og etiske aspekter NCF støtter de tiltak som skisseres.</p>

Hildegunn
Høberg Vetti

Haukeland
universitetssjukehus

Privatperson

Noen få kommentarer til rapportutkastet: Sammensetning av arbeidsgruppene Rapporten er relativt omfattende, og vitner om at det ligger et grundig stykke arbeid bak. Jeg savner imidlertid et forord som gjør rede for hvordan dette arbeidet har vært organisert. Som et minimum bør det opplyses om hvilke personer som har utarbeidet de forskjellige kapitlene i rapporten. Diagnostikk eller forskning? Rapportens tittel er «persontilpasset medisin i helsetjenesten». Det kan gi inntrykk av at den handler primært om diagnostikk, mens innholdet har minst like mye fokus på forskning. En tydeligere grenseoppgang mellom hva som er diagnostikk og hva som er forskning vil gjøre det lettere for politikere som skal motta rapporten å forstå hva de evt. bevilger penger til, selv om begge deler foregår i, eller i nær tilknytning til, helsetjenesten. Utdanning, kompetanseutvikling og kommunikasjon I kapitlet om kompetanseutvikling konkluderes det med at utdanningskapasiteten for nøkkelpersonell må økes umiddelbart. Bra! Men i det norske sammendraget bør det også presiseres hvilken spesialkompetanse dette gjelder (genetisk veiledning, medisinsk genetikk, bioinformatikk, biostatistikk), slik det er gjort i den engelske oversettelsen av sammendraget. I sammendraget nevnes videre at det bør etableres et nasjonalt nettverk av regionale kompetansesentre for persontilpasset medisin, mens det i selve kapitlet står anbefaling om å etablere et kompetansesenter. Dermed er det litt uklart hva som egentlig menes.

Sigbjørn Smeland Oslo

og Gunnar Sæter universitetssykehus

Institusjon

Undertegnede er ledere av hhv Kreft-, kirurgi- og transplantasjonsklinikken og Institutt for kreftforskning i OUS. Rapporten har i stor grad begrenset persontilpasset medisin til genomikk. Dette støtter vi og genomikken har allerede fått en stor betydning for kreftområdet som er ett av tre hovedområder omtalt i rapporten. Genetiske analyser er etablerte i klassifikasjon, diagnostikk og prediktiv informasjon ved kreft. Genomikken har medført vesentlig større muligheter for differensiert diagnostikk og spesielt prediktiv informasjon (styrende for behandlingsvalg), men vil alltid være kun en del av et samlet diagnostisk bilde. Det etableres i dag kliniske programmer basert på standardiserte analyser knyttet opp til såkalte actionable genes ved flere sentra rundt i verden. OUS er del av et internasjonalt nettverk (Global Academic Program) av ledende kreftinstitusjoner i verden, og vi har personlig fått innblikk i hvordan dette er organisert ved sentra i USA og Europa. De ledende institusjonene har noen års erfaring og bruker standard genpaneler for å analysere fra i startfasen ca 50 til nå 250 gener. Gjennomgående identifiseres hos ca 30 % av pasientene spesifikke genetiske forandringer som tilsier mulig oppstart av behandling. Resultatene til nå viser at kliniske responser er vanligere ved såkalt matched therapy og for noen pasienter (2-3 %) ser en komplette kliniske responser (unusual responders). Det er svært viktig at et slikt program etableres i Norge. I Danmark er dette sentralisert til utprøvningsenheten ved Rigshospitalet, der svulstens individuelle profil (inkludert genomikk) kan gi grunnlag for innlemmelse i en spesifikk tidlig klinisk studie, eller gi mulighet for et kontrollert persontilpasset behandlingsforsøk av utprøvende karakter. I et slikt program er det viktig strukturere som må på plass. Standardiserte genom analyser i forhold til actionable genes Tilbud til alle pasienter som er i en Fase 1 situasjon Felles databaser for klinisk forløp, diagnostikk, genomikk og behandling. Forankring i nasjonale faggrupper og utvikling av spesifikke protokoller (her har vi et nasjonalt fortrinn som bør utnyttes) Nasjonalt fagråd av eksperter som er rådgivende ovenfor kliniker i forhold til oppstart av spesifikk behandling. Det er avgjørende at genomikken organiseres som en del av den integrerte tumordiagnostikken ved at ett samlet svar overleveres til kliniker fra én ansvarlig diagnostiker (patolog). Tilhørigheten til patologi er også viktig for hensynet til korte svartider og utfordringene med betydelig heterogenitet i prøvematerialet. I forhold til valg av plattform er vår oppfatning det mest sentrale nå er standardiserte analyser av actionable genes som kan ha konsekvens for behandling og innlemmelse i kliniske studier. I tillegg bør exom analyser være tilgjengelige for å erverve kunnskap om hvilke mutasjoner/kombinasjoner av mutasjoner som er bestemmende for kliniske responser. Dette gir også mulighet for innsikt i mer basale mekanismer.

Jens Petter Berg

Klinikk for
diagnostikk og
intervensjon, Oslo
universitetssykehus
og Institutt for
klinisk medisin, UiO

Privatperson

Utviklingen av ny teknologi, spesielt innenfor DNA-sekvensering, vil revolusjonere våre muligheter til å tilby en mest mulig persontilpasset medisin. Denne utredningen gir mange gode anbefalinger for hvordan dette kan håndteres i Norge. Som første punkt i Implementering i helsetjesten s. 5 står det: «Det bør legges en tydelig nasjonal strategi for implementering av persontilpasset medisin for så vel diagnostikk som behandling.» Denne tydeligheten blir dessverre borte når man sammenligner anbefalingen i det påfølgende punkt 2 «Det diagnostiske tilbudet for pasienter med sjeldne arvelige enkeltgesykdommer bør utvides med brede genomiske undersøkelser basert på eksom- og helgenomsekvensering.» med anbefalingen i punkt 3 under Organisering, plattformer og teknologi (s. 5): «Dersom helgenomstudier blir etablert i noe omfang, bør en nasjonal oppgavefordeling vurderes. For tilbud av sekvenseringskapasitet og avansert genomanalyse for forskning og videreutvikling av diagnostiske tilbud bør det bygges en nasjonal kompetanse for å unngå at viktige materialer sendes ut av landet og for å styrke nasjonal kunnskap på feltet.» Nye publikasjoner viser at helgenomstudier vil etableres i stort omfang i første rekke ved diagnostikk av sjeldne sykdommer, men har også potensial til å kunne brukes som screening for kreftsykdommer. DNA fra kreftsvulster lekker over i blodet og har særegenheter (mutasjoner, kopitallsvariasjoner og translokasjoner) som skiller det fra ens normale DNA. Helgenomsekvensering av DNA i serum eller plasma kan overta for de tradisjonelle kreftmarkørene i blod ikke bare ved oppfølging av pasienter som behandles for kreft, men også ved diagnostikk siden det har en svært høy spesifisitet. Denne utviklingen er i stor grad av pris per analyse, og utredningen anfører på s 25: «Samtidig synker kostnadene knyttet til helgenomsekvensering slik at det etter hvert kan bli rimeligere å sekvensere alt arvematerialet framfor å bruke laboratorieressurser på å hente ut enkelte deler. Man kan da utføre "mållrettingen" ved analyse bare på utvalgte gener etter utført helgenomsekvensering.» Bioinformatisk er helgenomsekvensering en langt større utfordring enn for eksempel eksomsekvensering. En tydelig nasjonal satsning på helgenomsekvensering er nødvendig for at vi skal kunne etablere en nasjonal kompetanse for å unngå at viktige materialer sendes ut av landet. Mitt innspill og forslag er at den første setningen Organisering, plattformer og teknologi pkt 5 strykes slik at den endres til «For tilbud av sekvenseringskapasitet og avansert genomanalyse for forskning og videreutvikling av diagnostiske tilbud bør det bygges en nasjonal kompetanse for å unngå at viktige materialer sendes ut av landet og for å styrke nasjonal kunnskap på feltet.»

Hanne Eeg-
Henriksen og
Hilde Jordal

Privatperson

Skillet mellom helsehjelp og forskning – pasient eller forskningsobjekt Medlemmene i arbeidsgruppen for juridiske og etiske vurderinger, persontilpasset medisin, er invitert til å bidra i denne høringsrunden. Undertegnede er medlemmer av denne arbeidsgruppen. Rapportutkastet i den form den nå har, belyser ikke pasientperspektivet i tilstrekkelig grad. Konkret savnes bredere omtale av skillet mellom helsehjelp og forskning, samt de implikasjoner et utydelig skille har for pasienten. Dette er tatt opp i vår arbeidsgruppe og med styringsgruppen. Oppdragsgiver har bedt om tydelighet i forhold til pasientperspektivet, og styringsgruppen har forfektet at ulike synspunkter og forskjeller i faglig ståsted med fordel kan tydeliggjøres. I vår gruppe har det vært faglige motsetninger som ikke er representert eller gjengitt i utkastet. Vi mener at pasientperspektivet bør tydeliggjøres i sterkere grad, primært innenfor arbeidsgruppen, eventuelt ved dissens eller på annen måte. Dette har verken vår arbeidsgruppe eller styringsgruppen foreløpig åpnet for. Vårt anliggende er at arbeidsgruppens ulike syn bør framkomme. Det vil si at både pasientperspektivet og forskerperspektivet tydeliggjøres. Pasienter skal ha trygghet for at helsehjelp gis innenfor forsvarlige rammer og at rettigheter blir ivaretatt. Pasienten gir ofte fra seg følsomme opplysninger for å forklare hvordan et helseproblem arter seg. Det gjør pasienten i tillit til at helsepersonell ivaretar taushetsplikten og at opplysningene oppbevares på sikker måte. Samtidig er det behov for forskning som kan bidra til at pasienter kan få et bedre behandlingstilbud. Persontilpasset medisin utfordrer grensen mellom helsehjelp og forskning. Genomsekvensering eller andre typer genomundersøkelser brukt i diagnostikk, generer "overskuddsinformasjon" som kan anvendes til forskning. "Overskuddsinformasjonen" kan være uløselig knyttet til den personen det kommer fra i form av et genetisk fingeravtrykk, slik at individet vil være gjenkjennbart ved forskning, jf Henrietta Lack saken. Pasienten bør få vite om det blir forsket på hans eller hennes genetiske fingeravtrykk eller biologisk materiale innsamlet i forbindelse med helsehjelp, og dette bør reguleres i lov. Forskning kan i dag både skje innenfor rammen av samtykke og ved bruk av lovregler som tillater at det forskes uten samtykke. Ved samtykkebasert forskning kan det med disse lovreglene forskes i større utstrekning enn det opprinnelige samtykket tillater. Konsekvensene av at skillet mellom helsehjelp og forskning kan bli visket ut innenfor persontilpasset medisin bør utredes, med de rettslige og etiske implikasjoner dette vil ha for pasientene. Vi anbefaler at arbeidsgruppens ulike syn i større grad kan komme til uttrykk i rapporten. Hanne Eeg-Henriksen Hilde Jordal

