

ØSTDANSK INFRASTRUKTUR

for personlig medicin



RegionH Design • design@regionh.dk • 19593



Region
Hovedstaden

REGION
SJÆLLAND
- vi er til for dig



Indholdsfortegnelse

- Indledning og vision 4
 - Definition af personlig medicin 5
- 1. Etablering af teknologisk infrastruktur, der muliggør samkøring og analyse af data 7
 - Rationale 7
 - Tidsramme og centrale aktivitetsmål 8
 - Krav for at det kan ske 9
 - Overvejelser vedrørende omkostninger 10
- 2. Etablering af østdansk center for genomisk medicin 12
 - Opgaven 12
 - Basis og satellitter i østdansk center for genomisk medicin 12
 - Genomisk bioinformatik 13
 - Ressourcer og fysiske rammer 14
 - Netværksinitiativer 14
 - Samarbejde med kliniske afdelinger i begge regioner 14
- 3. Konsolidering og styrkelse af biobankskapacitet 15
 - Fra forskningsbiobank til personlig medicin 17
 - Forud for personlig medicin i patientbehandlingen ligger en stor forskningsopgave 17
 - Forskningsdata skal støtte klinikken 17
 - Biobanksprøverne er klar til brug, men forholdene kan optimeres 18
- 4. Videreudvikling af infrastrukturen 19
 - Datakilder 19
- 5. Datasikkerhed, etik og kommunikation 21
 - Datasikkerhed 21
 - Etik 23
 - Forskningsintegritet 23
 - Kommunikation til befolkning og patienter 23
 - Uddannelse af sundhedsfaglige 24
- 6. Videre proces 25

Indledning og vision

Personlig medicin er et paradigmeskifte og bliver afgørende i udviklingen af fremtidens sundhedsvæsen. Det overordnede formål er at tilpasse diagnostik og behandling til den enkelte patient – for at gøre behandlingen bedre og dermed skabe bedre mulighed for helbredelse, livskvalitet og overlevelse.

Sundhedsforskning er et område, hvor Østdanmark står stærkt. Sundhedsforskningen er organiseret i tæt samspil med den kliniske behandling og med udgangspunkt i, at den nye viden implementeres og bidrager til nye behandlingsmuligheder og teknologier i klinisk praksis. Østdanmark har en lang række kliniske forskningsmiljøer, som er blandt de internationalt ledende inden for deres felt.

Østdanmark har over en årrække arbejdet med personlig medicin og har etableret væsentlige infrastrukturelle elementer og et stærkt udgangspunkt for det videre arbejde. Der forskes årligt for over 2 mia. kr. i de to østdanske regioner, og cirka 1/3 af de kliniske professorater inden for sundhedsforskning i Østdanmark beskæftiger sig med personlig medicin. Med en samlet population på 2,7 mio. er Østdanmark en betydelig national aktør. Region Hovedstaden har aktuelt det største helgenom analyse-setup nationalt – både inden for psykiatri og somatik.

Der er et behov for en betydelig investering i maskinparker og i kompetenceudvikling i forbindelse med personlig medicin. Dette skal ske ud fra et helhedssyn, så der sikres optimalt udbytte af investeringerne, kritisk masse, højest mulige faglighed og kompetenceniveau. Det er helt centralt, at der ikke opbygges parallelle løsninger i Østdanmark, men at der sikres samarbejde, synergi og fælles løsninger, hvor det giver værdi.

For at få den bedst mulige nationale løsning vil det være oplagt at anvende de allerede etablerede infrastrukturer, der findes i landet – inklusive de, der findes i Østdanmark.

Modellen for østdansk infrastruktur for personlig medicin er udarbejdet i samarbejde mellem Region Hovedstaden, Region Sjælland og Københavns Universitet (KU) SUND, Institut for Klinisk Medicin og Danmarks Tekniske Universitet (DTU).

Personlig medicin praktiseres allerede nu på hospitalerne i Region Hovedstaden og Region Sjælland til gavn for patientbehandlingen og findes både som forskningsaktivitet og implementeret i patientbehandlingen. Etableringen af en østdansk infrastruktur for personlig medicin giver mulighed for at udvikle nye hospitalsbaserede løsninger, der faciliterer overgange mellem forskning og behandling – med udgangspunkt i patientens behov.

Målet for infrastrukturen er en inkluderende "paraplymodel" med en stor, åben og tilgængelig struktur for alle kliniske forskere på hospitalerne, hvor alle kan byde ind, deltage og få hjælp. Paraplyen er den integrerende infrastruktur med et samlet data- og analysecenter med computere og personale, der udnytter de enkelte datakilder til personlig medicin. Listen over datakilder er dynamisk og forventes at udvikles over tid i takt med, at omics teknologierne udvikler sig. Paraplyen skal kunne rumme de allerede igangværende projekter inden for personlig medicin. Disse nuværende datakilder vil gradvis glide over i den store samlede vision qua den store paraply

med tilbud om nem og smidig adgang til analyser, data, forskningsstøtte og databehandling. Den samlede aktivitet kan på den måde indgå i den nationale strategi for personlig medicin. Personlig medicin skal i Østdanmark udvikles på tværs af specialer og geografier og skabe nye muligheder ved at involvere afdelinger og miljøer bredt.

Den østdanske del er forankret i det nationale samarbejde, med relationer til nordisk og europæisk samspil, hvor det er hensigtsmæssigt. De fremragende forskningsmiljøer i de to regioner inkluderes, og samspil og synergi tænkes ind i de nationale, de nordiske og internationale aspekter.

Centralt er de forskende hospitalsafdelinger på de to regioners hospitaler og samarbejdet med KU SUND, IKM og KU SCIENCE samt DTU og yderligere relevante organisationer og institutioner nationalt og internationalt.

I dette notat beskrives en række excellente forskningsinfrastrukturer, der foreslås videreudviklet til kliniske infrastrukturer for personlig medicin. Det er styrkepositioner, der med fordel kan danne grundlag for udvikling – både af nationale og regionale tiltag.

Østdansk infrastruktur skal i trin 1 bygges op omkring tre grundelementer:

1. **datacenter**
2. **genomcenter**
3. **biobank**

Inden for hver af disse tre strukturer vil der ske en gradvis udbygning over de næste 3 år, således at de to regioner i fællesskab har en udviklet, robust og fremtidssikret infrastruktur, der evner at implementere personlig medicin som del af rutinebehandlingen i 2020, inden for de områder som er modnet forskningsmæssigt herfor. I denne udviklingsfase vil en række "pilot"-områder, hvor forskningen allerede er udviklet og omsat til praksis, bruges til at designe en generisk model.

Udover de overordnede elementer, der beskrives i dette notat, vil udviklingen af denne infrastruktur ske i form af veldefinerede delprojekter, der hver især beskrives (formål, metode, arbejdsplan, delmål og endeligt målbillede) og budgetteres.

Den foreslåede infrastruktur skal ses som en første fase af udviklingen henimod personlig medicin. Den dybe fænotypning baseret på inddragelsen af en bred vifte af andre data er afgørende for visionen og er trin 2 i udviklingen af infrastrukturen.

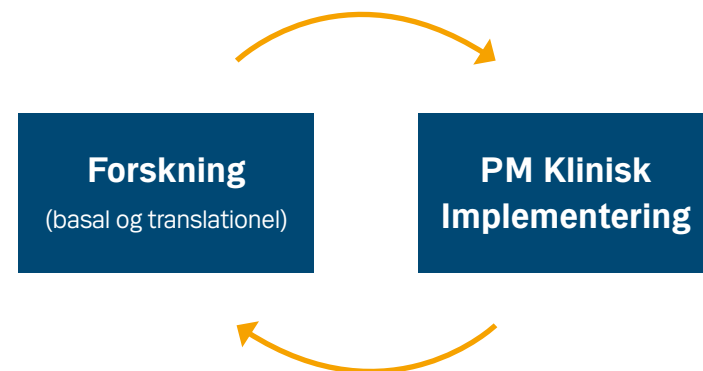
Definition af personlig medicin

Personlig medicin defineres ved en nøje karakterisering af patienterne med værtsgenetik og f.eks. andre omics-teknikker, laboratoriediagnostik, billeddiagnostik, medicin, forløb og hidtidig sygdom, sociale og adfærdsmæssige faktorer, *Patient Related Outcome* (PRO) data og bærbare elektroniske helbredsdata indsamlet f.eks. fra smartphones, sportsure eller mere specifikke medicinske måleinstrumenter i bærbart format. I forskning bruges disse data til at forudsige prognoser, behandlingsrespons og bivirkninger. Denne forskning skaber grundlaget for nye behandlinger, der kan implementeres i den kliniske patientbehandling.

