



# PERSONTILPASSET MEDISIN I HELSETJENESTEN

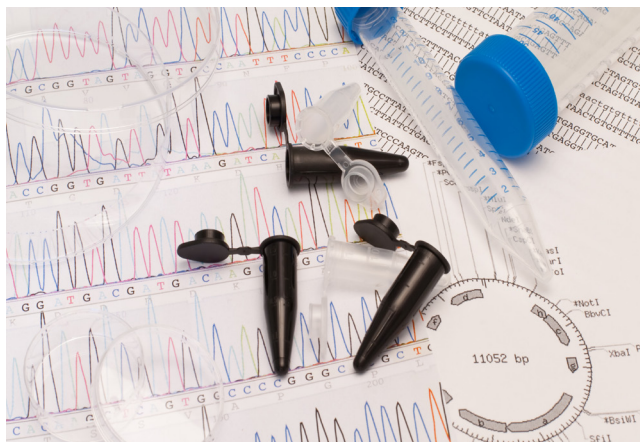
Rapport fra nasjonal utredning 2013/2014

# Innhold

Forord	3
Sammendrag og anbefalinger	4
Persontilpasset medisin i helsetjenesten	7
Bakgrunn for utredningen	12
Utredningens arbeidsgrupper og referansegruppe	15
Implementering i pasientbehandlingen	16
Organisering, plattformer og teknologi	24
Økonomiske aspekter	34
Utdanning, kommunikasjon og kompetanseutvikling	38
Juridiske og etiske vurderinger	44
Appendiks	50
Beregning av analysekostnader	51
Summary and recommendations	53



# Forord



Helse- og omsorgsdepartementet ga i 2013 de regionale helseforetakene oppdraget med å utrede persontilpasset medisin i helsetjenesten; jeg har hatt gleden av å lede styringsgruppen. Det er veldig positivt at det nå rettes søkelys mot denne del av medisinen som er i rask teknologisk utvikling og som vil få stor betydning for utredning, behandling og veiledning av den enkelte i årene som kommer. Rapporten gir ikke endelige svar - på flere områder pekes det på behov for videre arbeid. Det er imidlertid mye å hente på en systematisk og fokusert tilnærming innen fagområdet, og jeg håper rapporten ansporer til en solid innsats til beste for pasienten!

Mange personer har vært involvert i arbeidet med utredningen. På vegne av styringsgruppen vil jeg rette en stor takk til alle bidragsytere for verdifulle innspill og konstruktive tilbakemeldinger. En spesiell takk til medlemmene av arbeidsgruppene som gjorde grunnlagsarbeidet som rapporten bygger på. Jeg vil også fremheve Torunn Berge i Helse Sør-Øst RHF som har hatt en stor jobb med å koordinere dette arbeidet.

John Torgils Vaage  
Direktør forskning og innovasjon  
Helse Sør-Øst RHF  
Oslo 01.10.2014



# Sammendrag og anbefalinger

**Persontilpasset medisin har som formål å gi bedre samsvar mellom pasientens biologi og medisinsk diagnostikk og behandling. Mer fullstendig informasjon om den enkelte pasient øker sjansen for vellykket behandling, samtidig som risikoen for bivirkninger reduseres.**

De siste årene har ny teknologi for rask og omfattende biologisk analyse gitt persontilpasset medisin et nytt og mer presist fundament. Kombinert med ny kunnskap om molekylære sykdomsmekanismer har storskala kartlegging av våre gener og avansert bildediagnostikk potensial til å endre helsesystemer verden over. Vi er inne i en 'genomisk revolusjon' der nye og mer skreddersydde helsetilbud kan bygges på en datamengde som langt overgår det som kan hentes ut ved tradisjonell genetisk testing.<sup>1</sup>

Hvert individs arvemateriale - genom - er også et "fingeravtrykk" med millioner av varianter som, dersom de kombineres, presist kan identifisere individet. Tilgang til slik variantinformasjon utfordrer derfor personvernet fordi slike data i teorien kan spores tilbake til giver eller givers familie. Kun noen få varianter har sykdomsbetydning - de fleste er biologisk nøytrale. Kunnskap om hva som bare er normal variasjon og hva som er sykdomsbringende varianter er hovedutfordringen for å kunne ha nytte av genomisk medisin i klinisk praksis.

Denne utredningen er gjennomført i et medisinsk og teknologisk landskap i rask endring. Utviklingen er hurtig, særlig teknologisk, men også når det

gjelder kunnskapstilfang. I mange tilfeller er teknologien så åpenbart nyttig for pasientene at klinisk anvendelse er ønskelig selv om metodene fortsatt er umodne. Dette er en virkelighet som setter store krav til ny kunnskap samtidig som krav til etikk og personvern må ivaretas, og der man til en viss grad ikke kan unngå at "veien blir til mens man går". Helsepersonell må utdannes, teknologisk infrastruktur og variantdatabaser må bygges opp og pasienter må følges prospektivt. Pasienter og brukere bør også kjenne til muligheter og relevant nytteverdi ved disse tjenestene. Tilgang til pålitelig, kvalitetssikret informasjon for pasienter, brukere og øvrige befolkning om persontilpasset medisin må sikres.

En trinnvis tilnærming til økt persontilpasning er ønskelig og nødvendig. Dette må først fases inn på sykdomsområder der pasientnyttan er åpenbar og deretter utvides som følge av økende kunnskapsgrunnlag. For noen sykdomsområder vil implementeringen starte med målrettede undersøkelser og pakker av kjente sykdomsgener, for andre vil undersøkelser av alle kodende gener ved eksomsekvensering være mest hensiktsmessig. Undersøkelser basert på helgenomsekvensering gir oversikt over alle varianter i pasientens arvemateriale men er fortsatt ikke klinisk rutine. Helgenomsekvensering

stiller svært store krav til dataanalyse og tolkning, imidlertid kan teknologien om noen år bli så enkel og billig at den erstatter andre metoder - selv om kun en liten del av datamengden kan nyttiggjøres klinisk.

## PRIORITERTE ANBEFALINGER

Utredningen omhandler en rekke anbefalinger for implementering av persontilpasset medisin i norsk helsetjeneste.

**Styringsgruppen har prioritert følgende innsatsområder:**

**1) utdanning og kompetanseutvikling, 2) etablering av nasjonal anonymisert database over genetiske variasjoner og 3) oppbygging av teknologi, teknologisamarbeid og nasjonale faglige nettverk.**

**Det anbefales videre at implementering av nye tiltak initialt fokuseres på tre sykdomsområder: kreft, sjeldne arvelige sykdommer og infeksjonssykdommer. Nytteverdi for pasientene vurderes som størst innenfor disse gruppene i et kortere tidsperspektiv.**

Med denne utredningen er det lagt et grunnlag for videre arbeid innen persontilpasset medisin som vil være av stor betydning. Den strategi og kapasitet vi utvikler i dag vil føre an for framtidig integrering av persontilpasset medisin i vår nasjonale helsetjeneste.

<sup>1</sup> Ord- og begrepsforklaringer - se s. 11

## ■ Implementering i helsetjenesten

- Det bør vedtas en nasjonal strategi for persontilpasset medisin.
- Diagnostikk for pasienter med sjeldne, arvelige enkeltgensykdommer bør utvides med brede genomundersøkelser basert på eksom- og helgenomsekvensering.
- Brede genomundersøkelser, inkludert genpakkeanalyser, bør etableres for diagnostikk av kreft. De nasjonale faggruppene knyttet til ulike kreftområder bør få rolle som premissleverandør, og en lignende organisering bør vurderes også for andre sykdomsgrupper.
- Brede genomundersøkelser med ny sekvenseringsteknologi bør innføres for diagnostikk, resistensbestemmelse og artstyping av sykdomsgivende virus, bakterier og sopp.
- Nye tiltak bør følges opp av evalueringsstudier og analyse av nytteverdi for pasientene. Resultater fra genomundersøkelser relevant for diagnose, behandling og prognose, bør registreres i de nasjonale kvalitetsregistrene.
- En norsk satsing på persontilpasset medisin bør følges opp med egne programmer for klinikk nær og translasjonell forskning. Dette er viktig for å bygge et nødvendig erfaringsgrunnlag for videre utvikling av diagnostikk og behandling. Tiltakene bør spesielt være rettet mot innhenting av ny kunnskap rundt genetiske variasjoner av usikker klinisk betydning.
- Pasienter og brukergrupper bør involveres under implementering av persontilpasset medisin.

## ■ Organisering, plattformer og teknologi

- Dypsekvenseringskapasiteten i helsevesenet bør økes for tilbud av genpakkeanalyser, eksom- og genomsekvensering. Dette krever investering i utstyr og automatisering samt i personell og kompetanse, ikke minst innen bioinformatikk. Siden teknologit utviklingen er svært rask, bør investeringsplanene evalueres fortløpende.
- Diagnostiske data bør som hovedregel genereres regionalt gjennom brukernære, fleksible teknologiplattformer for å støtte effektiv logistikk og regional kompetanse. For videreutvikling av diagnostiske tilbud bør det bygges kompetansenettverk for bioinformatikk, tolkning og dataanalyse.
- Dersom helgenomsekvensering blir etablert i noe omfang, bør en nasjonal oppgavefordeling vurderes og en nasjonal kompetanse for avansert genomanalyse bygges.
- Analytiske prosesser knyttet til ulike typer genomundersøkelser i klinikken - prøvepreparering, sekvensering og bioinformatisk analyse – bør standardiseres.
- Den generelle kapasiteten for avansert bildediagnostikk, og PET-kapasiteten spesielt, bør økes nasjonalt for å dekke økte behov ved persontilpasset medisin. Egne PET-sentre med syklotron og produksjon av radiofarmaka bør vurderes i hver helse-region. En nasjonal arbeidsfordeling bør etableres for særlig kompetansekrevede utstyr.
- Nasjonale databaser med befolkningens genetiske variasjon, arvelig og ervervet, samt mikrobiell genetisk variasjon bør etableres. Databasene bør kunne brukes som referansemateriale i forskning og diagnostikk for å etablere sammenhenger med sykdom og helse.

## ■ Økonomiske aspekter

- Dagens verktøy for metodevurdering innenfor det nasjonale systemet bør utvides og videreutvikles for å være relevant for persontilpasset medisin og for å møte fremtidige behov.
- Det bør snarest mulig foretas en gjennomgang av gjeldende laboratorietakster (HELFO) og urimelig prissetting for oppgjør på tvers av regionene. Dette bør gjøres med utgangspunkt i dagens bruk av moderne teknologi og analyseverktøy.

## ■ Utdanning, kompetanseutvikling og kommunikasjon

- Utdanningskapasiteten for nøkkelpersonell nødvendig for implementering av persontilpasset medisin bør økes umiddelbart. Videreutdanning og tverrfaglige kurs bør introduseres for onkologer, patologer, realister og andre relevante faggrupper, og det bør stilles krav om regelmessig deltakelse.
- Autorisasjon for genetiske veiledere med klare kvalifikasjonskrav og med en egen utdanning på mastergradsnivå bør innføres.
- Det bør etableres et nasjonalt kompetansesenter for persontilpasset medisin. Dette bør operere med et bredere fokus enn kun genetik og genomikk og bør ha informasjon til befolkningen, brukere og helsepersonell også utenfor spesialisthelsetjenesten som en av sine hovedoppgaver. Et første virkemiddel for økt kunnskap om persontilpasset medisin kan være etablering av en nettbasert informasjonstjeneste.

## ■ Juridiske og etiske aspekter

- Det rettslige grunnlaget for lagring og gjenbruk av genominformasjon i databaser og lignende strukturer bør utredes. «Forslag til veileder og retningslinjer for bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning» bør videreutvikles kontinuerlig i tråd med feltets utvikling.
- Helseforskningslovens formulering av generelle informasjonsplikt og reservasjonsrett bør operasjonaliseres.
- Rekkevidden av innsynsretten med tanke på genomdata produsert i helsetjenesten og i forskning må avklares.
- Utvikling av gode teknologiske løsninger med "innebygget personvern" bør støttes, idet det anses som avgjørende for ivaretagelse av informasjonssikkerheten.
- Løsninger som gjør det mulig å bruke genomdata fra diagnostisk virksomhet til forskning og kvalitetssikringsarbeid og som samtidig ivaretar nødvendige pasientperspektiv og personvern hensyn bør finnes.



# + Persontilpasset medisin i helsetjenesten

*I helsetjenesten beskriver begrepet persontilpasset medisin en medisinsk modell der helsetilbudet tilpasses eller skreddersys individet i diagnostikk, behandling og forebygging. Målsettingen er å kunne tilby den enkelte en bedre behandling med færre bivirkninger, bygget på pasientens særegne biologiske egenskaper. I en persontilpasset modell kobles sykehistorie og kliniske funn, livsstilsfaktorer og miljøpåvirkninger med resultater fra omfattende biologiske analyser av pasientens vev og celler, arvemateriale (DNA) og eventuelle patogener som bakterier og virus.*

## HVA ER PERSONTILPASSET MEDISIN?

I en viss forstand har persontilpassing alltid vært medisinens ideal og representerer derfor ikke noe nytt som konsept. Likevel er det en kjensgjerning at det er behov for mer persontilpasset diagnostikk og medisinsk behandling. Det norske helsevesenet behandler daglig en lang rekke pasienter der ønsket resultat ikke oppnås. Dette innebærer at mange mottar en behandling de ikke har noen nytte av, og i verste fall kan den også påføre pasienten alvorlige bivirkninger. Utfordringen er at vi ikke greier å skille de personene som vil ha glede av en gitt behandling fra de som ikke vil oppnå en slik effekt.

Dagens diagnostikk er basert på en klinisk sykehistorie med symptomer og ulike funksjonstester, patologisk vurdering og laboratorieanalyser av blod- og vevsprøver samt ulike bildeundersøkelser som røntgen, ultralyd og MR. Imidlertid kan denne informasjonen være utilstrekkelig, og vi trenger å vite enda mer om den enkelte pasient - helt ned på et molekylært nivå - for å kunne utføre den finklassifiseringen som er nødvendig for en mer skreddersydd behandling.

I persontilpasset medisin sees forskjellige typer pasientinformasjon i sammenheng for å avdekke individspesi-

fikke faktorer med relevans for sykdom og behandling. Sentralt for dette står arvematerialet vårt, DNA, som er styrende for mange fysiologiske og patologiske prosesser. Endringer i den enkeltes DNA vil kunne påvirke risiko for sykdom og hvordan denne forventes å utvikle seg. Kartlegging av pasientens DNA gir derfor et viktig bidrag til bedre persontilpassing og skreddersydd behandlingsløp. I tillegg vil naturlige variasjoner i DNA kunne bestemme hvor godt den enkelte responderer på et gitt legemiddel. Persontilpasset medisin omfatter derfor også tiltak for å kunne tilby persontilpasset dosering.



Persontilpasset medisin har som formål å tilby enhver pasient riktig behandling til riktig tid med riktig dosering. Rundt 5% av årlige sykehusinnleggelses skyldes bivirkninger relatert til feil i legemiddelbruk og dosering. Bedre persontilpassing kan bidra til å redusere disse.

## Målrettet behandling - I

### • **Glivec / imatinib**

På 1960-tallet oppdaget amerikanske forskere at blod fra pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML) inneholdt celler med kromosomforandringer. Senere ble det etablert at kreftsykdommen skyldes en spesifikk genetisk forandring som forårsaker dannelse av et unormalt protein, kalt BCR-ABL. Dette proteinet er konstant aktivt og forårsaker ukontrollert vekst i de hvite blodcellene hos pasienter med KML. Legemiddelet Glivec er utviklet for å binde presist til BCR-ABL og sørger på denne måten for

at signaler for den uhemmede veksten blokkeres. Legemiddelet ble først godkjent i 2001 for behandling av KML. Glivec-behandling har gitt en stor bedring i overlevelse for KML-pasienter: fem år etter diagnose lever rundt 90% mot tidligere 30%.

### • **Herceptin / trastuzumab**

Legemiddelet Herceptin, brukt i behandling av brystkreft, er utviklet for binding til HER2, et reseptorprotein som sitter i cellemembranen og som sørger for kommunikasjon av signaler fra om-

givelsene til molekyler på innsiden av cellene. I enkelte typer brystkreft er overflatetettheten av HER2 mye høyere enn normalt. Kreftcellene stimuleres derfor kontinuerlig til vekst. Gjennom blokkering av HER2 bremses denne impulsoverføringen og veksten hemmes. Legemiddelet har hatt en betydelig effekt for behandlingen av metastatisk brystkreft hos pasienter som i utgangspunktet har en dårlig prognose.

Innhenting av mer fullstendig molekylær informasjon støttes av flere nye teknologier som nå gjør inntog i helsetjenesten. Ved hjelp av storskala analysemetoder, såkalte 'omics-teknologier, har vi mulighet til å hente inn biologiske data med større omfang og høyere presisjon - en forutsetning for å realisere det potensialet som ligger i persontilpasset medisin. Tilgang til omfattende datasett og ny kunnskap har ført til en dramatisk utvikling i forståelsen av sykdomsmekanismer, helt ned til identifikasjon av angripbare nøkkelmekanismer for sykdom. Teknologiene nærmer seg nå raskt et slikt nivå at både arbeidsinnsats og kostnader fullt ut er sammenlignbare med helse-tjenestens øvrige tilbud av medisinske tester og prosedyrer. Det er med andre ord mulig å bygge opp en individuell, molekylær profil for pasienten - en forutsetning for å kunne tilby et mer skreddersydd helsetilbud.

Teknologiene er imidlertid fortsatt ulike med tanke på klinisk modenhet - noen er rene forskningsverktøy og er ikke modne for implementering, andre er i ferd med å bli satt inn i klinisk utredning av pasienter. Tilsvarende varierer også kunnskapsgrunnlaget for ulike områder innen medisin, for noen pasientgrupper er kunnskapen tilgjengelig og kan implementeres i klinisk praksis, for andre pasientgrupper mangler kunnskapsgrunnlaget og mer forskning trengs.

### **MÅLRETTET BEHANDLING**

Persontilpasset medisin omfatter nye behandlingsstrategier med legemidler som er utviklet for å virke med størst mulig presisjon, i riktig mengde og med størst mulig effekt. Utviklingen av nye, målrettede legemidler som blokkerer defekter eller retter opp spesifikke feil og mangler på et molekylært nivå har særlig skutt fart de siste ti årene.

I 2013 godkjente Statens legemiddelverk 16 nye legemidler for behandling av kreft, flertallet av disse var såkalte målrettede legemidler.

Det er fortsatt langt fram til skreddersydd behandling for alle, imidlertid går utviklingen raskt framover. På kreftfeltet alene er det over 800 nye legemidler under utvikling, og det vil være spesielt viktig å etablere kunnskap om "drivere" for den enkelte pasients kreftsykdom for å kunne gjøre prioriteringer og treffe riktige behandlingsvalg. I denne sammenhengen har biomarkører - målbare indikatorer for ulike biologiske prosesser, både normale og sykdomsrelaterte - en viktig rolle. Gode biomarkører, f.eks. protein- eller genmarkører, forenkler den diagnostiske prosessen og er sentrale for subgruppering av pasienter som grunnlag for skreddersydd behandling. Ved diagnostikk av brystkreft benyttes f.eks.



## Målrettet behandling - II

### • Ivacaftor / Kalydeco

Cystisk fibrose er en arvelig sykdom forårsaket av mutasjonsdefekter i genet for kanalproteinet CFTR. CFTR regulerer strømmen av vann og salter i ulike vev, blant annet i mage/tarm og lunger. Pasienter med cystisk fibrose har derfor unormalt seigt slim som tetter igjen utførselsgangene i disse organene.

Personer med én type mutasjon i CFTR, G551D, utgjør knappe 4% av pasientene med cystisk fibrose. Kalydeco, utviklet i samarbeid mellom en amerikansk pasientorganisasjon og farmasøytisk industri, er utelukkende rettet mot behandling av disse pasientene. Kalydeco sørger for åpning av kanalproteinet med den spesifikke defekten, forbedrer væskestrøm og medfører en bedre organfunksjon.

fire ulike biomarkører der påvisning av reseptorproteinet HER2 er en av dem. HER2-status avklares av patolog f.eks. gjennom en mikroskopisk undersøkelse av svulstens celler før eventuell behandling med Herceptin iverksettes.

Nye legemidler lanseres i økende grad sammen med slike tilhørende diagnostiske verktøy som med høy spesifisitet og sensitivitet kan bidra til å identifisere de pasientene som vil ha glede av en målrettet behandling. Med økt implementering av molekylær kun-



skap i pasientbehandlingen vil derfor molekylærpatologien være et sentralt kompetanseområde.

Selv om utviklingen av målrettede legemidler har vært størst innenfor kreftfeltet, er slik behandling også svært aktuell for andre sykdomsgrupper. I 2012 ble det første legemiddelet for behandling av en pasientgruppe med cystisk fibrose godkjent av den amerikanske *Food and Drug Administration, FDA*. Dette legemiddelet, Ivacaftor/Kalydeco, er utviklet for pasienter som bærer én enkelt mutasjon, CFTR G551D, og setter fokus på en annen side ved persontilpasset medisin, nemlig kostnader forbundet med nye legemidler utviklet for stadig mindre pasientgrupper. I Norge behandles i dag ni pasienter med Kalydeco som er et svært kostbart legemiddel: et års behandling koster i dag om lag 2.5 million kroner per pasient. Med et økende antall tilsvarende legemidler, vil helsevesenet stå foran en rekke nye utfordringer relatert til kostnytte evalueringer, behandlingstilbud og helseprioriteringer.

### FARMAKOGENOMIKK

For å sikre optimal behandlingseffekt og redusere bivirkninger, vil det være et økende behov for å finne fram til riktig dosering. En slik doseoptimalisering er en del av farmakogenomikken, der behandlingsrespons settes i sammenheng med individspesifikke genvarianter. Farmakogenomisk kunnskap og utprøving har imidlertid ikke bare verdi for nye legemidler. Fagfeltet vil også spille en viktig rolle for bedre individtilpassing og dosering av allerede etablerte legemidler f.eks. innen kreftbehandling, immunterapi, anti epileptika og antikoagulasjonsbehandling. Det er derfor viktig med en satsing på forskning, utvikling og kompetansebygging innen dette feltet.

### NYE UTFORDRINGER FOR HELSETJENESTEN

Det er behov for å tenke nytt og innovativt for å etablere nødvendige strukturer, organisering og kompetanse som grunnlag for realisering og optimalisering av en persontilpasset modell i det norske helsevesenet. I dette arbeidet vil, som også understreket i

HelseOmsorg21-rapporten, nasjonalt og internasjonalt samarbeid være avgjørende. Spesielt vil en tung og snarlig involvering av vår UoH-sektor ha stor betydning. Framtidig diagnostikk og behandling er avhengig av systematisk kompetanseutvikling, forskning og dokumentasjon av resultater fra nye tiltak for å sikre kvalitet i helsetjenesten og i det videre arbeidet.

Pesontilpasset medisin krever effektiv logistikk for og håndtering av store datamengder. Det er ikke minst nødvendig med utvikling av nye IKT-systemer med kapasitet til å lagre og kommunisere store mengder informasjon, formidle resultater av datatolkninger og knytte seg opp til sensitiv informasjon i store internasjonale databaser. Samtidig må krav til etikk og personvern ivaretas. Riktig diagnose og sikker tolkning krever kvalitetssikrede, validerte prosesser. Det er også viktig at systemene har tilstrekkelig fleksibilitet, slik at kunnskapsgrunlaget oppdateres kontinuerlig som et resultat av nye erfaringer og evalueringer med målsetting om et stadig bedre pasient-

tilbud i helsetjenesten.