Terje Rootwelt

Kvinne- og
barneklirikken, Oslo
universitetssykehus

Institusjon

Utkastet til rapport er godt. Det beskriver en nødvendig, betydelig norsk satsning, og vi støtter alle hovedkonklusjonene i rapporten inkl. de tre prioriterte områdene og den tydelige satsningen på forskning. For barnemedisinsk virksomhet er forbedret diagnostikk av sjeldne, antatt arvelige sykdommer og forsinket utvikling spesielt viktig. Det er viktig at det kommer tydelig frem at brede genomanalyser er en forutsetning for i det hele tatt å stille en riktig diagnose hos mange av disse pasientene. Antallet ulike arvelige sykdommer er nå så stort at det er umulig å tenke på alle/teste spesifikt for alle gjennom vanlig utredning. En serie med publikasjoner de siste par årene viser at man med eksomsekvensering finner diagnosen hos (minst) en tredjedel av pasientene hvor man tidligere ikke hadde funnet diagnosen med bred vanlig utredning selv "hos de beste". Stadig nye diagnoser tilkommer, og ved å bruke databaser kan da "gamle" udiagnostiserte pasienter få en diagnose. Det er viktig for foreldrene å vite hva barnets sykdom er uten unødvendige og kostbare undersøkelser og lang utredning ("den diagnostiske odysse"), redusere usikkerhet, få kontakt med andre med samme sykdom, få mer informasjon om forventet utvikling og gjentakelsesrisiko, få en mer tilpasset oppfølging og generell behandling og ikke minst i økende (men fortsatt begrenset) grad kunne få årsaksrettet behandling. Ved helgenomundersøkelser har suksessraten vært enda høyere. Vi oppfatter at dagens kunnskapsnivå tilsier at eksomsekvensering av utvalgte pasienter i denne pasientgruppen ikke lenger er utprøvede behandling, men at dette må implementeres i norsk klinisk praksis. Dessuten bør Norge være med i videre utvikling av helgenomsekvensering som trolig vil bli spesielt viktig for denne pasientgruppen. Vi bør ikke vente med å etablere denne teknologien i Norge. I en periode med innføring av nye metoder hvor resultatene kan ha mange implikasjoner og med begrenset analysekapasitet er det viktig at rekvirering av slike undersøkelser i regi av helsetjenesten er tilstrekkelig styrt, gjerne gjennom tydelige føringer fra nasjonale grupper/regionale fagmiljøer. Både for at disse nye metodene skal implementeres på en måte som er i pasientenes beste interesse og for å få tilstrekkelig bred støtte til prioritering av de nødvendige satsningene, er større brukermedvirkning /involvering av pasientorganisasjonene viktig. Store deler av helsetjenesten har et betydelig behov for styrket kompetanse. Flere land har kommet lengre enn Norge, og utvidet utveksling av kjernepersonell bør brukes aktivt. Dette omfatter ikke bare USA, men også bl.a. England som har en aktiv tilnærming til dette som Norge bør lære mye av. Mulighetene for forskningsdrevet innovasjon som viktig ledd i en slik satsning bør komme tydeligere frem (kfr Englands strategi). Side 12. Kalydeco gis i dag til 9 pasienter i Norge. Side 14, nederst omtales Føllings sykdom. Dette heter i dag PKU (phenylketonuri), evt angi Følling i parentes.

Nils Chr. Stenseth CEES/UiO og DNVA Institusjon

Høringsuttalelse til rapport om persontilpasset medisin Fra Nils Chr Stenseth, professor og leder Centre for Ecological and Evolutionary Synthesis (CEES); preses Det Norske Videnskaps-Akademi (DNVA) Vi mener dette er en svært viktig rapport. Man har i rapporten valgt å fokusere på det som er "klinikknært", dvs det som er sannsynlig i klinisk bruk innen 3-5 år. Om dette fører til at helgenomsekvensering etableres i helsevesenet, vil det ha betydning langt utenfor klinisk diagnostikk. Etter vår oppfatning tar imidlertid ikke rapporten i tilstrekkelig grad inn over seg sammenhengen mellom forskning og etablering av diagnostikk innen feltet høykapasitetssekvensering. Helgenomsekvensering i en klinisk sammenheng vil ha betydelige positive ringvirkninger for medisinsk (og annen biologisk forskning), og vil nødvendigvis måtte knyttes tett opp til den kompetanse og forskning som utføres ved våre beste fagmiljø i landet. Vi er helt på linje med anbefalingen i rapporten at det er helt essensielt at slik helgenomsekvensering foregår nasjonalt. Utviklingen innen feltet er ekstremt hurtig - noe som kan eksemplifiseres med at britene nylig har bevilget midler (og infrastruktur) til helgenomsekvensering av 100.000 genomer i helsevesenets regi (<http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/government-backs-massive-new-300m-gene-sequencing-project-9641083.html>). Dette viser til all tydelighet at helgenomsekvensering vil være klinisk relevant vesentlig raskere enn det legges til grunn i rapporten. Både fra et klinisk og et forskningsmessig perspektiv er det derfor nødvendig å komme i gang med human helgenomsekvensering umiddelbart. Venter man her i mange år, vil kompetanse og forskning flagges ut av landet, og etablering av helgenomsekvensering vil bli vanskeliggjort (og dyrere). Vår oppfatning er at en slik stor oppgave behøver sentralisering. Det er kun den nasjonale forskningsinfrastrukturen – Norwegian Sequencing Centre (NSC) – som har tilstrekkelig kompetanse, utbygget infrastruktur (inkludert bioinformatikk) som vil være i stand til å håndtere helgenomsekvensering effektivt. Vår anbefaling er derfor at det snarest etableres en infrastruktur i Oslo ved NSC for human helgenomsekvensering.

Kjetill S Jakobsen Norsk Institusjon
sekvenseringssenter
(NSC), UiO

Rapportens hovedfokus når det gjelder DNA sekvensering er på hva som vil bli klinisk nyttig i løpet av et 3-5 års perspektiv. Ved Norsk sekvenseringssenter – NSC – (www.sequencing.uio.no), den nasjonale forskningsinfrastrukturen for DNA sekvensering, har vi jobbet med teknologien i flere år og har sett hvor raskt utviklingen går. Jeg mener derfor at man er altfor pessimistisk når man presenterer usikkerheten knyttet til hvor raskt helgenomsekvensering vil bli tatt i bruk i klinikken. Det er flere grunner til at det er avgjørende å få etablert kapasitet og kompetanse til kostnadseffektiv human helgenomsekvensering i Norge. I tillegg til å være overbevist om at dette vil være aktuelt mye raskere enn rapporten gir inntrykk av, vil det være svært viktig med tanke på å sikre kompetanseoppbygging nasjonalt. Med state-of-the-art teknologi er i dag eksomsekvensering og helgenomsekvensering sammenlignbare hva gjelder pris. Helgenomsekvensering vil gi langt mer data og gi en mer representativ forståelse også av eksomet. Det kan ikke være tvil om at det store flertall av forskningsmiljøer vil velge helgenomsekvensering framfor eksomsekvensering i forskningsprosjekter så lenge prisen er tilnærmet lik. Så lenge Norge ikke har kostnadseffektiv teknologi til å gjøre human helgenomsekvensering, vil dette føre til at forskningsprosjekter går til utlandet for å få utført sekvensering. I verste fall vil dette kunne føre til utarming, ikke økning, av norsk humanmedisinsk genomkompetanse. Vi er enige med rapportens anbefaling om at det er viktig at dette foregår nasjonalt. For å sikre at Norge bygger kompetanse bør rapporten utvetydig anbefale at man straks går i gang med å bygge kapasitet og kompetanse til helgenomsekvensering. Et naturlig første skritt i så henseende vil være å investere i en Illumina Xten sekvensator til 80 millioner kroner, samt driftsmidler til å drifte en slik maskin. Hvis man kobler en slik investering med øremerket støtte til forskningsprosjekter som innebærer genomsekvensering, vil norsk kompetanse på området kunne få et sårt tiltrengt løft. Følger man ikke med i timen her, så vil forskningen på feltet flyttes til utlandet – og vi vil da heller ikke være i stand til framtidig å etablere helgenomsekvensering i Norge i en klinisk setting. Et naturlig sted å lokalisere en slik maskin vil være ved NSC hvor man allerede har bygget betydelig kompetanse, ikke minst innenfor den samme teknologi (Illumina) som Xten representerer. Og vi har betydelig kompetanse – og etablert infrastruktur for bioinformatikk. Ved blant annet å kunne vise ved at vi som de første i verden kartla genomet til torsk, og har vært sentrale i den nylige kartleggingen av genomene til laks og hvete -genomer som er vesentlig større og mer komplisert enn et humant genom – representerer vi en operativ infrastruktur som vil være i stand til å håndtere human helgenomsekvensering i stor-skala.

Stian Knappskog Universitetet i Privatperson
Bergen / Haukeland
Universitetssjukehu
s

Underteikna satt i arbeidsgruppe 5, men meiner at rapporten, ikkje dannar noko godt grunnlag for beslutningar rundt innføring av genombaserte analyser i helsevesenet. Saman med fire andre komitémedlemmar (alle med brei erfaring innafor DNA-baserte analyser i diagnostikk og forskning), har eg opplevd at sterke faglige argument frå vår side gjentatte gonger har blitt ignorert, og ikkje tatt med i utkastet til sluttrapport. Vi har tidligare sendt ei bekymringsmelding ang. dette til styringsgruppa. Rapportutkastet legg vekt på breie undersøkelser av genom og / eller exom, dette er ikkje i tråd med våre faglige anbefalingar. I nær framtid er langt meir aktuelt analysere begrensa «gen-pakkar». Særlig gjeld dette innafor kreftfeltet, der 1) nye sekvenseringsteknologiar tidlig vil bli implementert i diagnostikk (før fulle genomanalyser vert billige nok til storskala praktisk bruk), 2) intratumor heterogenitet gjer at sekvenseringsdybde («dekning») må være svært høg, noko som pr i dag er urealistisk ved exom / genom-analyser, og 3) det er pr. i dag eit begrensa utvalg gen som vert nytta til praktisk diagnostikk. Mtp. økonomi er det fleire sentrale punkt som er mangelfullt utreda. - Avskrivningstida som er satt (5 år) er for lang mhp den raske teknologiske utviklinga i feltet. - Rapportutkastet framstiller det som at kostnadsforskjellane mellom breie genom-analyser og meir begrensa «gen-pakkar» er liten. Dette stemmer ikkje; pr i dag er priforskjellane store, noko dei trulig òg vil være i dei nærmaste åra, før dei på sikt vil bli meir like. - Kostnadsberekningane for fulle genomanalyser er basert på maksimal utnyttelse av ein evt. instrumentpark. Dette er urealistisk. Den reelle kostnaden pr. fulle genomanalyse vil være langt større enn det som er estimert i rapportutkastet. - Kostnadsberekningane for fulle genomanalyser er basert på sekvenseringsdybde («dekning») på 30x pr base i genomet, noko som pr i dag er vanlig i forskning. For diagnostikk er dette for lavt. Særlig innafor kreft-analyser der ein må ta hensyn til intratumor-heterogenitet og innslag av normalvev i biopsiar, vil ein måtte sekvensere mykje djupare (>>100x). - Rapportutkastet inneheld ikkje kostandsevaluering av begrensa «gen-panel-analyser». Rapportutkastet frontar ei organisering med eit «mellomalternativ» der alle helseregionar har laboratorier som utfører små og mellomstore genomundersøkelser, medan ein nasjonal «hub» skal håndtere store prosjekt. Dette har ikkje vore diskutert under komitéarbeidet, og vert ikkje støtta frå mi side. Rapportutkastet framhever at eit «viktig argument» for ei slik løysing er at det vil få norske forskarar til å gjere sine prosjekt nasjonalt i staden for saman med utenlandske samarbeidspartnarar. Dette argumentet framstår som heilt urealistisk ettersom norske forskarar ganske sikkert vil forstsette å basere sine valg av analysefasilitetar på pris og datakvalitet, heller en geografi. Stian Knappskog