Visionen og infrastrukturen kræver to grundaktiviteter, der integreres med hinanden:

1) forskningen og 2) klinisk implementering på basis af forskning.

Forskningen er med udgangspunkt i basalforskning, der via translationel forskning bringer de basale erkendelser og opdagelser til den kliniske patientnære forskning. Broen går begge veje, så også spørgsmålene fra klinikken bringes til basalforskningen (revers translationel forskning).



Personlig medicin vil på sigt omfatte stort set alle specialer og hele forskningskæden fra grundforskning via translationel forskning til klinisk forskning og igen via translationel forskning frem til klinisk praksis. Derfor vil personlig medicin på sigt føre til et ændret behandlingsparadigme – fra standardiserede pakkeforløb for store grupper til mere individualiserede forløb. Det er derfor også essentielt, at arbejdet tænkes ind i regionernes eksisterende strukturer.

Når de nye præcisionsmedicinske erkendelser er udviklet forskningsbaseret, testes de via større kliniske forskningsprojekter i grænselandet mellem forskning og kvalitetssikring; og med fortsat optimering i et dynamisk system, der omdanner hospitalerne til ét samlet projekt for personlig medicin.

I det følgende beskrives tre infrastrukturer, der kan skaleres op og udvikles til at indgå i den nationale model for personlig medicin, og som kan udvikles til en fælles klinisk infrastruktur for Region Sjælland og Region Hovedstaden.

1. Etablering af teknologisk infrastruktur, der muliggør samkøring og analyse af data

PERSIMUNE, der tidligere har opnået status som Centre of Excellence, og som siden 2014 har været støttet af Danmarks Grundforskningsfond, er dannet for forskningsmæssigt at udvikle og praktisere personlig medicin til patienter med påvirket immunsystem. PERSIMUNE har udviklet de relevante teknologier, der er påkrævet og som ikke fandtes – herunder helt centralt et datavarehus (indeholder 120.000 patienter med tidstro, landsdækkende og analyserbare data inkl. diverse omics-data dannet som led i rutinebehandling og som led i forskningsprojekter). Disse data er integreret som behandlingsdata på Rigshospitalet og kan derfor bruges til at praktisere personlig medicin på denne matrikel. Der er etableret et samarbejde med Computerome på Risø, således at der er adgang til supercomputerkraft, rigelig lagerplads og cloud løsninger til analyse. Teknologien kan ekspanderes til andre hospitaler i en eller flere regioner.

Missionen er derfor at skabe et fælles datavarehus for sundhedsdata for borgere i Østdanmark. Dette har tre formål:

1. Skabe en fælles data-infrastruktur med analyserbare data til forskningsbrug på tværs af de to regioner.
2. Bruge data, der kræver bioinformatisk analyse, til at understøtte den kliniske beslutningsproces. Mhp. sidstnævnte skal datavarehuset klassificeres som en behandlingsdatabase af datatilsynsmyndighederne.
3. Skabe en sikker overordnet IT-governance, som sikrer ID-management (IDM) af adgang og hjemmel til anvendelse af data i den fælles data-infrastruktur – både hvad angår klinikeres adgang til egne patienters data og forskeres adgang til de dataset, de har hjemmel og tilladelse til at tilgå.

Udbygning af datakilder i PERSIMUNE, med adgang til de statsligt styrede kliniske databaser (RKKP), er et væsentligt element at få på plads for at sikre en smidig analyse af data.

Det er hensigten på sigt at sikre tilknytning til Computerome yderligere, så den tilstrækkelige kapacitet både til lagring og analyse garanteres. Dette indebærer også lige adgang til data fra de to regioner og universiteterne. Det er dog fortsat afgørende, at der er en central styring og vedligehold af databasen fra PERSIMUNE, forankret i et underudvalg i den østdanske infrastruktur. Tilknytningen til Computerome sikrer også, at analyse af data som udgangspunkt kan udføres på Computerome indenfor en data-sikkerhedsramme og styres af den IT-governancestruktur, der er ansvarlig for IDM og hjemmel til adgang til forskningsdataset, hvilket minimerer behovet for at eksportere data. Løsningen åbner ligeledes mulighed for tidssvarende adgang i form af *private cloud* teknologi.

Rationale

Skabelse af et fælles datavarehus i Østdanmark: En meget stor mængde af forskellige typer sundhedsdata generes og findes elektronisk. Disse kan linkes via CPR-numre, men de ligger fragmenteret og kan derfor ikke bruges samlet. Den nødvendige kuratering af dataelementer mhp. at gøre dem analyserbare er ressourcetungt og kræver fortsat central koordination på tværs af regionerne, men det er til gengæld nødvendigt ift. de anførte formål:

1. Forskergrupper bruger meget tid på at databehandle og på at forsøge at samle de omtalte dataelementer. Ved at professionalisere eksporten fra datavarehuset vil dette arbejde blive overflødiggjort.
2. I tiltagende grad skal den kliniske beslutningsproces understøttes af en bioinformatisk analyse af relevante og nødvendige data for at sikre optimal diagnostik og behandling. Sundhedsplatformen (SP) skal ultimativt kunne foretage denne bioinformatiske analyse og efterfølgende fremvise resultatet af analysen for den enkelte kliniker. Dette initiativ skal således ses som en forberedelse til senere integrering i SP.
3. Sikker, men samtidig smidig, adgang til de følsomme oplysninger i databasen er afgørende for patienters og samfundets tillid til initiativet. Det etiske komitéssystem kommer antageligt til at kræve skærpede krav for tilgang til helgenomsekventerede data fra patienter, ligesom styring af hjemmel og adgang for forskere til dele af datamængden udgør et komplekst problem, særligt når kurateringen af data er en løbende proces, og oprensede data derfor skal kommunikeres til og fra forskere.

Der er stor international interesse for at skabe dette "information commons", som National Academy of Science beskrev i deres klaringsrapport fra 2011. Det har dog vist sig at være meget svært at etablere i lande, der ikke har et fælles personidentifikationsnummer, som vi har i Danmark. De forsøg, der er lavet i udlandet, har derfor kun haft held med at samle fragmenterede og selekterede dele af data – uden mulighed for at samle komplette data for en uselekteret population, som er tilfældet i Danmark. Ved at skabe det beskrevne datavarehus vil de to regioner derfor have et meget værdifuldt instrument, der vil skabe international interesse.

For at dække alle tre formål – både det forsknings-, behandlingsunderstøttende og sikkerhedsmæssige formål skal datavarehuset være knyttet til de udøvende sundhedsinstitutioner (dvs. regionerne), og der skal i regi af den østdanske infrastruktur etableres en datavarehusgruppe med ansvar for governance af datavarehuset. Samtidigt er det afgørende ifm. planlægningen af datavarehusets indretning, at indtænke muligheden for at samle data på tværs af hele den danske population. Dette gøres ved at koordinere med tilsvarende initiativer i Danmarks andre regioner, for herved at skabe en fælles standard for nomenklaturen og karakterisering af de dataelementer, der er indsamlet. Det vil være naturligt, at denne samordning sker i regi af Danske Regioner/ Sundheds- og Ældreministeriet og med involvering af de akademiske miljøer med faglig ekspertise inden for feltet på tværs af landets fem regioner.

Tidsramme og centrale aktivitetsmål

Et fælles datavarehus kan fungere allerede i første halvdel af 2018 for kernedataelementer skabt i rutinen i 2017. Antallet af dataelementer udvides i 2018 og 2019, således at alle relevante dataelementer der dannes som led i rutinemæssig drift, er inkluderet (herunder værts-genom data). Hertil inviteres diverse forskningsgrupper til at indlejre deres data (mhp. analyse af egne projekter og således at denne datamængde kan sammentænkes i projekter, der er bredere end den population, som den enkelte forskningsgruppe har fokus på).