De siste årene er det etablert store internasjonale initiativer med fokus på tilrettelegging for datadeling og utvikling av 'best practices'. Initiativet GA4GH - *Global Alliance for Genomics and Health* - kan nevnes spesielt i denne sammenhengen. Over 210 organisasjoner med tilhørighet i mer enn 30 land arbeider her sammen for et felles og harmoniserte rammeverk for effektiv og ansvarlig deling av genomisk og klinisk informasjon.

Begrepet 'persontilpasset medisin' er strengt tatt ingen presis beskrivelse av den utviklingen som er beskrevet her. I praksis dreier det seg om en økt grad av tilpasning til det enkelte individets biologi, noe som ideelt sett øker sannsynligheten for at valgte terapeutiske tiltak gir effekt og ledsages av færre bivirkninger. Men persontilpasset medisin vil fortsatt måtte basere seg på data generert på gruppenivå, prinsipielt på samme måte som i tradisjonell, 'evidence-based' medisin. Poenget med persontilpasset medisin, er at den gruppe som man behandler det enkelte individet på bakgrunn av, vil være mindre og langt bedre karakterisert og avgrenset. Personbegrepet har dype røtter i idéhistorien, noe som gir det en sterk retorisk og kommersiell slagkraft. Her anvendes likevel begrepet 'persontilpasset medisin', selv om det språklig sett kanskje er mer korrekt å snakke om 'presisjonsmedisin'.



## Definisjoner og terminologi i persontilpasset medisin

**DNA** - menneskets arvemateriale, bygget opp av basene adenin (A), cytosin (C), tymin (T) og guanin (G). DNA er organisert i ulike pakker - gener - som oversettes til proteiner inne i kroppens celler. Endringer av sekvensen eller rekkefølgen av basene i et gen kan forårsake feil i proteinene. Disse feilene kan gi unormal aktivitet eller feil i samspillet med andre proteiner og gi sykdom som resultat.

**Genom** - det totale arvematerialet i en organisme. Det humane genom er bygget opp av om lag 3 milliarder baser.

**Eksom** - de delene av genomet, ca. 1.5 %, som oversettes til proteiner i cellene. 85 % av kjente sykdomsframbringende mutasjoner er lokalisert til eksomet.

**'omics-teknologier** - storskala analysemetoder som gjør det mulig å innhente store mengder biologisk informasjon samtidig fra en enkelt pasientprøve.

**Bioinformatikk** - avanserte beregningsanalyser, statistikk og modelleringer av biologiske data. Bioinformatikk er nødvendig for studier, tolkning og anvendelse av de store datamengdene generert ved hjelp av 'omics-teknologier.

**Genetikk** - studiet av enkeltgener og deres roller i biologisk arv og nedarvet sykdom.

**Genomikk** - studiet av mange genes funksjon og samspill, i medisinen med formål om å kunne påvirke prognose, diagnose, forebygging eller behandling. Genomikk kan brukes for å studere endringer som er nedarvede (i kimceller) eller ervervede (i somatiske celler).

**Epigenetikk/epigenomikk** - fagfelt fokusert på genforandringer som ikke direkte forårsakes av sekvensendringer i DNA. Disse endringene skyldes kjemiske forandringer av basene i arvematerialet og kan forandre genenes funksjon bl.a. gjennom hvordan arvematerialet pakkes og organiseres i cellene. Slike endringer nedarves ikke en generasjon til den neste.

**Farmakogenomikk** - fagfelt fokusert på sammenhengen mellom variasjoner i arvematerialet og behandlingsrespons.

**Proteomikk** - storskala undersøkelser av proteiner for identifikasjon, mengdebestemmelse og analyse av strukturendringer. Innen medisinen er teknologien spesielt viktig for å kunne identifisere og innhente informasjon om proteiner assosiert med en bestemt sykdomstilstand.

**Mikrobiomikk** - analyse av de gener som finnes i bakterier, sopp og eventuelle virus i mage/tarmkanalens mikroflora.

**Metabolomikk** - storskala studier av metabolitter, dvs. små molekyler som dannes i kroppen som et resultat av cellenes stoffskifte. Mange arvelige sykdommer kjennetegnes ved en spesifikk metabolittsignatur, som for eksempel fenylketoneuri (Føllings sykdom). Metabolittmønsteret kan reflektere alvorlighetsgrad av genetiske feil og kan vise effekt av behandling. Metabolomikk spiller derfor en viktig rolle både i diagnostikk og oppfølging av arvelige sykdommer og er også sentral som metodikk for analyse av toksisitet og nedbrytning av legemidler.



# Bakgrunn for utredningen

## OPPDRA OG MANDAT

Persontilpasset medisin har potensial til å endre helsetjenesten gjennom mer presis og forutsigbar medisin med større effekt, skreddersydd for den enkelte pasient. Nye teknologier kombinert med stadig økende kunnskap om vår biologi har gitt oss bedre muligheter til å bestemme sykdomsrisiko og genetisk predisposisjon, til å stille sikrere diagnose og prognose og til å foreslå og prioritere behandlingsalternativer for en rekke sykdommer.

Helse- og omsorgsdepartementet ga våren 2013 de regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Sør-Øst RHF, i oppdrag å gjennomføre en utredning av persontilpasset medisin i helsetjenesten. Dette initiativet sprang ut fra et ønske om å utvikle en nasjonal og helhetlig strategisk tilnærming til feltet.

## ORGANISERING AV ARBEIDET

John Torgils Vaage, direktør for avdeling Forskning og Innovasjon, Helse Sør-Øst RHF. Vaage har ledet utredningens styringsgruppe som har vært sammensatt av representanter fra de fire helseregionene, nasjonalt dekanmøte i medisin og brukerutvalget i Helse Sør-Øst. Helse- og omsorgsdepartementet har deltatt som observatører i styringsgruppen.

Styringsgruppen nedsatte fem arbeidsgrupper med bred faglig representasjon for utredning av persontilpasset medisin innenfor de tematiske

områdene:

- strategi for implementering i helsetjenesten,
- organisering, plattformer og teknologi,
- økonomiske aspekter,
- utdanning, kompetanseutvikling og kommunikasjon
- juridiske og etiske vurderinger.

De fem arbeidsgruppene har gjennom egne møter utarbeidet individuelle delrapporter, og disse har dannet grunnlaget for utredningens endelige rapport. Delrapportene står som arbeider med en selvstendig status og er tilgjengelige på utredningens nettsider: [http://www.helse-sorost.no/fagfolk\\_/forskning\\_/persontilpasset-medisin\\_/Sider/persontilpasset-medisin-helsetjenesten.aspx](http://www.helse-sorost.no/fagfolk_/forskning_/persontilpasset-medisin_/Sider/persontilpasset-medisin-helsetjenesten.aspx).

Denne rapportens innhold og anbefalinger er utarbeidet av styringsgruppen på bakgrunn av delrapportenes prioriteringer. Utredningens referansegruppe har gitt innspill til delrapportene underveis og har vært stilt til disposisjon for arbeidsgruppene under slutfasen av deres arbeid. Rapportens førsteutkast ble distribuert for innspill sommeren 2014, og den endelige rapporten tar opp elementer fra over 50 innspill og kommentarer kommet inn under innspillsrunden.

## AVGRENSNINGER

Med persontilpasset medisin er det formulert en framtidig visjon der

forebygging, prognose, prediksjon og helbredelse av sykdom bygges på store mengder informasjon - biologiske og medisinske data, miljø- og livsstilsfaktorer osv. - knyttet til det enkelte individ. Visjonen favner bredt, og det er gjort avgrensninger for utredningen bygget på vurderinger av status for medisinsk og teknologisk utvikling, kompetansenivå, pasientnytte og sammenheng med tilsvarende satsinger i andre land. I det følgende avgrenses det derfor til utvikling og bruk av nye metoder for biologisk analyse i stor skala med et spesielt fokus på genomikk og tilhørende teknologier. Genomikk - bred analyse av vårt arvemateriale - gjør nå sitt inntog i helsesystemer verden over og har en nøkkelrolle for økt persontilpasning i diagnostikk, behandling og prognose. Avanserte bildediagnostiske metoder er også inkludert i utredningen med bakgrunn i disse teknologienes særskilte rolle i validering og evaluering av effekt og respons for nye behandlingstiltak. Implementering av disse teknologiene har som formål å danne grunnlag for et mer fullstendig og persontilpasset tjenestetilbud, i første rekke for diagnostikk, i spesialisthelsetjenesten.

Det er gjort en avgrensning mot prediktive undersøkelser og screening i et folkehelseperspektiv. Tolkningen av slike tester er fortsatt forbundet med usikkerhet og vil dessuten være forbundet med store kostnader. Fosterdiagnostikk

eller pre-natal screening omfattes heller ikke av utredningen.

Selv om persontilpasset medisin i prinsippet kan innføres på alle nivå i helsetjenesten, vil de tester og undersøkelser det vises til her i overskuelig framtid vil være tiltak som må rekvideres av spesialister innen aktuelle

fagområder, ofte i samråd med patolog og/eller genetiker. På den andre siden vil mistanke om aktuelle tilstander for slik testing, f.eks. ved forhøyet risiko for familiær eller arvelig kreft, gjerne skje i møte med primærhelsetjenesten, og det er derfor viktig at det fokuseres tidlig på kommunikasjon, informasjonsflyt og muligheter for videreutdanning for

allmennpraktikere.

### Styringsgruppe:

John Torgils Vaage	Helse Sør-Øst RHF ( <i>leder</i> )
Øystein Krüger	Helse Sør-Øst RHF ( <i>sekretariat</i> )
Torunn Berge	Helse Sør-Øst RHF ( <i>sekretariat</i> )
Trond Flægstad	Helse Nord
Petter Aadahl	Helse Midt-Norge
Gunnar Houge	Helse Vest
Erlend B. Smeland	Oslo universitetssykehus HF
Vidar M. Steen	Nasjonalt dekanmøte i medisin
Erna Hogrenning	Brukerutvalget, Helse Sør-Øst RHF

### Observatører:

Maiken Engelstad	Helse- og omsorgsdepartementet
Marianne van der Wel	Helse- og omsorgsdepartementet

### Varamedlemmer:

Torunn Fiskerstrand	Helse Vest
Cathrine M. Lofthus	Oslo universitetssykehus HF
Øivind Nilssen	Nasjonalt dekanmøte i medisin

## Mandat for utredning av persontilpasset medisin

Departementet ønsker å utvikle en nasjonal, helhetlig strategisk tilnærming til persontilpasset medisin. Med dette som utgangspunkt gis de regionale helseforetakene, under ledelse av Helse Sør-Øst RHF, i oppdrag å utarbeide en rapport om persontilpasset medisin i helsetjenesten.

### Mål for utredningen

Målet med utredningen av persontilpasset medisin er å gi departementet et faglig grunnlag for fremtidig politikkutforming på feltet.

### Utredningen skal være av et bredt omfang og omfatte:

- (i) Analyse av status og utviklingen av persontilpasset medisin internasjonalt og nasjonalt.
- (ii) Strategi for en fremtidsrettet og etisk forsvarlig utvikling og bruk av persontilpasset medisin i norsk helsetjeneste.
- (iii) Forslag til tiltak som kan tilrettelegge for implementering av persontilpasset medisin i den norske helsetjenesten. Tiltakene bør basere seg på analysen og være fremtidsrettede og innovative i innhold og innretning.
- (iv) Avveininger ved innføring av persontilpasset medisin i helsetjenesten, som bør omfatte etiske, juridiske, sosiale, økonomiske og helsemessige implikasjoner og barrierer for implementering.
- (v) Anbefalinger.

Arbeidet skal ikke omfatte forslag til lovendringer. I utarbeidelsen bør det ses til internasjonal og nasjonal utvikling, status, kunnskapsgrunnlag og nasjonale strategiske dokumenter innen området.

### **Tematikk og vurderinger utredningen skal belyse:**

- Utvikle og tilrettelegge for forskning og innovasjon for persontilpasset medisin og genomanalyse i helsetjenesten, herunder forskningsbasert kunnskap om persontilpasset forebygging
- Kost-nytte studier; langtidseffekter av skreddersydd forebygging og behandling og translasjon fra forskning til klinisk praksis
- Utvikling av en klinisk infrastruktur for likeverdig tilgang til høykvalitets genom- og gentesting og persontilpasset medisin, herunder veiledning og informasjon
- Datainnsamling og analyser – harmonisering, infrastruktur, organisering
- Utvikling av bioinformatikk/IKT, modelleringsmodeller og beslutningsstøttesystemer
- Utdanning og utvikling av ny og tverrfaglig kompetanse hos helsepersonell
- Etske vurderinger, herunder sikre sosial likhet i tilgang til informasjon og tjenester
- Brukerperspektiv og ansvarliggjøring av den enkelte
- Håndtering av private kommersielle aktører
- Informasjon og økt kunnskap/opplæring i befolkningen (health literacy)
- Kost-nytte vurderinger
- Internasjonal utvikling og internasjonalt samarbeid

### **Organisering av arbeidet:**

Helse Sør-Øst RHF gis i oppdrag, i samarbeid med de øvrige regionale helseforetakene, å organisere arbeidet, herunder oppnevne leder for arbeidet. Det bes om at representanter fra relevante aktører involveres på en hensiktsmessig måte i arbeidet.

### **Relevante aktører inkluderer bl.a.:**

- Spesialist- og primærhelsetjenesten
- Nasjonalt folkehelseinstitutt
- Helsedirektoratet
- Bioteknologirådet
- Den nasjonale etiske forskningskomité for medisin og helsefag (NEM)
- Universitets- og høyskolesektoren
- Det private næringsliv, herunder legemiddelindustrien
- Brukerorganisasjoner og brukere
- Profesjonsforeningene, eks. Legeforeningen

Helse- og omsorgsdepartementet deltar som observatør i arbeidet.

# Utredningens arbeidsgrupper og referansegruppe

## Implementering i pasientbehandlingen

Per Eystein Lønning (leder)	Helse Bergen HF	Bjørn Henning Grønberg	St. Olav's Hospital HF
Benedicte Paus	Oslo universitetssykehus HF	Ragnar Hotvedt	Universitetssykehuset Nord-Norge HF
Gunnar Sæter	Oslo universitetssykehus HF	Nina Strømsvik	Universitetssykehuset Nord-Norge HF
Hans Christian Erichsen	Oslo universitetssykehus HF	Franz Gruber	Universitetssykehuset Nord-Norge HF
		Ola Johnsborg	Helsedirektoratet

## Organisering, plattformer og teknologi

Dag Undlien (leder)	Oslo universitetssykehus HF	Torkel Thune	Oslo universitetssykehus HF
Tom Hemming Karlsen	Oslo universitetssykehus HF	Gard O. Thomassen	USIT/Universitetet i Oslo
Ola Myklebost	Oslo universitetssykehus HF	Margunn Aanestad	Universitetet i Oslo
Tore Bach-Gansmo	Oslo universitetssykehus HF	Stian Knappskog	Helse Bergen HF
Klaus Beiske	Oslo universitetssykehus HF	Per Knappskog	Helse Bergen HF
Stein Bergan	Oslo universitetssykehus HF	Torbjørn Omland	Akershus universitetssykehus HF
Eivind Hovig	Oslo universitetssykehus HF	Olav Haraldseth	St. Olav's Hospital HF
Heidi Thorstensen	Oslo universitetssykehus HF	Toril Fagerheim	Universitetssykehuset Nord-Norge HF
		Rune Sundset	Universitetssykehuset Nord-Norge HF

## Økonomiske aspekter

Vidar Halsteinli (leder)	Helse Midt RHF	Marthe Hammer	Helse Bergen HF
Gunn Tørvik Pedersen	Helse Bergen HF	Pål Bakke	Oslo universitetssykehus HF

## Utdanning, kommunikasjon og kompetanseutvikling

Jens Petter Berg (leder)	Oslo universitetssykehus HF	Cathrine Bjorvatn	Helse Bergen HF
Inger Nina Farstad	Oslo universitetssykehus HF	Ketil Arne Espnes	St. Olav's hospital HF
Benedicte A. Lie	Oslo universitetssykehus HF	Chris Fenton	Universitetet i Tromsø
Åslaug Helland	Oslo universitetssykehus HF		

## Etiske og juridiske vurderinger

Marit Stubø (leder)	Universitetet i Oslo	Kristin Solum Steinsbekk	NTNU
Peder Utne	Oslo universitetssykehus HF	Linn Okkenhaug Getz	NTNU
Hanne Eeg-Henriksen	Oslo universitetssykehus HF	Trude Johannessen	Helse Nord RHF
Hilde Jordal	Akershus universitetssykehus HF	Knut W. Ruyter	Regional etisk komite Sør-Øst
Inga Bjørnevoll	St. Olav's hospital HF	Anne Forus	Helsedirektoratet
		Vegard Bahus	Brukerutvalget, Helse Sør-Øst

## Referansegruppe

Øystein Krüger (leder)	Helse Sør-Øst RHF	Trine Prescott	Legeforeningen
Camilla Nervik	Datatilsynet	Sissel Rogne	Bioteknologirådet
Giske Ursin	Kreftregisteret	Knut Martin Torgersen	Oncology Business Unit, Pfizer
Kirsten Haugland	Kreftforeningen		



# Implementering i pasientbehandlingen

*Implementering av persontilpasset medisin forutsetter en stor grad av spesialisert kunnskap knyttet til utnyttelse av teknologi, tolkning av data og forståelse av sykdomsmekanismer. Det er fortsatt stor variasjon i denne kunnskapen mellom ulike medisinske fagområder, og det er i det følgende derfor pekt på tre områder der genomisk teknologi i nær framtid forventes å ha størst nytteverdi for pasientene. Som følge av teknologisk utvikling og ny viten om molekylære sykdomsmekanismer, er persontilpasset medisin i dag mest utviklet innen kreftsykdommer. Sjeldne tilstander, spesielt sykdommer som er forårsaket av nedarvede endringer i enkeltgener - monogene mendelske sykdommer - er et annet felt der kunnskap om årsakssammenheng er kommet langt, og der diagnostikk og behandling kan sees i et persontilpasset perspektiv. Individuelle forskjeller i arvematerialet er også viktig for predisposisjon for infeksjoner og for behandlingsvalg.*

## ARVELIG KREFTDISPOSISJON

Arvelige kreftsykdommer utgjør 5-10% av alle krefttilfeller og skyldes i hovedsak nedarvede endringer eller mutasjoner i spesifikke gener. Arvegangen er gjerne dominant med høy penetrans, dvs. at de fleste bærere av genfeilen utvikler sykdom. Utredning av arvelig kreft er en voksende klinisk virksomhet i norsk helsevesen. Familier med mistanke om arvelig kreftdisposisjon får tilbud om genetisk veiledning og utredning, noe som kan ha stor helsegevinst gjennom effektive kontrollopplegg som regelmessig koloskopi, kliniske undersøkelser hos dermatolog osv.. I de fleste tilfeller vil dette medføre tidligere diagnose med langt bedre prognose enn hva som ellers ville vært konsekvensen uten kontroll. Tilsvarende vil gjelde for pasienter som i dag får tilbud om forebyggende kirurgi, f. eks. ved mutasjoner i BRCA1/2 genene (oophorektomi/mastektomi) ved arvelig brystkreft. Mest mulig kunnskap om risiko for sykdom gir et bedre utgangspunkt for valg av tiltak og tidlig diagnose, noe som igjen gir bedre utgangspunkt for helbredelse.

Mange familier med arvelig kreftdisposisjon er allerede kartlagt, men dette gjelder langt fra alle. Det er fortsatt familier med genmutasjoner som ikke kjenner til eller er oppmerksomme på egen tilstand og risiko. Selv om man har identifisert et betydelig antall genfeil assosiert med arvelig kreft, byr diagnostikk likevel på vesentlige problemer. I dag avdekkes mange genetiske variasjoner av usikker klinisk betydning, såkalte VUS'er - *variants of uncertain significance*, noe som vanskeliggjør beslutninger om hvorvidt tiltak bør iverksettes eller ikke. For brystkreftgenene BRCA1/2, resulterer DNA-analyser i dag i omlag 15% VUS, og så langt er det registrert 1800 unike VUS'er i den internasjonale databasen *Breast Cancer Information Core*.

Ny teknologi for bred analyse av arvematerialet har potensial til å påvise langt flere genetiske årsaker til sykdom enn tidligere. Problemer med avdekning av genetiske variasjoner av usikker klinisk betydning må imidlertid antas å øke ved et utvidet persontilpasset tilbud. På sikt forventes det at

forskningsresultater og felles databaser med variantinformasjon vil gjøre slike tolkningsproblemer mindre. Sannsynligvis vil arvelige mutasjoner som disponerer for kreft også ha prediktiv verdi med tanke på behandlingsvalg. Et eksempel er bruk av PARP-hemmere for BRCA1/2-mutert bryst- eller ovariekreft. Det er derfor essensielt at slike genfeil kommuniseres klart til behandelende kliniker, og at det legges nasjonale føringer for behandling der funnene har terapeutiske implikasjoner.

Et utvidet diagnostisk tilbud vil sannsynligvis øke behovet for genetisk veiledning. Ifølge norsk lovgivning skal alle som ønsker en prediktiv gentest som ledd i diagnostikk med mål om å påvise sykdomsanlegg før personen blir syk, få tilbud om genetisk veiledning. Dette vil kreve økt samarbeid og forbedret logistikk mellom medisinske genetiske og kliniske avdelinger samt opptrappet bemanning for håndtering av aktiviteter som risikoreducerende kirurgi som et økt antall personer i ulike kontrollopplegg vil trenge. Tiltakene bør følges tett av forskning i



en tidlig fase for å hente ny kunnskap rundt genetiske varianter av usikker klinisk betydning. Det er også viktig

at kunnskapsbyggingen omfatter de psykososiale aspektene av tiltakene og at forskning rundt dette prioriteres.

Både her og i den kliniske kvalitets-sikringen bør brukermedvirkning få en helt sentral posisjon.

**ERVERVET KREFTSYKDOM** All kreft skyldes endringer i vårt arvemateriale. I motsetning til arvelig kreft som viser opphoping i familier, oppstår ervervede kreftsykdommer vanligvis som følge av tilfeldige forandringer, mutasjoner, i en celledivisjon slik at denne omformes til en kreftceller. Identifisering av kreftceller i en uttatt vevsprøve, biopsi, er ofte nødvendig for å stille diagnose, mens andre prognostiske parametere (svulststørrelse, aggressivitet i det morfologiske bildet, spredning til lymfeknuter osv.) legger grunnlag for behandlingsvalg. Ved noen kreftsykdommer har man også hatt prediktive faktorer som kan forutsi noe om behandlingseffekten, slik som påvisning av østrogenreseptorer brystkreftceller og tilpasset antihormonbehandling.

### GENOMUNDERSØKELSER FOR ERVERVEDE KREFTSYKDOMMER

For ervervede kreftsykdommer vil genetiske undersøkelser både av svulstceller og pasientens normale celler være viktig for å skille ervervede fra nedarvede mutasjoner. Selv om man kan påvise flere genforandringer innen hver enkelt kreftsvulst, er det antatt at kun et mindretall av disse er av betydning for vekst, spredning og behandlingsrespons. Dette bygger på en hypotese rundt «driver» vs. «passenger»-mutasjoner, der enkelte mutasjoner fungerer som pådrivere for kreftutvikling mens andre ikke har noen slik effekt.<sup>1</sup> Kreftsykdommer er genetisk ustabile og nye endringer kan komme til kontinuerlig, ofte er det også celler med ulike genforandringer i samme prøve. Slike forhold vanskelig gjør bedømmelsen av funn fra svulstvev og har bl.a. ført til at persontilpasset behandling foreløpig er forbeholdt relativt få kreftpasienter.

I dag er de fleste målrettede kreft-terapi lindrende, ikke kurative, og

de er kostbare. Fordi vi har begrenset kunnskap om klassifisering av kreftsvulster, får mange pasienter behandling som ikke har tilfredsstillende virkning og som dessuten gir risiko for bivirkninger. I tillegg legger dette nødvendig beslag på helsevesenets ressurser og medfører betydelige utgifter.