Henrik Høyvik Sykehuset Telemark Institusjon
HF, Medisinsk
serviceklinikk

Sykehuset Telemark støtter arbeidet som er gjort med nasjonal utredning for persontilpasset medisin i helsetjenesten – særlig med tanke på kvalitetssikring, metodefelleskap, databaser/lagring, takster og felles mål. Vi mener imidlertid at det må være rom for flere sekvenseringsentra i en region. Helsedirektoratet skrev i 2011 at den nye sekvenseringsteknologien er essensiell for alle medisinsk genetiske avdelinger siden den kommer til å erstatte de sekvenseringsmetodene som i dag er i bruk. Slik sett bør teknologien være tilgjengelig på flere steder. I Helse Sør-Øst er det allerede flere aktører som har etablert den nye sekvenseringsteknologien. Deriblant er Sykehuset Telemark hvor målrettet sekvensering av genpaneler og eksomsekvensering er akkrediterte analyser, som er i diagnostisk bruk. Eksisterende kompetanse og infrastruktur vil derfor gå tapt dersom man velger å sentralisere denne virksomheten. Mindre avdelinger kan raskere tilpasse virksomheten etter lokale behov, noe som vil sikre brukernærhet, lokalt eierskap og kompetanse, inkludert bestillerkompetanse. I rapporten skiller det lite mellom genom- og eksomsekvensering. Selv om mange av utfordringene og mulighetene med de to teknologiene er like, bør det fremheves at eksomsekvensering er en metode som allerede er, eller i nær fremtid vil bli, etablert flere steder i Norge. Kostnadsberegningene synes også å underestimere kostnadene for genomsekvensering: • Det er benyttet kun 30x dekning ved beregningene til tross for at det i rapporten står at "30x dekning ikke er presist nok og kan gi falske svar". • Ved sammenligning av genom mot eksom på én HiSeq, vil dekningen for eksom bli fem ganger høyere enn for genom (gitt sekvensering 3 Gb genom for 433 pasienter og 37 Mb eksom for 6500 pasienter). • Det er ikke satt av mer tid til tolkning av genom enn eksom. • Dessuten inkluderer beregningen lagring for kun ett år, og dersom ikke dataene blir slettet etter et år, vil dette bli en kumulativ kostnad. Videre brukes stordriftsfordeler flere ganger i rapporten som argument for sentralisering, men uten at det er beskrevet hvordan disse fordelene skal oppnås. I beregningsmodellen for testkostnader er kostnaden pr sekvensert genom faktisk lavere ved bruk av én HiSeq enn ved bruk 30 HiSeq. Dessuten vil stordriftsulempen som f. eks. vanskeligere kommunikasjon, dupliserte/overlappende arbeidsoppgaver og økt endringstregghet tale imot oppbygging av store enheter. Henrik Høyvik (Sign) Klinikkjef Medisinsk serviceklinikk Sykehuset Telemark HF

Kristin Cordt-
Hansen

Helsedirektoratet

Institusjon

Rapporten trekker fram behov for nøkkelpersonell med spesiell kompetanse om genetiske undersøkelser og genetikk generelt, spesielt behov for å utdanne flere genetiske veiledere. Det er bra. Men slik Helsedirektoratet ser det, er rapporten mangelfull på flere vesentlige punkter, og mangler et overordnet strategisk perspektiv. •Rapporten fokuserer på bruk av genomundersøkelser, spesielt innen forskning, og har et kortsiktig perspektiv. Vi stiller spørsmål ved valg av tilnærming, og vil påpeke at rapporten i begrenset grad svarer på mandatet for oppdraget. •Rapporten mangler en helhetlig tilnærming til pasienten og pasientperspektivet. PM kan ikke bygges på genetikk alene. Andre viktige faktorer ved utvikling av PM er i liten grad omtalt. •Rapporten bør si mer om hvordan kunnskapen fra genomanalyser kan anvendes i klinikken, og til utvikling av mer målrettet diagnostikk og behandling. •Internasjonal status innen PM bør gjennomgås grundigere. Vi mener det som foregår i EU (EUROBIOFORUM m.v), i Canada og flere andre sentrale land må omtales. Innen forskning er BBMRI-samarbeid og Biobank Norway sentralt. •Internasjonalt og ikke minst nordisk samarbeid er en forutsetning for utvikling av PM. Potensiale for og nødvendighet av internasjonalt samarbeid om PM må drøftes grundigere. •En helhetlig tenkning om PM må sees i sammenheng med andre store nasjonale og internasjonale satsninger. Vi etterlyser omtale av blant annet HelseOmsorg21 og Horizon2020 i rapporten. •Tiltakene som foreslås er ressurskrevende, samtidig som det kan være stor usikkerhet knyttet til det vitenskapelige grunnlaget. Evalueringsmekanismer er ikke beskrevet. •Nasjonalt system for innføring av nye metoder og HTA må få en grundigere omtale. EUs HTA strategi må omtales. •Det er usikkerhet om relevante forskningsdesign for PM. Dette gjennomgås ikke. Det må som et minimum diskuteres hvordan betydningen av genetiske tester for klinisk praksis skal verifiseres gjennom kliniske studier. •PM kan medføre skift i strategier for helsetjenestene, bl.a. ved at muligheter for forebygging og tidlig diagnostikk øker når pasienten karakteriseres bedre. Dette må drøftes. •Hva må til for at primærhelsetjenesten skal kunne dra nytte av ny kunnskap om sykdomsmekanismer, nye diagnostiske markører, store datasett om hver enkelt pasient? Dette perspektivet mangler. •Rapporten sier lite om utfordringer knyttet til at pasienter må forholde seg til økende mengder informasjon om egen helse, og utfordringer relatert til kommunikasjon og forståelse av risikoinformasjon. •Rapporten diskuterer ikke hvordan PM vil påvirke prioriteringer i helsetjenesten. •Kost-nytte må gis en bredere omtale. •Vi savner en bredere omtale av interessentene. Hva slags rolle spiller for eksempel aktører innen medisinsk industri og innovasjon? •Etiske og juridiske aspekter er mangelfullt beskrevet og utredet, og det er stort sett fokusert på problemstillinger relatert til forskning. Dette er uheldig.

Stein Are Aksnes Nasjonal Institusjon
kompetansetjeneste
for sjeldne
diagnoser (NKSD)

Sjeldne sykdommer og syndromer, særlig de som skyldes endringer i enkeltgener, har fått en naturlig og viktig plass i rapporten "Persontilpasset medisin i helsetjenesten". Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (NKSD) gir tilbud til flere hundre sjeldne og lite kjente diagnoser. Mange av disse er relevante i denne sammenheng. Vi opplever at rapporten presenterer de ulike aspektene helhetlig og tilstrekkelig nyansert. I kapittelet om Implementering i pasientbehandling på side 19 gis en presentasjon av sjeldenhet, blant annet hvor mange i befolkningen som er født med eller vil utvikle en sjelden sykdom. Det er ikke gitt noen definisjon av en "sjelden diagnose", og det oppgis ikke referanser. Vi gjør oppmerksom på at de tallene som presenteres er hentet fra utenlandske kilder, som altså bruker en annen definisjon på sjeldenhet enn de vi har i Norge. Teksten bør justeres til norske forhold og vår egen definisjon (1/ 10.000). Dette forringer ikke poenget at sjeldenhet samlet utgjør en betydelig gruppe, med diagnoser som den persontilpassede medisinen blir av særlig betydning for. Vi kan kontaktes for bidrag (se www.sjeldne-diagnoser.no for kontaktinformasjon). Vi ser at det i arbeidet til en viss grad har vært representasjon av brukere. Vi mener imidlertid at dette burde være ytterligere styrket, både i styringsgruppen og i arbeidsgruppene. Kun en av arbeidsgruppene har brukerrepresentasjon, noe som burde være sikret i alle grupper. Reell brukermedvirkning må sikres i alle videre prosesser. Vi håper brukerorganisasjoner gir egne innspill til prosjektledelsen.

Kreftforeningen takker for muligheten til å gi innspill til samlet utkast til rapport om persontilpasset medisin i helsetjenesten. Utredningen danner et faglig grunnlag for fremtidig politikktutforming på feltet og angir behov for videre utredning. Vi er positiv til en utvikling som går i retning av mer persontilpasset medisin, for å optimalisere behandlingseffekt og redusere uønskede bivirkninger. Økt presisjon i diagnostikk er en forutsetning for mer målrettet og persontilpasset behandling. Vi mener innsatsen innen kreft først og fremst bør rettes innen molekylær diagnostikk av somatiske mutasjoner da dette antas å være det området der pasientgevinsten er størst. Storskalateknologier som raskt og effektivt kan karakterisere individets molekylære profil og somatiske sykdomsrelevante mutasjoner representerer et viktig fremskritt. Vi vurderer at persontilpasset diagnostikk og behandling representerer morgendagens og fremtidens medisin med stort potensial for økt effekt og kvalitet på helsetilbudet. Vi mener at gevinsten knyttet til økt nytte for pasienten bør veie tyngre enn evt. økte kostnader når beslutninger om implementering skal tas. Vi anbefaler samtidig at den teknologiske tilnærming i helsetjenesten gir størst mulig pasientnytte for de investerte midler, slik at tjenesten raskest mulig kan tilbys alle pasienter som vil ha nytte av molekylær diagnostikk og påfølgende behandling. Persontilpasset medisin er et fagfelt som i stor grad befinner seg i grenseland mellom klinisk behandling og forskning. Implementering innebærer å ta i bruk tiltak uten godt dokumentert nytteverdi. En nasjonal strategi vil være et sentralt redskap for en strukturert implementering og sikre pasienter likeverdig tilgang til persontilpasset diagnostikk og behandling. Strategien må være tydelig på at «utprøvende» diagnostikk og behandling skal implementeres på en måte som bidrar til kunnskapsutvikling og dokumentasjon av effekt/nytte (evalueringsstudier og variant-/referansedatabaser som viktige virkemidler), og at endelig beslutning om anvendelse i klinikken skal baseres på evaluering av oppnådde resultater. Tiltak som implementeres på en «midlertidig» basis må sikres en stabil og forutsigbar finansiering, fortrinnsvis som helsehjelp. En nasjonal satsing bør også inkludere øremerkede midler til forskning for å sikre kunnskapsutvikling på de områder som ikke er modne for implementering. Personlig tilpasset kreftbehandling har vært tema for Kreftforeningens årlige strategiske forskningssatsing i 2013 og 2014, og vil også være tema i 2015 (57,4 mill. kr. bevilget så langt). Vi anbefaler at det i det videre arbeidet tydeliggjøres forskjellen på helsetjeneste og forskning, slik at grunnlaget for beslutninger på de respektive områder anfører de mest relevante argumenter. Vår grunnholdning er at de etiske utfordringene langt på vei lar seg løse gjennom regelverk/retningslinjer og teknologiske løsninger som balanserer hensynet mellom personvern og samfunnets interesser.

Björn Gustafsson NTNU

Institusjon

Innspill til nasjonal utredning av persontilpasset medisin Vi takker for muligheten til å gi innspill til den nasjonale utredningen av persontilpasset medisin. Utredningen er grundig og vi er enig i hovedtrekkene som presenteres. Etske aspekter og betydningen av et lovverk som ivaretar pasientintegritet og samtidig gir rom for forskning på medisinske data er godt fremstilt. Videre ser vi at behovet for kompetanse på bioinformatikk er godt dokumentert. Viktigheten av helseregistre kommer klart fram i utredningen. NTNU mener at gode helseundersøkelser som Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT) og Tromsø-undersøkelsen er viktig infrastruktur som også bør løftes frem i utredningen. NTNU ønsker å bemerke at utdannings- og forskningsinstitusjonene i liten grad er omtalt i utredningen. Det er viktig for forsknings- og utdanningsarbeidet som omtales, at det er basert på et godt samarbeid mellom sentrale aktører på området. Her mener vi universitet og høyskoler må gis et tydelig ansvar og inkluderes i arbeidet. Et godt samarbeid mellom helseforetakene og UH sektoren er nødvendig for videre utvikling og forskning på persontilpasset medisin. Universitet og høyskoler må ta sin del av ansvaret og bidra til på sikre kvalitet i det videre arbeidet.