I 2018 iværksættes desuden en række fælles projekter, der har til formål at styrke den bioinformatiske analyse af data, der allerede dannes som led i rutineaktiviteten, men hvor disse data ikke er fuldt udnyttet allerede. Eksempler herpå kan være data, der dannes som led i billed-diagnostik, elektronisk overførte billede af histologiske snit, analyser af immunfunktion, etc. Det overordnede formål med disse projekter er at få afklaret, om den bioinformatiske analyse kan danne en pålidelig fortolkning af disse data, således at behovet for menneskelig arbejdskraft til

fortolkningen kan reduceres. Disse projekter kræver data, der definerer den kliniske problemstilling, som datavarehuset leverer.

I dette arbejde vil det desuden være essentielt at synkronisere med den nye persondata-forordning, som træder i kraft midt 2018 - herunder patienters ret til kopi af egne data samt juridisk afklaring ift. etablering.

Krav for at det kan ske

Der er behov for en række ledelsesbeslutninger:

Alle dele af sundhedsvæsenet, der tilvejebringer rådata som led i almindelig drift, skal være indstillet på, give tilladelse til og bidrage teknisk til at data indlemmes i det østdanske fælles datavarehus. Der skal træffes beslutning om formatet af dataelementerne, og decentral ændring af dataformat må ikke ske.

Det har indtil videre ikke været muligt at få adgang til data vedrørende medicin fra EPM (medicineringssystem) og SP. De tekniske forhindringer herfor skal løses umiddelbart.

Driften af databaserne i det østdanske datavarehus skal ledes af lægefaglig ekspertise med involvering af datamatikere. Grundpræmissen er, at data skal være analyserbare, og det kræver ekspertise i, hvorledes data er dannet. Det kan derfor ikke løses af datamatikere alene.

Processen med at gøre dataelementer analyserbare skal, som nævnt ovenfor, koordineres nationalt, således at data fra forskellige dele af landet nemt og entydigt kan samles i fælles national kohorte, når dette bliver nødvendigt.

Adgang til data i datavarehuset skal reguleres af en governancestruktur for IT-sikkerhed. Desuden skal adgang til forskningsdata styres af en governancestruktur i henhold til de beskrevne formål og til sikring af størst mulig transparens i forhold til anvendelse af data, som andre potentielt har bidraget til at samle og kuratere. Grundpræmissen er, at relevant lægefaglig ekspertise skal medinddrages i analysearbejdet. Det er naturligt at de klinikker, der er ansvarlige for patienthåndteringen af en specifik klinisk problemstilling, inddrages. Ved at få fælles ejerskab af denne proces sikres en fortsat opretholdelse af høj kvalitet af de bioinformatiske analyser. Udover at bidrage med lægelig ekspertise er det de lægelige eksperter, der bruger dataelementer i deres daglige arbejde, der har størst mulighed for at opdage uhensigtsmæssigheder og de uundgåelige fejl, der måtte opstå i transformationen fra rådata til analyserbare data.

Forskere og laboratorier skal opfordres til at sikre tilladelse til at lægge forskningsdata ind i datavarehuset, for at give mulighed for at data kan bruges i andre sammenhænge end dem, de primært var tiltænkt. For at dette vil ske, kræver det, at de grupper der lægger dataelementer ind i datavarehuset ikke taber ejerskab. Den omtalte governancestruktur skal eksplicit formalisere dette.

Relevante dataelementer skal lægges ind i datavarehuset. Det er dog ikke nødvendigvis formålstjenligt, at alle rådata *uploades* til datavarehuset. Dette vil især omhandle de forskellige omics teknologier, hvor den initiale bioinformatiske analyse formentlig sker mere fordelagtig separat. Dette er dog en dynamisk proces og vil afhænge af størrelsen og computerkraften til

bioinformatisk analyse inden for datavarehuset, som forventelig vil udvides fortløbende. Afvejninger er derfor, hvorvidt et givet dataelement (f.eks. helgenom sekvenser) "sprænger rammerne og driften" af datavarehuset. Såfremt ikke alle rådata lægges ind i datavarehuset, er det en afgørende forudsætning, at der som et minimum lægges metadata ind, der viser at de pågældende data eksisterer (dato for prøveudtag og typen af data der findes, etc.).

På samme måde kan metadata fra biobankprøver lægges ind i datavarehuset (dato for prøveindsamling, type af prøve, og evt. ejerskab). Ved at sammenholde disse data med andre i datavarehuset (f.eks. fænotyper) kan der designes studier (cases og kontroller), der bedst muligt udnytter materialet i biobankerne. Denne mulighed findes, hvad angår PERSIMUNE. Da Region Sjællands Biobank anvender samme laboratorieinformationssystem som Region Hovedstadens Biobank, vil tilsvarende metadata fra Region Sjælland umiddelbart kunne overføres, således at det biologiske materiale kan bruges bedst muligt til at lave forskning af høj kvalitet.

Der skal laves aftale med de statsligt styrede kliniske databaser (RKKP) og registre, så de automatisk og forløbende føjer til datavarehuset. Dette vil aflaste og smidiggøre brugen af disse data ift. den nuværende og planlagte analysetilgang. Det er således ikke tilfredsstillende kun at få adgang til disse data på statslige databaser, som det ellers er planlagt indført i 2018.

Der skal laves aftale med SP mhp. at afklare, hvorvidt det er muligt at inddrage data, der generes i SP (sygdomsklassifikation, procedure, medicin, etc.) i datavarehuset. Mange af disse data kan "indfanges" i forskellige allerede opsatte eksportfunktioner fra SP mhp. drift og administration.

De juridiske og sikkerhedsmæssige forhold skal håndteres i tæt dialog med myndigheder.

Det er væsentligt at understrege, at datavarehuset skal registreres som en behandlings-database på linje med de datastrukturer, der allerede bruges i individuel patient-behandling i regionerne.

Datavarehuset skal derfor også være inden for denne firewall for at kunne opfylde de beskrevne formål.

Hospitaller eller klinikker skal have mulighed for at bruge data til håndtering af enkeltpatienter (dvs. på individniveau) som led i almindelig drift. Præmissen er som nævnt, at håndteringen kræver en bioinformatisk analyse af data, som SP ikke kan løfte pt. Udviklingsarbejdet for at sikre at bioinformatisk information kan håndteres af SP, skal ske som led i en fælles IT-teknisk proces med relevant dokumentation og specifikation. Udviklingsarbejdet skal altså ske i et samarbejde mellem de ansvarlige for denne del af datavarehusets drift, kvalificerede ressourcepersoner med indblik i Epic's muligheder og brugerne. Idet SP aktuelt ikke indeholder alle de data, som datavarehuset vil indeholde (herunder data fra laboratorier uden for regionen, patienter der modtager behandling i andre regioner og data dannet før indførelsen af SP), vil nogle klinikere have gavn af at få adgang til individuelle dataelementer via datavarehuset for de patienter, de har behandlingsansvar for. Brugerfladen for datavarehuset skal give mulighed for at få adgang til disse data.

Overvejelser vedrørende omkostninger

Teknologien for at skabe datavarehuset findes allerede ifm. driften af PERSIMUNE, der aktuelt indeholder data fra 120.000 personer. Den umiddelbare omkostning til at ekspandere denne

struktur så den indbefatter alle borgere i de to regioner, er således begrænset til at øge serverkapaciteten. Omkostningerne er således beskedne for at muliggøre fase 1 af dannelsen af datavarehuset.

Justering af en strømlinet IT-løsning til sikring af IDM og governance af hjemmel og adgange for den stærkt udvidede skare af brugere skal udvikles og yderligere omkostninger afhænger blandt andet af, hvilke yderligere dataelementer der skal inkluderes, samt antallet af projekter der vil bruge data fra datavarehuset. Solid økonomi til sådan "følgeforskning" er afgørende for at få udbytte af hele satsningen.

Arbejdet med at inkludere yderligere dataelementer består af to principielle elementer. En data-management proces, der har til formål at gøre data analyserbare og en bioinformatisk proces for at gøre brug af de analyserbare elementer. Hver enkel af disse processer skal beskrives og budgetteres. Hvad angår forberedelse af dataeksport til enkelte forskningsprojekter, vil omkostninger primært bestå i at opnå myndighedsgodkendelse og tid til at definere den relevante patientpopulation. Selve den tekniske proces med at eksportere data til forskningsprojekter sker centralt, når formalia er opfyldt, og i et format der overholder de krav, som datatilsynet har sat.