Gjennom de siste 30 årene har man fått en økende forståelse for hvilke gener som styrer sentrale prosesser i forbindelse med kreftsvulsters utvikling og vekst. Selv om mye dokumentasjon gjenstår, forventes det likevel raske framskritt i tilgangen på målrettede behandlingsmuligheter. Det er imidlertid viktig å påpeke at man ikke kan forvente å løse alle de kompliserte problemstillingene man står ovenfor med genetiske undersøkelser alene. Mange defekter i svulstvevet skyldes også endringer som ikke fanges opp gjennom slik analyse.

Internasjonalt bruker en del medisinske sentra i dag genpakker med et gitt antall gener (fra 20 til >500) til genomisk undersøkelse av kreft. Gjennomgående identifiseres det

spesifikke genetiske forandringer med behandlingsmessig konsekvens hos ca. 30% av pasientene. Resultater til nå viser at klinisk respons oftere oppnås ved såkalt skreddersydd behandling. I Danmark er dette arbeidet sentralisert til utprøvningsenheten ved Rigshospitalet, der slike undersøkelser kan gi grunnlag for inklusjon i tidlige kliniske studier eller utprøvende persontilpasset behandling. Et tilsvarende program bør etableres i Norge med forankring i nasjonale faggrupper. I tillegg bør eksomundersøkelser være tilgjengelige for et utvalg pasienter for å gi kunnskap om genvarianter av betydning for kliniske responser samt innsikt i mer grunnleggende sykdomsmekanismer. Informasjon som ikke umiddelbart har behandlingsmessige konsekvenser vil likevel kunne få stor betydning for faglig utvikling og pasientbehandling i et lengre perspektiv.

### IMPLEMENTERING AV TILTAK FOR ERVERVET KREFTSYKDOM

De nye tiltakene beskrevet her, er i liten grad egnet for evaluering innenfor vårt tradisjonelle system for legemiddelutprøving. Hovedgrunnen til dette er at

<sup>1</sup> "The cancer genome", *Nature* **458**, 719-724

## **Særskilte utfordringer i forbindelse med persontilpasset kreftbehandling**

Implementering av persontilpasset medisin vil ha konsekvenser for framtidig legemiddelutvikling. Her skisseres noen særskilte utfordringer ved dagens system for utvikling av nye behandlingsformer:

- ***Eksperimentell utprøvende behandling, tidlig fase:***

Eksperimentell, utprøvende behandling er ressurskrevende og stiller særlige krav til kompetanse hos behandlende helsepersonell. Studierelaterte prosedyrer er ofte tidkrevende, og det kan være en utfordring å gjennomføre for pasienter som bor langt unna behandlingsstedet. Det kan også være utfordrende for det lokale helsevesen å håndtere uventede hendelser eller bivirkninger av studieprosedyrer. Samtidig er det slik at man kan forvente en økende sub-klassifisering av pasienter i nær framtid. Framtidig deltakelse og gjennomføring av nasjonale og internasjonale studier betinger derfor etablering av infrastruktur og logistikk som kan ivareta disse hensyn.

- ***Deltagelse i kliniske studier, sen fase:***

Normalt kreves det større studier (fase III) før nye behandlingsmodaliteter godkjennes for allmenn bruk. En utfordring ved medikamentell behandling er at man ofte ser lovende resultat i tidlig fase for legemidler som ikke er allment tilgjengelige. Eneste mulighet til å få tilgang til disse legemidlene er da gjennom deltagelse i kliniske studier. I tillegg til de utfordringer som er nevnt over, vil pasienter, pårørende og helsepersonell ofte kjenne til lovende resultater fra tidlige studier.

Et stort problem med tanke på gjennomføring av regulære fase III-studier for små pasientgrupper kan illustreres gjennom eksempelet med bruk av PARP-hemmere ved bryst- og ovariekreft der pasientene er bærere av en BRCA1/2 kimcellemutasjon. Etter lovende data fra fase II publisert i 2010, har man i årene etterpå slitt med rekruttering til fase III studier. Dette skyldes at pasientantallet er svært lavt ved hvert enkelt behandlingssenter (forventet rundt 2% av alle brystkreftpasienter i Norge).

- ***Expanded Access Programs***

Nye legemidler kan gjøres gratis tilgjengelig i påvente av registrering. Det understrekes at slike programmer ikke erstatter kravet til dokumentasjon ut fra fase II/III studier, men innebærer en noe raskere tilgang til legemidlene for pasientene. Videre bruk kan være problematisk dersom legemiddelet ikke får en markedsføringstillatelse senere eller det ikke innvilges refusjon.

- ***Behandling med registrerte legemidler***

I norsk kreftbehandling legger nasjonale faggrupper føringer for behandlingsanbefalinger. De forskjellige gruppene er satt sammen av onkologer og kirurger fra samtlige helseforetak med aktuelle tumorgrupper som spesialfelt. Selv om de retningslinjer som legges til grunn (og som i utgangspunktet oppdateres to ganger årlig) formelt godkjennes av Helsedirektoratet, legges premissene av Styringsgruppene for de respektive faggruppene. Generelt medfører dette omforente retningslinjer for standard nasjonal behandling. Et samarbeid med de respektive faggruppene med tanke på kliniske implikasjoner ved innføring av persontilpasset medisin og mer omfattende genundersøkelser av kreftsykdommer synes å være meget viktig og vil bidra til å sikre nasjonale standarder og geografisk likhet for pasientene ved implementering av slike tiltak.

de aller fleste genforandringer man finner bare vil påvises i et begrenset antall svulster; pasientgruppene blir mindre med en mer finmasket diagnostikk. Følgelig vil det bli svært vanskelig å sette opp omfattende kliniske studier etter klassiske utprøvningsmodeller.

Vi forventer at norsk helsevesen følger internasjonale trender og dermed vil stå overfor økende krav om gensekvensering for mulig identifikasjon av terapeutiske mål, kanskje spesielt innen kreftbehandlingen. Dersom helsevesenet inntar en avventende holdning og legger til grunn at enkeltstående tiltak først implementeres når det foreligger klar dokumentasjon for nytteverdi tilsvarende de krav man har satt ved innføring av nye behandlingsstandarder, vil vi mest sannsynlig møte et massivt press fra pasienter og pasientorganisasjoner som vil kunne få utført gensekvensering hos private aktører, primært fra utlandet. Resultater fra slike tester vil bli presentert med forventning om at vårt hjemlige behandlingsapparat skal forholde seg til disse funnene. Selv om slike genomundersøkelser per i dag må anses som utprøvende, er det derfor helt nødvendig at man legger strategier for implementering av så vel diagnostikk som behandling innenfor tydelige nasjonale rammer.

Norsk helsevesen vil også løpe en betydelig risiko dersom man velger å tilby «vilkårlig» gentesting til kreftpasienter uavhengig av grunn diagnose, for deretter å overlate terapivalget til den behandelende kliniker. En faktor er kostnadene direkte knyttet til testing; en

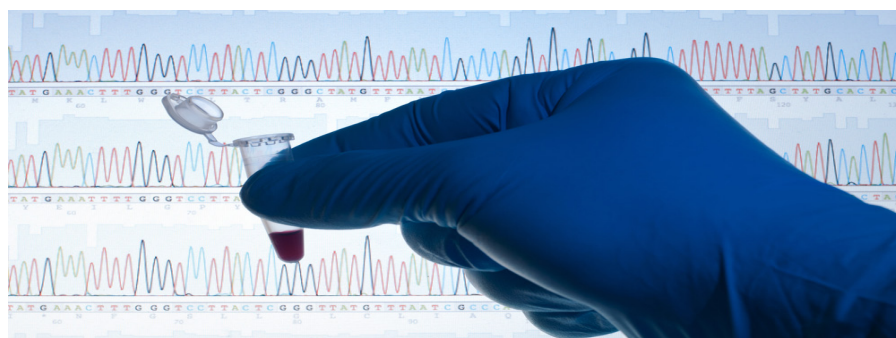
potensielt langt større kostnad ligger i behandling dersom man legger opp til en liberal anvendelse av målrettet behandling basert på vilkårlige mutasjoner uten å ta hensyn til dokumentert nytteverdi for hver enkelt tumorform. En slik praksis vil også åpne for ulikheter mellom avdelinger, både lokalt og regionalt/nasjonalt, og dette vil være meget vanskelig å forholde seg til for den enkelte kliniker.

For å unngå en slik situasjon, bør persontilpasset medisin implementeres og evalueres i tett samarbeid med de onkologiske fagmiljøene ved universitetsklinikkene. Med tanke på omfanget slik testing kan medføre, bør man i første omgang utføre et valg av et mindre antall tumorformer basert på forventet mulighet for funn av genforandringer med terapeutiske implikasjoner. Det respektive fagmiljøets kompetanse og ressurser bør vektlegges ved utvelgelsen. Kompetente fagpersoner bør stå for implementering og ledelse av slik kombinert diagnostikk og behandling som vil ligge i grenseland mellom klinisk behandling og forskning. Det er essensielt at man definerer inklusjonskriterier samt terapimål og har logistikk for strikt behandlingsmonitorering. På denne måten vil man fortløpende kunne evaluere relevans og effekt samt nytteverdi av de tiltak

som implementeres. Slik vil det også være fornuftig å implementere tiltak innenfor en definert tidshorisonter (f.eks. 5 år) der spørsmålet om videre anvendelse må baseres på de resultater som er oppnådd.

Det er etablert nasjonale faggrupper innen ulike kreftområder som brystkreft, kolorektalkreft, lungekreft osv. med representasjon fra samtlige helseregioner. Disse faggruppene er en meget viktig ressurs og bør få rolle som premissleverandører for implementering, inkludert utarbeidelse av klare retningslinjer for implementering av målrettet behandling. På denne måten vil man erverve systematisk kunnskap, den enkelte behandlingsansvarlige kliniker vil ha retningslinjer å forholde seg til, og man vil bevare en generell oversikt over hvilke behandlingsformer som utprøves for hvilke tumorformer og på hvilken definert indikasjon. Dette vil også gi et kunnskapsløft for norske onkologer og vil være svært viktig for videreutvikling av persontilpasset medisin i vårt helsevesen.

Det finnes i dag 8 nasjonale kvalitetsregistre på kreftområdet. Fag-/referansegruppene for kvalitetsregistrene og Kreftregisteret vil kunne gi retningslinjer om hvilke genomiske data som har diagnostisk verdi og som derfor



skal rapporteres til og registreres i Krefregisteret på en hensiktsmessig måte.

Det er viktig at pasienter som går inn i utprøvende diagnostikk og behandling er godt informert i forkant om hvilken nytteverdi de potensielt kan

få ved deltakelse. Behandlingsmessige retningslinjer bør derfor settes i forkant, bl.a. gjennom å definere hvilke mutasjoner som vil innebære tilbud om hvilke terapiformer. Med tanke på at de små pasientgruppene gjør at effektene er vanskeligere å påvise sikkert, vil det i mange tilfeller være av stor betydning

å knytte seg opp med samarbeid mot andre internasjonale programmer og nettverk.

**SJELDNE SYKDOMMER OG SYNDROMER** En medisinsk tilstand betegnes som sjelden når den forekommer hos færre enn 1 av 10 000 individer. Pasientgruppen er ekstremt heterogen men samlet sett betydelig. Siden sykdommene er lite kjent, er diagnostikk forbundet med store utfordringer, og det kliniske bildet kan f.eks. være preget av misdannelser eller utviklingshemninger som ikke gir grunnlag for spesifikk syndrommistanke. I dag får bare litt over halvparten av barn med sjeldne syndromer og/eller moderat til alvorlig utviklingshemming en årsaksdiagnose ved klinisk diagnostikk og konvensjonelle laboratorieundersøkelser.

*Rare Disease United Kingdom (RDUK)* har beskrevet utfordringer ved forsinket diagnose, feildiagnose, mangel på informasjon, fragmentert oppfølging og behandling og ulikheter i behandlingstilbud for pasienter med sjeldne sykdommer og syndromer i rapporten *“Rare Disease Impact Report: Insights from patients and medical community”* (2013). Det er liten grunn til å anta at situasjonen er vesentlig bedre i Norge. *European Council* anbefalte i 2009 at alle europeiske land skulle utvikle en nasjonal strategi for sjeldne sykdommer innen utgangen av 2013. Dette er nå iverksatt i flere land men ikke i Norge.

For pasienter med sjeldne sykdommer kan det forventes at en kjent diagnose vil bidra til å redusere omfanget av kostbare og omfattende undersøkelser samt at pasienten får bedre medisinsk oppfølging (f. eks. ved økt risiko for kreft, hjertesykdom eller synstap). Slektninger kan også gis et pålitelig estimat av gjentakelsesrisiko og dermed

en tilpasset videre oppfølging. Prognose og behandling vil også påvirkes av den enkeltes spesifikke genfeil. Årsaksrettet behandling er i dag introdusert eller foreslått for over 80 sjeldne, enkeltgentilstander assosiert med lærevansker eller utviklingshemming. Dette antallet er raskt økende. Ikke alle med en gitt diagnose vil ha utbytte av slik ny og dyr behandling, og som i kreftfeltet trengs bedre molekylært grunnlag for subgruppering av pasienter med samme diagnose.

#### **BREDE GENOMUNDERSØKELSER FOR DIAGNOSTIKK**

Det foreligger klare data som viser at implementering av brede genomundersøkelser som f.eks. helgenom- eller eksomsekvensering kan gi raskere og mer presis diagnostikk av sjeldne tilstander som tidligere var svært vanskelig å diagnostisere. For barne- medisinsk virksomhet er forbedret diagnostikk av sjeldne, antatt arvelige sykdommer og forsinket utvikling spesielt viktig. En rekke publikasjoner

de siste par årene viser at man ved eksomsekvensering stiller diagnose hos (minst) en tredjedel av pasientene hvor man tidligere ikke hadde gjort det med vanlig utredning. I dag er imidlertid slike undersøkelser i liten grad tilgjengelig for denne pasientgruppen. Persontilpasset medisin vil derfor innebære et betydelig bidrag

#### **Sjeldne sykdommer og syndromer**

Det finnes om lag 7000 ulike sjeldne tilstander, og av disse har rundt 80% en kjent genetisk komponent i dag. Rapporten *“Rare Disease Impact Report: Insights from patients and medical community”* (2013) viser at pasienter med sjeldne tilstander i gjennomsnitt har:

- vært undersøkt av 8 ulike leger (4 spesialister/4 allmennleger)
- fått 3 feildiagnoser
- ventet ~6 år på diagnose

## Pasienteksempel - genomundersøkelse av sjeldne tilstander

En tre år gammel tidligere frisk gutt ble henvist til Barneavdelingen ved Rikshospitalet tidlig i 2013 med spørsmål om kreft blant annet på grunn av lave blodplateverdier og anemi. Det ble utført bred utredning med blodprøver, to benmargsundersøkelser i narkose, ultralyd og røntgenundersøkelser uten at holdpunkter for kreft eller annen spesifikk sykdom ble funnet.

I løpet av våren og sommeren utviklet han en alvorlig immunsvikt, men sykdommen var ikke karakteristisk for kjente immunsviktsykdommer. Han ble testet for de vanligste typene som var aktuelt i hans tilfelle, også ved hjelp av spesifikke enkeltgentester, uten at man kom nærmere diagnose. I løpet av høsten utviklet han en livstruende immunsvikt der behandlingsalternativet er benmargstransplantasjon.

I utgangspunktet ønsker man ikke å benmargstransplantere uten en kjent diagnose, men av og til blir dette likevel gjort ved livstruende tilstander. Imidlertid er dette problematisk da behandlingen før benmargstransplantasjonen (forbehandlingen) er forskjellig for ulike sykdommer. Videre er det også svært forskjellig suksessrate ved benmargstransplantasjon ved ulike sykdommer. Når en må transplantere «blindt», øker usikkerhetsmomentene noe som igjen bidrar til betydelig økt belastning på pasient og pårørende som oftest er svært presset allerede.

Som del av et forskningsprosjekt, fikk man mulighet til å utføre bred genetisk analyse (eksomsekvensering) for denne pasienten før benmargstransplantasjonen. Dette påviste en svært sjelden tilstand der DNA-reparasjonssystemene i kroppen ikke fungerer som de skal. Tilstanden er kun beskrevet hos noen få pasienter i verden; de andre som har sykdommen har hatt en annen presentasjon slik at det ikke ville vært naturlig å teste for dette. Viktigere er det at den forbehandlingen for benmargstransplantasjonen som man ville valgt uten bred genetisk undersøkelse med stor sannsynlighet ville tatt livet av denne pasienten på grunn av defekt DNA-reparasjonsevne.

Pasienten skal nå transplanteres og får forbehandling tilpasset hans tilstand og vil ha gode muligheter til å bli helt frisk.

Eksempelet illustrerer følgende:

- bred genetisk undersøkelse ga en diagnose som ikke hadde vært funnet på annen måte.
- bred genetisk undersøkelse ga mulighet for persontilpasset behandling, i dette tilfellet sannsynligvis livreddende.
- kostnaden for den genomiske undersøkelsen var mindre enn det som ble brukt på standard enkeltgentester. ▀



til gode, strukturerte pasientforløp for denne utfordrende gruppen. Veid opp mot konvensjonell diagnostikk, er det også betydelig potensial for å redusere tidsbruk, kostnader og risiko for feildiagnoser. I de fleste tilfeller vil korrekt diagnose ha positive følger både for pasientens og de pårørendes totale livssituasjon med tanke på vurdering av ulike former for støttetiltak fra det offentlige, oppfølging osv..

Brede genomundersøkelser vil dessuten gi direkte utbytte til forskning ved å identifisere sykdomsgener og -meka-

nismer som igjen kan bidra til utvikling av målrettet behandling. Det bør legges til rette for opprettelse av nasjonale databaser for lagring av sykdomsgivende varianter sammen med normal genetisk variasjon. Biokjemiske data, som enzymaktivitet og metabolittmønstre, bør også vurderes lagret sammen med sekvensvarianter. Slike oversikter vil være en premiss for korrekt tolkning av prøvesvar og vil bidra til både kvalitetssikring av tjenesten og klinisk baserte forskningsprosjekter. Det anbefales at det diagnostiske tilbudet for denne gruppen

pasienter utvides, og at dette utføres i samarbeid med aktuelle kliniske spesialiteter som pediatere, nevrologer, hjertemedisinere og andre. Det er imidlertid viktig at tiltak her, i likhet med tiltak for andre sykdomsgrupper, følges opp og at nytteverdien evalueres opp mot kostnader. Både for at disse nye metodene skal implementeres på en måte som er i pasientenes beste interesse og for å få tilstrekkelig støtte til prioritering av nødvendige satsinger, er større brukermedvirkning og involvering av pasientorganisasjonene i videre arbeid særlig viktig.

**INFEKSJONSMEDISIN I utredning av infeksjoner er konvensjonelle genetiske undersøkelser der en søker etter arvemateriale fra virus, bakterier eller sopp i pasientprøver allerede i klinisk bruk ved de fleste sykehus i Norge. Rask identifisering av sykdomsgivende organismer legger til rette for en hurtigere og bedre tilpasset behandling med færre bivirkninger for pasienten og større muligheter for reduserte behandlingkostnader.**

Genetiske undersøkelser for identifikasjon av sykdomsgivende organismer gjøres i dag stort sett målrettet der man leter etter en enkelt eller grupper av spesifiserte organismer i en pasientprøve. Alternativt kan en undersøkelse ha bredere fokus der DNA fra virus, bakterier eller sopp påvises ved hjelp av sekvensering. Sekvensbaserte undersøkelser tilbys i dag kun ved enkelte helseforetak og ved bruk av gammel metodikk.

Ved hjelp av neste-generasjons sekvenseringsteknologi kan en blanding av ulike virus, bakterier og/eller sopp påvises i en og samme prøve. Ny teknologi vil sannsynligvis også kunne gi bedre bestemmelse av antibiotikaresistens og vurdering av hvilke legemidler som bør brukes i behandling, f.eks. ved infek-

sjoner som tuberkulose og HIV. Endelig vil helgenomsekvensering av bakterier være et nytt og bedre verktøy i kartlegging av infeksjonsutbrudd og smittevernarbeid, både i helseinstitusjonene og i samfunnet for øvrig.

Det bør være en konkret målsetting at sekvensering med ny teknologi innføres som supplement til eksisterende metoder ved landets største mikrobiologiske avdelinger. Det er klart vist i flere internasjonale studier at disse metodene øker sannsynligheten for å identifisere sykdomsutløsende organismer ved flere vanlige infeksjonstyper. Uten sikker identifikasjon, må pasienten behandles ut i fra antatte årsaker. For å sikre effekt, brukes derfor ofte bredspektrede legemidler med påfølgende økt risiko for bivirkninger, økte

medikamentkostnader og problemer med resistensutvikling mot antibiotika.

De siste årene har det internasjonalt vært lagt ned store ressurser for å kartlegge det genetiske materialet i menneskets mikroflora (alle bakterier, sopp og virus som vi er bærere av) - det såkalte mikrobiomet. Mikrobiomets relasjon til vår helse har fått et økt forskningsfokus, og det er vist at menneskets mikroflora opprettholder flere viktige funksjoner hos friske individer. Egenskaper ved mikrofloraen kan også ha betydning for sykdomsutvikling og sykdomsforløp, men foreløpig har brede genomundersøkelser ved mikrobiomsekvensering ingen rolle i klinisk virksomhet.



- Det bør vedtas en nasjonal strategi for persontilpasset medisin.
- Diagnostikk for pasienter med sjeldne arvelige enkeltgennykdommer bør utvides med brede genomundersøkelser basert på eksom- og helgenomsekvensering.
- Brede genomundersøkelser, inkludert genpakkeanalyser, bør etableres for diagnostikk av kreft. De nasjonale faggruppene knyttet til ulike kreftområder bør få rolle som premissleverandør, og en lignende organisering bør vurderes også for andre sykdomsgrupper.
- Brede genomundersøkelser med ny sekvenseringsteknologi bør innføres for diagnostikk, resistensbestemmelse og artstyping av sykdomsgivende virus, bakterier og sopp.
- Nye tiltak bør følges opp av evalueringsstudier og analyse av nytteverdi for pasientene. Resultater fra genomundersøkelser relevant for diagnose, behandling og prognose, bør registreres i de nasjonale kvalitetsregistrene.
- En norsk satsing på persontilpasset medisin bør følges opp med egne programmer for klinikk nær og translasjonell forskning. Dette er viktig for å bygge et nødvendig erfaringsgrunnlag for videre utvikling av diagnostikk og behandling. Tiltakene bør spesielt være rettet mot innhenting av ny kunnskap rundt genetiske variasjoner av usikker klinisk betydning.
- Pasienter og brukergrupper bør involveres under implementering av persontilpasset medisin.



# Organisering, plattformer og teknologi

Nye teknologier for innhenting av mer fullstendig og individbasert pasientinformasjon understøtter utviklingen av persontilpasset medisin. Disse teknologiene er på forskjellig utviklingsnivå med tanke på klinisk modenhet – noen er enda rene forskningsverktøy, andre er i ferd med å bli tatt i bruk i klinisk utredning av pasienter. Tilnærmingen som benyttes ved innføring av et persontilpasset tjenestetilbud vil derfor være forskjellig. Storskalametodene er dessuten under hurtig utvikling, og med økende erfaring både fra klinikk og forskning kommer forbedringer til samtidig som feilkilder korrigeres. Anbefalinger for organisering av teknologi er derfor ment som et utgangspunkt, og det er en forutsetning at forslagene videreutvikles før de iverksettes.