Ernst Omenaas Helse Bergen, Institusjon
Haukeland
universitetssykehus

Det er rett at helsetjenesten selv nå tar aktivt del i utformingen i den nye tid og i paradigmeskiftet som persontilpasset medisin fører med seg. Rapporten beskriver temaet på en god og lettfattelig måte og har konkrete eksempler, bilder, grafikk og språkføring som gjør at den skulle være tilgjengelig for mange helsefaglige medarbeidere, men også for andre tilknyttet eller interessert i helsetjenestetilbudet i de kommende årene. Med fordel kunne derfor rapportens anbefalinger mye tydeligere skille mellom anbefalinger begrunnet med forskning for å skaffe det kunnskapsgrunnlaget som er nødvendig for persontilpassede helsetjenester, og de anbefalinger som kan være konkret nyttige i helsetjenesten de nærmeste årene. Persontilpasset medisin i helsetjenesten og implementering i pasientbehandlingen Disse to kapitlene mener vi på en god måte beskriver temaet og hvordan dette kan håndteres i de kommende årene. Vi slutter oss gjennomgående til denne beskrivelsen, men har noen innspill og generelle kommentarer. Organisering, plattformer og teknologi Kapitlet beskriver flere vanskelige tema. Vi slutter oss til beskrivelsen av PET – en modalitet under utvikling i Norge. Imidlertid har vi kommentarer til håndteringen til delen som omhandler valg av utstyr, teknologier og analysestrategi. Vi er kjent med at det fremkom såpass forskjellige synpunkter at deltakerne i arbeidsgruppe 5 valgte å avgi en egen uttalelse. Denne uttalelsen er tidligere sendt til styringsgruppen. Utfordringen med deler av rapporten er at forskning og diagnostikk blandes sammen. Slik kan det lett oppfattes at genomsekvensering (forskning) blir forsøkt solgt inn som diagnostikk i helsetjenesten. Hovedmomentene i denne separate uttalelsen foreligger allerede og er etter vår mening vektige. Vi vil sterkt anbefale at disse momentene blir innarbeidet og synliggjort i den endelige rapporten. Økonomiske aspekter Det er en krevende og usikker oppgave å estimere kostnader (appendix 1). Vi har noen konkrete innspill i denne sammenhengen som oversendes prosjektleder. Utdanning, kommunikasjon og kompetanseutvikling Vi slutter oss til de forslagene som er fremmet. Juridiske og etiske vurderinger Vi opplever at også denne delen av rapporten er god og gir god innsikt i utfordringene. Vi legger merke til at rapporten har sterkt fokus på forskning (særlig juss-delen) – mens de diagnostiske-juridiske problemområdene i mindre grad er omtalt. For eksempel spørsmål som: eier pasienten sin genomsekvens? Kan man forlange å få alle dataene tolket? – og ikke minst: Hvilken plikt har man til å veilede personer som henvises med data, f.eks. innen fosterdiagnostikk eller i forbindelse DTC testing, ervervet på det kommersielle marked?. Spørsmål rundt rett til innsyn og hvordan opplysningene kan håndteres for eksempel i kjernejournal eller annen dokumentasjon kan også belyses. Men disse spørsmålene vil også kunne håndteres i andre sammenhenger.

Ellen Berg

St. Olavs Hospital, Institusjon
Avd. for immunologi
og
transfusjonsmedisin

Utkast til rapport Persontilpasset medisin kan være aktuelt for flere fagområder enn de som er omtalt i utkastet. Innen fagområdet immunologi og transfusjonsmedisin er det aktuelle problemstillinger i relasjon til genomisk blodtyping. Genomisk blodtyping vil gi nye muligheter til å finne forlikelig blod til personer med sjeldne blodtyper, multiple antistoffer osv. Flere pasienter er multitransfunderte, og genomisk typing vil også her kunne være et viktig hjelpemiddel for å finne forlikelig blod. HLA-typing: det er et økende behov for at blodgivere er HLA-typet med tanke på muligheten til å finne HLA- like trombocytter til pasienter. Dette er ressurskrevende, men vil gi en bedre mulighet til finne HLA-like trombocytter til pasientene. Det bør vurderes om slik typing skal innføres som en standard for blodgivere. Forskning og etiske utfordringer: Forskning av henger av at data lagres i forskbar form, dvs. at det kreves standardisering av formater, hvilken informasjon som lagres osv. Det bør utformes nasjonale retningslinjer for tilgang til data med tanke på forskning, slik at dette blir en strømlinjeformet prosess, lik over hele landet, og med klare regler for REK osv. mht. hva som skal være tillatt. Man bør tenke på at data – særlig hvis det utføres eksomsekvensering – er høyst aktuelle også for andre forskningsformål enn fagområdene som er nevnt. Det gjelder alle slags tilstander med kompleks arv, inkl. hjerte- og karsykdom, autoimmune sykdommer osv. Det er synd hvis man bygger opp et stort system med lagring osv. uten å tenke bredere på anvendelsesmulighetene. Derfor vil det også være svært nyttig om et minimum av livsstilsfaktorer også registreres (f.eks. røyking), og at det åpnes for koblingsmuligheter med andre registre, inkl. endepunksregistre, reseptregisteret osv. Skal man bruke så store summer som det er snakk om, gjelder det å tilrettelegge så man kan utnytte de enestående mulighetene genomisk medisin åpner for når det gjelder medisinsk forskning på mange områder. Med sin stabile befolkning og gode registre av ulike typer kan Norge bli et foregangsland - så fremt man etablerer egnede strukturer fra starten.

Hans-Jørgen
Smith

Avdelingsleder /
Avdeling for
radiologi og
nukleærmedisin,
OUS HF

Institusjon

Radiologisk og nukleærmedisinsk bildediagnostikk har i dag en sentral plass i diagnostikk, oppfølging og behandling, og vil med et utvidet tilbud av ulike metoder spille en meget viktig rolle for persontilpasset medisin. Et utvidet tilbud av nukleærmedisinske metoder vil gi nyttig informasjon særlig knyttet til molekylærbiologi, fysiologi og metabolisme og kan dermed bidra til et mer presist behandlingsvalg for den enkelte pasient. Avdeling for radiologi og nukleærmedisin ved Oslo universitetssykehus HF (OUS) har landets største nukleærmedisinske seksjon, med mer enn 12 000 utførte undersøkelser i 2013. Vi ønsker med dette å støtte opp om en svært godt gjennomarbeidet rapport, men vil presisere enkelte forhold vedr. PET. Vi opplever en stor økning i antall PET-henvisninger, og vi må pr. i dag avvise mange henvisninger med gode indikasjoner. Bl.a. klarer vi ikke å tilby responsevaluering med dagens kapasitet, enda vi vet at PET ofte kan evaluere behandlingseffekt svært tidlig og lenge før annen bildediagnostikk. En betydelig økning av kapasiteten er nødvendig. Vi er enig i at det bør satses på større PET-sentra, med samlokalisering av kamerapark og PET tracerproduksjon. Ved Oslo Universitetssykehus er man organisert med tre separate PET/nukleærmedisinske enheter. Dette gjør driften sårbar, og samlokalisering ville utvilsomt gitt bedre utnyttelse av utstyr, personell og ikke minst kompetanse. Fom. 01.07.2014 ble det i kodeverket NCRP innført et nytt prinsipp for refusjon av radiofarmaka til PET. Så vidt vi har forstått, er intensjonen med det nye takstsystemet at ca. 40% av utgiftene til radiofarmaka (tracere) skal direkte refunderes, mot tidligere 100%. For OUS alene vil dette medføre et tap på vel NOK 20 mill. Det blir riktignok sagt at de resterende 60% vil bli tilført i rammetilskuddet til avdelingens drift, men vi er bekymret for at så ikke vil skje. Takstsystemet har dessuten ikke tatt hensyn til bruk av annet enn PET-traceren 18F-FDG (radioaktivt merket glukose). Dette vil kunne hemme ibruktakelse av nye, dyrere og mer sykdomsspesifikke PET-tracere, dvs. tracere som vil være viktige for utviklingen av persontilpasset medisin. Rapporten omhandler også spesialistutdannelsen. Vi slutter oss til rapporten, og er enig i at en fremtidig spesialistutdanning må tilpasses slik at den inkluderer nye og avanserte metoder innen bildediagnostikk, radiokjemi og radiofarmasi.

Pål Bakke

OUS/Medlem i
arbeidsgruppe
økonomi

Institusjon

Det mangler noe i sammendraget på side 5 om kostnadsberegninger. Foreslår følgende tilføyet: • Kostnadene ved genomanalyser vil avhenge av hvilke typer analyser som gjøres (eksom/helgenom), ambisjonsnivået innen forskning og instrumentvalg/organisering. Hovedalternativene vil være kapasitet til 2.500 helgenomanalyser med en regionalisert organisering med en årlig kostnad på ca. 100 mill. kr pr. år og en kapasitet på 25.000 helgenomanalyser med en årlig kostnad på ca. 650 mill. kr. Kostnader til bioinformatikk og datalagring er inkludert, men ikke kostnader knyttet til kapasitet og kompetanseoppbygging i kliniske avdelinger. • Kostnader knyttet til økt kapasitet for avansert billediagnostikk (PET) er ikke analysert. De økonomiske implikasjonene av ulike organiseringsalternativer på side 28-29 blir ikke fanget opp av alternativene under kapitlet "Økonomiske aspekter" på side 34-35, og vil dessuten også være avhengig av ambisjonsnivå. Mulig tilføyelse i teksten på side 35: Ett nasjonalt sekvenseringssenter vil kunne håndtere et pasientantall på 2.500 pr. år med en kostnad på ca. 85 mill. kr pr. år, forutsatt en viss fordeling mellom helgenom- og eksom-undersøkelser. Tilsvarende aktivitet fordelt på fire sentre vil koste ca. 100 mill. kr pr. år med dagens Etablering av en nasjonal "hub" for storskala helgenomanalyser vil koste ytterligere ca. 300 mill. kr pr. år med en ekstra kapasitet på 13.000 undersøkelser med én stor maskin. Dersom kapasiteten for helgenomundersøkelser skal økes med ytterligere 7.000 for å få en satsing på linje med den i England vil dette koste ytterligere ca. 250 mill. kr pr. år. Oppbygging av hele kapasiteten på 20.000 desentralisert med små maskiner vil være irrasjonelt i økonomisk forstand. Bortsett fra outsourcing vil hovedalternativene dermed være: 1. Minimumskapasitet for å håndtere kliniske problemstillinger, 85-100 mill. kr/år. 2. Kapasitet for kliniske problemstillinger på fire steder + helgenomsekvensering på ett sted av 13.000 prøver pr. år for forskning og kompetanseoppbygging, totalt ca. 400 mill. kr. 3. Kapasitet for kliniske problemstillinger + helgenomsekvensering av 20.000 prøver pr. år fordelt på én stor maskin og flere små, ca. 650 mill. kr pr. år. Kostnader til bioinformatikk og datalagring er inkludert, men ikke kostnader knyttet til kapasitet og kompetanseoppbygging i kliniske avdelinger. I Appendiks 1 bør følgende presisering innarbeides: Ved beregning av kostnadene ved ulike alternativer presentert i rapporten foran er i tillegg kostnader til bioinformatikk og datalagring inkludert. Kostnader knyttet til oppbygging av kapasitet, kompetanse og beslutningsstøttesystemer i kliniske avdelinger er derimot ikke inkludert i noen av tallene.

Oslo Cancer Cluster (OCC) er en forsknings- og utviklingsklynge innen kreft med rundt 70 medlemmer fra Norge og Skandinavia. OCC arbeider for å akselerere utviklingen av ny kreftbehandling til nytte for kreftpasienter, samtidig som vi arbeider for at biomedisin skal være en viktig industri i Norge. Vi har status som "Norwegian Centres of Expertise". Våre medlemmer representerer hele verdikjeden i kreftutvikling fra forskningsaktører til globale farmasibedrifter. Rapporten har viktige og gode initiativ. Personalisert medisin er et område OCC har arbeidet med i mange år og vi ser frem til at de gode forslagene iverksettes. Samtidig mener vi at det viktig å tenke større fordi Norge har betydelige internasjonale fortrinn på dette området. Norge har potensial til å bli et knutepunkt internasjonale firmaer, organisasjoner og myndigheter oppsøker, både for å lære, og for å teste hvordan nye populasjonsbaserte persontilpassede behandlinger fungerer. Dette vil komme pasienter til gode (tilgang til ny behandling), samt føre til norsk innovasjon og næringsutvikling. Norge har en unik mulighet og et ansvar for å bli et internasjonalt "testbed" for personalisert medisin. Dette på grunn av følgende: 1. Norge er et av få land i verden med et nasjonalt helsevesen og personnummer. Vi har stabil populasjon som deler personlige data. Dette gir god datatilgang før og etter intervensjon, noe som er essensielt for å tilpasse behandling. Institusjoner som Kreftregisteret kombinert med nasjonale biobanker gir Norge muligheten til å benytte historiske data og etablert infrastruktur til å støtte introduksjon/bruk av sekvensering og nye diagnostiske metoder. Andre land har eg. utfordringer med deling av data (DE), eller manglende pasienthistorikk (US). 2. Norge ligger langt framme og har erfaring innen personalisert medisin, særlig på kreftområdet. Norsk KreftGenomikKonsortium (NCGC) ble stiftet høsten 2011 av en gruppe forskere, og inkluderer nå sentrale miljøer i alle helseregioner, universiteter etc. Prosjektet har fått betydelig internasjonal oppmerksomhet. Et underprosjekt (ELSA) forsker på helseøkonomiske, etiske og juridiske spørsmål. Det er også opprettet et Nasjonalt fagråd for persontilpasset kreftbehandling. OCC foreslår kreft som første satsingsområde for personalisert medisin. 3. Potensial - flere norske fagmiljøer er i verdensklasse i translasjonsforskning. 8mrd. NOK investeres årlig til medisinsk forskning, mens svært lite investeres for å sikre at dette fører til bedre behandling av pasientene. En nasjonal satsing på populasjonsbasert personalisert kreftmedisin kan bidra til å endre dette, og samtidig ytterligere styrke Norges fortrinn internasjonalt. Oslo Cancer Cluster er positive til rapporten som trekker frem viktige og gode initiativ. Samtidig mener vi at det viktig å tenke større. Vi understreker at Oslo Cancer Cluster gjerne bidrar aktivt i arbeidet med å gjøre Norge til et internasjonalt "testbed" for personalisert medisin.