Dannelsen af datavarehuset vil til gengæld have nogle direkte og indirekte økonomiske gevinster. De direkte gevinster bygger på, at der skabes en mulighed for at eksportere kvalitetssikrede og analyserbare dataelementer til forskning og daglig klinisk brug. Dette arbejde laves aktuelt decentralt, og uden at der skabes fælles læring af denne proces. Det gælder såvel forskning der benytter sig af data, som enkelte klinikere, der skal søge i datakilder (især tidligere data) som ikke findes i SP. Den indirekte økonomiske gevinst er først og fremmest, at Østdanmark proaktivt kan fremlægge denne plan og derfor gøre sig attraktiv til at søge forskningsmidler til at udvikle præcisionsmedicin. Desuden vil denne proces også styrke den nationale strategi, idet læringen der skabes fra ovenstående, kan deles.

2. Etablering af østdansk center for genomisk medicin

Det nationale initiativ for personlig medicin omfatter dels en national infrastruktur til behandling og dels forskning og innovation med inddragelse af danske forskergrupper. Det nationale initiativ fokuserer på genomanalyser, selv om initiativet som helhed vil favne mange andre aspekter inden for området. I relation til de planlagte genomundersøgelser inddrages regionale centre i relation til sygehusene, således man fremadrettet sikrer etableringen af en infrastruktur for genomisk medicin i tilknytning til patientbehandlingen.

Region Sjælland og Region Hovedstaden har diskuteret muligheden for at etablere et fælles regionalt genom center for Østdanmark, der kan bidrage til det nationale projekt. Arbejdsgruppen vedrørende personlig medicin lægger vægt på, at man i videst muligt omfang tager udgangspunkt i eksisterende styrkepositioner.

Det danske genomprojekt vil i høj grad tage udgangspunkt i sekventering af patientkohorter frem for raske individer. Det er derfor afgørende, at man etablerer infrastrukturen i relation til klinikken.

Opgaven

Det nationale initiativ er primært baseret på helgenom-sekventering (eng. WGS), men en række andre teknologier som genchip, panel- og RNA-sekventering vil uden tvivl finde anvendelse i dele af projektet.

Der er ikke sat et præcist tal for antallet af sekventeringer, men det har været nævnt, at mellem 5.000-10.000 årlige WGS analyser i 5 år for hele landet vil være et fornuftigt grundlag for personlig medicin – for så vidt at man bringer såkaldt imputation i anvendelse.

Det er samtidigt vigtigt, at et genomcenter kan servicere regionernes klinikker. Mange af de data, man bringer til det nationale projekt, vil netop komme fra rutineaktiviteter. På Rigshospitalet alene udføres mere end 1.000 exomundersøgelser årligt, og disse vil i 2017 blive erstattet med WGS, som med fordel kan indgå i den nationale database, idet man anser WGS for at være en bedre metode end exomanalyser til patientdiagnostik. De SNP (enkelt nukleotidpolymorfi) analyser og enkeltmutationsanalyser, der udføres i laboratorie-specialerne på regionernes sygehuse og hospitaler, skal fortsætte som en del af den diagnostiske udredning. I denne sammenhæng fokuserer vi på WGS og andre højt specialiserede NGS og microarray-baserede analyser med efterfølgende bioinformatisk analyse. Det skal samtidigt understreges, at den bioinformatiske analyse tænkes at foregå tæt på klinikken i samspil med relevante laboratorie-specialer og klinikere.

Basis og satellitter i østdansk center for genomisk medicin

Center for genomisk medicin i Region Hovedstaden er samlet set landets største leverandør af komplekse genundersøgelser – særligt inden for kræftområdet og målrettet terapi.

Genomiske undersøgelser er højt specialiserede og forbundet med meget store datamængder. En rationel drift af apparaturet og dataanalysen kræver særligt uddannet personale, ligesom kvalitetssikringen er meget væsentlig. Der sker en hurtig udvikling af apparaturet, som løbende

skal justeres eller udskiftes, for at man kan sikre en tidssvarende produktion. Der er således betydelige rationaliseringsgevinster ved at samle driften på allerede eksisterende platforme. Internationalt har man da også i vidt omfang samlet aktiviteterne i større enheder – typisk med et befolkningsgrundlag på 2 mio. eller mere.

Rigshospitalet etablerede i 2011 Enhed for Genomisk Medicin, Diagnostisk Center, som på et tidligt tidspunkt opnåede anerkendelse både nationalt og internationalt. Enheden kan udgøre hovedkapaciteten til helgenom-sekventering og være rygraden i etableringen af det østdanske center for genomisk medicin, hvor de laboratorieafdelinger på sygehusene, som rummer kapacitet til sekvensanalyse, kommer til at fungere som fremskudte enheder, der fortsat varetager den diagnostiske udredning tæt på klinikken. Centerdannelsen skal yderligere sikre standardisering og kvalitetssikring inden for området.

Enheden på Rigshospitalet har en meget veludviklet apparaturpark til genomundersøgelser og dybgående erfaring inden for området. Enheden har derudover et etableret samarbejde med Computerome på Risø, således at datalagring og -analyse er fastlagt inden for de rammer, man tænker sig i det nationale initiativ. Enheden laver både patientdiagnostik og fungerer som central enhed for Region Hovedstaden og KU's forskere.

For at sikre vidensdeling på tværs i regionerne er det væsentligt, at det østdanske center for genomisk medicin i sin kultur og organisering sikrer udveksling af akademiske medarbejdere. Der etableres derfor en række indstationeringspladser i Enheden for Genomisk Medicin på Rigshospitalet, hvor et antal læger, AC'ere og bioanalytikere fra sygehuse og hospitaler i de to regioner kan afvikle projekter på stedet, således at man i høj grad oplever centeret som et fælles projekt.

Genomisk bioinformatik

Det østdanske center for genomisk medicin vil bygge videre på de erfaringer Enheden for Genomisk Medicin har gjort ved at etablere et center for genomisk bioinformatik i samarbejde med KU SCIENCE. Gruppen udvides med deltagere fra den tværgående forskningsstøttefunktion varetager af Region Sjællands koncernenhed, Produktion, Forskning og Innovation, som netop har rekrutteret international bioinformatisk og IT-ingeniørkompetence med erfaring fra området. Det er desuden oplagt at inkludere DTU Institut for Bio- og Sundhedsinformatik, ligesom KU SUND er en væsentlig samarbejdspartner.

Denne gruppe skal dels etablere den nødvendige datainfrastruktur, dels arbejde med at udvikle og kvalitetssikre dataanalyserne og udvikle værktøjer, således at brugere fra både laboratorier og klinikker på tværs af Region Hovedstadens og Region Sjællands hospitaler på en enkel måde får adgang til data og kan deltage i tolkningen af resultaterne.

Centeret vil gøre data tilgængelige for klinikere og forskere via dataplatforme, som det Nationale Genom Center og PERSIMUNE datavarehus med klinisk information og øvrige parakliniske undersøgelser. Det østdanske center for genomisk medicin skal være et konkurrencedygtigt europæisk forskningscenter inden for området, således at man sikrer den fremadrettede udvikling og kan tiltrække internationale eksperter til området. Enheden på Rigshospitalet har netop rekrutteret en professor i klinisk bioinformatik og et andet professorat er opslået, således at det østdanske center ved slutningen af året allerede vil have to forskergrupper inden for området.

Centerets opgaver vil blive afdækket yderligere, i takt med at centret formes.

Ressourcer og fysiske rammer

For at man kan etablere et østdansk center, er det nødvendigt at koordinere med de tilgængelige ressourcer fra sygehuse og hospitaler i regionerne. Derudover er det antageligt, at det bliver nødvendigt med ekstra laboratoriearealer, således at man på basisenheden på Rigshospitalet kan rumme midlertidigt indstationerede forskere og bioinforma-tikere fra de to regioner, ligesom det vil være nødvendigt med apparaturanskaffelser, i størrelsesordenen 15 mio. kr. til sekventeringsapparat, for også at kunne levere analyseresultater til den nationale genomdatabase.