## STORSKALA MOLEKYLÆRE UNDERSØKELSER

I løpet av det siste tiåret er en rekke storskalateknologier utviklet for undersøkelser av komplekse prøvematerialer som arvestoff (DNA, RNA), proteiner og metabolitter. Mens dagens medisinske undersøkelser i hovedsak er rettet mot ett og ett gen, ett og ett protein osv., kan disse nye metodene på samme tid undersøke alle eller mange gener, proteiner og metabolitter. Med de nye metodene vil én og samme laboratorieanalyse derfor kunne gi svar på flere ulike spørsmål knyttet til sykdomsrelasjoner samtidig.

## GENOMUNDERSØKELSER

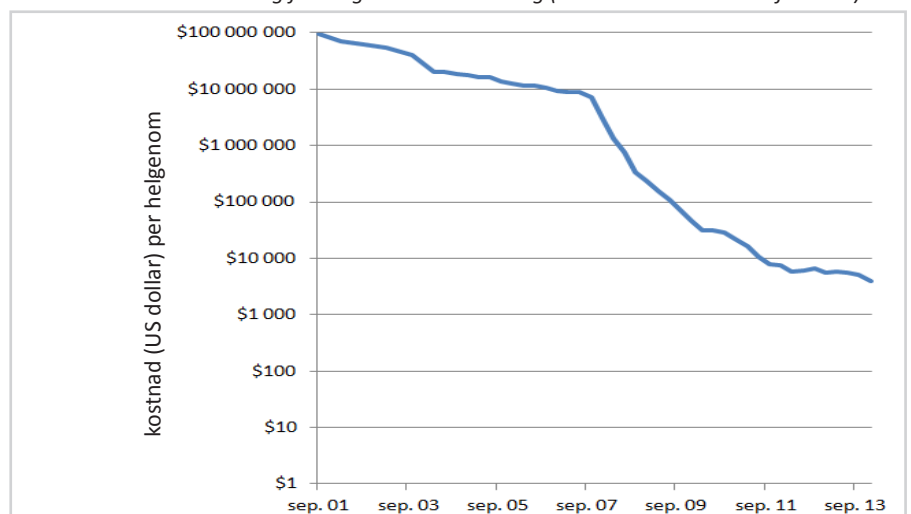
Undersøkelser av vårt arvemateriale har tradisjonelt vært brukt i medisinsk utredning og diagnostikk til undersøkelser av enkeltgener. DNA-sekvensering, der byggesteinene (basene) i hvert gen undersøkes i detalj, benyttes i hovedsak til å kartlegge genetisk variasjon med tanke på arvelige sykdommer eller sykdomsrisiko, ervervet genetisk variasjon som kan gi opphav til kreft, og genetisk variasjon hos virus, sopp og bakterier for arts- og resistensbestemmelse. Knappt noen teknologi, uavhengig av sektor, har utviklet seg så raskt som DNA-sekvensering i løpet av det siste tiåret. De mest effektive sekvenser-

ringsteknologiene er nå flere millioner ganger mer effektive enn tradisjonelle sekvensering med Sanger-metode som ble benyttet for kartlegging av det humane genom (utført i det internasjonale HUGO- / det humane genomprosjekt).

Teknologiutviklingen har også gitt et svært raskt prisfall på denne type DNA-analyser. Dette har ført til at det også fra et kostnadsperspektiv nå er mulig å gå fra sekvensering av enkeltgener til sekvensering av alle gener eller hele genomer. Vi har med andre ord helt nye muligheter for å innhente og nyttiggjøre oss den informasjonen som ligger

*'omics-teknologier:* Metodene tar for seg den kollektive karakterisering og kvantifisering av store samlinger av biologiske molekyler som påvirker struktur, funksjon og dynamikk i en organisme.

Kostnadsutvikling for helgenomsekvensering (US National Institute of Health).





i vårt arvemateriale og til å utvikle mer presis diagnostikk og dermed kunne gi mer skreddersydd behandling.

Det er allerede utviklet ulike løsninger for genomanalyse med ulike styrker og svakheter avhengig av sekvenseringsformål. Til målrettede genpakkeanalyser og eksomsekvensering kan mindre maskiner med stor fleksibilitet være mest hensiktsmessig, mens helgenomsekvensering for epidemiologiske studier krever stordriftsmaskiner med høy kapasitet. Den største diagnostiske utfordringen er imidlertid ikke selve dataproduksjonen, men den påfølgende molekylære og kliniske tolkningen av de store datamengdene som genereres, ikke minst fortolkning av alle sjeldne varianter av usikker betydning (VUS'er). Enda viktigere er et godt system for verifikasjon og klinisk oppfølging av mulige funn. Siden sekvenseringsteknologien er i så rask utvikling, kan nye teknologiplattformer kanskje gi enda bedre diagnostisk utbytte om 2-3 års tid.

### **BREDE GENOMUNDERSØKELSER: GENPANELER, EKSOM- ELLER HELGENOMSEKVENSERING?**

Selv om tradisjonell sekvensering (Sanger metode) fortsatt er dominerende som metode, er brede genomundersøkelser på vei inn i helsetjenesten. Mange tester begrenser seg til et målrettet utvalg av relevante enkeltgener - såkalte genpaneler. Fordelen med genpaneler er enklere tolkning og høy sensitivitet (god lesedybde). Ulempen er at man ikke finner annet enn det man leter etter. En kan også «fiske» ut de deler av genomet som koder for pro-

teiner, det såkalte eksomet (ca. 1.5% av hele genomet), i forkant av sekvensering. Slik eksomsekvensering dekker 80-90% av proteinkodende gener, og gir muligheten for nye funn dersom det ikke påvises feil i kjente sykdomsgener. Den tekniske kostnaden for dette er lav, men sensitiviteten er variabel.

I de neste 3-5 årene er det fortsatt sannsynlig at ulike sekvenseringsformater vil være i bruk for diagnostikk. 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 «målrettingen» ved datauttrekk av utvalgte gener etter utført helgenomsekvensering. Dette betyr at det ikke er nødvendig å analysere alt selv om hele genomet sekvenseres, og antallet varianter for klinisk tolkning behøver derfor heller ikke være høyere i en helgenomsekvensering enn i en mer begrenset sekvensering. Kvalitet på genomundersøkelsen spiller imidlertid også inn. Noe genetisk variasjon blir dårligere fanget opp med målrettet metodikk sammenlignet med helgenomsekvensering, mens målrettet sekvensering kan være bedre egnet i andre tilfeller bl.a. gjennom større presisjon fordi man kan sekvensere hvert gen flere ganger og oppnå større dekningsgrad. Det er ennå uklart hvor pålitelig bred bruk av helgenomsekvensering vil være i klinisk praksis.

Helgenomsekvensering kan i prinsippet oppdage alle typer genetisk variasjon som enkeltbasevarianter og ulike

Flere land har utredet persontilpasset medisin med tanke på organisering av storskalasekvensering for implementering i helse-tjenesten, slik som det britiske helsedepartementet i rapporten *“Genomic technology in healthcare: building on our inheritance”* (2012). I Storbritannia har man valgt å sentralisere de største forskningsprosjektene til noen få sentra. Det er imidlertid viktig å være klar over at helgenomsekvensering ikke er tatt i rutinemessig bruk i diagnostikk og at bruk av denne undersøkelsesmetoden først og fremst benyttes i forskningsøyemed.

kromosomfeil, dvs. at denne testen har potensial til å erstatte mye av dagens medisinsk-genetiske diagnostikk. Man er imidlertid ikke kommet dithen at helgenomsekvensering kan erstatte dagens etablerte metodikk, til det er teknologien for ung, kost-nytteverdi for usikker og de bioinformatiske løsningene ennå for dårlige. På sikt er det sannsynlig at helgenomsekvensering i mange tilfeller vil være diagnostisk rutine, og deretter vil man etter spørre de data en kan tolke diagnostisk. Det er også store usikkerheter knyttet til hvilken dekningsgrad, dvs. hvor mange ganger en base er sekvensert i gjennomsnitt, for å gi en sikker analyse. Dette gjelder spesielt innen kreftdiagnostikk.

Eksom- og helgenomsekvensering åpner opp for muligheten for å gjenbruke lagrede pasientdata ettersom nye medisinske behov melder seg, særlig

dersom genomanalysene etter hvert blir mer standardiserte og kvalitetssikrede. Dette kan bidra til å gjøre eksom- og helgenomsekvensering mer aktuelle. Vi kan imidlertid forvente endringer i en slik grad at man kan stille spørsmål ved hvor stor gjenbruksverdien vil bli med dagens teknologistandard.

I overskuelig framtid vil eksom- og spesielt helgenomsekvensering kunne gi oss mye mer informasjon enn det vi kan nyttiggjøre oss i klinisk eller diagnostisk sammenheng. Denne informasjonen vil kunne videreføres til forskningsprosjekter. Det er også viktig å være klar over at det kreves en kontinuerlig validering av de ulike strategiene i daglig rutinediagnostikk. Slike studier utføres f.eks. av det Internasjonale kreftgenomikkonsortium (ICGC.org). Indikasjoner herfra viser bl.a. at helgenomsekvensering av

normale blodprøver med 30x dekning ikke er presist nok og kan gi falske svar. En høyere grad av dekning er fortsatt forbundet med en høyere kostnad per undersøkelse.

Både nasjonalt og internasjonalt er det ulike syn på hvor raskt helgenomsekvensering vil bli en del av det diagnostiske tilbudet og også på hvilke pasientgrupper dette vil være nyttig for. Dette reflekterer usikkerhet knyttet til hvordan og hvor raskt teknologien og kostnadene, kunnskapsgrunnlaget og kritisk kompetanse innen felt som bioinformatikk vil utvikle seg. Det er imidlertid enighet om at det er sannsynlig at vi vil få se klinisk utprøvende diagnostikk basert på helgenomsekvensering i løpet av en femårsperiode. For forskning er genomsekvensering en svært viktig metode, og dersom Norge skal delta i forsk-

ningsfronten er det viktig at vi også nasjonalt har miljøer som kan utføre denne typen analyser. Alternativet her kan være å kjøpe inn tjenester hos eksterne leverandører og utføre påfølgende dataanalyser og tolkninger i Norge.

#### MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIKK

Ny sekvenseringsteknologi vil i løpet av få år tas i bruk for påvisning av sopp, bakterier og virus ved visse alvorlige infeksjoner. Metoden innebærer også et framskritt ved resistensbestemmelse, og genomsekvensering av bakterier vil bli svært nyttig i kartlegging av infeksjonsutbrudd f.eks. der en vil kartlegge om det er samme bakteriestamme som er årsak til smittespredning. Mikrobegenomer er mye mindre enn humane genomer, og sekvensering krever derfor mindre



kapasitet, sekvensanalyse og kostnader. Hurtig respons og standarder for rapportering av resultater vil være viktige prioriteringer innen mikrobiologisk diagnostikk.

### **FARMAKOGENOMIKK**

Farmakogenomikk, kunnskapen om hvordan arvelige faktorer bestemmer behandlingsrespons, gir grunnlag for å tilby pasienter mer tilpassede legemidler og en individualisert dosering på bakgrunn av genetisk analyse.

I dag har man imidlertid begrenset kunnskap om betydningen av genetisk variasjon, og det er behov for å koble slik informasjon til konsentrasjonsmålinger av legemidler, bivirkningsregistreringer og effektmål i forhold til dose. Utviklingen videre vil helt klart føre til økende bruk av slike målrettede gentester. Utfra en praktisk og økonomisk vurdering, er det sannsynlig at sekvensering vil bli foretrukket som metode, og dette vil forutsette en viss kapasitet for å kunne etablere et tilbud med en rimelig responstid. En bred sekvensering vil for dette formålet gi en mer komplett og presis dekning av variasjonen i arvematerialet og vil også legge til rette for gjenbruk av sekvenseringsresultater for nye kliniske indikasjoner.

### **BIOINFORMATIKK**

Bioinformatisk analyse benytter ulike algoritmer for å identifisere gener og variasjon i enkelte baser. Ingen av disse algoritmene er perfekte, både falske positive og negative funn vil forekomme. Falske positive resultater kan fjernes ved å validere data med

## **Andre storskalateknologier**

### • **Genaktivitetsmålinger**

Genaktivitet kan evalueres gjennom målinger av den mengden mRNA de ulike genene produserer, enten ved sekvensering eller ved mikromatriser. Innenfor kreftdiagnostikk har man kommet langt i å analysere genaktivitetsmønstre i svulster og i å påvise assosiasjoner mellom disse og behandlingsutfall. Selv om flere kommersielle metoder nå er tilgjengelige, er de bare i begrenset grad tatt i bruk i diagnostikk. Det må likevel antas at genaktivitetsanalyse kan få en viktig plass i persontilpasset kreftbehandling, fordi den i motsetning til ren mutasjonsanalyse også kan vise om et gen har endret aktivitet, om et mutert gen er aktivt osv..

### • **Epigenetiske analyser**

Epigenetiske analyser refererer til undersøkelser av kjemiske "av-og-på-knapper" i vårt arvemateriale. Dersom disse knappene endres på unormalt vis, kan de være medvirkende til utvikling av sykdom. Noen sjeldne, monogene sykdommer skyldes nettopp slike feil, og i kreftceller finner man regelmessig unormale epigenetiske mønstre som kan være en medvirkende faktor til sykdomsutvikling. Det er også mange eksempler på bruk av epigenetisk analyse i dagens medisinske diagnostikk, særlig ved sykdomstilstander assosiert med imprinting (dvs. at genaktiviteten er avhengig av om den er nedarvet fra mor eller far). Epigenetiske analyser blir i økende grad sekvenseringsbasert, og utstyr og kompetanse vil være tilsvarende de man har for genomsekvensering.

### • **Proteomikk og metabolomikk**

Storskalastudier av henholdsvis proteiner og metabolitter er i liten grad i bruk i rutinediagnostikk. Imidlertid ser man en rask utvikling av disse metodene, og man kan tenke seg at diagnostikk innen enkelte sykdomsgrupper, som for eksempel kreft og autoimmune sykdommer, er mulig innen relativt kort tidsperspektiv. Mulighet for bruk i diagnostikk i framtiden forutsetter imidlertid at det satses på forskning, utvikling og utstyr på dette feltet.

### • **Mikrobiomikk**

Et mikrobiom defineres som den samlede masse av gener i et gitt isolat av menneskets normale mikroflora. Det totale humane mikrobiom rapporteres i størrelsesorden 3 og 8 millioner gener. Påvisning av mikrobiomvarianter er av stor forskningsmessig betydning for store sykdomsgrupper (særlig hjerte-kar sykdommer, overvekt, betennelsesykdommer og psykiatri), men er ennå ikke tatt i bruk i rutinediagnostikk. Dette kan imidlertid komme i løpet av noen år etter som kunnskapsgrunnlaget øker innen feltet.

annen metode, oftest tradisjonell DNA-sekvensering, men dette kan medføre en betydelig merkostnad hvis presisjonen ikke er høy i utgangspunktet. Bioinformatisk analyse ved sekvensering av kreftceller har dessuten ulike tillegg utfordringer ved at prøvene inneholder DNA fra ulike kreftceller og normalt vev i én og samme prøve.

For innføring av persontilpasset medisin i norsk helsevesen, er det avgjørende at man kontinuerlig lagrer kvalitetssikrede data på hensiktsmessige måter. Det bør også legges til rette for datadeling med inter-

nasjonale databaser for validering. En del variasjon er særnorsk, og det er derfor viktig å få samlet norske data i tillegg til de data man har tilgang til gjennom internasjonale databaser. Det vil være svært viktig å lage eller bidra til databaser som sammenholder genvariasjon eller mutasjoner og biokjemiske data med sykdom og/eller behandlingseffekt, for å kunne dra nytte av kunnskapen som samles opp over tid på mange sykehus.

Innen bioinformatikk og analyse er behovet to-delt:

1) Grunnleggende analyse fra rådata til mutasjonsdata

2) Arbeid med kliniske beslutningsverktøy basert på mutasjonsdata

Det anbefales at utviklerteam settes sammen og utreder ulike kliniske problemstillinger basert på en rangert liste over hva man ønsker å adressere, og at man har ulike team som håndterer de to hovedbolkene definert over. Avhengig av tilgjengelige personer og midler kan man ha flere parallelle utviklerteam, men disse teamene må ha faglig innsikt og guides av nasjonale fagmiljø innenfor de ulike problemstillingene.

### Mulige organiseringsalternativer for brede genomundersøkelser

#### *Alternativ 1: Outsourcing; internasjonale tjenesteleverandører*

##### Fordeler:

- Krever ingen investeringer i teknologi som har kort levetid
- Økonomisk gunstig for helgenomsekvensering, spesielt dersom prøveantall ikke tilsier full kapasitet utnyttelse av storskala utstyr
- Sannsynligvis rimeligst

##### Ulemper:

- Dårligere kompetanseoppbygging, svakere biomedisinsk forskning dersom analysene også gjøres utenfor Norge
- Vanskeligere å garantere personvern for norske genomdata

#### *Alternativ 2: Ett nasjonalt sekvenseringssenter*

##### Fordeler:

- Stordriftsfordeler
- Lett å implementere nasjonal standard for genomanalyser
- Lett å sikre nasjonal kontroll med innføring av nye tester
- Sikrer likhet i tjenestetilbud nasjonalt, også på et kostnadsnivå

##### Ulemper:

- "Single point-of-failure"
- Svakere regional kompetanse
- Manglende lokalt eierskap til teknologien kan forsinke implementering i pasientbehandling

#### *Alternativ 3: Ett sekvenseringssenter i hver helseregion*

##### Fordeler:

- Sikrer spesialisering og arbeidsdeling i alle regioner
- Sikrer lokalt eierskap til teknologi og kompetanse i mange miljøer
- Fordeler risiko på flere sentre
- Instrumentering kan tilpasses regionale forhold
- Rask responstid og nærhet til bruk

##### Ulemper:

- Færre stordriftsfordeler
- Vanskeligere å sikre nasjonal standardisering og kontroll med innføring av nye genomanalyser
- Mer krevende å sikre likt tilbud til pasientene
- Krevende å sikre nødvendig kompetanse i alle sentra

## BEHOV OG FORUTSETNINGER

Sekvenseringsteknologi er i hovedsak finansiert til bruk i forskning i Norge, og lite utstyr er øremerket pasientbehandling. Det er derfor et behov for nye investeringer i sekvenseringsmaskiner og tilhørende automatiseringsutstyr. Det er utfordrende å konkretisere utstyrsbehovet, instrumentene har ulike fordeler og ulemper med tanke på kritiske parametere som kostnadsnivå, kapasitet, fleksibilitet osv.. Avhengig av formål og bruksområde, prøvevolum, kostnadsbilde og organisering vil ulike kombinasjoner av maskiner kunne være best egnet.

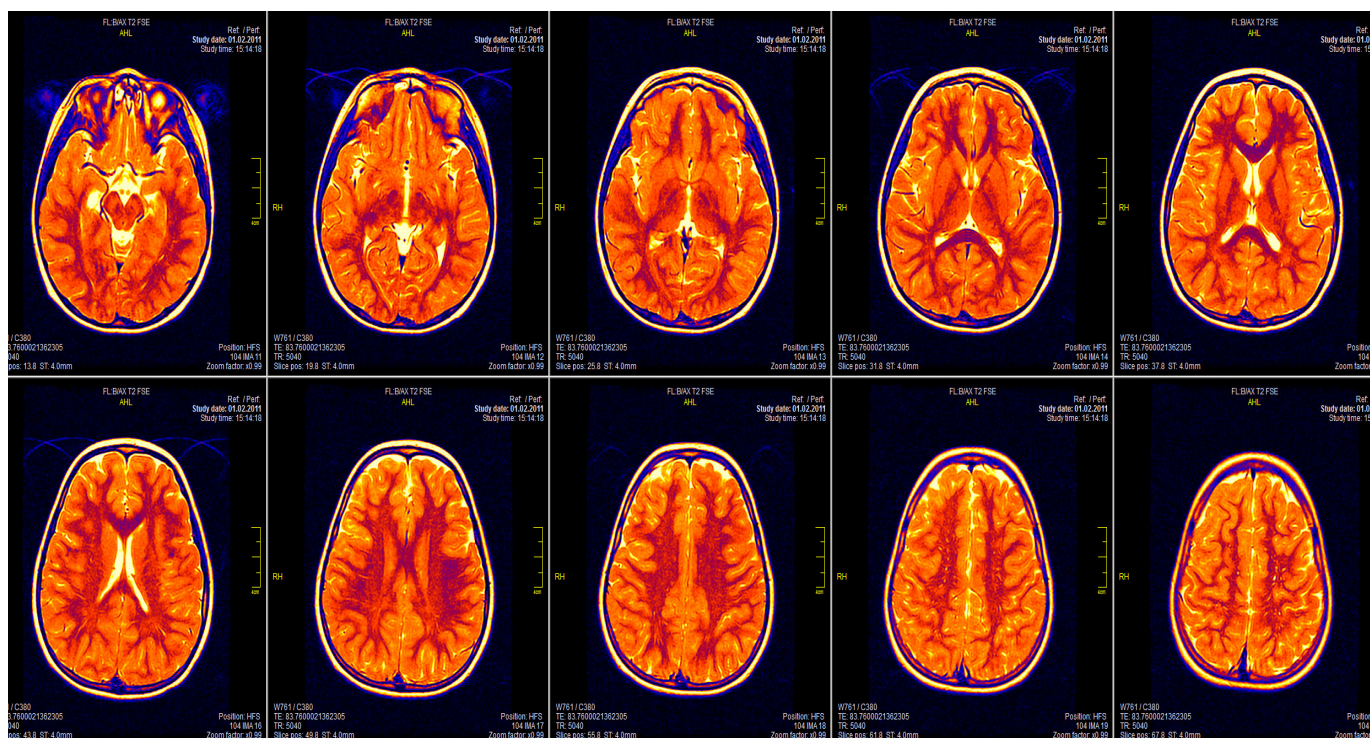
## STORSKALA SEKVENSERINGS-PROSJEKTER I HELSEVESENET

Det er ulike synspunkter både nasjonalt og internasjonalt på hva som er optimal organisering av storskala sekvensering i helsevesenet. Når det gjelder større forskningsprosjekter basert på helgenom- og eksomanalyser, finnes det eksempler på ulike former

for sentralisering, bl.a. fra det britiske helsevesenet og *GenomicsEngland*, fra Sverige med *SciLifeLab* og fra Spania med *Centre nacional d'anàlisi genòmica (CNAG)*. Det knytter seg som nevnt stor usikkerhet til teknologiutviklingen, kostnadsutviklingen og hvor fort helgenomsekvensering vil være rede til å bli tatt i bruk i det norske helsevesenet. I stedet for å komme med en konkret anbefaling er det derfor listet opp tre mulige alternativer for hvordan et tilbud i Norge kan implementeres og pekt på noen fordeler og ulemper knyttet til de ulike alternativene. Det anbefales at man foretar en grundig vurdering av den faglige utvikling og teknologibildet på investeringstidspunktet før en endelig organisering av storskalaanalyser blir vedtatt.

I tillegg til de tre alternativene listet her, kan ulike "mellomalternativ" være aktuelle. Det er f.eks. mulig å etablere en struktur, under alternativ 3), med regionale sekvenseringssentre som kan

håndtere storskala genomundersøkelser mens mindre og raskere sekvenseringsanalyser håndteres i de enkelte fagmiljøene lokalt, f.eks. i egne sekvenseringslaboratorier for mikrobiologi ved universitetssykehusene. Denne strukturen er allerede i ferd med å bli etablert innen forskning ved universitetssykehusene og kan potensielt påbygges videre ved implementering av sekvenseringsteknologi for diagnostikk og behandling. Dersom man ønsker å bygge en nasjonal infrastruktur for virkelig storskala forskning, kan man tenke seg etablering av et sentralisert nasjonalt senter, f.eks. eid av helseforetakene i fellesskap. Dette bør ha kapasitet til å håndtere genomundersøkelser i en skala egnet for epidemiologiske forskningsprosjekter. Nasjonal kompetanse for bioinformatikk- og genomanalyse bør bygges opp med nær kontakt med IKT-miljøer for utvikling av gode løsninger for sikker lagring av store datamengder.