Dag Undlien

Avdeling for
medisinsk genetikk,
OUS

Institusjon

Ledergruppen i avd for medisinsk genetikk, OUS (D. Undlien, E. Frengen, L. Mæhle, A. Blomhoff, H. Akselsen, B. Skinningsrud, T. Leren, J. Thorsen, L. Retterstøl, S. Ariansen) samt avdelingens representanter i denne utredningen (B. Paus, B. Lie, D. Undlien) har følgende kommentarer: Man bør bruke begrepet enkeltgennykdommer alene, uten "sjeldne" foran. Utviklingen mot persontilpasset medisin gjør at "alle" sykdommer blir sjeldne som illustrert med kreftsvulster med unike genetiske signaturer m.m. og er ikke særegent for enkeltgennykdommer. Rapporten er utydelig i sin anbefaling om etablering av helgenomsekvensering i Norge. Dette er uheldig med tanke på å utvikle et godt genetisk tilbud til pasienter med enkeltgennykdommer. Under anbefalinger om implementering; kulepunkt 2, side 5 står det: "Det diagnostiske tilbudet for pasienter med sjeldne arvelige enkeltgennykdommer bør utvides med brede genomiske undersøkelser basert på eksom- og helgenomsekvensering". Under anbefalinger om organisering (kulepunkt 3, side 5) hvor det står: "Dersom (vår utheving) helgenomstudier blir etablert i noe omfang..." blir ikke dette fulgt opp. Norge bør snarest starte arbeidet med å etablere kapasitet og kompetanse til å utføre helgenomanalyser. Dette vil kreve investeringer i nytt sekvenseringsutstyr, tungregningskapasitet og kompetanseoppbygging innen bioinformatikk og andre fagområder. En av verdens ledende forskningsgrupper innen forskning på årsaker til mental retardasjon, som rammer ca 0,5 % av barn og hvor flertallet har en genetisk årsak, viste i juni i år (Gilissen et al. Nature, 2014, 17:344) at man ved bruk av helgenomsekvensering lyktes i å stille en diagnose langt oftere enn ved bruk av andre typer genetisk diagnostikk, inkludert eksomsekvensering. Helgenomsekvensering fanger opp variasjoner i eksomet bedre enn eksomsekvensering, og den vil kunne erstatte undersøkelser som array CGH. I lys av nyere publikasjoner, bør man vurdere å modifisere beskrivelsen på side 25 om at "Noe genetisk variasjon blir dårligere fanget opp med helgenomsekvensering.....". For denne pasientgruppen er det sannsynligvis kun snakk om 1-3 år før diagnostikk med helgenomsekvensering er etablert. Vi støtter rapportens anbefaling om at det er viktig å etablere kapasitet og kompetanse i det offentlige nasjonale helsevesen. Skal vi greie det må vi starte å bygge kompetanse, infrastruktur og kapasitet nå, og dette må komme tydelig fram i rapportens anbefalinger. England, som er det landet som har utredet persontilpasset medisin og genomisk medisin grundigst, har vedtatt å helgenomsekvensere 100.000 engelskmenn i regi av NHS innen 2017. Kulepunkt 1, anbefaling om juridiske og etiske aspekter: Henvisningen til «Forslag til veileder og retningslinjer for bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning» bør strykes da den er et forsøk på en fortolkning av dagens Bioteknologilov. Denne er under revidering. Veilederen er heller ikke entydig i sine anbefalinger.

Erlend B.
Smeland

Oslo
universitetssykehus
HF - institusjonelt
innspill

Institusjon

Det er i OUS bred enighet om at det er viktig med et løft innen persontilpasset medisin de kommende årene, for å styrke kompetanse og erfaringsgrunnlag. Foreløpig er mye av den kliniske bruken forskningsbasert, og begrunnelsen for en økt satsning er basert primært på en forventning om en utvikling som kommer og på at norske miljøer bør delta mer aktivt i utvikling og dokumentasjon av effekter og nytteverdi. Det er tilslutning til at det i starten fokuseres på de gruppene som anbefales i en første implementering av genomundersøkelser: kreft, sjeldne arvelige tilstander samt infeksjonssykdommer. Samtidig er det vesentlig at det tilrettelegges for studier innen andre sykdomsgrupper og farmakogenetikk. I tillegg vil det være naturlig å se genomundersøkelser i sammenheng med andre storskalaanalyser på mRNA, metabolitt og/eller proteinnivå ved flere sykdommer. Det er i OUS delte meninger om valg av organisatorisk modell for brede genomundersøkelser og grad av sentralisering. "Mellomalternativet" synes å ha stor oppslutning: ett sekvenseringssenter i hver region som kan tilby små og mellomstore genomundersøkelser (sentre som bør videreutvikles rundt etablerte nasjonale nettverk), og i tillegg ett nasjonalt senter for storskala genomundersøkelser som knyttes til sterke bioinformatikk- og analysemiljøer, og med nær kontakt med IKT-miljøer som sikrer gode løsninger for sikker lagring av store datamengder. Det er usikkerhet rundt hvilke genomanalyser som vil etableres til klinisk bruk. Dette vil kunne variere med sykdomsgruppene, fra bruk av definerte genpaneler til brede genomundersøkelser som eksom- og helgenomsekvensering. Uavhengig av hvor raskt helgenomsekvensering tas i bruk i forsknings- og eller diagnostisk sammenheng, vil det være behov for økt kapasitet og kompetanse på området, og det bør være et mål at flere store forskningskohorter kan studeres og analyseres i Norge. Det er kritisk med en snarlig og tung involvering av UoH-sektor (bør tydeligere fremheves). Det bør tydeligere fremheves at forskning er nødvendig for fremtidig behandling og at Norge har særlige fortrinn gjennom gode registerdata og biobanker. Vi foreslår at resultater fra kliniske genomundersøkelser legges inn i de nasjonale kvalitetsregistrene. Rapporten bør diskutere mer behovene for en annen modell for klinisk utprøving av mindre subgrupper, enn dagens fase II- og III-studier. Systematisk dokumentasjon av resultater vil være vesentlig, og her har Norge et komparativt fortrinn. Rapporten fokuserer på kostnader ved maskiner og analysekostnader. Implikasjonene av ulike organiseringsalternativer blir ikke fanget opp, og kostnader vil også være avhengig av ambisjonsnivå. Det er ikke beregnet noen kostnader ved utdanning/opplæring og økt personellbehov i klinisk sammenheng. Utvikling av hensiktsmessige IKT-verktøy er heller ikke kostnadsberegnet. Implementeringen vil kreve investeringer utover ordinære investeringsrammer.

Haldis Økland Lier Fagdirektør, Helse
Fonna

Institusjon

Invitasjon til å bidra med innspill til rapport om utredning av persontilpasset medisin Helse Fonna HF viser til brev av 30.06.2014 med invitasjon til å komme med innspill på utkast til rapport om utredning av persontilpasset medisin. Det er positivt at det arbeides med en nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten. Rapporten belyser på en god og oversiktlig måte sentrale tema som behov for å utvikle nasjonal kompetanse gjennom forskning, kontinuerlig evaluering av kost/ nytte ved ulike tiltak, og hvordan tiltak kan implementeres. Helse Fonna har ingen innspill til rapporten.

Giske Ursin

Kreftregisteret

Institusjon

- Referansegruppen har kun hatt ett informasjonsmøte, og minimal mulighet for å bidra til arbeidet. Et lengre dokument er sendt styringsgruppens medlemmer per epost.
- Fokus på genomsekvensering bør gjenspeiles i tittelen og innledningen.
- Man burde vurdere å legge til et avsnitt om panelanalyser eller «targeted» eller målrettede analyser av utvalgte gener/genetiske varianter, f.eks. s.16.
- Standardisering av analyser bør kommenteres mer.
- Økonomi: Adekvat kompetanse til alle aspekter er viktig.
- Kvalitetsregistre på kreftområdet må inneha informasjon om genetiske aspekter som er relevant for prognosen av kreften. Dette bør legges til: o Legg til et kulepunkt på side 5 under «implementering i helsetjenesten»: "Alle resultater fra genomundersøkelser som er relevant for diagnose eller prognose bør registreres i de nasjonale kvalitetsregistrene" o Til kulepunktet "Implementeringen bør følges opp.... av nytteverdi for pasientene" bør det legges til: «ved bl.a. å bruke de nasjonale dataene som er samlet inn til kvalitetsregistrene» o Under «Organisering.. teknologi» legg til: «Klinisk relevante genetiske varianter bør innlemmes i eksisterende kvalitetsregistre.» o Legg til et avsnitt før siste avsnitt på side 19: «Det finnes i dag 8 nasjonale kvalitetsregistre på kreftområdet. Faggruppene/ referansegruppene for kvalitetsregistrene og Kreftregisteret vil også kunne gi retningslinjer om hvilke genomiske data som har diagnostisk verdi og derfor skal rapporteres til og registreres til Kreftregisteret på en hensiktsmessig måte.»
- Mhp IKT: Fordelen med sentral organisering er store med hensyn på drift. Backup-løsninger kan ordnes. Dette burde bedre nyanseres i rapporten.
- Samhandling/koblinger mellom tungregneanlegg, kliniske systemer og evt nasjonale databaser krever en klar plan/arkitektur og dette arbeidet vil kreve en solid utredning.
- Utdanning av biostatistikere er nevnt s. 42, men ekspertise innen epidemiologi/genetiske epidemiologi burde legges til på side 42, dette er viktig kompetanse i denne typen analyser.
- Mulighet for å utføre fase IV studier i Norge i befolkningen, gitt våre gode registre, bør fremheves
- Mhp personvern virker det som om skillet mellom informasjon som er viktig klinisk, ikke er skilt godt nok fra genetisk informasjon som vil være nyttig i forskningsprosjekter. Sekvenseringsinformasjon inn i pasientens kjernejournal? Da må den ha direkte klinisk konsekvens?
- Kommenter at vi trenger nasjonale anonyme referansedatabaser hvor forskere kan finne ut hva frekvensen av ulike genetiske varianter er i ulike befolkningsgrupper.
- Kommenter at vi trenger god kommunikasjon mellom det juridiske og medisinske fagmiljøet s.6. Spesifikt trenger vi nok personell med dobbel kompetanse for å løse disse utfordringene.
- Rapporten har ikke så mange konkrete tiltak eller forslag til løsninger, og burde vel presisert bedre hvor de store utfordringene ligger, og hva som spesifikt bør utredes bedre.

Toril Fagerheim

UNN- Medisinsk
genetisk avdeling

Privatperson

Undertegnede var med i arbeidsgruppe 5 der 5 erfarne medlemmer innenfor genomikk tidligere skrev en bekymringsmelding til styringsgruppen. Årsaken til bekymringsmeldingen var at mange viktige synspunkter ikke var formidlet i rapporten, til tross for at kun gruppens leder var uenig under diskusjonene.