Herved opnås den ekstra kapacitet, der er nødvendig, når centeret omfatter patienter fra både Region Hovedstaden og Region Sjælland. Placeringen af det ekstra udstyr vil ske både i Region Hovedstaden og Region Sjælland, som således kræver en etablering af fiberdatalinjer til Computerome på Risø. Dermed sikres en optimal datakommunikation og udnyttelse af de fælles faciliteter i det østdanske center for genomisk medicin. Gruppen for genomisk bioinformatik skal primært finansieres af eksterne midler, men for at udføre WGS-kernefunktionen vil det kræve tre AC-årsværk og tre bioanalytiker årsværk.

Netværksinitiativer

Det østdanske center for genomisk medicin vil få et udviklet netværk inden for området. På Rigshospitalet vil centeret arbejde tæt sammen med PERSIMUNE, og i relation til Københavns Universitet med KU SUND, IKM og KU SCIENCE, Bioinformatik og på DTU med Institut for Bio- og Sundhedsinformatik. Nationalt er der etableret samarbejde med MOMA, Aarhus Universitetshospital, dels på eget initiativ, dels i relation til NEXT. Centeret vil også arbejde tæt sammen med Danish Comprehensive Cancer Center (DCCC), som er en væsentlig spiller i implementeringsdelen af klinisk forskning på cancerområdet. Der er en rivende udvikling i tilblivelse af nationale kliniske retningslinjer, der med tiden (inden for få år) vil medføre en dynamisk og næsten "real-time" ændring af retningslinjerne. Allerede nu foregår der en samordning af dataformater, således at centeret er klar til at spille ind i det nationale initiativ for personlig medicin. På nordisk basis er der lavet en samarbejdsaftale med SciLife i Lund, og vi forventer, at dette vil blive et meget tæt samarbejde, idet befolkningsgrupperne i Greater Copenhagen er meget sammenlignelige. På international basis vil centeret linke op med David Hausslers gruppe på UCSC, Santa Cruz Californien i relation til bioinformatisk analyse.

Samarbejde med kliniske afdelinger i begge regioner

WGS og andre analyser adskiller sig ikke væsentligt fra andre parakliniske aktiviteter bortset fra, at der er tale om større datamængder, som kræver en stor grad af centralisering for at sikre en rationel drift. WGS vil kunne rekvireres som alle andre undersøgelser. Østdansk center for genomisk medicin vil modtage patientprøverne i form af blod, andre kropsvæsker eller væv. Efter NGS kortlægges data til et referencegenom og varianter, CNV og strukturelle re-arrangementer kaldes og kureres. Det østdanske center for genomisk medicin kan analysere hele eller dele af genomet alt efter, hvad der aftales med rekvirenten. Varianter kan leveres tolket eller som rene variantkald til brugeren, som kan få dem på en egnet brugerflade. Data vil også kunne indbygges i patientdataplatformene, som nævnt ovenfor. Hvis rekvirenten ønsker rådata, kan centeret facilitere, at brugeren selv kan downloade dem fra Computerome. Det forudsætter, at man har den nødvendige datakapacitet og analysepipeline til rådighed, ligesom man skal kunne vurdere de enkelte varianter og eliminere evt. fejlkald på et fagligt forsvarligt niveau. Centeret foreslår derfor, at centeret etablerer en akkrediteringsordning, såfremt resultaterne skal anvendes til diagnostisk brug.

3. Konsolidering og styrkelse af biobankskapacitet

For udvikling af personlig medicin er det afgørende at få adgang til relevante patientprøver, så data vedr. værtsgenetik og evt. andre "-omics"-teknikker kan kobles til øvrige helbredsdata. Hospitalernes direkte patientkontakt og mulighed for indsamling af biologisk materiale udgør derfor en væsentlig styrkeposition i forhold til såvel personlig medicin og øvrig forskning. Der har i sundhedsvæsenet i mange år været en omfattende indsamling af prøver til biobanker. Arbejdet med de mange biobanker har dog været besværliggjort af at foregå spredt, usystematisk og suboptimal opbevaring og registrering af prøverne.

På denne baggrund har Region Sjælland og Region Hovedstaden hver især etableret flere *state-of-the-art* biobanker, som tilsammen udgør en unik ressource af allerede indsamlede prøver egnet til at bidrage til forskningen i personlig medicin. Der er fremadrettet behov for fælles investeringer i Region Sjælland og Region Hovedstadens biobanker.

De forskellige biobanker er etableret som følger:

Region Sjællands Biobank (RSjBB) er i 2015 etableret med henblik på at sikre langtidsopbevaring af værdifulde biologiske samlinger under nøje overvågede og dokumenterede forhold. Opbevaringen følger internationale standarder, og RSjBB tilbyder herudover rådgivning i forbindelse med planlægning af etablering af nye biologiske samlinger. RSjBB er placeret på Næstved sygehus og drives af Klinisk Biokemisk Afdeling, Næstved, Slagelse, Ringsted sygehuse. Biobanken har en samlet kapacitet på 30 store -80 C vandkølede fryser og rummer 390.000 prøver. Herudover opbevares regionens prøver fra Dansk Cancer biobank og Dansk Reuma biobank i RSjBB samt en række biobanker, der ikke endnu er registreret i biobankens LIMS. Biobanken indeholder bl.a. prøver fra ca. 20.000 deltagere i befolkningsundersøgelsen i Næstved og er ved at samle prøver fra et tilsvarende antal borgere i Lolland-Falsterundersøgelsen. En stor del af disse prøver sekventeres i samarbejde med Metabolismecenteret på KU SUND, ligesom mikrobiomprøver fra patienterne analyseres. Biobanken arbejder pt. på at opsætte et system, så registrering af biobanksprøver sker direkte i biobankens LIMS ude på de respektive prøvetagningssteder. Prøver samles efterfølgende i RSjBB til langtidsopbevaring. Projektet forventes udrullet i løbet af 2018.

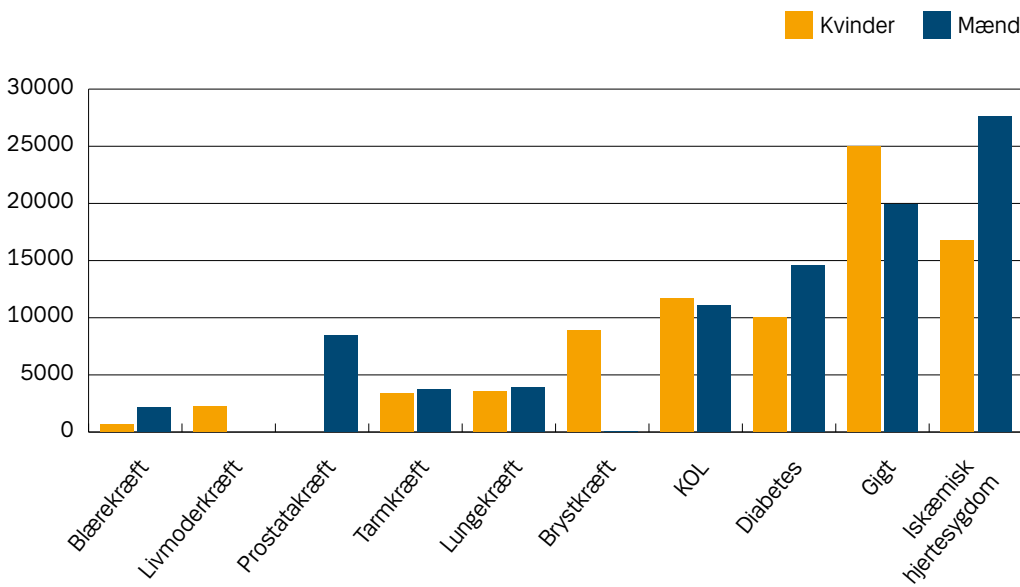
Det Danske Bloddonorstudie (DBDS) er en landsdækkende biobank bestående af raske bloddonorer. Biobanken blev etableret i 2010 i Region Hovedstaden og Region Midtjylland og udvidet til Region Sjælland i 2012. DBDS biobanken indeholder prøver fra omkring 110.000 personer, og der er udført GWA chip analyser på hele materialet. Materialet kan derfor med fordel bruges som raske kontroller til specifikke forskningsprojekter omkring individualiseret behandling, der tager højde for gen-miljø interaktioner, da der er indsamlet livsstilsoplysninger på forsøgsdeltagerne. Endvidere er der i DBDS mulighed for at kontakte deltagere igen, og derigennem også mulighed for at undersøge raske bærere af genmutationer, som kan have individuel klinisk betydning.