## BILDEDIAGNOSTIKKENS ROLLE FOR PERSONTILPASSET MEDISIN

Bildedagnostikk har i dag en sentral plass i screening, primærdiagnostikk og oppfølging av behandling innen de fleste organsystemer og sykdomsgrupper, og bildediagnostikken vil spille en viktig rolle også for persontilpasset medisin.

Et utvidet tilbud av bildediagnostiske metoder kan gi relevant informasjon særlig knyttet til molekylærbiologi, fysiologi og metabolisme og kan dermed bidra til et mer presist behandlingsvalg for den enkelte pasient. I tillegg kan bildediagnostikk gi informasjon om hele pasienten, organet eller sykdommen/svulsten. Bildediagnostikk vil også kunne brukes til å påvise heterogenitet i svulst /pasient, utvikling av sykdom under behandling og behandlingsrespons. Med dagens kapasitet avvises imidlertid mange henvisninger med gode indikasjoner, og det er ikke mulig å tilby responsevaluering til alle disse, selv om slik avbildning ofte kan evaluere behandlingseffekt svært tidlig. Med økt persontilpasning i helsetjenesten vil det bli økende behov for tidlig overvåkning av behandlingseffekt. Siden det i mange tilfeller vil være flere behandlingsalternativer, vil det være viktig å kunne bytte til annen behandling tidlig dersom første valg ikke har effekt.

Der man gjennom genomanalyse avdekker vesentlig forhøyet risiko for å få sykdom vil dessuten bildediagnostikk spille en viktig rolle i kontrollopplegg med tanke på å avdekke sykdom så tidlig som mulig. De aktuelle metodene

er særlig knyttet til PET, SPECT og nye avanserte MR-metoder, både avbildning og spektroskopi. Dette vil være et tilbud som i første omgang bør utvides i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø da det vil kreve høye kostnader knyttet til produksjon av markører som PET-tracere, investering i særlig kostbart PET og MR utstyr og høy spesialkompetanse på flere områder (viktige flaskehals vil være kompetanse innen radiokjemi/radiofarmasi og radiologi/nukleærmedisin).

De nye metodene vil i noen grad erstatte nåværende metoder innen bildediagnostikk, men det forventes at implementering av persontilpasset medisin vil medføre en vesentlig økning i den totale etterspørsel på bildediagnostikk, og sykehusene må være i stand til å øke kapasiteten. En vellykket implementering av persontilpasset medisin i helsevesenet forutsetter et godt tverrfaglig samarbeid innen et bredt spekter av fagområder, og tilpassing av spesialistutdanningen av leger kan gi viktige bidrag til dette.

### PET - EN MODALITET UNDER UTVIKLING I NORGE

PET/CT er fremdeles en relativt ny modalitet i Norge og har eksistert som klinisk tilbud i Oslo siden 2005, Bergen siden 2009, Tromsø siden 2010 og i Trondheim siden 2013. PET/MR er en ny teknologi med potensial for bedre diagnostikk innen nevrodegenerative sykdommer, men vil også være egnet for ulike kreftsykdommer hvor PET/CT ikke er tilfredsstillende (f.eks. avbildning som krever godt fremstilt bløtvev). MR-teknologien har også økende

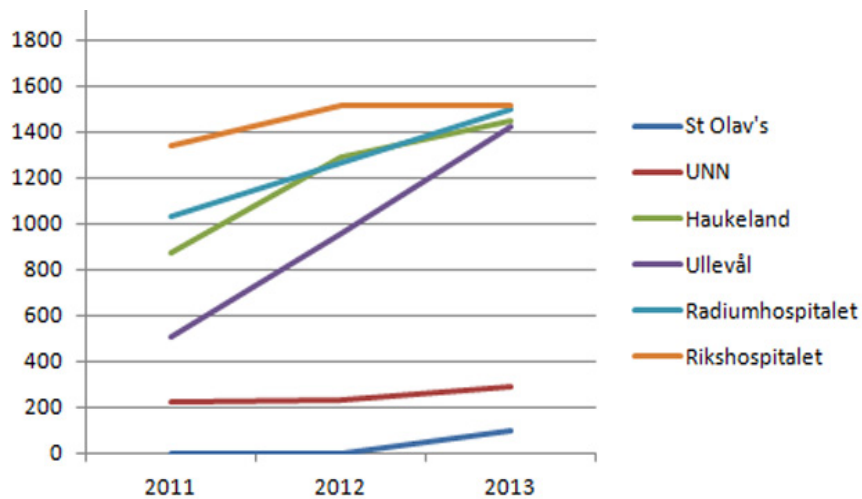
utbredelse ved undersøkelser av barn for å redusere den samlede strålebelastningen og mulige langtidseffekter ved kreftbehandling. I dag er det kun St. Olav's Hospital som har etablert PET/MR.

Siden etableringen av PET/CT har det vært en betydelig økning i antall pasientundersøkelser. PET/CT har kapasitet på ca. 1500 undersøkelser per år per skanner med normal arbeidstid, og det vil være behov for å investere i nye skannere ved universitetssykehusene i henholdsvis Oslo og Bergen om kort tid. Innen persontilpasset medisin vil det være høye kostnader knyttet til legemiddelproduksjon og særlig kostbart PET- og MR-utstyr i tillegg til etablering av spesialkompetanse på flere områder.

*PET - positron emisjonstomografi*  
Bildedagnostisk teknikk basert på deteksjon av positronemitterende isotoper bundet til molekyler som kan injiseres i pasienten.

*MR - magnet resonans tomografi*  
Bildedagnostisk teknikk basert på deteksjon av atomers egensvingninger når de utsettes for radio-bølger i et sterkt magnetfelt.

*SPECT - single photon emission computed tomography*  
Nukleærmedisinsk teknikk der bilder taes opp ved hjelp av et kamera som registrerer gammastråling. Gamma-emitterende radioisotoper injiseres i pasienten som for PET.

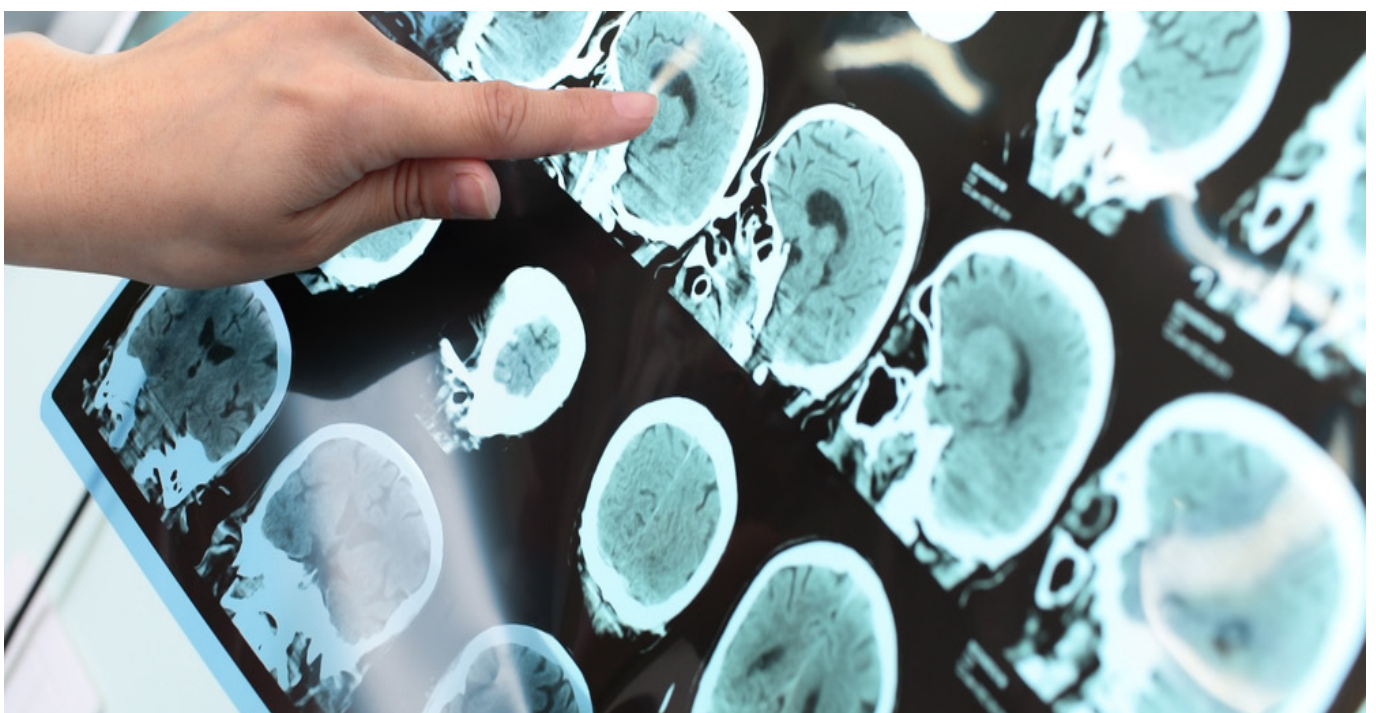


Antall PET/CT-undersøkelser ved norske sykehus i tidsrommet 2011-2013.

Den største utfordringen vil bli å etablere og videreutvikle kompetanse og kapasitet til å produsere stadig nye sykdomsspesifikke PET-tracere/markører skreddersydd til de forskjellige utfordringene innen persontilpasset medisin. Tilgangen til tracere som benyttes under PET/CT- og PET/MR-undersøkelser er essensiell.

I dag produseres det PET-tracere i Oslo og Bergen. På grunn av kort halveringstid for PET-tracere, ofte <2 timer, foreligger et betydelig nærhetsbehov mellom produksjonssted og PET-skannere. Det foreligger konkrete planer om bygging av legemiddelproduksjon for PET-radiofarmaka i Tromsø med sannsynlig ferdigstilling i 2017, og det vil

være nødvendig at det også bygges tilsvarende i Trondheim. Kunnskapssenterets rapport fra 2009 beskriver, med vitenskapelig tyngde, et scenario som inkluderer bruk av PET i all tradisjonell stråleterapiplanlegging som mest sannsynlig. I så fall vil behovet ligge på 15-20 PET skannere i Norge i 2020.



**IKT FOR PERSONTILPASSET MEDISIN** Kostnadene for dataanalyse og lagring av data forventes å øke tilsvarende raskt som for sekvenseringskapasiteten, og den totale mengden data som skal flyttes rundt i Helse-Norge antas å få en kraftig vekst. For å oppnå økt klinisk bruk av både avansert bilde- og 'omics-teknologi, må helsevesenets IKT-infrastruktur styrkes. Hovedproblemet er imidlertid knyttet til manglende systemintegrasjon og -kommunikasjon. Dagens løsninger framstår som silobaserte, anskaffet uten en helhetlig tanke og uten integrasjonskrav til leverandør. Dette kan medføre kompliserte og tidkrevende operasjoner som setter en stopper for økt bruk på tvers. Det trengs integrasjon mot relevante kliniske systemer for 'omics-data, særlig integrasjon mellom slike data og kliniske laboratoriesystemer.

Fra et IKT-standpunkt er lokalisering av sekvenseringsmaskinene av liten interesse. Store datamengder fra f.eks. helgenomsekvensering kan analyseres lokalt - også når sekvensdata er generert i utlandet. Vi har allerede betydelig nasjonalt erfaringsgrunnlag som tilsier at avstand mellom sekvenseringsmaskin og analyseenhet ikke er et problem i praksis.

En IKT-infrastruktur egnet for persontilpasset medisin bør tilby sikker lagring, regnekraft og grunnleggende analyse. Denne infrastrukturen kan også bygges opp med ulike grader av sentralisering og må på et tidlig tidspunkt koordineres via en beslutningsstruktur som omfatter både IKT-behov og sekvenseringskapasitet. I klinikken vil det være risikabelt å belage seg på ett nasjonalt senter med svært høy gjennomstrømning av prøver. Som et

“single point-of-failure” vil katastrofer som brann, “spennings-sjokk” osv. som ødelegger infrastrukturen kunne medføre store problemer. Sentrale lagrings- og analysesentre har som standard minst en back-up løsning stående et annet sted geografisk, og back-up taes kontinuerlig. To frittstående lokalisasjoner vil kunne levere en suboptimal, men fungerende, tjeneste ved en katastrofe, og man vil på daglig basis beholde stordriftsfordelene. Mindre beregninger for mindre sekvenseringsmaskiner kan godt foregå ved det enkelte sykehus så lenge systemene leverer like resultater på tvers, og det finnes kompetanse på stedet.

En løsning for å bygge opp en infrastruktur for sluttbrukere i sektoren kan være å benytte meldingsutveksling over Norsk Helsenett (rekvisisjon og svar). Dette egner seg imidlertid ikke

til noe mer enn korte tekstlige oppsummeringer slik som endelige funnrapporter, eventuelt variantrapporter fra analyseenhet til rekvirent/klinisk miljø. Denne løsningen vil imidlertid ikke fungere dersom større datamengder skal kommuniseres. Nyere tilgangsbaserte løsninger bør derfor utredes, enten som selvstendige løsninger eller knyttet til de nasjonale infrastrukturene som er under etablering, som f. eks. Kjernejournal. Det bør også utredes om løsningene som etableres av Helse-norge.no med personlig helsearkiv m.m. kan benyttes til å gi pasienten innsyn/tilgang.

En viktig forutsetning for effektive og koordinerte pasientforløp med god kvalitet er muligheter for samhandling og kobling mellom ulike kommunikasjonssystemer som elektronisk pasientjournal, kliniske systemer, og eventuelt nasjonale databaser og ulike registre. Her vil det dessuten kreves standardisering av de dataformater som lagres. For å lykkes med dette, er det nødvendig å utvikle en klar arkitektur for samhandling. Dette arbeidet vil kreve en solid utredning.

#### **En lokalisering:**

##### Fordeler:

- Største oppnåelige stordriftsfordeler
- Laveste behov for personell per mengde maskinvare

##### Ulemper:

- “single point of failure” - høy risiko

#### **To fysiske lokalisasjoner:**

##### Fordeler:

- Stordriftsfordeler kan utnyttes godt
- Muliggjør lastbalansering og standardiseringer er gjennomførbare

##### Ulemper:

- Færre stordriftsfordeler enn ved ett senter



- Dypsekvenseringskapasiteten i helsevesenet bør økes for tilbud av genpakkeanalyser, eksom- og genomsekvensering. Dette krever investering i utstyr og automatisering samt i personell og kompetanse, ikke minst innen bioinformatikk. Siden teknologiutviklingen er svært rask, bør investeringsplanene evalueres fortløpende.
- Diagnostiske data bør som hovedregel genereres regionalt gjennom brukernære, fleksible teknologiplattformer for å støtte effektiv logistikk og regional kompetanse. For videreutvikling av diagnostiske tilbud bør det bygges kompetansenettverk for bioinformatikk, tolkning og dataanalyse.
- Dersom helgenomsekvensering blir etablert i noe omfang, bør en nasjonal oppgavefordeling vurderes og en nasjonal kompetanse for avansert genomanalyse bygges.
- Analytiske prosesser knyttet til ulike typer genomundersøkelser i klinikken - prøvepreparering, sekvensering og bioinformatisk analyse – bør standardiseres.
- Den generelle kapasiteten for avansert bildediagnostikk, og PET-kapasiteten spesielt, bør økes nasjonalt for å dekke økte behov ved persontilpasset medisin. Egne PET-sentre med syklotron og produksjon av radiofarmaka bør vurderes i hver helseregion. En nasjonal arbeidsfordeling bør etableres for særlig kompetansekrevede utstyr.
- Nasjonale databaser med befolkningens genetiske variasjon, arvelig og ervervet, samt mikrobiell genetisk variasjon bør etableres. Databasene bør kunne brukes som referansemateriale i forskning og diagnostikk for å etablere sammenhenger med sykdom og helse.





## Økonomiske aspekter

*Implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten vil kreve store investeringer på en rekke områder for å etablere nye teknologier og tilstrekkelig kapasitet, bygge opp effektiv infrastruktur og sørge for riktig og nødvendig kompetanse i tjenesten. Økonomiske aspekter kan belyses både fra et tilbudsperspektiv og et etterspørselsperspektiv. Med tilbudsperspektivet menes her hva det koster å bygge opp en kapasitet for f.eks. å få utført genomundersøkelser eller avansert bildediagnostikk. Etterspørselsperspektivet dreier seg i hovedsak om i hvilket omfang disse undersøkelsene skal rekvireres som en del av utredning og behandling av pasienter. Både klinisk nytte og kost-nytte må vurderes. For sykehusene vil ressurser som går med til å rekvirere og følge opp en undersøkelse, også kunne ha en alternativ anvendelse. Nytte, besparelser og kostnader drøftes her i sammenheng med bruk, metodevurdering og nasjonalt system for innføring nye metoder.*

Den antatte gevinsten ved persontilpasset medisin er knyttet til økt nytte for pasienten i form av raskere og mer presis diagnostikk, bedre muligheter for individuelt tilpasset behandling og dermed et økt potensial for bedre effekt av behandlingen og færre bivirkninger. Erfaringsgrunnlaget for kost-nytte evalueringer bygger tradisjonelt på studier av legemidler utviklet for å behandle store pasientgrupper, imidlertid er "blockbuster"-trenden nå erstattet av nye målrettede behandlingsstrategier for mindre pasientgrupper. Dette har også medført et skift mot dyrere legemidler, noe som setter økt press på prioriteringer og også på utvikling av metoder som kan identifisere de pasientene som vil ha nytte av en gitt behandling. Effekter av persontilpasset medisin kan derfor være vanskelige å forutsi innenfor et kort tidsrom.

Økte kostnader må sees sammen med mulige kostnadsbesparelser som kan komme i form av kortere diagnostiske forløp, raskere igangsetting av kontrollopplegg og mindre bruk av legemidler uten effekt. Vurderingen her

er at kostnadsbesparelser samlet sett er lite sannsynlig innenfor rapportens tidsperspektiv på 3-5 år, noe som er i tråd med drøftinger i rapporten *ESF Forward Look: Personalised Medicine for the European Citizen (2013)* og som også understøttes av annen litteratur. Utfordringen er å se kostnader i sammenheng med potensielle besparelser over lengre tid, og ikke minst det å identifisere økt nytte for pasientene. Dimensjonering av tiltak og infrastruktur må vurderes i lys av dette.

### KOSTNADER KNYTTET TIL BREDE GENOMUNDERSØKELSER

Med dagens ekstremt raske utvikling innen storskala sekvenseringsteknologi og den like raskt voksende kunnskapen om sammenhengen mellom sykdom og bestemte genvarianter med innflytelse på behandlingsvalg, er det ikke mulig å angi presist hvilke behov vi må dekke - selv ikke på kort sikt. Videre er det delte meninger, i denne utredningen og også nasjonalt og internasjonalt, om hvorvidt helgenomsekvensering vil bli en egnet teknologi for diagnostiske formål i løpet av de neste 3-5 årene. På

tross av en lovende kostnadsutvikling for helgenomsekvensering, vil det i hvert fall være en overgangsperiode der genpaneler og/eller eksomsekvensering fortsatt vil være mest aktuelle i klinikken.

For å gi et visst inntrykk av hvilke mulige kostnader vi står ovenfor, er det laget beregningseksempler for testkostnader knyttet til sekvenseringsprosessen. Estimaten viser kostnader per prøve basert på prøvepreparering, reagenskostnader, avskrivning og drifts- og vedlikeholdskostnader for et utvalg analyser og instrumentvalg. Det er også lagt til kostnader forbundet med grunnleggende behandling av sekvensedata (se Appendiks 1).

Eksemplene gitt i tabell 1 er forutsetter en gitt utnyttelse av instrumentene og en sekvenseringsdybde på 30x. Ved lavere utnyttelse og/eller en større sekvenseringsdybde, f.eks. >100x som ved sekvensering av kreftsvulster, øker testkostnadene betraktelig. Kostnadene vil også variere med prøvematerialets kompleksitet, og for genpaneler vil

dessuten antall gener inkludert i testen påvirke kostnader. Til kostnadsbildet hører også betydelige tillegg forbundet med tolkning og utvidet analyse av sekvensdata. Bioinformatisk håndtering av sekvensdata har i dag en kostnad som er tett regulert av sekvenseringens omfang og kompleksitet. Markedspris for analyse og tolkning av en helgenomsekvens tilsvarer i dag omtrent de kostnader som er forbundet med sekvenseringen alene. (Eksempelvis tilbyr *Partners Healthcare/Brigham and Women's Hospital & Massachusetts General Hospital* slik tolkning for \$5000/helgenom). Kostnader knyttet til bioinformatikk og analyse kan imidlertid forventes å falle med teknologiutvikling, nye beslutningsstøtteverktøy osv. Genetisk veiledning av pasienten før og etter en slik undersøkelse utgjør også en del av det totale kostnadsbildet.

Ressursutnyttelse vil være sentralt for etablering av et likeverdig tilbud for pasientene. Genetiske analyser krever god kunnskap om kliniske symptomer og aktuelle gener. Innenfor det medisinsk-genetiske fagmiljøet har man hatt et ønske om en funksjonsfordeling mellom avdelingene i de ulike helseregionene for å sikre optimal bruk

av ressurser. I dag er imidlertid dette hindret av laboratorietakstsystemet, og genetisk veiledning, som ikke utløser takst, er ikke selv bærende med dagens finansieringsordning.

#### KOSTNADER KNYTTET TIL ETABLERING AV PET-KAPASITET

Dimensjonering av PET-kapasitet for de nærmeste årene er tidligere utredet i Helse Nord. Estimerer for et komplett senter med tilstrekkelig PET-kapasitet, syklotron og legemiddelproduksjon er anslått til 400 millioner kroner for etablering i denne regionen. Oppbygging av kapasitet og tilsvarende tilbud i de andre regionene vil imidlertid koste vesentlig mindre, da det her i hovedsak er snakk om å supplere tilbud som allerede er etablert.

#### NYTTEVERDI OG KOSTNADER

Dagens kunnskap fra genombaserte analyser kan først og fremst gi bidrag til å stille en mer presis diagnose raskest mulig, og selv om diagnose er stilt på grunnlag av slike undersøkelser, er det imidlertid fortsatt sjelden at dette får direkte behandlingsmessige konsekvenser. Det generelle bildet i dag er derfor at klinisk nytte i stor grad er knyttet til «process utility» heller enn

«outcome».

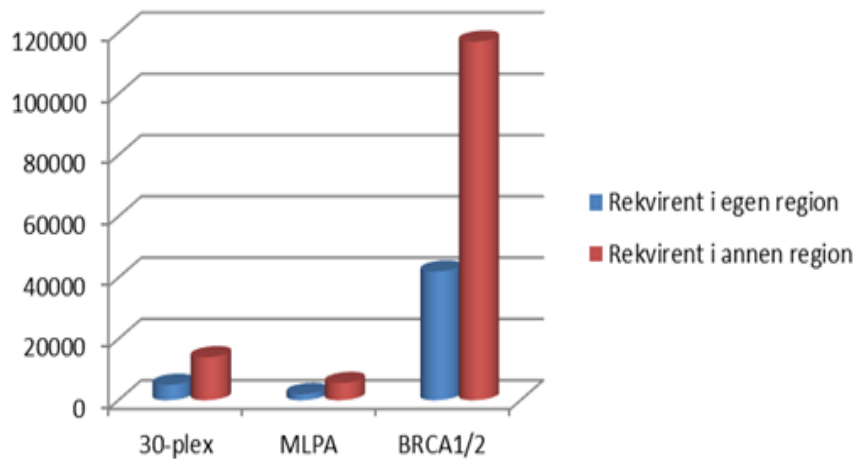
Innføring av nye metoder som brede genomundersøkelser, bør i prinsippet være gjenstand for vurdering og beslutning gjennom det nasjonale systemet for innføring av nye metoder. Til bruk i metodevurderinger synes data for nytte generelt å være mangelfull, og standard Health Technology Assessment (HTA) vil bli utfordret ved at en må forholde seg til studier basert på nye kliniske design rettet mot karakterisering av subgrupper, samt det å kunne inkludere virkelige data basert på klinisk bruk av nye metoder (registerdata og observasjonsstudier).