- Rapporten inneholder mye viktig informasjon, men etter mitt syn gir den et for dårlig grunnlag for å vurdere om, og på hvilken måte, genombasert medisin bør innføres i helsevesenet.
- Gode argumenter for forskning på feltet blandes sammen med svært optimistiske vurderinger av positive helseeffekter. Det skilles ikke klart mellom forskning for å skape den kunnskap som er nødvendig først, og helsetjenester som kan utnytte eksisterende kunnskap.
- Ulike teknologier, som er både rimeligere og mer relevante for helsetjenestene er ikke utredet.
- Kostnadssiden er ikke realistisk fordi kun rene sekvenseringskostnader er tatt med. For bruk i helsevesenet, inkludert forskning på sykdom, er det store kostnader i forbindelse med utredning og registrering av hver enkelt pasient.
- De betydelige feilkildene ved fullgenomanalyse, som i klinisk utredning dermed kan medføre feildiagnostikk, er ikke utredet. Gruppen vår anbefalte ikke brede genomundersøkelser for kreft. Det er få gener som kan benyttes diagnostisk. Vi mener målrettede analyser med genpaneler lenge vil være bedre egnet til dette formålet. Etter 2-3 år kan man vurdere en utvidelse i lys av det konkrete teknologibildet og den erfarte kliniske verdi. Det er et nasjonalt fagråd som bør ta regi (kreftsatsing.no). Også for arvelig kreft er det få gener og få mutasjoner der man kan vurdere betydningen med en slik presisjon at det kan være nyttig for helsetjenestene. Det er ikke redegjort for behovet for sentralisert tungregning i diagnostikk når kun et lite antall gener er aktuelle. En eventuell oppbygging av en nasjonal plattform for avansert genomanalyse for forskning og videreutvikling av det diagnostiske tilbudet, bør finansieres utenfor persontilpasset medisin Økonomien er mangelfullt utredet. Våre innspill om teknologivalg og kostnadene ved disse er ikke tatt med. Beregningsgrunnlaget inneholder også en rekke feil, slik at kostnadsbildet i beste fall blir ufullstendig. Genetisk utredning hos pasienter med kreftsykdom vil kreve omfattende sekvensering, noe som vil øke kostnaden ved forslagene betydelig. Pga den raske teknologiutviklingen er neppe avskrivning på mer enn 3 år realistisk. Kostnadene er beregnet ut fra full utnyttelse av maskinene, og som vi påpekte betyr det ca 500 Mkr på de 3 årene, kun til sekvensering. Det er ikke gjort sammenligning med "målrettede genpaneler", som var det vi anbefalte. Som beskrevet i vårt tidligere brev til Styringsgruppen er våre faglige synspunkter, som etter vårt syn er helt sentrale i utredningen, i så liten grad tatt hensyn til at jeg jeg ikke kan stille meg bak rapporten i dens nåværende form.

Ola Myklebost

OUS/UiO

Privatperson

Jeg takker for invitasjon til innspill. Undertegnede var med i arbeidsgruppe 5 der 5 mer erfarne medlemmer innenfor genomikk skrev en bekymringsmelding til styringsgruppen fordi mange viktige synspunkter ikke var formidlet til tross for at kun gruppens leder var uenig under diskusjonene. • Rapporten inneholder mye viktig informasjon, men etter mitt syn er den et dårlig beslutningsgrunnlag for om, og på hvilken måte, genombasert medisin bør innføres i helsevesenet. • Gode argumenter for forskning på feltet blandes sammen med svært optimistiske vurderinger av positive helseeffekter, og det skilles ikke klart mellom forskning for å skape den kunnskap som er nødvendig først, og helsetjenester som kan utnytte eksisterende kunnskap. • Ulike teknologier, som er både rimeligere og mer relevante for helsetjenestene er ikke utredet. • Kostnadssiden er ikke realistisk fordi kun rene sekvenseringskostnader er tatt med. For bruk i helsevesenet, inkludert forskning på sykdom, er det store kostnader i forbindelse med utredning og registrering av hver enkelt pasient. • De betydelige feilkildene ved fullgenomanalyse, som i klinisk utredning vil medføre falske positive og negative svar, og dermed feildiagnostikk er ikke utredet. Gruppen vår anbefalte ikke brede genomundersøkelser for kreft. Det er få gener som kan benyttes diagnostisk. Vi mener målrettede analyser med genpaneler lenge vil være bedre egnet. Man bør begynne med genpaneler, som vil være et kvantesprang i diagnostikken, særlig for kreft. Etter 2-3 år kan man vurdere en utvidelse i lys av det konkrete teknologibildet og den erfarte kliniske verdi. Det er et nasjonalt fagråd som bør ta regi (kreftsatsing.no). Også for arvelig kreft er det få gener og få mutasjoner der man kan vurdere betydningen med en slik presisjon at det kan være nyttig for helsetjenestene. Det er ikke redegjort for behovet for sentralisert tungregning i diagnostikk når kun et lite antall gener er aktuelle. Økonomien er mangelfullt utredet. Våre innspill om teknologivalg og kostnadene ved disse er ikke tatt med, og beregningsgrunnlaget inneholder en rekke feil, slik at kostnadsbildet i beste fall blir ufullstendig. Kreft krever omfattende sekvensering, noe som vil øke kostnaden ved forslagene betydelig. Pga den raske teknologiutviklingen er neppe avskrivning på mer enn 3 år realistisk. Kostnadene er beregnet ut fra full utnyttelse av maskinene, dvs 18 500 prøver per år, som det neppe er diagnostisk indikasjon for, og en utilstrekkelig dekningsgrad på 30x. Som vi påpekte betyr det ca 500 Mkr på de 3 årene, kun til sekvensering. Det er ikke gjort sammenligning med "målrettede genpaneler", som var det vi anbefalte. Konsekvensen av at våre faglige synspunkter i så liten grad er tatt hensyn til, til tross for at de etter vårt syn er helt sentrale i utredningen, kan jeg, i tråd med vårt brev til Styringsgruppen, ikke stille meg bak den i dens nåværende form.

Trine Prescottt

Privatperson

Vi er to medlemmer av referansegruppen for utredningen. Referansegruppen ble i sitt foreløpig eneste møte den 19.mars 2014 orientert om mandat og prosess for utredningen. Referansegruppen har ellers ikke vært involvert i arbeidet med utredningen så vidt vi vet. Overlege Trine Prescottt er Legeforeningens representant i referansegruppen. Professor Sissel Rogne representerer Bioteknologirådet. Vedr. genom-/eksomsekvensering Helse-og omsorgsdepartementet er oppdragsgiver for utredningen som skal omhandle innføring av persontilpasset medisin i helsetjenesten innenfor et femårs perspektiv. Forskning og innovasjon skal også omtales. Etter vår mening er det to hovedproblemer med rapporten: 1. argumenter som er relevante ift til epidemiologisk forskning blandes sammen med argumenter som er relevant i forhold til pasientdiagnostikk/-behandling 2. synspunkter og tiltak er ikke tilstrekkelig begrunnet i vitenskapelig evidens; omfattende sekvenseringsbehov er primært begrunnet i argumenter som er relevante i forskningssammenheng. I kapittelet "Organisering, plattformer og teknologi" er skillet mellom forskning og helsetjeneste spesielt utydelig; mye av innholdet har relevans for epidemiologisk forskning som kan tenkes å gi nyttig informasjon på populasjonsnivå i et folkehelseperspektiv på lengre sikt, men som vil være uten nytte for den enkelte pasient i et femårs perspektiv. Vedr. PET Hoveddelen av rapporten angår ny sekvenseringsteknologi. PET er diskutert særskilt mens andre dyre undersøkelsesmetoder ikke er drøftet. Innføring av utvidet PET-kapasitet i helsevesenet bør ikke være "teknologidrevet". At noen "allerede har PET", er ikke et argument for at "flere skal få det". En beslutning om å øke PET-kapasiteten forutsetter en "health technology assessment" som vurderer analytisk og klinisk gyldighet, klinisk nytteverdi, etisk akseptabilitet og økt helsegevinst i forhold til andre gode formål helsekronene kan gå til. Bunnlinjen i helsevesenet er: Hvor ofte vil resultatet sammen med andre tilgjengelige data forflytte en person over en terskel slik at behandling eller intervensjon endres? Logistikk inkludert behov for økt pasientoppfølging ved økt bruk av PET er ikke drøftet i dokumentet. Forutsatt at økt behov for PET dokumenteres kan det være en strategi å utnytte kapasiteten i det private helsevesenet slik det gjøres ved mammografi. Dette er ikke diskutert. Rapporten i dens nåværende form egner seg ikke som grunnlag for beslutninger om fordeling av samfunnets fellesmidler til helsevesenet eller til forskningen. Vi vil oppfordre til at den sendes ut til en bred høringsrunde etter at innkomne innspill er drøftet av Styringsgruppen for utredningen. Begrunnelsen for våre synspunkter overstiger 3000 tegn og er derfor sendt Styringsgruppen direkte som eget brev. Trine Prescottt og Sissel Rogne Oslo 06.08.14

Unni Færevaaag	Avdeling for medisinsk biokjemi med Nasjonal behandlingstjeneste for avansert laboratoriediagnostikk ved medfødte stoffskiftesykdommer, OUS	Institusjon	<p>S.5, OG S.23; kulepunkt 2 fra toppen: Tilføyelse før punktum: "og disse må sammenholdes med tilhørende biokjemiske data på protein- og metabolittnivå" S.14: Def. av metabolomikk: Første tre setninger bør erstattes av: "Studier i stor skala av metabolitter, det vil si små molekyler som dannes i kroppen som et resultat av cellenes anabole og katabole prosesser. Mange arvelige sykdommer kjennetegnes ved en spesifikk metabolittsignatur, som for eksempel Føllings sykdom. M metabolittmønsteret kan reflektere alvorlighetsgraden av den genetiske feilen og kan vise effekten av behandling. Metabolomikk spiller derfor en viktig rolle både i diagnostikk og oppfølging av mange arvelige sykdommer." S.19; spalte 2; etter første avsnitt som slutter med ",,, pasientgruppen.": Føye til: "Genetiske data alene kan imidlertid ofte ikke stille en diagnose fordi det er mange sekvensvarianter som ikke har noen klinisk effekt, og dette lar seg oftest ikke utlede kun fra sekvenseringsresultatene. For bl.a. den store gruppen med medfødte metabolske sykdommer er biokjemiske analyser, som metabolittmønstre og enzymaktivitet, følgelig fortsatt påkrevet, siden disse klarest viser avviket som genuttrykket gir i pasientens biokjemi og derav følgende sykdomsbilde. Også effekten av behandlingstiltak følges ofte best med biokjemiske analyser. Utvidet genomsekvensering må således følges av utvidet biokjemisk utredning, verifisering og monitorering." S.19; L.6 i spalte 3, etter punktum; Føye til: "Også biokjemiske data, som enzymaktivitet og metabolittmønstre, bør lagres i en slik database," S.28, spalte 1, L.8: Tilføye helt først: "biokjemiske data," (før "sykdom..") S.41; spalte 2, før Klinisk Farmakologi. Tilføye: "MEDISINSK BOKJEMI En utfordring ved brede genetiske undersøkelser er å avklare om nye/usikre funn faktisk gir endring som kan være opphav til sykdom. Funksjonelle biokjemiske undersøkelser på både genprodukt- og metabolittnivå vil kunne påvise endrede biokjemiske prosesser og sannsynliggjøre årsakssammenhenger. Ved en økning i bruken av genetiske analyser må det forventes et økende behov for bekreftende biokjemisk diagnostikk. Dette betyr økt behov for medisinsk faglig kompetanse (medisinsk biokjemi) og kompetanse innen organisk analytisk kjemi og biokjemi."</p>
Yngve Thomas Blikrud	Norsk selskap for medisinsk biokjemi	Institusjon	<p>31/7-2014 Innspill fra Norsk selskap for medisinsk biokjemi, i forbindelse med "Utredning av persontilpasset medisin". Norsk selskap for medisinsk biokjemi vil med dette understreke at faget Medisinsk biokjemi bør omtales spesielt på linje med andre spesialiteter på side 41 i denne utredningen. Begrunnelse: Denne utredningen av "persontilpasset medisin" omfatter de nye og store diagnostiske mulighetene som ligger i at ny genteknologi vil bli tilgjengelig for store pasientgrupper i relativt nær fremtid. Det er allerede en del internasjonal erfaring med brede genetiske undersøkelser, og en viktig utfordring er å avklare om uklare genetiske funn (de såkalte VUS'ene, (Variants of Uncertain Significance) skal tillegges diagnostisk vekt eller ikke. Faget medisinsk biokjemi er sentralt i denne avklaringen. Funksjonelle biokjemiske undersøkelser (det vil si bestemmelse av enzymaktivitet og metabolittkonsentrasjoner) vil kunne støtte antagelser om at en genforandring er sykdomsgivende. NSMB ønsker derfor å understreke behovet for økt medisinsk biokjemisk kompetanse som nødvendigvis må følge en betydelig økning i bruken av genetiske analyser. Behovet vil øke ikke bare med hensyn til medisin (medisinsk biokjemi), men også på flere tilstøtende realfag som analytisk kjemi og bioinformatikk. Det er derfor NSMB's mening at faget Medisinsk biokjemi omtales spesielt på linje med andre spesialiteter på side 41 i denne utredningen.</p>