Region Hovedstaden oprettede i februar 2009 en forskningsbiobank, Copenhagen Hospital Biobank (CHB), der i dag udgør en af verdens største kliniske forskningsbiobanker. Der er indsamlet næsten 700.000 blodprøver fra over 330.000 indlagte og ambulante patienter på regionens hospitaler. Copenhagen Hospital Biobank registrerer og opbevarer restblod fra blodtypebestem-

melser, hvilket betyder, at der er indsamlet tusind- til titusindvis af prøver fra et spektrum af forskellige sygdomme. Copenhagen Hospital Biobank er etableret som en central facilitet i Biobanksenheden i Region Hovedstadens Blodbank på Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet. Den centraliserede funktion betyder, at der er samlet den nødvendige faglige ekspertise og apparatur i høj international klasse. Biobanken er fuldt automatiseret med fryserrobot og robotter til prøvehåndtering og DNA-oprensning.

Selvom de forskellige regionale biobanker er etableret som uafhængige enheder, er der løbende udvekslet erfaringer. De forskellige biobanker benytter således det samme avancerede Laboratory Information Management System (LIMS) fra firmaet Labware. Systemet er valgt i overensstemmelse med de overordnede retningslinjer for IT-indkøb i de to regioner, idet der bl.a. er lagt vægt på, at programmet har et omfattende katalog af standardfunktioner, samt at Labware er et internationalt firma, som står for biobank-IT over hele verden. Systemet gør det i begge biobanker muligt at sende metadata til Danmarks Nationale Biobank, hvor de kobles til sundhedsdata fra f.eks. Landspatientregistret. Systemet er i biobankerne endvidere sat op til at modtage data fra robotter og samtidig koblet til andre regionale IT-systemer. Disse biobanker har således skabt robuste systemer, der muliggør håndtering af store mængder prøver på kort tid og samtidig gør det muligt at udveksle data med andre systemer.

Ved indsamling af prøverne udnyttes, at en del af de mange tusinde patienter med kontakt til hospitalerne afgiver blodprøve til serologisk undersøgelse i blodbanken. I stedet for at blive kasseret gemmes overskydende blod i en automatiseret fryser i biobanken og kan derefter anvendes til forskning efter videnskabsetisk godkendelse. Herved anvendes samme principielle strategi som f.eks. PKU Biobanken på Statens Serum Institut.



Figur 1: Et udvalg af sygdomme blandt patienter inkluderet i CHB. I kraft af restprøvestrategien kan der på rationel vis indsamles mange prøver, og biobanken giver derved mulighed for forskning med stor statistisk styrke.

I forhold til PKU-biobanken har de to regioners biobanker en betydelig fordel af et bedre egnet biologisk materiale, og af at det er prøver fra syge patienter, der kan anvendes direkte i f.eks.

case-control studier. Figur 1 viser eksempler på antallet af patienter inden for forskellige sygdomskategorier.

Ud over at prøverne er egnet biologisk materiale, så er patienterne der får en diagnose, blevet fulgt af specialister på de enkelte afdelinger. Det vil derfor være muligt inden for de enkelte sygdomme at lave en detaljeret stratificering af patienterne ud fra kliniske værdier og analyser, samt den individuelle respons på medicin ved at koble data som beskrevet i kapitel 1.

Fra forskningsbiobank til personlig medicin

Udviklingen af genombaseret personlig medicin vil typisk kræve forudgående udforskning af basale genetiske sygdomssammenhænge. I den forbindelse er allerede indsamlede DNA-prøver et unikt materiale. Sammenlignet med f.eks. PKU biobanken på SSI eller Dansk Cancer Biobank er der langt flere patientprøver og diagnoser repræsenteret i Region Sjællands og Copenhagen Hospital Biobank. Biobankerne udgør derfor en afgørende styrkeposition for de østdanske regioner. Der er mulighed for at involvere alle kliniske områder i genetisk forskning og dermed skabe et unikt udgangspunkt for udvikling af personlig medicin.

Da biobankerne indeholder et betydeligt antal prøver, bliver biobankerne anerkendt som en betydelig forskningsressource både nationalt og internationalt. Der er i samarbejde med deCODE Genetics på Island aftalt genechip analyse med Infinium® Global Screening Array (650.000 genetiske markører) af prøverne fra CHB og DBDS. Det er en investering på omkring 80 mio. kr. fra deCODE Genetics. Investeringen understreger den videnskabelige værdi i biobankernes materiale og samarbejdet vil blive det hidtil største på området. Samarbejdet med deCODE Genetics er en faglig og strategisk styrkelse af det østdanske initiativ som platform, dels har deCODE Genetics de nødvendige analytiske kompetencer, dels er et nordisk samarbejde på området værdifuldt.

I Danmark har vi et referencegenom på 150 raske personer. Det giver for lille genetisk variation til at kunne bruges i personlig medicin, hvor kausale genetiske mutationer er sjældne. I samarbejde med deCODE Genetics er man i gang med dyb sekventering af 5.500 danske prøver. Med færdiggørelse af analyserne vil det være det største danske genetiske referencemateriale og dermed også en unik ressource, der skal anvendes i udviklingen af dansk personlig medicin.

Forud for personlig medicin i patientbehandlingen ligger en stor forskningsopgave

Koblingen i biobankerne mellem genetisk analyse af store patientgrupper og kliniske data vil udgøre en helt unik forskningsplatform, hvor primære genetiske analyser kan følges op af funktionelle studier. Dette vil give et unikt akademisk/ klinisk miljø for udvikling af personlig medicin.

Samlingen af sygdomsinformationer, blodprøver, behandlingsforløb og genetisk risikoprofil i en fælles østdansk database vil være et helt unikt materiale til videreudvikling og implementering af personlig medicin. Man kan sammenligne virkning af behandling, og få klarlagt om andre lignende patienter har matchende genetisk risikoprofil og derved finde de kausale genændringer. De basale genetiske fund vil kunne følges op af yderligere undersøgelser og behandlingstilbud og på den måde involvere de kliniske specialister meget bredt.

Forskningsdata skal støtte klinikken

Infinium® Global Screening Array indeholder en lang række klinisk relevante genetiske varianter. For eksempel er der alene 13.000 varianter knyttet til metabolisme af medicin og 7000 vari-

anter knyttet til risiko for forskellige sygdomme. Ud fra forskningsdata skal det undersøges, hvorvidt disse data kan føres tilbage til patientbehandlingen og bruges til behandlingsstøtte i samarbejde med involverede klinikere. Sundhedsplatformen (SP) har mulighed for at understøtte sådanne processer, hvilket bør udnyttes.

Internationalt er der set eksempler på, at viden om genetiske markører er inkorporeret i Epic/SP, så klinikken automatisk adviseres om den enkelte patients særlige respons på konkrete medicinudskrivinger.