I det nasjonale systemet er det lagt relativt sterke føringer for prosess og krav til datagrunnlag for metodevurderinger som skal utføres av Kunnskaps-senteret eller Legemiddelverket. Både dokumentasjonskrav, beregnet tid til gjennomføring og utredningskapasitet vil representere store utfordringer med tanke på å framskaffe tilfredsstillende beslutningsgrunnlag i tiden framover. Det anbefales at følgende utredes nærmere: hvordan kan og bør metodevurderingsverktøyene utvides og utvikles for å møte fremtidige behov?

Tabell 1: Oversikt over testkostnader og årlige kostnader ved sekvensering med ulike formater (helgenom, eksom og genpaneler) for et utvalg instrumenter med gitt utnyttelsesgrad. (Beregningsgrunnlag er gitt i Appendiks 1.)

Instrumenttype	Format	Utnyttelse (%) / årlig antall prøver	Kostnad per prøve (kr)	Kostnad ved gitt utnyttelse (mill kr/år)
HiSeq Xten	Genom	100 / 13 000	16 449	214
HiSeq Xten	Genom	50 / 6 500	31 142	202
HiSeq 2500 v4	Genom	100 / 433	29 893	13
HiSeq 2500 v4	Eksom	100 / 6 500	7 607	49
MiSeq v2	Panel	100 / 24 960	1 111	28

Figuren illustrerer inntektsforskjeller (i kroner) for analyse et 30-plex panel, kopitallsanalyse (MLPA) og sekvensering av BRCA1/2 gener for pasient fra egen eller annen region ved mistanke om arvelig bryst- og eggstokkreft. Forskjellene er avhengig av om pasient/rekvirent og utførende laboratorium tilhører samme (blå) eller annen helseregion (rød).



Og - kan universitetssykehusene, med sin nærhet til klinisk forskning og ulike typer registerbaserte pasientinformasjon, supplere dagens nasjonale aktører ved å levere metodevurderinger på nasjonalt nivå? I det nasjonale systemet er denne muligheten i prinsippet beskrevet.

På europeisk nivå er det etablert samarbeid om metodevurdering gjennom nettverket EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment). Her deltar Norge sammen med de fleste europeiske land for å forbedre og utvikle metodikk bruk for HTA, og det legges også opp til at resultater som klinisk effekt og sikkerhet skal deles. Dette arbeidet vil være viktig for harmonisering og oppbygging av et bredt kunnskapsgrunnlag for metodevurdering.

#### DAGENS FINANSIERING AV LABORATORIEBASERTE ANALYSER

De regionale helseforetakene har ansvar for å tilby gode og kvalitetssikrede laboratorie- og radiologitjenester til innbyggerne i egen region. De offentlige medisinske laboratoriene og radiologis-

ke avdelingene er opprettet for å sikre raske og korrekte resultater til sykehusinterne og eksterne rekvirenter. I tillegg har avdelingene viktige oppgaver knyttet til utdanning av helsepersonell, veiledning av rekvirenter og forskning.

Virksomheten i helseforetakene er finansiert gjennom rammetilskudd og innsatsstyrt finansiering (ISF). Når det gjelder laboratorietjenester kan det for polikliniske pasienter kreves refusjon fra Helseøkonomiforvaltningen (HELFO) basert på takster. Det er svært lenge siden laboratorietakstene ble revidert, noe som innebærer at dagens takstsystem i liten grad speiler de reelle kostnadene. Og når prøver «krysser» regionsgrensene, utløses i tilfelle poliklinisk pasient både HELFO-takst pluss et avtalt tillegg fra rekvirerende region. Dersom pasienten er innlagt på sykehus, betaler pasientens region både takst og tillegg.

En funksjonsdeling mellom de fire regionene, basert på at hver region «spesialiserer» seg på «indikasjonspakker» har støtte i fagmiljøet men vanskeliggjøres av dagens finansierings- og refusjons-

system. Med bakgrunn i dette bør det snarest mulig foretas en gjennomgang og revisjon både av de gjeldende laboratorietakster (HELFO) og prissettingen for oppgjør mellom regionene, med tanke på å speile reelle kostnader, samt muliggjøre en fornuftig funksjonsdeling nasjonalt.

#### FORSKNING OG INNOVASJON

I Norge har Kreftforeningen gått foran i satsingen på forskning innen persontilpasset medisin med strategiske forskningssatsinger på personlig tilpasset kreftbehandling i 2013 og 2014. Støtte til forskning og innovasjon kan også hentes fra Forskningsrådet som i programmet 'Offentlig initierte studier på kreftområdet', samt hos de regionale helseforetakene og andre, men da i konkurranse med søknader innenfor andre felt og uten spesiell prioritering. EUs program Horizon2020 har også store satsinger rettet mot persontilpasset medisin, nye biomarkører, klinisk utprøving, helseøkonomi, evaluering av nye tjenester osv. Integrering av persontilpasset medisin i Norge bør følges opp med egne forsknings- og innovasjonsprogrammer. Disse bør

omfatte evaluering av behandlingseffekt av tiltak samt prosjektfinansiering relatert til etablering av et erfaringsgrunnlag for sykdomsgrupper og fagområder som ikke prioriteres i en tidlig fase, som f.eks. hjerte-kar sykdommer, demens, inflammasjon/immunologiske sykdommer, koagulasjonssykdommer

og farmakogenomikk/farmakodynamikk.

Det ligger et betydelig innovasjonspotensial i persontilpasset medisin, først og fremst innen nærings-utvikling og kommersialisering i biomedisinsk sektor og tilhørende database- og

programvareindustri, samt internt i helseforetakene gjennom bedre tjenesteforløp for behandling og diagnostikk. Spesielt vil det være et stort behov for utvikling av bedre analyseverktøy for store datamengder, og mer innovasjon og utvikling innen bioinformatisk programvare og beslutningsstøtte.



- Dagens verktøy for metodevurdering innenfor det nasjonale systemet bør utvides og videreutvikles for å være relevant for persontilpasset medisin og for å møte fremtidige behov.
- Det bør snarest mulig foretas en gjennomgang av gjeldende laboratorietakster (HELFO) og urimelig prissetting for oppgjør på tvers av regionene. Dette bør gjøres med utgangspunkt i dagens bruk av moderne teknologi og analyseverktøy.



# Utdanning, kommunikasjon og kompetanseutvikling

*Kunnskap om persontilpasset medisin har stor betydning både for kommunikasjon med brukere av helsevesenet og for valg av behandlingsalternativer. For å illustrere kunnskapsbehovet er det trukket frem noen eksempler fra dagens situasjon i form av 1) den genetiske veiledningen, 2) den tverrfaglige tilnærmingen som kreves for å foreta riktige behandlingsvalg og 3) hvilke muligheter brukere har for å finne kvalitetssikret informasjon om temaet persontilpasset medisin.*

## GENETISK UTREDNING OG VEILEDNING

De fleste norske offentlige utredninger har brukt Frasers definisjon (1974) av genetisk veiledning<sup>1</sup>:

*"Genetisk veiledning er en kommunikasjonsprosess som tar for seg menneskelige problemer forbundet med forekomsten, eller risiko for forekomst, av arvelige sykdommer i en familie. Denne prosessen omfatter at en eller flere spesielt utdannede personer prøver å hjelpe individet og/eller familien med å forstå de medisinske fakta, forstå hvordan arvelige faktorer bidrar til forekomst av sykdommen, forstå de valgmuligheter som finnes, velge de handlemåtene som synes mest adekvate i lys av den enkeltes ståsted og å tilpasse seg sykdommen som nedarves i familien."*

*Euro-Gen-Test* er et europeisk nettverk som prøver å lage internasjonale retningslinjer for gentester. De har også tatt utgangspunkt i denne definisjonen men har lagt til setningen:

*"Å bruke denne genetiske informasjonen på en personlig meningsfylt måte, som fremmer helse, minimaliserer psykologisk belastning og øker personlig kontroll"*

1 FC Fraser (1974) Genetic counseling, *Am J Hum Genet* 26(5): 636–661

Genetisk utredning ved arvelig sykdom er et samarbeid utført av spesialister i medisinsk genetikk, genetiske veiledere, laboratoriespesialister og bioingeniører. Disse yrkesgruppene har ulike ansvarsområder og spisskompetanse. Leger stiller diagnosen og har det fulle medisinske ansvaret. Teamet må samlet ha høy kompetanse innen medisinsk genetikk og innsikt i problemstillinger knyttet til genetisk utredning og veiledning. Ikke sjelden trekkes også andre spesialister inn i utredningen slik som for eksempel nevrologer, patologer, onkologer eller barneleger.

Når utredningen av en pasient med mistanke om arvelig sykdom er ferdig, kalles pasienten inn til en genetisk veiledningssamtale hvor resultatene av utredningen formidles. Genetisk veiledning kan ikke løsrives fra den forutgående genetiske utredningen. I dag blir genetisk veiledning stort sett gitt av leger med spesialitet i medisinsk genetikk og genetiske veiledere. En genetisk veileder er i motsetning til en medisinsk genetiker ikke spesialist i medisinsk genetikk. Genetiske veiledere må imidlertid ha stor kunnskap på området i tillegg til kunnskap om

kommunikasjonsteknikker, helsepedagogikk, psykologi, familiedynamikk, etikk, risikopersepsjon og lovverket som regulerer medisinsk genetisk virksomhet. Dette er viktige forutsetninger for å kunne formidle genetisk informasjon på en trygg og forsvarlig måte.

Målet med genetisk veiledning er blant annet å sette pasienten og familien i stand til å forstå følgene av sine helseutfordringer og foreta valg på informert grunnlag. Mange av beslutningene som foretas i genetiske veiledningssamtaler er av både eksistensiell og irreversibel karakter. Det gjelder for eksempel valg knyttet til risikoreducerende fjerning av friske organ (bryst, eggstokker) ved påvist genfeil i BRCA1/2 hos kvinner. Det er derfor meget viktig at den genetiske veiledningssamtalen er tilpasset den eller de personene som deltar og at informasjonen er skreddersydd mot takernes behov.

Informasjon om risiko er en viktig del av genetisk veiledning, og det er avgjørende at veilederen har en forståelse av hvordan brukeren oppfatter risiko. Veilederen må også ha kunnskap om hvordan genetisk veiledning og informasjon kan påvirke personer



Målet med genetisk veiledning er blant annet å sette pasienten og de pårørende i stand til å forstå følgene av sine helseutfordringer og foreta valg på informert grunnlag.

som får påvist arvelig sykdom, enten hos seg selv eller hos familiemedlemmer. Viktige spørsmål i forbindelse med genetisk utredning og veiledning er:

- om forståelsen og tryggheten øker i løpet av veiledningsprosessen.
- om personer påføres ytterligere bekymringer.

En genetisk veileder skal følge opp pasienter og familier over tid, både pedagogisk og omsorgsmessig. Alle medisinske genetiske avdelinger i Norge har gruppebasert undervisning eller kursvirksomhet for utvalgte pasientgrupper som ledd i dette oppfølgingsarbeidet. Mestring av endrede livsbetingelser, for eksempel det å få påvist en genfeil, er et hovedanliggende i opplæringen.

### **SÆRSKILTE KOMPETANSEBEHOV FOR PERSONTILPASSET MEDISIN**

Innen persontilpasset medisin er det behov for kompetanse både for å dekke kortsiktige behov gjennom økning av kunnskapsnivået blant dagens helsepersonell og langsiktig for å nyttiggjøre oss den kommende kunnskapsrevolusjonen. Det er viktig å både identifisere og kvalifisere lærere som skal brukes

til å etterutdanne helsepersonell innen persontilpasset medisin. I tillegg må det utvikles spesialiserte kurs for å gjøre helsepersonell i ulike funksjoner bedre i stand til å håndtere nye utfordringer, teknologiske og medisinske, knyttet til persontilpasset medisin.

I fremtiden må utdanning av alt helsepersonell inkludere emner som er nødvendige for å forstå prinsippene for persontilpasset medisin og hvordan disse kan anvendes hos ulike pasienter. I særdeleshet må utdanningsprogrammene gjøre leger og annet helsepersonell bedre i stand til å stille riktig diagnose, identifisere personer med økt risiko for å utvikle sykdommer eller tilstander, diagnostisere infeksjoner og epidemier samt optimalisere og utvikle nye behandlingsmuligheter.

Den enkelte pasientens evne til å tåle tilpasset behandling blir sannsynligvis like viktig som det å identifisere riktig behandling for en gitt sykdom. Dette innebærer at farmakogenomikk, eller kunnskap på gennivå om den enkeltes reaksjon på aktuelle legemidler, også blir et sterkt voksende fagområde.

### **SPESIALISTUTDANNINGEN I MEDISIN**

I mange medisinske spesialiteter vil det bli behov for særskilt opplæring og kompetanseheving innen genetikk og genomikk. Dette gjelder både i spesialistutdanningen, videreutdanningen, og i etterutdanningen av ferdige spesialister. Denne opplæringen kan planlegges i to nivåer:

- 1) En generell del som kan være felles for flere, kanskje alle, medisinske spesialiteter. For mange kan dette generelle grunnlaget være det eneste som trengs av nye tiltak.
- 2) En tilpasset del for aktuelle spesialiteter, der beslektede spesialiteter kan samarbeide om kurs/opplæring.

### **MEDISINSK GENETIKK**

Det er omtrent 50 spesialister i medisinsk genetikk i Norge, men færre enn 30 i klinisk/diagnostisk praksis. Medisinsk genetikk er i svært rask utvikling med et sterkt økende analyserepertoar, noe som skjer parallelt med den øvrige laboratorieteknologiske utvikling.

Dette medfører at en medisinsk genetiker i fremtiden vil få noe utvidede og endrede arbeidsoppgaver.

En medisinsk genetiker vil i tillegg til poliklinisk virksomhet, også fungere som rådgivende spesialist i fortolkningen av genetiske data for leger i andre fagfelt. Det er behov for flere laboratorieleger i medisinsk genetikk, spesielt i arbeidet med klinisk tolkning av brede genomundersøkelser. På dette feltet er det dessuten et nytt europeisk spesialiseringsprogram under utarbeiding (se «*clinical laboratory geneticist*»). Spesialiteten medisinsk genetikk i Norge må også tilby oppdaterte kurs. I tillegg vil det være viktig å rekruttere medisinske genetikere til å ta doktorgrader på laboratorienære forskningsprosjekter.

Det vil også bli større behov for kliniske medisinske genetikere da omfanget av målrettet behandling for alvorlige sjeldne genetiske tilstander vil øke i omfang. Undervisningsoppgaver relatert til annet helsepersonell i persontilpasset medisin kommer i tillegg til dette. Arbeidet med å øke utdanningskapasiteten i medisinsk genetikk må derfor starte umiddelbart.

## GENETISKE VEILEDERE

I dag har vi få genetiske veiledere. Det er bare ett masterprogram i genetisk veiledning i Norge i dag, og det bør vurderes om tilsvarende bør opprettes også ved andre universiteter. Det foreligger heller ingen nasjonal konsensus på hva en genetisk veileder i klinikken skal kunne eller hvilken opplæring vedkommende har fått, slik medisinske genetikere har i sitt spesialistutdanningsprogram.

Utfordringer i framtiden kan også knyttes til manglende kvalitetssjekk av genetiske veiledere. Dette kan til en

viss grad sikres ved en form for autorisasjon eller godkjenningssordning. Et hovedargument for autorisasjon av genetiske veiledere er hensynet til forsvarlighet, sikkerhet og kvalitetssikring av pasientbehandlingen. En autorisasjon med klare kvalifikasjonskrav og med en egen utdanning på mastergradsnivå vil være et meget viktig virkemiddel som ledd i kvalitetssikring av arbeidet som ytes overfor pasientene. Andre land som har autorisasjon av genetiske veiledere, har også lagt seg på dette nivået for utdanning og kvalifikasjonskrav.

Persontilpasset medisin vil føre til økte krav til kommunikasjonsferdighetene til dem som skal veilede pasientene og forklare «*hvorfor akkurat du skal ha denne behandlingen akkurat nå*». Det å oversette et spisskompetansespråk til et språk folk forstår, er krevende i seg selv. Situasjonen blir ytterligere komplisert ved at denne informasjonen ofte skal gis i en situasjon som allerede er stressende for pasienten.

## ONKOLOGI

Leger som utreder og behandler kreftpasienter trenger bred kunnskap om molekylære sykdomsmekanismer, i tillegg til kunnskap om genetiske variasjoner som kan påvirke forløp og effekt av behandling. En større grad av tverrfaglig samarbeid og kommunikasjon mellom medisinske genetikere og onkologer, patologer og andre laboratoriespesialister, allmennpraktikere og radiologer/nukleærmedisinere vil være av stor verdi for alle som arbeider med kreftpasienter. Onkologer har også en svært viktig og krevende oppgave

i å informere pasienter og pårørende om kreft, kreftutvikling, utredning og behandling. Den nye kunnskapen som utvikles vil gjøre dette ennå viktigere, og situasjonen kan på mange områder sammenliknes med den genetiske veiledere står overfor.

Tumorbiologikurs opprettholdes som del av spesialistutdanningen med persontilpasset medisin som en del av andre obligatoriske kurs, som f.eks. cytostatikakurs og kommunikasjonskurs. Etterutdanning av ferdige spesialister med synliggjøring av dokumenterte, på forhånd akkrediterte, utdanningsaktiviteter anbefales. Legeforeningen definerer etterutdanning som den livslange læring som legespesialister gjennomfører for å holde seg oppdatert på den medisinske utvikling og for å videreutvikle spesialistkompetansen (*Continuing Medical Education*). Re-godkjenning betyr at det er satt opp minstekrav for utdanningen og at dokumentasjonen danner grunnlag for en vurdering av om den formelle kompetansen kan fornyes.

Onkologer trenger generelt opplæring i nye metoder og de muligheter som nå er til stede. Det bør arrangeres tverrfaglige kurs som onkologer, patologer, laboratoriespesialister og andre interesserte faggrupper kan delta på, og det bør stilles krav om regelmessig deltakelse.

## PATOLOGI

For framtidens persontilpassede medisin bør alle patologer kunne foreslå relevante tester ut fra en foreliggende problemstilling og forstå betydningen



av svarene. Dette innebærer at de må kunne basal tumorbiologi og prinsipper for ulike storskalaanalyser. De må også forstå når det er viktig å undersøke om kreftsvulsten har mange genfeil og hvilke tester som er best egnet for å påvise dette. Kompetansen må spisses inn mot sykdomsgrupper for å ha tilstrekkelig kunnskap om aktuelle tester. Patologer bør dessuten føre an i forskning og metodeutvikling for å identifisere angrepspunkter for nye tester samt etablere og validere egnede metoder for slike tester.

Det anbefales at alle patologer bør ha fem års tjeneste i patologiavdeling med obligatoriske kurs i molekylærgenetikk, tjeneste på en molekylærbiologisk lab med datatolkning og kunnskap om ulike tester for aktuelle problemstillinger. I tillegg anbefales det at det utdannes "molekylærpatologer" for hver avdeling med laboratorium som utfører et tilstrekkelig antall tester av denne kategorien. De nærmeste 5-10 år må det utdannes minst 10-20 slike personer. Om man følger trender i andre land bør utdanningsforløpet inneholde ordinær patologitjeneste (biopsier/operasjonspreparater, cytologi og obduksjoner) i tillegg til tjeneste i molekylærlaboratorium. Tjenesten bør

inneholde forskningsarbeid for å lære ulike metoder og deres anvendelse, validere nye tester og sekvenseringsstrategier samt besvare molekylære analyser og integrere disse med øvrige patologianalyser til en konsis diagnose.

### MEDISINSK BIOKJEMI

En utfordring ved brede genomundersøkelser, er å avklare om nye eller usikre funn faktisk gir endring som kan være opphav til sykdom. Funksjonelle biokjemiske undersøkelser på både genprodukt- og metabolitnivå vil kunne påvise endringer i biokjemiske prosesser og sannsynliggjøre årsaksammenheng. Ved en økning i bruk av genetiske undersøkelser, må det forventes et økende behov for bekreftende biokjemisk diagnostikk. Dette betyr igjen økt behov for medisinskfaglig kompetanse (medisinsk biokjemi) og kompetanse innen organisk analytisk kjemi og biokjemi. Lignende utfordringer kan forventes i andre laboratoriefag som mikrobiologi og immunologi/transfusjonsmedisin.

### KLINISK FARMAKOLOGI

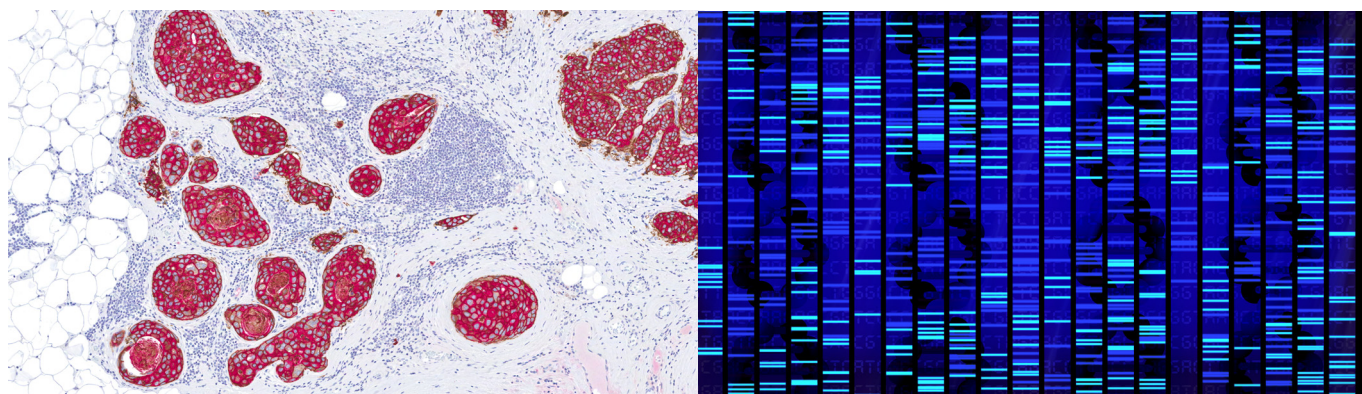
Dagens farmakogenetiske kunnskapsbase, i hovedsak fokusert på relativt vanlige individuelle genetiske varianter, vil innen kort tid være utvidet til en

betydelig bredere farmakogenomisk modell. Klinisk farmakologi har allerede et obligatorisk kurs til spesialiteten som går hvert tredje år innenfor fagområdet farmakogenetik. Dette kurset bør utvides og arrangeres oftere og også være tilgjengelig for andre spesialiteter for implementering av persontilpasset medisin.

I hver helseregion vil det bli behov for minst 2-3 kliniske farmakologer med spesiell kompetanse innen farmakogenetik og farmakogenomikk. Disse kan sammen med medisinske genetikere stå for opplæring og kompetanseheving i faget for andre medisinske spesialiteter, både i videreutdanningen (spesialistutdanningen) og etterutdanningen av ferdige spesialister. Det er særdeles viktig at det gis mulighet til å skaffe seg og vedlikeholde kompetanse for å være i stand til å ta i bruk nye muligheter for persontilpasset medikamentell behandling etter hvert som de lanseres.

### RADIOLOGI OG NUKLEÆRMEDISIN

Persontilpasset medisin vil sette krav at bilder fra avanserte radiologiske og nukleærmedisinske modaliteter blir tolket og beskrevet i sammenheng med informasjon fra blant annet genomikk.