Berit Muan

Avdeling for
farmakologi, Klinikk
for diagnostikk og
intervensjon, Oslo
universitetssykehus

Institusjon

Begrepet "persontilpasset medisin" brukes tvetydig – noen ganger inkluderes "alt", andre ganger begrenset til høyteknologiske genanalyser. Større tydelighet/konsekvent bruk av begreper ønskelig. Rapporten avgrenset til kreftsykdommer, sjeldne medfødte sykdommer og infeksjonssykdommer, anbefaler satsning på få stormaskiner til sekvensering og PET. Rapporten hviler helt på at avgrensningen er riktig og satsningsområdene har solid faglig forankring. Sykdommer som hjerte/kar, diabetes, degenerative og psykiatriske sykdommer er utelatt. Billigere/enklere genetiske analyser som PCR og mikroarray er ikke diskutert selv om disse metodene er lett tilgjengelig og vil ha relevans i det aktuelle tidsperspektiv/til enkelte formål. Status for og betydningen av genetiske analyser i forbindelse med legemiddelbehandling er beskrevet lite detaljert. Farmakogenetisk informasjon er viktig både for individtilpasset valg av legemiddel og for tilpasning av dosering. Genetiske egenskaper påvirker både farmakokinetikk og farmakodynamikk. Kunnskapen p.t. er i stor grad begrenset til genotype for proteiner av betydning for omsetningsenzymene og i mindre grad transportere, reseptorer og andre signalveier. Beskrivelse av kobling mellom farmakogenetikk og serumkonsentrasjonsmålinger, klinisk effekt og bivirkninger savnes. Det er økt behov for konsentrasjonsmålinger av legemidler, bivirkningsregistreringer og effektmål i forhold til dose for å skaffe mer kunnskap om fenotypisk betydning av genotype. Farmakogenetikk er av stor relevans innen bl.a. medikamentell kreftbehandling, immunterapi, psykofarmakologi, antiepileptika og antikoagulasjonsbehandling. Her er det store potensialer for bedret legemiddelbehandling ved mer utstrakt bruk av farmakogenetiske analyser. Det er derfor viktig med satsing på forskning, utvikling og kompetanseoppbygging innen dette feltet, og bør understrekes tydeligere i rapporten. Innen kreftområdet bør farmakogenetiske analyser og serumkonsentrasjonsmålinger inn i flere behandlingsprotokoller. Pasientjournalssystemer bør utvikles slik at de kan håndtere resultater fra farmakogenetiske analyser som har klinisk betydning, dvs et system som f.eks. kan varsle om en nedsatt respons for et gitt legemiddel hos en pasient. I rapporten er genetikere/medisinske genetikere "teknikk-eier" av genetiske analyser. Burde slike analyser kunne anvendes innen flere laboratoriefag/spesialiteter? Kan "teknikk-eier" bli flaskehals? Kan sentralisering av metoder bli flaskehals? Er det for dyrt å tenke regionalt? Bør ikke analyser settes opp i nært samarbeid med brukerne av testene/de som har kunnskap om den kliniske sammenheng? Økonomisk vurdering er gjort kun for helgenom- og eksomsekvensering. Er dette modent for rutine innen 3-5 år? Sammenstilling mot enklere/billigere metoder savnes, spesielt mtp en overgangsfase. Er sentralisert opplegg best eller er parallellutvikling av flere typer metoder formålstjenlig? Kan andre metoder være gode nok til en del formål?

Trond Hagtvedt

ARN,
Radiumhospitalet,
UIO

Privatperson

Mer inngående kunnskap innen molekylærbiologi og genetikk gjør at man i økende grad kan vurdere ulike kreftformers biologiske status ved hjelp av funksjonelle metoder som FDG-PET/CT, perfusjons-CT og perfusjons-MRI for på et tidlig tidspunkt å diskriminere mellom respondere og ikke-respondere. Dette kan gi økt pasientoverlevelse og færre behandlingsrelaterte bivirkninger. Som en følge av det molekylære og immunbiologiske fokuset på ulike kreftformer, vil det i økende grad være behov for biologisk materiale for diagnostikk og evaluering av terapi- respons. Stadig flere pasienter får utført radiologisk veiledet tumorbiopsing og med den teknologiske utviklingen er det ingen grunn til å tro at behovet vil avta. Utredning og behandling av kreft krever tett, tverrfaglig samarbeid hvor radiologi har sin naturlige plass og for å imøtekomme denne økte etterspørselen etter radiologitjenester må ressurser prioriteres slik at kapasiteten økes tilsvarende i form av hensiktsmessig radiologisk utstyr og intervensjonsradiologisk spisskompetanse.

Pål Møller

Forskningsgruppe
arvelig kreft, OUS

Privatperson

Utkastet legger opp til en uetisk tvangs-situasjon: Det tilbys ikke gentest dersom pasienten ikke aksepterer å bli undersøkt for forhold en ikke ønsker svar på. Opplysninger som ikke er relevante for det behov pasienten har, bør ikke registreres noe sted. Det anføres: Ved sykdom: Bedret diagnostikk – bedret behandling, før sykdom: Identifisering av risikogrupper som kan ha nytte av forebyggende tiltak, men en vurderer dårlig folkehelse-aspektet som er at genteknologi kan definere grupper av befolkningen som vil ha nytte av tiltak (som for eksempel kosthold ved anlegg for fedme, diabetes2, coeliaki, laktose-intoleranse, etc.), og beskrivelse av dagens bruk mangler (Rh-testing gravide, nyfødte-testing, etc.). Det er allerede utarbeidet standardiserte metoder for vurdering av utsagnskraft av gentest-svar (PMID:24362816) og internasjonale kvalitetssikrede referansedatabaser (LOVD, ORPHANET, OMIM) som bør brukes. Forslag: Det bør snarest etableres pakker av gentester for ulike grupper både for diagnostikk og for prediksjon. Disse vil ikke gi svar på annet enn det en ønsker å vite, og problemstilling uønsket kunnskap er da løst. Alle colorektal- og livmorsvulster hos pasienter under 60 år bør undersøkes for arvelig MMR genfeil. Dette vil være sterkt kostnads-effektivt. Exom-sekvensering og helgenom-sekvensering er med ett unntak forskning. Unntaket er exomsekvensering av sterkt funksjonshemmede barn, som bør gjøres. Alle gen for voksen-sykdommer bør ekskluderes fra disse undersøkelsene for å unngå uønskede svar. Det gjøres uten kostnad ved å makulere data om slike gen før resultatet analyseres. Pre-test genetisk veiledning ved hyppige arvelige sykdommer bør praktiseres likt for de ulike sykdomsgruppene og være behandlende/henvisende leges ansvar. Disse sykdommene er så hyppige at de er 'alminnelige' og må derfor håndteres i det 'alminnelige' helsevesen. Sykdoms-/genspesifikk informasjon om hver enkelt test bør gjøres lett tilgjengelig for publikum som beslutningsgrunnlag for å be om slike tester. Det vil være sterkt kostnads-effektivt. Familieutredninger ved hyppige arvelige sykdommer som ved arvelig kreft, hvor det nå foreligger gode gentest-pakker er ikke lenger faglig begrunnet, og bør i sin nåværende form avvikles for å ivareta det enkelte familiemedlems personvern. Det vil være sterkt kostnadseffektivt. Det er ikke ønskelig og ikke lenger begrunnet å utvikle store offentlige registre over familier med arvelige genvarianter og at pasienter nektes gentest dersom de ikke 'frivillig' lar seg registrere i slike. Norge har hverken fagfolk eller pasientgrunnlag til å være oppdatert uten aktiv deltakelse i de internasjonale faglige nettverk. Norske helsetiltak bør følge internasjonal standard. Anonymiserte/gruppe-data som gentesting frembringer, bør offentliggjøres og være tilgjengelige for alle. Det er nødvendig for å kunne tolke resultat hos én person. Hva som en ønsker å gjøre kan ikke begrunnes med hva som er teknologisk mulig å gjøre.

Marit Stubø Universitetet i Oslo Privatperson

(Mine kommentarer knytter seg utelukkende til kapitlet jus og etikk.) 1. "Persontilpasset medisin har en omfattende rekkevidde med bruk av avanserte teknologier i forskning, klinisk praksis og i en voksende gråsoner mellom dem." Denne setningen er feil. Det heter "stor rekkevidde" eller "stort omfang". Forslag til endring: "Persontilpasset medisin er et stort felt som omfatter bruk av avanserte teknologier i...". 2. Plasseringen av fotnoter må korrigeres. Fotnotene skal gjennomgående stå etter punktum i setningene. 3. Feil språk: "Det er avgjørende at opplysningene håndteres på en forsvarlig måte slik at ulovlig eller uetisk bruk forhindres og befolkningens fortsatte tillit til både forskning og til helsetjenesten er sikret." Her må det stå "sikres" ikke "er sikret". 4. "I forskning er store samlinger av biologisk materiale og helseopplysninger en forutsetning for å oppnå valide datasett." "Er" foran "forutsetning" skal bort. 5. Omfattende samtykkekrav, kan på sin side vanskeliggjøre – og i enkelte tilfeller - bli et hinder for forskning og utvikling av helsetjenester med høy kvalitet. Her skal det stå "av høy kvalitet". 6. Det gjenstår å se hvilken praksis for innhenting av samtykke som vil få størst gjennomslag. Her ville jeg tilføyd: ... "i tiden som kommer". 7. "Det bør utredes hvordan den generelle informasjonsplikten og reservasjonsretten kan praktiseres på en bedre måte enn i dag, i relasjon både til biologisk materiale og data og helseopplysninger." Siste del av setningen (etter komma) må sløyfes. Reservasjonsretten gjelder ikke for data og helseopplysninger pr. i dag og dette er derfor ikke et spørsmål om å endre praksis, men spørsmål om regelendring. I etterfølgende avsnitt tas spørsmålet om regelendring opp (reservasjonsrett m.t.p. data og opplysninger.) 8. Under folkehelseperspektiver: "Skade knyttet til at tredjepart får tak i sensitive data er omtalt ovenfor." Litt usikker på om dette kan stå slik. Dette er ikke omtalt særskilt.