Biobanksprøverne er klar til brug, men forholdene kan optimeres

1. Kobling til behandlingsdata: Fuldblod fra de 330.000 patienter i Copenhagen Hospital Biobank ligger klar til analyse med meget kort varsel. Via CPR-nummer kan prøverne kobles til relevante helbredsinformationer, f.eks. via det Nationale Biobanksregister. Via et samarbejde med øvrige biobanker i Danmark bliver registeret jævnligt opdateret med data om tilgængelige prøver. Disse data bliver koblet med data fra CPR-registeret, Landspatientregisteret og Patologiregisteret. Der kobles derved diagnoser på patienterne i biobanken. Denne løsning fungerer allerede og kan danne grundlag for øjeblikkelig brug af prøverne. I mange tilfælde vil en mere detaljeret information om patienterne være nødvendig. Sådanne behandlingsdata findes f.eks. i kliniske databaser og i data indsamlet af forskergrupper. Kobling til sådanne data kan med fordel koordineres af indsatsen om personlig medicin.
2. Videnskabsetisk godkendelse af projekter: Prøverne i Copenhagen Hospital Biobank er indsamlet fra restmateriale, hvorimod prøverne i Region Sjællands Biobank og DBDS fortrinsvis er fra forskningsprojekter eller materiale indsamlet til fremtidig forskning. Der foreligger dermed kun informeret biobanks- eller forskningssamtykke til brug af en del af prøverne, men i overensstemmelse med reglerne er patienterne informeret om muligheden for via Vævsanvendelsesregisteret at afvise, at eget biologisk overskydende materiale bruges til forskning. Brug af prøver fra alle biobankerne til fremtidige projekter er betinget af dispensation for indhentning af informeret samtykke hos VEK eller NVK. Sådanne dispensationer er allerede opnået for en række projekter, som har anvendt materiale fra biobankerne. En evt. lempelse af betingelserne for dispensation for informeret samtykke vil dog kunne betyde, at biobanksprøverne kan bruges endnu bredere end hidtil.
3. Governancestruktur: For alle biobankerne i Region Hovedstaden og i Region Sjælland findes allerede en struktur, som sikrer at relevante klinikere eller faglige følgegrupper høres ved udlevering af prøver fra biobankerne. Denne model kunne udvides til at være landsdækkende ved udlevering af prøver til projekter vedr. personlig medicin. Det foreslås, at prøveindsamlingen specifikt til personlig medicin breddes ud til at inkludere også hospitalsprøver fra Region Sjælland og koordinering med store studier som f.eks. Lolland Falster Undersøgelsen.
4. Optimering af biobanksdrift: Biobankerne er fuldt automatiseret. Fremadrettet kan biobanksdriften dog styrkes, f.eks. ved indkøb af en stor -80C automatisk fryserrobot. Ligeledes kan den fremadrettede indsamling af materiale udvides til at omfatte flere patientgrupper og materialer (fx plasma og serum), så biobankernes anvendelighed øges. Samtidig kan det overvejes at indføre generel indsamling af et biobankssamtykke blandt alle patienter og derved øge mulighederne for at opnå dispensation under VEK/NVK.

4. Videreudvikling af infrastrukturen

Datacenter, genomcenter og biobank er grundelementerne i infrastrukturen for personlig medicin i Østdanmark. Næste trin er at bygge elementer på til yderligere karakteristik af patienterne. Både for at styrke diagnostik, behandling og forløb hos hver patient og for at sikre den bedste og mest omfattende patientkarakteristik til forskningen. Datakilderne skal opfattes inkluderende og dynamisk - og både eksisterende og nye datakilder skal kunne inkluderes og integreres.

Det drejer sig bl.a. om omics og andre laboratoriedata, mikrobiomet, billeder fra radiologi, nuklearmedicin og patologi, kliniske data fra SP, data fra bærbare elektroniske devices og desuden PRO- data (*Patient Related Outcome* data).

Hver af disse datakilder stammer fra specialeområder med hver sin ekspertviden, tradition, nomenklatur, og forskning. Inklusion af disse områder sikrer, at der kan bygges videre på allerede eksisterende forskningsfelter af internationalt højeste klasse på hvert område. Det giver en unik mulighed for den patientcentrerede dybe fænotype, således at forankringen er i klinikken og i gode forskningsområder på hospitalerne. Det betyder ligeledes, at der genereres værdifuld og unik information uden store etableringsomkostninger. Man udnytter det der allerede findes – og man får en unik struktur, fordi man får hele billedet. Det vil give unikke muligheder også set i internationalt perspektiv.

Trin to er dels at få de nævnte områder linket op i datacenteret og dels at få de nævnte forskningsområder om bord. Så kan man initiere selve forskningen, hvor hypoteser om mekanismer, fysiologi og patofysiologi bliver centrale, ud over egentlig klinisk behandlingsrettet forskning.

Næste trin vil ud over klassisk hypotesedreven forskning også omfatte en løbende idégenerering med test af behandlinger via kontinuerlig brug af tidstro data. Diagnostik og behandling kan testes løbende og infrastrukturen giver således unikke muligheder for at forkorte tiden, til at forbedringer kan implementeres. Det gælder både inden for diagnostik, behandling, kontrol samt sekundær og tertiær forebyggelse.

For alle de nævnte områder skal der særligt fokus på datavaliditet og standarder, så vi kun inkluderer valide data i infrastrukturen. Det bliver et stort kvalitetsarbejde og vil samtidig løfte områderne til gavn for klinik og forskningen generelt.

Datakilder

Omics: proteomics, lipidomics, glycomics er nye laboratorieområder med analyser og beskrivelse af cellernes interne produktion af proteiner, fedtstoffer og kulhydrater. Flere omics er under udvikling. Det er selve systembiologien, cellernes molekyle-fabrikker, der skal med. Tæt samarbejde med Novo Nordisk Fondens center på Panum Institutet vil skabe en helt særlig synergi, fordi det bedste fra basalforskningen kobles translationelt til den kliniske infrastruktur. Det vil skabe unikke og betydningsfulde muligheder for banebrydende resultater.

Laboratoriedata: Alle nuværende og kommende laboratoriedata i de to regioner gøres tilgængelige, og der linkes op til landsdækkende data indsamlet via den nationale laboratorieplatform (Medcom). Klinisk biokemi har forskningsmiljøer på verdensklasseniveau flere steder og kan således bidrage med både datakilder af høj kvalitet og validitet og med egen forskning, der spiller ind i infrastrukturen.

Mikrobiomet: Tarmens bakterier er et økosystem, og der synes at være tiltagende evidens for, at det influerer på værtens sundhedstilstand. Måske bliver mikrobiomdata kliniske rutinedata inden længe, og disse data skal naturligvis med i infrastrukturen for personlig medicin som datakilde. Også her er der forskergrupper på excellenceniveau.

Billed- og funktionsdiagnostik: Dette foretages hos næsten alle patienter og med mange forskellige skanninger og funktionsundersøgelser bl.a. UL, CT, MR, konventionel røntgen, nuklearmedicin, PET/ CT og PET / MR. Der udnyttes i tiltagende grad kvantitativ billedanalyse i klinisk diagnostik for den enkelte patient og i høj grad i forskning. Lige nu udvikles molekylær billeddannelse og matematisk billedanalyse, og der er flere forskningsgrupper på excellence niveau i de to regioner med samarbejde nationalt mellem afdelingerne og forskningssamarbejde med de bedste internationalt. Et nyt forskningsfelt med beslutningsstøtte via AI (*Artificial Intelligence*/kunstig intelligens) er under udvikling og afprøvning med IBM Watson. Området har al den kostbare apparatmæssige infrastruktur på plads og der kan udbygges på forskersiden med matematik, datalogi, teknisk videnskab og samarbejde med KU SCIENCE, IT Universitetet og DTU. Et ESS datacenter er ligeledes på vej i København. Der er mulighed for at opnå et unikt komplet sæt af data for hver patient ved at lægge billederne oveni infrastrukturen for personlig medicin. Denne synergi nævnes i *editorials* og perspektiverende artikler internationalt, men ingen har gjort alvor af det i andet end små afgrænsede projekter. Også på dette område kunne vi blive banebrydende med Big Data-analyser af billederne integreret både til den enkelte patients klinik og til forskningen. Samtidig kunne man styrke de diagnostiske strategier fremadrettet via kontinuerlig opdatering fra de tidstro valide data, så man hurtigt kan komme frem til bedre og måske også billigere diagnostiske strategier med afskaffelse af nytteløs diagnostik. Til disse trin skal der udbygges med sundhedsøkonomisk ekspertise.

Kliniske data fra SP: Den elektroniske patientjournal SP Sundhedsplatformen vil i de næste udgaver give mulighed for den fulde kliniske information om hver patient med valide tidstro kliniske data. Med en begavet udbygning af platformen (som man bl.a. anvender internationalt) burde de oprindelige formål med Epic SP blive til virkelighed, så den dybe fænotype sikres til infrastrukturen.

Bærbare elektroniske data: Befolkning og patienter bruger i tiltagende grad smartphones, sportsure, medicinske *devices* til opsamling af data om puls, BT, skridttæller, lab data etc. Disse datakilder kan anvendes til karakteristik af den individuelle patient og som datagrundlag for infrastrukturen. Aspekter af forebyggelse kunne her udbygges med personlig medicin tilgang.