Det vil kreve en ny form for tverrfaglig tilnærming. Spesialistutdanningen må tilpasses slik at den inkluderer nye og avanserte metoder innen bildediagnostikk og spektroskopi samt radiokjemi og radiofarmasi for å svare opp dette.

## REALFAGSUTDANNING

Bioinformatikk er et bredt fagfelt med mange attraktive arbeidsplasser også utenfor helsevesenet. Det er derfor viktig å stimulere bioinformatikere til å fatte interesse for persontilpasset medisin relativt tidlig i studieløpet. Dette kan gjøres ved å etablere kurs på området både på bachelor og master-nivå. Videre bør det legges til rette for at masterstudenter i bioinformatikk kan ta lavere gradskurs i biologiske fag for å bygge opp kompetansen og interessen, i tillegg til at det tilbys egne grunnleggende kurs i biologi og medisin for disse studentene. Det er også viktig å få inn egne stillingskategorier til denne faggruppen i helsevesenet. De må lønnsmessig og nivåmessig tilpasses det arbeidet denne gruppen utfører. En annen viktig rekrutteringsarena vil være å gi rom for bioinformatikere til å ta doktorgrader og ha postdoktor-

perioder i medisinske forskningsgrupper som arbeider med moderne molekylære metoder. Tilsvarende vil gjelde for utdanningen av biostatistikere, epidemiologer og matematikere slik at det kan etableres tverrfaglige team. Det tverrfakultære samarbeidet om utdanning mellom matematisk-naturvitenskapelige og medisinske fakulteter generelt bør styrkes.

Mange av de som arbeider på laboratoriet med produksjon og fortolkning av genetiske og genomiske analyser har en naturvitenskapelig utdannelse. Karrieremulighetene for disse personene i helsevesenet må bedres da denne yrkesgruppen både er viktig og vil bli enda viktigere ved sterkere innslag av persontilpasset medisin i pasientbehandlingen. For å favne og inkludere realfagsutdannede i helsevesenet på en hensiktsmessig måte bør egne stillingskategorier vurderes.

## KLINISK LABORATORIEGENETIKER /

### «*Clinical laboratory geneticist*»

*European Society of Human Genetics* ønsker å innføre en europeisk sertifiseringsordning for spesialister i

medisinsk genetikk, genetiske veiledere samt «*clinical laboratory geneticist*» eller klinisk laboratoriegenetiker for å kvalitetssikre kompetanse og etablere et europeisk arbeidsmarked. Klinisk laboratoriegenetiker finnes ennå ikke i Norge men er basert på en 4-5 årig spesialisering som krever relevant realfagsbasert MSc eller PhD. Spesialiseringen foregår i de genetiske laboratoriene og målet er å utdanne personell som både har dyptgående laboratorietechniske kunnskaper og kompetanse til å tolke resultatene fra undersøkelsene i forhold til genetiske sykdommer og tilstander. Det anbefales at ordningen med denne spesialisering vurderes også i Norge. Dette vil synliggjøre en karrierevei for realfagsutdannet personell i medisinsk genetiske laboratorier og kan bidra til rekruttering av de best kvalifiserte kandidatene.

En etablering og gjennomføring av programmet må skje i nært samarbeid med utdanningen av spesialister i medisinsk genetikk og genetiske veiledere.

- Utdanningskapasiteten for nøkkelpersonell nødvendig for implementering av persontilpasset medisin bør økes umiddelbart. Videreutdanning og tverrfaglige kurs bør introduseres for onkologer, patologer, realister og andre relevante faggrupper, og det bør stilles krav om regelmessig deltakelse.
- Autorisasjon for genetiske veiledere med klare kvalifikasjonskrav og med en egen utdannelse på mastergradsnivå bør innføres.
- Det bør etableres et nasjonalt kompetansesenter for persontilpasset medisin. Dette bør operere med et bredere fokus enn kun genetikk og genomikk og bør ha informasjon til befolkningen, brukere og helsepersonell også utenfor spesialisthelsetjenesten som en av sine hovedoppgaver. Et første virkemiddel for økt kunnskap om persontilpasset medisin kan være etablering av en nettbasert informasjonstjeneste.

## INFORMASJON TIL BEFOLKNINGEN

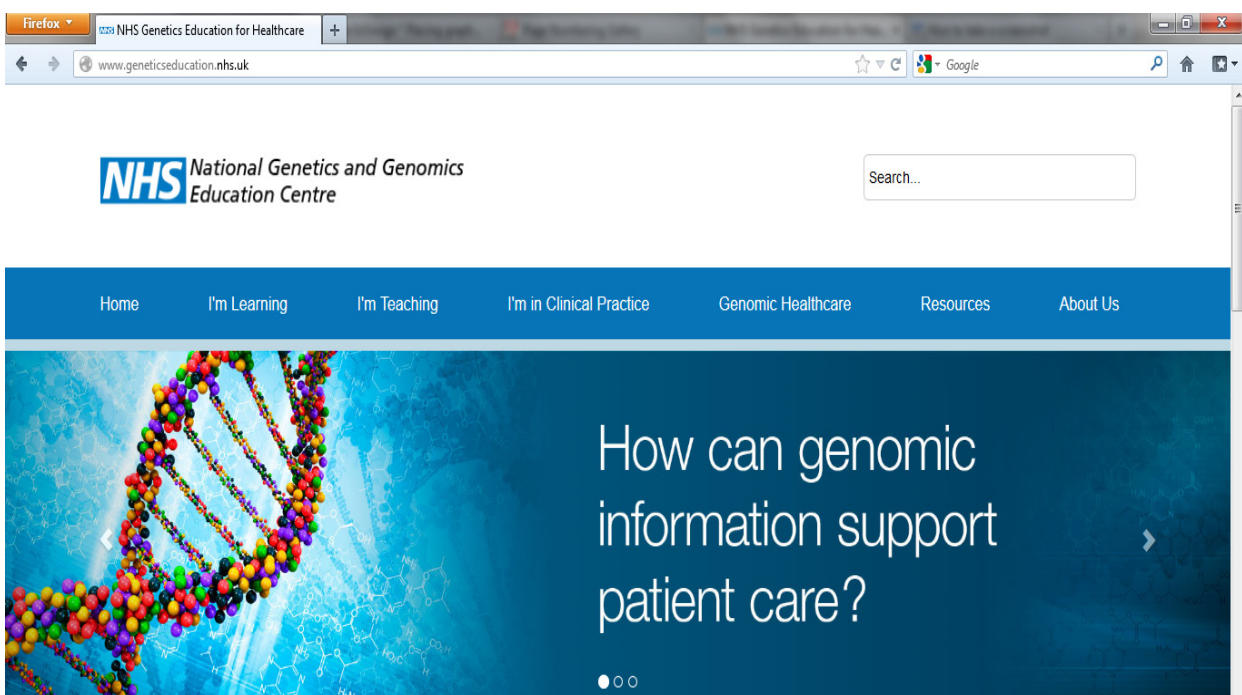
Økt kunnskap om helsetjenesten og nye aktiviteter er en viktig forutsetning for bedre samarbeid mellom brukere og helsevesen om felles mål for bedre helse. Befolkningen må gis mulighet til å skaffe seg pålitelig og kvalitetssikret informasjon om konseptet persontilpasset medisin, og hvordan dette kan benyttes i forbedret diagnostikk av sykdom og mer individtilpasset behandling og forebyggende tiltak. Dette krever gode, tilgjengelige kanaler der informasjonen blir kontinuerlig oppdatert i et samarbeid mellom helsevesen, forskningsmiljøer og universiteter. Språket må være tilpasset brukernes nivå, gi et mest mulig realistisk og nøkternt bilde og gi mulighet for interaksjon gjennom spørsmål og kommentarer.

En nettbasert informasjonstjeneste om persontilpasset medisin vurderes som den beste muligheten til å nå målet om økt kunnskap og informasjon om dette

temaet til befolkningen på kort sikt. Nettjenesten bør målrettes og tilpasses den enkelte brukers kunnskapsnivå.

Det britiske helsevesenets *NHS National Genetics and Genomics Education Centre*, <http://www.geneticseducation.nhs.uk/>, er et glimrende eksempel på hvordan dette er løst for genetikk og genomikk. Nettsiden har innganger på tre ulike kompetansenivåer og tilbyr grunnleggende oversiktsartikler om temaet, e-læringsprogrammer og informasjon beregnet for klinisk praksis. I tillegg er det informasjon om ulike genetiske sykdommer, genomikk ved ernæring og farmakogenomikk. En begrensning er at nettsiden primært er beregnet på helse- og sykdomsaspekter tilknyttet genetikk og genomikk, mens andre forhold ved persontilpasset medisin mangler. En lisensiert bruk og oversetting av denne nettsiden bør likevel vurderes og vil raskt gi et utmerket informasjonstilbud.

Det anbefales også at det etableres et nasjonalt kompetansesenter for persontilpasset medisin, i en bredere betydning enn kun genetikk og genomikk, som har informasjon til befolkning, brukere og helsepersonell som en av sine hovedoppgaver. Informasjonen kan formidles i form av nettsider og informasjonsbrosjyrer, men bør også inkludere kurs for etterutdanning av helsepersonell. Dette vil sikre en enhetlig og kvalitetssikret formidling av muligheter, utfordringer og begrensninger ved persontilpasset medisin.





# Juridiske og etiske vurderinger

*Innføring av brede genomundersøkelser i helsetjenesten reiser betydelige juridiske og etiske spørsmål. Teknologitvillingen har medført at man har kapasitet til å generere, aggregere, analysere og lagre data fra biologisk materiale i en grad og i en detalj man ikke kunne forestille seg for bare få år siden. De juridiske og etiske utfordringene omtalt her knytter seg i hovedsak til dette: utvikling og bruk av storskala sekvenseringsteknologi ved kartlegging av pasienters arvemateriale.*

Resultatene fra genomundersøkelser er helseopplysninger, som i loven er definert som sensitive personopplysninger.<sup>1</sup> Enkelte kilder innrømmer genetiske opplysninger en særskilt status.<sup>2</sup> 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 sikres.

Utfordringene knytter seg også til hvordan man skal forholde seg til rådata, dvs. data generert ved sekvensering som ikke er analysert og tolket, og data som ikke har en umiddelbar klinisk relevans. Viktige underpunkter her er de juridiske rammene for behandlingen av sensitive data i forskningssammenheng, hvilken informasjon som skal bli tatt i betraktning i et klinisk perspektiv og hvilken informasjon som skal tilflyte pasienten. Det er viktig å avklare den rettslige statusen til denne typen data.

I et allmenntetisk perspektiv kan man også se konturene av en konfliktlinje mellom «helse for alle» og «helse for de få». Persontilpasset medisin kan ikke utvikles for alle samtidig. Det er en kjensgjerning at enkelte grener av me-

disinen som eksempelvis kreft-omsorgen, har kunnet utvikle seg raskere enn andre fagområder. Dette kan utfordre en rettferdig fordeling av helsetilbud til alle.

Et viktig skille går mellom terapeutisk (reaktiv) og prediktiv (proaktiv) bruk av data som genereres ved ny teknologi.<sup>3</sup> Vanskelige etiske dilemmaer oppstår særlig i tilknytning til prediktiv (proaktiv) bruk av genetiske opplysninger.

## SEKUNDÆRBRUK TIL FORSKNING

Biobanker, helseregistre og databanker er en nødvendig, men ikke uproblematisk forutsetning for utvikling og implementering av persontilpasset medisin. Det er mange utfordringer her, både teknologiske og kunnskapsmessige, som samvirker med de etiske og juridiske. Det trengs solide referansedatabaser for å kunne omforme genomdata til klinisk valide prøvesvar. I forskning er store samlinger av biologisk materiale og helseopplysninger en forutsetning for å oppnå valide datasett.

Utfordringene knytter seg til hvordan man skal sikre den enkeltes selvbestemmelsesrett, hvordan og om man

kan garantere pasienter og forskningsdeltakere konfidensialitet, herunder i hvilken grad man oppfyller krav om tilfredsstillende informasjonssikkerhet. Det er rimelig å anta at det i befolkningen generelt er lite kunnskap om den omfattende mengde biologisk materiale som er lagret i landets biobanker og hva materialet kan brukes til. Ut fra et pasientperspektiv er det behov for åpenhet om bruk av humant biologisk materiale og analyseresultater i helsetjenesten bl.a. på bakgrunn av risiko for bakveisidentifisering.

Det er igangsatt lovgivningsprosesser på området.<sup>4</sup> Det bør være en målsetning å finne fram til regulatoriske og tekniske løsninger som ivaretar personvern og informasjonssikkerhet, samtidig som behovet for sekundærbruk av biologisk materiale og helseopplysninger imøtekommes. En hovedutfordring ved persontilpasset medisin er den omfattende detaljinformasjonen som øker risiko for reidentifisering og bakveisidentifisering. Hvilken status samtykke skal gis i denne sammenheng og hvor sensitivt genomdata vil vurderes å være, blir sentralt å utrede.

1 Jf. Personopplysningsloven §2 nr. 8 bokstav c

2 Jf. UNESCOs erklærings om arveanlegg og genetik art. 4

3 Bioteknologiloven skiller mellom terapeutiske og prediktive undersøkelser, jf. §§5-1 flg.

4 Se forslag til ny pasientjournallov og helseregisterlov, <http://www.regjeringen.no/>

## SAMTYKKE TIL SEKUNDÆRBRUK

Lagring og gjenbruk (sekundærbruk) av humant biologisk materiale og helseopplysninger må skje innenfor rammene av samtykkekravet, slik det er utformet i gjeldende regelverk.<sup>5</sup> Samtykkekravet er en sentral juridisk og etisk mekanisme for ivaretagelse av personvern og den enkeltes selvbestemmelsesrett. Et krav om samtykke er imidlertid hverken nødvendig eller tilstrekkelig for å ivareta disse hensyn. I et pasientperspektiv kan det eksempelvis være behov for bedre oversikt over hvordan helseopplysninger faktisk blir benyttet i forskningsøyemed, også der pasienten har samtykket. Behovet for bedre informasjon gjelder også i relasjon til de sentrale helseregistrene som samler inn helseopplysninger uten pasientens samtykke. Både i samtykkebasert og ikke-samtykkebasert forskning og kvalitetssikring er det avgjørende at konfidensialitet og informasjonssikkerhet kan garanteres. Omfattende samtykkekrav, kan på sin side vanskeliggjøre – og i enkelte tilfeller - være til hinder for forskning og utvikling av helsetjenester av høy kvalitet.

Formålsbegrensningen som ligger i samtykket,<sup>6</sup> har blitt oppfattet som en slik hindring. I England har man derfor gått inn for såkalt «generisk samtykke» til forskning - en modell som ikke begrenser bruken av biologisk materiale og helseopplysninger til ett bestemt formål.<sup>7</sup> Helseforskningsloven setter også begrensninger for samarbeid

5 se f.eks. Helseregisterloven §5 tredje ledd og Helseforskningsloven §13

6 Jf. Helseforskningsloven §§13 og 14

7 Human Genome Strategy Group "Building on our inheritance" 2012

med land utenfor EØS-området.<sup>8</sup> Disse reglene representerer mulige barrierer for en optimalisering av forskningsresultater, men er begrunnet i personvern hensyn.

Helseforskningsloven åpner både for brede samtykker til forskning og for forskning uten samtykke på biologisk materiale og helseopplysninger som allerede er samlet inn i helsetjenesten, etter godkjenning fra de regionale forskningsetiske komiteene (REK). REK har i senere tid opplevd en økning i søknader om gjenbruk av humant biologisk materiale og datainnhenting i helsetjenesten til bruk i forskning uten samtykke. Dette setter det tradisjonelle personvernet under press. Det gjenstår å se hvilken praksis for innhenting av samtykke som vil få størst gjennomslag i tiden som kommer.

Europarådet v/ Rådet for bioetikk har nylig kommet med et forslag til etiske retningslinjer som gjør all sekundærbruk av biologisk materiale samtykkebasert.<sup>9</sup> I diskusjonen om hvilken samtykkepraksis som skal gjelde, kan man trekke vekslers på debattene som har versert i forbindelse med opprettelsen og bruk av sentrale helseregistre.

Med økt persontilpasning i medisinen, vil samtykkepraksis være influert og utfordret av flere faktorer, slik som forskningens kompleksitet og omfang, eventuell kulturell kontekst, krav til personvern, konfidensialitet og framtidig bruk av data. For dette vil noen

8 Jf. Helseforskningsloven §§29 og 37

9 "Working document on research on biological materials of human origin", Strasbourg, 18. mars 2014

aktuelle problemstillinger være:

- Bør deltakere i store studier få tilgang til individuelle data kommet fram under prosjektets forløp?
- Bør kulturelle verdier og ulikheter vektas i vurdering av samtykke for store genomiske og epidemiologiske studier?
- Hvordan kan personvernet til utvalgte grupper beskyttes spesielt?
- Kan individer kreve eierskap til eget materiale og data?
- Er det mulig å definere minimal risiko for identifikasjon ved epidemiologisk forskning, og kan vi i så fall tillate bruk/gjenbruk av genomdata dersom det kun er en slik 'minimal risiko'?
- I hvilken grad skal den øvrige befolkning kunne påvirke prosesser relatert til samtykke, konfidensialitet og tilgjengelighet av data?
- Er det mulig å lage et mer enhetlig og konsistent rammeverk, nasjonalt og internasjonalt, som både tillater medisinsk utvikling med økt utveksling av data og ivaretar et akseptabelt personvern?

## RESERVASJONSRETT OG TILBAKETREKKING AV SAMTYKKE

Det er viktig at pasienter mottar informasjon om at data og materiale som avgis i forbindelse med diagnostikk og behandling kan bli brukt til forskning og om hvilke rettigheter de har i denne forbindelse.<sup>10</sup> Viktigheten forsterkes med tanke på genomdata, som vanskelig kan anonymiseres, og hvor det foreligger risiko for reidentifisering. Pasienten må få opplysninger om hvordan slike data kan benyttes, slik at det

10 Jf. Helseforskningsloven §28 andre ledd

fortløpende er mulig å vurdere deltakelse. Man må sørge for at det eksisterer en reell mulighet for den enkelte til å reservere seg mot deltakelse i forskning. I praksis betyr dette at man må ha et velfungerende, brukervennlig system for reservasjon. Det må også være enkelt å trekke sitt samtykke tilbake der det er avgitt et bredt samtykke.

Det representerer en betydelig utfordring å sørge for at pasienten får god nok informasjon. Det er Folkehelseinstituttet som i dag forvalter registeret for biologisk forskningsreservasjon. Bioteknologirådet har tidligere påpekt at reservasjonsregisteret ikke fungerer som forutsatt av lovgiver. Det bør utredes hvordan den generelle informasjonsplikten og reservasjonsretten kan praktiseres på en bedre måte enn i dag.

Reservasjonsrett bør også vurderes med tanke på forskning på helseopplysninger, ikke bare biologisk materiale, slik tilfellet er i dag.<sup>11</sup> Den generelle informasjonsplikten med hjemmel i helseforskningslovens § 28 andre ledd bør følgelig også gjelde i relasjon til opplysninger. Det anbefales at reservasjonsretten utredes nærmere. Det kan oppstå noen vanskelige dilemmaer her hvor pasientens ønsker kan komme i konflikt med behovet for å utvikle og kvalitetssikre en persontilpasset helse-tjeneste. Det trenger imidlertid ikke å være en motsetning mellom reservasjonsrett og hensynet til en effektiv forskning. Et velfungerende reservasjonssystem vil tvert imot kunne skape gode synergier for forskningen ved å

11 Reservasjonsretten gjelder i dag bare for biologisk materiale, ikke for helseopplysninger, kfr. Helseforskningsloven §35

øke legitimiteten til forskning basert på bredt samtykke eller forskning uten samtykke.

### SEKUNDÆRBRUK I DIAGNOSTIKK

Sekundærbruk i diagnostikk stiller seg noe annerledes enn sekundærbruk i forskningsøyemed, idet opparbeidelse av variantdatabaser, kvalitetssikring og metodeutvikling er en forutsetning for behandlingstilbudet pasienten mottar. Dette kan påvirke hvordan man vurderer krav til informasjon, samtykke og reservasjon. Det rettslige grunnlaget for etablering av ulike databaser må vurderes nærmere. Det må vurderes om det skal stilles krav om eksplisitt samtykke fra pasienten eller om gjenbruk skal anses omfattet av samtykke til helsehjelp, og denne vurderingen må settes opp mot databasens kompleksitet. Lagring av sekvensvarianter i et enkelt format, f.eks. med en allele og tilhørende tolkning koblet til eventuell sykdomsgruppe, ivaretar personvernet og medfører ingen risiko for identifikasjon.<sup>12</sup> Det må også tas stilling til forvaltning og eierskap til slike databaser.

### EIERSKAP TIL EGNE RÅDATA?

Med rådata kan forstås primære opplysninger eller biologisk materiale som enda ikke er bearbeidet. Rådata kan f.eks. komme rett fra sekvenseringsmaskinen og er ikke filtrert, analysert eller tolket på noen måte. For pasienter kan det være utilfredsstillende at rådata av svært personsensitiv karakter lagres med tanke på sekundærbruk. Forhold knyttet til lagring og bruk av genominformasjon bør utredes nærmere i samarbeid mellom de medisinske

12 Jf. Pasient- og brukerrettighetsloven §4-1

og juridiske fagmiljøene, etikerne og pasientene / brukerrepresentantene.

### DELING AV GENOMISKE OG KLINISKE DATA

Organisering av databaser for lagring, bruk og deling av genomdata bør også utredes med tanke på eierstruktur og forvaltning, samt samvirket mellom samtykke/reservasjonsrett og ivaretagelse av pasientens grunnleggende personverninteresser. Her er eierskap til rådata, tolkede data og data som er bearbeidet på annen måte en problemstilling. Det er grunn til å framheve at et ønske om utvikling og forbedring av eksisterende kunnskap og helsetjenester også er i pasientens interesse i vid forstand. Hvilke retningslinjer som skal gjelde for tilbakemeldinger til deltakeren, er et særlig spørsmål.

Både pasienter og fagfolk erkjenner at datadeling mellom ulike fagområder, institusjoner og på tvers av landegrenser er nødvendig for forskning og tjenesteutvikling av høy kvalitet, og dette er særlig aktuelt for de områder av medisinen der data ikke er lett tilgjengelige og/eller pasientene er spredt geografisk. Internasjonalt er det lansert en rekke initiativer for å stimulere til økt deling av informasjon, slik som *The Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)* som er en internasjonal koalisjon dannet for å promotere deling av genomiske og kliniske data. *Free-the-data.org* er en annet slikt initiativ, rettet spesifikt mot innsamling av varianter for genene BRCA1 og BRCA2. Begge initiativer arbeider for å sikre personvern, informasjonssikkerhet og selvbestemmelsesrett. GA4GH

har bl.a. nedsatt arbeidsgrupper for å utrede samtykkemodeller, etiske aspekter og datasikkerhet for å legge til rette for harmonisering, internasjonale retningslinjer, og felles etiske rammeverk. Under dette hører også ivaretagelse av pasientenes interesser ved publikasjon av studier, transparens i samarbeid med industrien og kommunikasjon av resultater, både til den enkelte og til den øvrige befolkningen. Norsk deltakelse i slike initiativer er viktig, både med tanke på kunnskapsvervelse og for å kunne påvirke policy og prosesser internasjonalt.