Thor Edvardsen Kard.avd. / OUS, RH Institusjon

Rapporten kan ikke leveres slik den er nå. Rapporten er god på det som er inkludert i den, MEN kardiologi er helt utelatt. Rapporten om persontilpasset medisin må derfor suppleres med genetiske hjertesykdommer. Disse forårsaker flere tilfeller av død og sykdom enn mange av de syndromene som er tatt med i rapporten. Plutselig hjertedød er en av de aller vanligste og viktigste non-traumatisk dødsårsakene hos unge mennesker. Genetiske hjertesykdommer er den vanligste årsaken til plutselig hjertestans/hjertedød hos personer under 35 år. Kardiologisk poliklinikk på OUS, RH har over 1000 konsultasjoner hvert år med denne pasientgruppen og har stor kompetanse på utredning og behandling av disse lidelsene. Genetisk kunnskap i dette fagområdet er økende og det benyttes allerede målrettet behandling til de forskjellige pasientene. Vår avdeling kan gjerne være behjelpelig med supplerende opplysninger til rapporten

Gyri Aasland Gradek	Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus, Helse Bergen HF	Privatperson Jeg har oppfattet overordnet mandat for utredningen å være bruk av persontilpasset medisin i den norske helsetjenesten, det vil si innen diagnostikk og behandling. Etter å ha lest og sammenholdt sammendrag og de mer utfyllende begrunnelsene til de tematiske problemstillings arbeidsgrupper, reagerer jeg på manglende samsvar mellom disse. Gjennom store deler av rapportutkastet synes det som om det er forskning som er hovedfokus og ikke diagnostikk og behandling. Jeg vil også gjøre oppmerksom på at det i den norske versjonen av Sammendrag og anbefalinger (side 6), i underpunktet Utdanning, kompetanseutvikling og kommunikasjon har falt ut tekst etter komma i første setning; ...spesielt innen relevante kliniske og parakliniske spesialiteter som genetisk veiledning, medisinsk genetikk, bioinformatikk og biostatistikk.
Kristina Haugaa	Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet	Institusjon Jeg synes at rapporten mangler beskrivelse på andre fagområden enn kreft og sjeldne syndromer. Hjertesykdommer er en meget viktig sykdomsgruppe der persontilpasset medisin og genetiske undersøkelser har en sentral rolle og bidrar allerede til bedret diagnostikk og behandling. Hjertesykdommer Plutselig hjertedød er den vanligste årsaken til plutselig, ikke-traumatisk død hos unge. Hos personer over 35 år er koronarsykdom den hyppigste årsaken til plutselig hjertedød, mens hos personer under 35 år skyldes det oftest arvelige hjertesykdommer. Disse arvelige hjertesykdommene disponerer for hjerterytmeforstyrrelser spesielt ved fysiske anstrengelser og derfor skjer disse tragedier ofte på offentlige arenaer, for eksempel på idrettsarrangementer og på fotballbanen. Flere monogenetisk arvelige hjertesykdommer disponerer for livstruende hjerterytmeforstyrrelser som kan komme uten forvarsel. Personen kan ha vært subjektivt helt frisk frem til det aktuelle og plutselig død er ofte debutsymptom. Det er svært viktig å identifisere personer med disse sykdommene før katastrofen skjer fordi man kan tilby forbyggende behandling med medikamenter og eventuelt en implanterbar hjertestarter. Altfor ofte starter utredningen av familiær hjertesykdom etter at en tragedie har rammet et ungt individ. Utfordringen i kardiologien er å identifisere disponerte unge før plutselig død inntreffer. Fokus på familiære tilstander, familieanamnese og genetisk testing kan bidra til dette. Påvisning av en genfeil hos en pasient innebærer at slektningene kan undersøkes for familiens mutasjon, og man kan oppdage asymptotiske familiemedlemmer som er genetisk disponert for sykdommen. Disse kan deretter tilbys profylaktisk behandling. Det er enighet om at man for de de genetiske hjertesykdommene har dekning for presymptomatisk genetisk testing og familiescreening. Dette innebærer at familiemedlemmer til en pasient med en genetisk bekreftet hjertesykdom, kan velge om de vil undersøkes for å se om de er bærere av familiens mutasjon. Før presymptomatisk testing utføres må de pårørende motta genetisk veiledning for å få informasjon om hva et eventuelt mutasjonsfunn vil innebære for dem både medisinsk, men også praktisk for eksempel med tanke på egne forsikringer. Familiemedlemmer som tester positivt for familiens mutasjon følges opp av hjertespesialister med tanke på vurdering av risiko for plutselig død, om de utvikler sykdommen og eventuell behandling. Det er en meget rask utvikling av kunnskapen om forskjellige mutasjoner og gener som er involvert i de arvelige hjertesykdommene. Genpanelet er økende, og brede undersøkelser er nødvendige. I noen tilfeller finner man ikke mutasjon i noen av de kjente genene hos en pasient på tross av at det er en tydelig familiær sykdom. Det er da en mulighet å utføre genetisk «trianglering».

Ketil Heimdal

Seksjon for klinisk
genetikk, Avdeling
for medisinsk
genetikk, OUS

Privatperson

I. Premisser NGS vil være organisert som en kjede: 1) Prøvetaking -> 2) Analysemaskin ("våtlab", generer store datafiler) -> 3) "Bio-informatikk nær maskinen". Dette genererer små datafiler som inneholder informasjon om gen-variantene som finnes i prøven -> 4) "Pasientnær bioinformatikk": Er den påviste gen-varianten en normalvariant eller årsak til pasientens sykdom? Gjøres av ekspert-team etter problemstillingens kompleksitet. "Enkel" NGS (genpaneler) kan tolkes av 1 ekspert på sekunder (sentralsykehus). "Avansert" NGS (syndromutredning, hel-genomsekvensering) kan ta uker. -> 5) Tolkning av svaret i forhold til den enkelte pasient. II. Konsekvenser 1. Lokalisering, finansiering og dimensjonering. Trinnene 1)-5) behøver ikke lokaliseres samme sted eller finansieres etter samme modell. Analysemaskinene kan i de fleste tilfellene lokaliseres "hvor som helst" innenfor Norden og det er for snevert å anføre at alternativene er ett eller to sentre i Norge. Datafiler kan sendes mellom maskiner. Hvilken IKT-infrastruktur (analysekapasitet, lagringskapasitet, linjekapasitet, datasikkerhet) som trengs for dette er avhengig av om analysemaskinene står i eller utenfor sykehusenes nettverk. Kjøp av analysetid hos eksterne aktører kan bli billigere enn innkjøp og drift av tilsvarende utstyr til sykehusene. Alternative finansieringsformer (leasing, systemavtaler med kommersielle leverandører) bør utredes. 2. Samarbeid "Produksjon av varianter" kan automatiseres og vil øke raskere enn vår evne til å tolke variantene. Tilgang på høyspesialisert helsepersonell som kan tolke analyseresultatene og formidle svarene til pasienter vil bli en begrensende faktor. Det vil være kritisk for vellykket innføring av NGS i helsevesenet at man klarer å utvikle et samarbeid mellom fagmiljøene. Norske eksperter alene vil aldri kunne ha kunnskap og erfaring som matcher de internasjonale ekspertnettverkene. Det må etableres en infrastruktur (inkl. dataprogrammer) som fremmer samarbeid. De fagmiljøene som samarbeider bør premieres. Ekspertsamarbeid er viktigere enn om det etableres ett eller flere sentre for avansert NGS i Norge. 3. Forskning vs helsevesen Tolkning av påviste gen-varianter i en klinisk sammenheng forutsetter at man sammenligner pasientdata med hva som er kjent fra før (Internett, variantdatabaser). Variantdatabaser bygges nå fra kliniske data. Disse kan også brukes til forskning. Forskning og helsevesen kan ha ulike prioriteringer. En sentralisert virksomhet med en sentral database kan være gunstig for epidemiologisk forskning, men problematisk for pasienten (personvern). Man bør etablere gode kjøreregler for datautveksling og annet samarbeid mellom forskning og helsevesen. Beslutningstaker bør ta hensyn til om en foreslått organiseringsmodell fremmer helsevesen og/eller forskning og hvilke hensyn som blir prioritert

Eystein
Husebye/Inger
Hjeldnes
Senneseth

Klinisk institutt 2,
Det medisinsk-
odontologiske
fakultet,
Universitetet i
Bergen

Institusjon

Rapport om Persontilpasset medisin i helsetjenesten er meget interessant lesning. På side 28 omtales mulige organiseringalternativer for brede genom-undersøkelse. Tabellen gir sammen med teksten lite rom for at brede genom-undersøkelser blir mer alminneliggjort i klinisk medisin. Dermed øker behovet for at bred genom-undersøkelse kan tilbys sammen med avansert patologisk undersøkelse og bildediagnostikk. Konsekvensen er at det bør etableres regionale sekvenseringssentre slik at man enklere kan diskutere pasientkasus. Det er allerede etablert en omfattende kompetanse ved de største universitetssykehusene, og denne kompetanse bør utvikles videre for å oppnå så rask utviklingstakt som mulig. En klar fordel med regionale sekvenseringssentre er mulighet for en sunn konkurranse mellom regionene. Ikke minst kan dette være nyttig for å oppnå ønskelig kostnadskontroll. I tillegg til at et bredere utvalg av sykdomstyper kan bli representert, da brukerbasen av klinikere sannsynligvis blir bredere med flere aktive sentre. Det foreligger pr. i dag ingen gode eksempel på sentraliserte nasjonale diagnostikk-sentra som håndterer det antall prøver som antydes i rapporten. Man bør vise særdeles stor varsomhet med sentraliserende øvelser innen laboratorietjenester for persontilpasset medisin, da ringvirkningene til gode laboratorier strekker seg på tvers av sektorer som undervisning, pasientbehandling og næringsutvikling innen bioteknologiske fag. Økonomiske aspekter (s. 34) rundt genetisk utredning er kanskje den viktigste delen i rapporten, med store følger for kreftområdet. I Tyskland brukes i stor grad "indikasjons-pakker" ved utredning av leukemi, noe som gjør at de store diagnostiske laboratoriene bruker den teknologien som er mest hensiktsmessig, med de genene som til enhver tid fremstår som prognostisk eller diagnostisk viktige. Trolig bør finansiering av laboratoriebaserte analyser se på ulike europeiske takstløsninger, og i dette arbeidet bør man være klar over at manglende eller langsom etablering av nye tester nå forsinker sikker diagnosesetting og i økende grad målrettet behandling.

Mette Sollihagen Universitetet i Oslo Institusjon
Hauge

Rapporten bør tydeligere at det anbefales å etablere kapasitet og kompetanse for helgenom-sekvensering (HS) i Norge. På kort sikt er dette viktig for å utvikle et godt genetisk tilbud til pasienter med enkeltgen-sykdommer, med stor genetisk heterogenitet. På lengre sikt vil svært mye genetisk diagnostikk bli utført med HS og det er viktig å etablere nasjonal kompetanse gjennom bruk av HS i klinikknær forskning. Nyere data viser at man med HS lykkes i å stille en sykdomsdiagnose langt oftere enn ved bruk av andre typer genetisk diagnostikk, inkludert eksom-sekvensering (C. Gilissen et al. *Nature*, 2014, 17;511,7509) og at genom-sekvensering er mer sensitivt når det gjelder å fange opp genetisk variasjon (Meynert et al. *BMC Bioinformatics* 2014, 15:247). Etablering av HS krever investering i nytt sekvenseringsutstyr, tungregningskapasitet og kompetanseoppbygging innen bioinformatikk og andre fagområder. Storskala HS er nå blitt mulig etter pga. utstyr som kan utføre HS av ett individ for en kostnad for avskrivning på utstyr og reagenser på ca 6000 kroner. Slikt høykapsitets-sekvenseringsutstyr koster nå ca 80 MNOK. Kostnadene ved innkjøp av en slik sekvenseringsmaskin og drifting er høye uavhengig av omfanget av prøver som analyseres. Kostnaden pr sekvensert genom i Norge vil bli vesentlig lavere, dersom denne service sentraliseres til ett sted. UiO foreslår at det inntil man ser hvor stort behovet blir oppretter ett slikt sekvenseringssenter, og at dette legges til «Norsk sekvenseringssenter» (www.sequencing.uio.no/). Likeledes foreslås det at genomdata lagres i eller i tilslutning til «Tjenester for sensitive data» ved USIT som er en unik infrastruktur nasjonalt for håndtering og lagring av sensitive vitenskapelige data og som benyttes som tjenesteleverandør for NORSTORE, den nasjonale infrastrukturen for lagring av forskningsdata. Siden sentralisering av storskalsekvensering og lagring trolig er langt billigere enn desentralisert løsning vil man kunne bruke tilsvarende mer ressurser til kompetanseoppbygging innen bioinformatikk og andre relaterte fagområder som bør utbygges i alle helseregioner. Det bør refereres til HelseOmsorg 21 hvor persontilpasset medisin omtales, og man bør tydeligere omtale det som skjer internasjonalt innen dette feltet, for eksempel at man i UK med 53 mill. innbyggere har vedtatt å opprette tre sekvenseringssentre som skal helgenom-sekvensere 100000 personer i regi av NHS innen 2017. Klinisk lm.-utprøving er et velregulert området og anses i dag som gullstandarden for utvikling av ny legemiddelbehandling. Statistisk sett får man med slike metoder et resultat for klinisk relevant effekt og sikkerhet på gruppenivå, slik at nytte - risikoforhold kan fastsettes. Perspektivet er underkommunisert i rapporten. Det er derfor viktig å utvikle tilsvarende robuste utprøvningsmetoder hvor det statistiske grunnlaget er begrenset, muligens helt ned til enkeltpasientnivå ved utvikling av persontilpasset medisin