## BIOTEKNOLOGILOVEN

Bioteknologiloven ble vedtatt i 1994 og revidert i 2003. Loven bærer preg av at teknologien har endret seg mye i løpet av 20 år, mens reguleringen av f.eks. gentesting har forblitt den samme. En avklaring av lovens virkeområde for forskning, særlig med tanke på krav om skriftlig samtykke og rett til veiledning er særlig viktig.<sup>13</sup> Det pekes også på skillet mellom diagnostiske og prediktive undersøkelser, som etter de brede genomundersøkelsenes inntreden synes å ha mistet mye av sin betydning. Det vil nær sagt alltid genereres prediktiv overskuddsinformasjon ved slike undersøkelser.<sup>14</sup> Ved en restriktiv lovfortolkning av hvilke undersøkelser som er prediktive, kan veiledningskravet bli svært ressurskrevende å etterleve både i klinikk og forskning, i lys av den forventede økningen i brede genomundersøkelser.

13 Jf. Bioteknologiloven §1-2 andre ledd  
14 Kfr. tolkningsuttalelser, brev fra Helsedirektoratet til Helse- og omsorgsdepartementet, 8. juli 2011

## RETTE TIL INNSYN

De nye 'omics-teknologiene reiser særlige spørsmål knyttet til omfanget av innsynsretten. Når blir data helseopplysninger? Kan en pasient be om å få utlevert rådata eller tolket data som er generert og lagret, eksempelvis som følge av genomsekvensering men som ikke inngår i den aktuelle kliniske utredningen? En pasient har ikke bare en potensiell interesse av å vite, men kan også ha en interesse av ikke å motta informasjon som for eksempel kan knyttes til egen sykdomsrisiko i fremtiden.

Retten til innsyn gjelder de analyse-resultater som er lagret i "journal med bilag".<sup>15</sup> Denne utgjør hoveddelen av journal- og informasjonssystemet på sykehusene og er i Helseregisterloven omtalt som et behandlingsrettet helseregister. En genomundersøkelse kan gi omfattende opplysninger der ikke alle er nødvendige for diagnostikk eller behandling av pasienten i en gitt situasjon. Informasjon med direkte klinisk konsekvens lagres i pasientjournalen med bilag.<sup>16</sup> Det må avklares hva innsynsretten til genomdata, produsert i både klinisk praksis og forskning, innebærer. I tillegg bør det utarbeides retningslinjer for en tilbakemeldingspraksis som både ivaretar den undersøktes interesse av å motta relevant og valid kunnskap (innsyn), og samtidig skjermer vedkommende fra uønskede, usikre eller klinisk lite anvendbare opplysninger om egen genprofil og sykdomsrisiko.

15 Pasient- og brukerrettighetsloven §5-1, Personopplysningsloven §18 og Helseregisterloven § 22.

16 Forskrift av 21.12.2000 nr. 1385 om pasientjournal

Dette arbeidet kan bygges videre på «Forslag til veileder ved bruk av genomsekvensering i forskning og klinikk», samt internasjonale arbeider gjort for vurderinger av tilbakemelding av tilfeldige funn og internasjonale kriterier for medisinske screeningprogrammer.<sup>17</sup>

## PRIORITERING

Retten til offentlig helsehjelp er bygget på grunnprinsipper om likhet, rettferdighet og solidaritet, og disse utfordres til en viss grad av persontilpasset medisin og et økende fokus på individet både i diagnostikk og behandling. Moderne teknologi åpner for nye muligheter både for den enkelte pasient og for små pasientgrupper. Økt kunnskapsnivå i befolkningen og enklere og bedre tilgang til informasjon øker samtidig forventningene til helse-tilbudet. Etterspørselen etter helse-tjenester kan ikke dekkes på alle områder, og med økende utgifter i det offentlige helsevesenet og stramme økonomiske rammer må det prioriteres mellom ulike tiltak og prosedyrer.

Persontilpasset medisin har et stort potensial både i forhold til å forlenge liv og forbedre livskvalitet, men her er vi avhengige av robuste metoder og gode data, bl.a. fra kvalitetsregistre, for å generere nødvendig informasjon om merverdi, nytte og kostnadseffektivitet sammenlignet med dagens tjenester. Så langt har sterke krefter i forskning og industri, også drevet av økonomiske intensiver, ledet an i utviklingen av persontilpasset diagnostikk og behandling mens innflytelsen har vært mindre fra

17 NHS UK Programme appraisal criteria, tilgjengelig fra <http://www.screening.nhs.uk/criteria>

offentlig sektor. Flere nye, målrettede legemidler har en så høy kostnad at det nå stilles spørsmål ved om disse skal gjøres tilgjengelige for pasienter gjennom et nasjonalt helsebudsjett. Det er behov for en offentlig debatt rundt finansieringen av persontilpasset behandling og prioriteringer i det offentlige helsevesenet med fokus bl.a. på tilgjengelighet og kostnader.

### GENETISKE TESTER FRA KOMMERSIELLE AKTØRER

Dagens teknologi med muligheter for raske og billige analyser av alle kodende gener har åpnet et marked for private aktører som tilbyr gentester direkte til forbrukerne. Personen som ønsker en test, kunden, kan selv bestille en testpakke, ta prøve og sende den inn. Resultatene, ofte en risikoprofil for diverse tilstander og sykdommer, sendes som regel rett til kunden. Slike kommersielle genetiske tester kan gi brukeren en opplevelse av økt trykkgghet i forhold til egen helse eller gi insentiver til å utføre forebyggende tiltak. Imidlertid kan de også gi negative effekter på bakgrunn av usikre resultater eller informasjon som er vanskelig å tolke, og det er enda ikke etablert krav til dokumentasjon av klinisk verdi for disse testene.

Dersom forbrukeren mottar for "gode" resultater, kan dette føre til utilstrekkelig aktivitet med tanke på forebygging. Tilsvarende kan kunnskap om risiko for utvikling av sykdom oppleves som en byrde, særlig dersom det ikke eksisterer behandlingsmuligheter. Det er derfor en risiko for at selvtesting vil kunne føre til en sykeliggjøring av

friske med påfølgende ønsker om nye, kanskje unødvendige tester. Det må forventes at personer som har fått svar på slike gentester kommer til fastlegen for å få råd. Her er det særlig viktig at primærhelsetjenesten har tilstrekkelig kunnskap om usikkerheter knyttet til selvtester og at fastlegene informeres med tanke på rådgivning av pasienter. Offentlige tjenester bør også etableres for å sikre befolkningen tilgang til nøytral og realistisk informasjon om mulig verdi og risiko for kommersielle genetiske tester.

Selvtester som avdekker lavrisikovarianter er i dag såpass usikre at de ikke gir grunnlag for å iverksette medisinske tiltak, eller for videre oppfølging i spesialisthelsetjenesten. Om resultatet fører til bekymring kan vedkommende be om å bli henvist til spesialisthelsetjenesten. Helsepersonell er imidlertid bundet av Bioteknologilovens krav når det gjelder genetiske undersøkelser, og for genetiske prediktive undersøkelser må det være gitt særskilt godkjenning.<sup>18</sup>

Selvtester for genvarianter som kan gi høy risiko for sykdom, f.eks. varianter i brystkreftgenene BRCA1/2, kan gi grunnlag for videre oppfølging. Viktige forutsetninger for videre oppfølging er at resultatet er pålitelig; at prøven faktisk stammer fra den aktuelle personen, at prøven er tatt riktig, og at den er riktig analysert. Legen eller veilederen kan ikke være sikker på at dette er tilfelle. Hvis dokumentasjonen er mangelfull, kan det bli aktuelt å utføre en ny test for å bekrefte eller avkrefte

<sup>18</sup> Bioteknologiloven §5-3 og §7-1

resultatet. Det kan stilles spørsmål om en person har rett til det hvis det ikke foreligger andre indikasjoner for at det er riktig å tilby en slik gentest.

### FOLKEHELSEPERSPEKTIVER

Implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten vil kunne få betydning for folkehelsen. Man forventer at summen av mer pasienttilpasset diagnostikk, behandling og forebygging på individnivå vil resultere i flere gode leveår for så mange mennesker at det blir målbart i form av redusert sykkelighet og dødelighet på folkehelsenivå. Erfaring innenfor eksempelvis kreftområdet, indikerer at en kurativ eller terapeutisk medisin som er organisatorisk velorganisert og terapeutisk best mulig tilpasset individet på biologisk nivå innebærer et framskritt. Det er derimot langt mer usikkert hvilke folkehelsegevinster man kan oppnå ved innføring av prediktiv, persontilpasset medisin. Som ledd i utvikling av persontilpasset medisin, basert på blant annet helgenomsekvensering, er det viktig å unngå å påføre folk utilsiktet skade som f.eks. at tredjepart får tak i personlige eller sensitive data.

En annen potensiell skadevirkning handler om sykeliggjøring av mennesker. På den ene siden kan korrekte opplysninger skape uro som ikke gagnar individets helse. I forhold til dette er det relevant å verne om retten til ikke å vite. Som før beskrevet vil det imidlertid i lang tid framover herske usikkerhet om den reelle validiteten av tilbakemeldinger som eventuelt gis. Dagens omfattende debatt om overdiagnostikk og overbehandling av kreftsyk-



dommer kan tjene som en påminnelse om hvor lang veien er fra å identifisere antatt patologiske faktorer (risikofaktorer, kreft) til å predikere det kliniske utfallet (prognose). Man bør iverksette systematiske tiltak for å motvirke uønskede konsekvenser av en satsning på persontilpasset medisin. For det første må det stilles strenge krav til kvaliteten av de undersøkelser som skal ligge til grunn for all kunnskap/ informasjon

som anvendes i klinikken og eventuelt tilbakeføres til pasienten. En tilbakemeldingspraksis utarbeidet i lys av generelt anerkjente kriterier for screening anbefales, der den undersøktes interesse av å motta relevant og valid kunnskap ivaretas. Samtidig må vi også verne om individers rett til ikke å motta informasjon om risiko for fremtidig sykdom, selv i situasjoner der kriteriene for screeningundersøkelser er

oppfylt. Arbeidet bør ta utgangspunkt i "Forslag til veileder og retningslinjer ved bruk av genomsekvensering i forskning og klinikk".<sup>19</sup>

<sup>19</sup> Utarbeidet av arbeidsgruppe nedsatt av Bioteknologinemnda, 9. november, 2012



- Det rettslige grunnlaget for lagring og gjenbruk av genominformasjon i databaser og lignende strukturer bør utredes. «Forslag til veileder og retningslinjer for bruk av genomsekvensering og genomdata i klinikk og forskning» bør videreutvikles kontinuerlig i tråd med feltets utvikling.
- Helseforskningslovens formulering av generelle informasjonsplikt og reservasjonsrett bør operasjonaliseres.
- Rekkevidden av innsynsretten med tanke på genomdata produsert i helsetjenesten og i forskning må avklares.
- Utvikling av gode teknologiske løsninger med "innebygget personvern" bør støttes, idet det anses som avgjørende for ivaretagelse av informasjonssikkerheten.
- Løsninger som gjør det mulig å bruke genomdata fra diagnostisk virksomhet til forskning og kvalitetssikringsarbeid og som samtidig ivaretar nødvendige pasientperspektiv og personvern hensyn bør finnes.

# Appendiks

# 1 Beregningseksempel - kostnader for ulike sekvenseringsformater

Eksemplene i de to tabellene nedenfor omfatter kostnader beregnet for et utvalg sekvenseringsformater med utstyr levert av markedsleder, Illumina Inc.. Her er utgangspunktet sekvensering ved 30x dybde. Det er også beregnet kostnader for datakraft og lagring, samt personalkostnader forbundet med grunnleggende prøvepreparering, analyse og tolkning.

Prosess	Spesifikasjon	HiSeq Xten (100%)	HiSeq Xten (50%)	HiSeq 2500v4 (100%)	HiSeq 2500v4 (100%)
<i>Format</i>		Genom	Genom	Genom	Eksom
<i>1. Sekvenseringskostnader</i>	innkjøp (utstyr, automatisering) (kr)	100 000 000	100 000 000	6 000 000	6 000 000
	avskrivningsbasis (år)	4	4	4	4
	antall tester per dag	50	25	1,7	25
	antall arbeidsdager per år	260	260	260	260
	kapasitet per år (antall tester) <sup>1)</sup>	13 000	6 500	433	6 500
	prøvepreparering, inkl. personalkost. (kr per test <sup>2)</sup>	6 000	18 000	18 000	5 000
	reagenskostnader per år (kr) <sup>3)</sup>	78 000 000	117 000 000	7 800 000	32 500 000
	vedlikehold (% av innkjøp)	10%	10%	10%	10%
<i>2. Datakraft</i>	datamengde - Gbp/år	41 600	20 800	1 387	312
	lagringsbehov (BAM format) - TB/år <sup>4)</sup>	3 900	1 950	130	104
	kostnad lagring 10 000 kr/TB (kr)	39 000 000	19 500 000	1 300 000	1 040 000
<i>3. Personalkostnader</i>	arbeidstimer, bearbeiding av data, analyse og grunnleggende tolkning	7	7	7	4
	personalkostander (kr per årsverk, inkl. overhead)	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000
	arbeidsdager per år	260	260	260	260
	arbeidstimer av 7.5 t arbeidsdag	6	6	6	6
<i>4. Testkostnader</i>	avskrivning av utstyr (kr)	2 673	4 596	3 502	271
	vedlikehold (kr)	769	1 538	1 385	92
	lagring/server/databasedrift (kr)	3 000	3 000	3 000	160
	programvare, fast beløp (kr)	800	800	800	800
	reagenser (kr)	6 000	18 000	18 000	5 000
	personalkostnader (kr)	3 207	3 207	3 207	1 284
<b>Beregnet kostnad per test (kr)</b>		<b>16 449</b>	<b>31 142</b>	<b>29 893</b>	<b>7 607</b>

1) Estimert maksimumskapasitet.

2) og 3) Forutsetter kjøring ved maksimumskapasitet og parallelt prøveoppsett, 30x dekning. Tall hentet fra Illumina Inc. og New York University Medical School.

4) Tall hentet fra Avadis, lagringsscenario: 0.3 TB/genom, 0.016 TB/eksom.

Informasjonen er innhentet i første halvår av 2014.

Eksemplene gir et utgangspunkt for videre vurderinger av kostnader knyttet til ulike sekvenseringsformater og valg av instrumentering. Det påpekes imidlertid at kostnadsbildet langt fra er fullstendig utredet. Dette er dessuten i stadig endring som resultat av forskjellige faktorer som teknologiutvikling, kunnskapstilgang osv..

Analysekostnader vil variere kraftig med krav til sensitivitet, format og type prøvemateriale. Valg av sekvenseringsdybde vil bl.a. være bestemt av hvilke sekvenserianter man ønsker å lete etter, sykdomsmodell og sekvenseringsomfang. Ulike typer studier, fra epidemiologiske studier til studier av arvelig, mendelsk sykdom og ervervede mutasjoner i kreft, stiller ulike krav til sekvenseringsstrategi.

Mer krevende og komplekse prøver, spesielt materiale fra kreftsvulster, vil kreve mye større sekvenseringsdybde (>100x) samt mer tid til prøvepreparering og analyse/tolkning enn det som er utgangspunkt i tabellene vist her. Enhver utvidelse av disse prosessene vil medføre høyere testkostnader.

For Illuminas storskala sekvenseringspakke, HiSeq Xten, er det foretatt estimater med utgangspunkt i henholdsvis 100% og 50% kapasitetsutnyttelse. Dette viser at eventuelle stordriftsfordeler er avhengig av et stort antall prøver og effektiv bruk av kapasitet. Sekvensering av genpaneler er vist for et gitt panel og instrumentet MiSeq v2. Estimater er gitt som et relevant eksempel, imidlertid vil kostnader for

Prosess	Spesifikasjon	MiSeq v2 (100%)
<i>Format</i>		Genpanel
1. Sekvenseringskostnader	innkjøp (utstyr, automatisering) (kr)	1 000 000
	avskrivningsbasis (år)	4
	antall tester per dag	96
	antall arbeidsdager per år	260
	kapasitet per år (antall tester) 1)	24 960
	prøvepreparering, inkl. personalkost. (kr per test) 2)	250
	reagenskostnader per år (kr) 3)	6 240 000
2. Datakraft	vedlikehold (% av innkjøp)	10%
	datamengde - Gbp/år	2 600
	lagringsbehov (BAM format) - TB/år 4)	3
3. Personalkostnader	kostnad lagring 10 000 kr/TB (kr)	30 000
	arbeidstimer, bearbeiding av data, analyse og grunnleggende tolkning	2
	personalkostander (kr per årsverk, inkl. overhead)	1 000 000
	arbeidsdager per år	260
	arbeidstimer av 7.5 t arbeidsdag	6
4. Testkostnader	avskrivning av utstyr (kr)	10
	vedlikehold (kr)	4
	lagring/server/databasedrift (kr)	1
	programvare, fast beløp (kr)	800
	reagenser (kr)	250
	personalkostnader (kr)	45
<b>Beregnet kostnad per test (kr)</b>		<b>1 111</b>

genpaneler også variere noe avhengig av panelets omfang og analysens kompleksitet.

Det forutsettes at sekvensdata generert ved sekvensering ikke vil bli slettet etter tolkning. Kostnader forbundet med lagring vil derfor være kumulative. Kostnader for datakraft inkludert her inneholder ikke investeringskostnader ved en eventuell etablering av IKT-

infrastruktur. Utviklingen på dette feltet er også hurtig, og kostnadsbildet for datalagring kan forventes endret innenfor et kort tidsperspektiv.

## 2 Summary and recommendations

**Personalised medicine is aimed at improving the correlation between the biology of the individual patient and medical diagnostics and treatment. More complete information about the individual will increase chances of successful treatment while reducing risks of side effects.**

Over the last few years, new technologies providing rapid and large-scale biological analysis have created a foundation for the development of personalised medicine. Extensive mapping of our genes and advanced imaging methods have, in combination with new knowledge about molecular disease mechanisms, the potential to revolutionise health systems worldwide. We have entered a 'genomic revolution', in which new and tailored health services are being built on an amount of data far exceeding what can be achieved by traditional genetic testing.

Each genome is like a fingerprint containing millions of variants, which when combined, precisely identifies an individual. Access to coupled variant information may challenge privacy rights, because the donor and his/her family could be identified by such data. Only a few of these variants are relevant to disease – most variants are biologically neutral. Consequently, knowledge of normal genetic variants vs. disease-related variants is fundamental to clinical utility of genomic medicine.

This work has been conducted in a shifting medical and technological landscape. Technology development is progressing rapidly, as is the growth of genomic knowledge. Some emerging technologies already provide obvious benefits to patients and physicians and

may be integrated into clinical practice while still 'immature'. This approach will allow for learning-as-you-go, however, it also places strict demands on up-to-date expertise and competency as well as on maintenance of appropriate ethical and privacy standards.

To realise the potential of personalised medicine, education of medical personnel, access to technological infrastructures and variant databases should be secured and patients should be followed prospectively. Patients and users of our health services should also be familiar with the possibilities and potential value for new diagnostics and treatments. It is vital that the public is given access to reliable quality information on personalised medicine.

A step-wise approach to increasing personalisation in the health services is required and desired. This means phasing-in on disease areas where benefit to patients has been established, expanding services to other areas as a result of new clinical knowledge. This way, implementation of personalised medicine will start with gene packages and targeted analysis for certain disease groups, while integration into other areas will focus on analysis of all coding genes by exome sequencing. Whole genome sequencing provides an overview of all possible variants in a patient's DNA; however, this is still not routine diagnostics and places particu-

larly strict demands on data analysis and interpretation.

### **PRIORITIES & RECOMMENDATIONS**

A list of recommendations has been prepared for implementation of personalised medicine in the Norwegian health services.

**The Steering group for this report has identified and prioritised three action areas: 1) education and competency development, 2) establishment of a national anonymous variant database 3) technological capacity building and establishment of technology collaborations and national scientific networks. Based on evaluation of potential benefits to patients in a short-term perspective, it is recommended that new activities initially are focused on three disease areas: cancer, rare diseases and infectious diseases.**

The report lays foundations for further work on development of personalised medicine. Results of this work and coming processes will be of great importance. The strategy and capacity being built today will lead the way for future integration of personalised medicine in our national health service.

## ■ Implementation of personalised medicine

- A national strategy for personalised medicine should be adopted.
- Diagnostic services to patients with rare hereditary, monogenic diseases should be extended to include broad genome analyses based on exome and whole genome sequencing.
- Broad genome analyses, including gene packages, should be established for cancer diagnostics testing. The national cancer groups should be providing the premises for these activities, and a similar organisational structure should be considered for other disease groups.
- Broad genome analyses using next-generation sequencing methods should be implemented for diagnosis of infectious disease, antimicrobial resistance testing and species typing of pathogenic viruses, bacteria and fungi.
- New activities should be accompanied by evaluation studies and analyses of benefit to patients. Results from genomic analyses relevant for diagnosis, treatment and prognosis should be registered in the National Quality Registries.
- Implementation of personalised medicine should be supported by specific programmes for clinical and translational research. This is an important contribution to building necessary expertise required for future development of diagnostics and treatment. Actions should be directed primarily towards obtaining new knowledge about genetic variants of uncertain clinical significance.
- Patients and user groups should be involved in implementation of personalised medicine.

## ■ Organization of technologies, platforms and infrastructure

- Next-generation sequencing capacity in the health services should be increased in order to provide gene package analyses, exome and whole genome sequencing. This will require investments in instrumentation, automation equipment, personnel and expertise, particularly in bioinformatics. Technology development is very fast, and investment plans should be evaluated consecutively.
- As a rule, diagnostic data should be generated regionally using flexible technology platforms supporting efficient logistics and regional expertise. Further development of diagnostic services should be supported through a competency network for bioinformatics, genomic interpretation and data analysis.
- If whole genome sequencing is established to a greater extent, a national division of labour should be considered and a national competency for advanced genomic analysis should be established.
- Analytical processes associated with different types of genomic analyses in the clinic - sample preparation, sequencing and bioinformatics - should be standardised.
- To meet an increasing demand for diagnostic imaging in personalised medicine, the general capacity of advanced imaging methods, PET capacity in particular, should be increased nationally. PET centres with cyclotron and production facilities for radiopharmaceuticals should be considered in each health region, and a national division of labour should be established for particularly knowledge-intensive equipment.
- National databases containing genetic variation, inherited and acquired, and microbial genetic variation should be established. These databases should be used as reference material for research and diagnostics to establish correlations with health and disease.

## ■ Economic aspects

- The present portfolio of tools utilised for health technology assessments (HTAs) should be expanded and developed to ensure relevance to the rapid developments in personalised medicine and to meet future demands.
- A revision of current laboratory rates (HELFO) and the unreasonable refund practice across regions should be made as soon as possible. The review must be based on the current use of modern technology and analysis tools.

## ■ Education, skills development and communication

- Training capacity for key personnel required for implementation of personalised medicine should be increased immediately. Interdisciplinary courses aimed at oncologists, pathologists, realists and other key groups should be introduced, and regular participation requirements should be considered.
- Authorisation of genetic counsellors with clear qualification requirements and a specific educational program (MSc level) should be introduced.
- A national competency centre for personalised medicine should be established. This centre should operate with a broader scope than just genetics and genomics and should provide access to information for the public, users and health professionals, also outside the specialist health services, as one of their main tasks. A website with information about personalised medicine may be set up as a first step to improving knowledge and information about personalised medicine.

## ■ Legal and ethical considerations

- The legal basis for storage and re-use of genomic information in databases and similar structures should be examined. “Suggestions to guidelines for the use of genome sequencing and genomic data in the clinic and for research” should be developed further in keeping with advances in the field.
- The Health Research Act’s general provisions concerning the duty to provide information to participants and the reservation policy should be put into operation.
- Clarification on the extent of the right of access to genome data produced in the health service and research is needed.
- The development of efficient technological solutions with “in-built privacy considerations” must be supported as they are regarded as crucial for maintenance of information security.
- Solutions facilitating the use of genomic data from diagnostic activities in research and systematic quality assurance should be sought. Solutions should actively maintain appropriate patient perspectives and policy considerations.