Patient Related outcome (PRO) data: Der arbejdes systematisk med udvikling og opsamling af PRO data til brug i infrastrukturen for personlig medicin, herunder patienternes oplevede symptomer, funktionsniveau, livskvalitet og overordnede datakilder som klima og vejrdato, infektions-epidemier, naturkatastrofer og andre makro stress episoder med krig og ulykker.

5. Datasikkerhed, etik og kommunikation

Datasikkerhed, etik og kommunikation er indsats, der er forankret i Nationalt Genom Center samt i den nationale strategi og drives i nationalt regi. Beslutningstagere, forskere og administrationer i Østdanmark er optagede af dette arbejde og af de underliggende dagsordener.

Datasikkerhed

Personlig medicin med genetisk information og øvrige datakilder er omfattende og giver store datamængder. Det kræver større lagrings- og beregningsfaciliteter og giver mulighed for at koble data på tværs af kilder. Det betyder krav om høj datasikkerhed. Et væsentligt formål med etableringen af et Nationalt Genom Center er ansvaret for at opbygge en sikker landsdækkende infrastruktur, der overholder lovene på området, og samtidig kan udnytte personlig medicin til den enkelte kliniske patients gavn og til forskning. Derudover skal databehandlertafte etableres. Det østdanske initiativ skal spille ind i det nationale projekt og matche den datasikkerhedsstandard, det Nationale Genom Center etablerer og skal være en del af det nationale center.

Informationssikkerhed er et udtryk for de samlede foranstaltninger til at sikre datas 1) fortrolighed, 2) integritet og 3) tilgængelighed. Den juridiske regulering har i særlig grad fokus på første ben vedr. fortrolighed og *privacy*, men ved etableringen af en infrastruktur for personlig medicin er det samtidig vigtigt at opretholde datas integritet (korrekthed, validitet), samt tillige at datas tilgængelighed løbende sikres i overensstemmelse med aftalte adgange og serviceniveauer. Cyberangreb vil kunne true alle tre ben.

For at kunne udnytte de behandlingsmæssige potentialer ved personlig medicin, vil der skulle etableres en infrastruktur og en model, der på transparent vis sikrer en både juridisk, IT-mæssig og etisk forsvarlig omgang med data, således at borgernes tillid og ret til indsigt kan opretholdes.

Modellen bør være *compliant* med sikkerhedsstandarden ISO27001. Endvidere bør patientens mulighed for adgang til egne data afklares forud for selve etableringen.

Tiltag og mekanismer til sikring af data kan ordnes i følgende kategorier:

- Fysisk sikkerhed: Den fysiske sikkerhed centrerer sig om selve det site, hvor data lagres og behandles, og indbefatter elementer som vagt/adgangskontrol og overvågning. Al adgang skal logges og i øvrigt være underlagt krav om godkendelser og fotoidentifikation, ligesom træning og krav om fast deltagelse af særligt godkendte supervisors kan overvejes.
- Infrastruktur: Sikkerheden omkring den underliggende infrastruktur består bl.a. af netværkssikkerhed, beskyttelse af lagerenhederne samt øvrige hardware- og computerkomponenter. Overordnet vil det være et designkrav at komponenterne er i stand til at understøtte de logiske og juridiske krav til sikkerheden. Et eksempel herpå kan være, at komponenterne skal muliggøre den valgte opdeling/adskillelse og adgangsstyring af data. Det bør også overvejes, at løsningen etableres med redundans (at data er i flere instanser) eller at sårbarheden på anden vis mindskes.

- **Logisk sikkerhed:** Systemets logiske sikkerhed indbefatter elementer som brugeridentifikation, passwordkontrol, rettigheds- og adgangsstyring samt mekanismer til løbende monitorering og kontrol heraf. Det skal være et krav, at der sikres fuld sporbarhed og mulighed for at generere *audit-trails* for alle dataforespørgsler, både vedr. de involverede aktører og selve bearbejdelsen af data (parametre, anvendt software mv.). Data vil skulle krypteres, og krypteringsnøglen skal være under dataejerens kontrol. I tilfælde af sikkerhedsbrud skal det være nemt at efterspore dem, der haft adgang til de pågældende data, enten via *audit-trails* eller en form for vandmærkning af data. Tilsvarende skal det i tilfælde af kompromittering være muligt at reetablere datas integritet. Endelig skal det være teknisk muligt at understøtte kravene til indsigt i egne data samt i tilfælde af hjemmel via samtykke også en eventuel tilbagekaldelse heraf.

Jura

Foruden at stille krav om etablering af de fornødne tekniske og organisatoriske sikkerhedsforanstaltninger, er de juridiske og regulatoriske rammer i særlig grad beskæftiget med at regulere spørgsmål omkring hjemmel og adgange til data, herunder formål, samtykke, indsamling, behandling, deling etc. Et grundlæggende krav til østdansk infrastruktur for personlig medicin er, at det er etableret i overensstemmelse med gældende lovgivning. Herunder kravene til hhv. dataansvarlige og databehandlere.

Det vil være afgørende med klarhed over hjemler, og det skal sikres, at såvel behandlings- som dataansvar placeres rigtigt, og de fornødne aftalegrundlag etableres. Desuden skal driftsansvar og roller defineres ud fra gældende best practice, således at der er klarhed over ansvar for såvel udførsel som kontrol af de aftalte foranstaltninger, samt tillige klarhed over finansiering.

I juridisk forstand skelnes der mellem forskning og patientbehandling. Da de fulde potentialer ved personlig medicin forudsætter anvendelse i en behandlingsmæssig kontekst, vil det være afgørende at klarlægge og sikre det juridiske grundlag herfor.

Infrastrukturen skal endvidere kunne imødekomme de krav til borgeres ret til indsigt og selvbestemmelse, der bl.a. formuleres i persondataforordningen.

Forslag til principper for datagovernance

Det foreslås, at sikkerhed og governance omkring data baseres på følgende principper:

1. **Respekt for privatlivsbeskyttelse og selvbestemmelse:** Deltageres krav om privatlivsbeskyttelse skal sikres, gennem de fornødne tekniske og organisatoriske foranstaltninger.
2. **Gensidighed:** I det omfang det er relevant, muligt og lovligt, bør feedback om resultater gøres tilgængelige for patienter og institutioner – forudsat deres samtykke.
3. **Forskningsfrihed:** Konstruktionen bør understøtte en åben-endet videnskabelig udforskning og maksimal vidensdeling med henblik på at understøtte målet om sundhedsfremme.
4. **Sporbarhed:** Datas 'stamtræ' skal kunne spores, herunder forberedelsen af data, analyseparametre og involverede aktører.
5. **Anerkendelse:** De intellektuelle og arbejdsmæssige bidrag fra involverede aktører, der medvirker til skabelse og analyse af data, vil være substantielle, og bør sikres rette anerkendelse.
6. **Respekt for ophavsrettigheder:** Anvendelsen af data skal iagttage eventuelle ophavsrettigheder samt i øvrigt krav fra deltagende aktører.

På samme vis skal integrationsudvikling og -drift finansieres. Der bør udvikles en model herfor, så finansiering, kompetencer og tilpasning på begge sider (på hhv. *secure cloud*-siden og på den kliniske datakilde-side) sikres. Det forventes, at dette typisk kan håndteres enten som en del af et stort etableringsprojekt eller i forbindelse med der kobles nye integrationskilder på, eksempelvis i forbindelse med nye forskningsprojekter. I denne sammenhæng er det tillige vigtigt at have aftalt fælles procedurer (test, *deployment*, *roll back* mv.).

Etik

Personlig medicin inkluderer etiske dilemmaer, så som tilfældighedsfund hos den enkelte patientfamilie samt information af patienter og familier vedrørende genetiske fund. Det er nødvendigt, at disse dilemmaer håndteres i samarbejde mellem klinikere og øvrige medicinske eksperter og forskere i etik – efter klare retningslinjer og i samspil med de nationale retningslinjer. Tilsvarende er det vigtigt, at der etableres sufficient etisk følgeforskning om disse særlige områder for at sikre, at det foregår evidensbaseret, integreret, og at indhøstede erfaringer udnyttes. Som følge af etiske dilemmaer og stigende databekymring i befolkningen er klare og stærke informationsstrategier nødvendig, for at sikre befolkningens og patienternes støtte til udviklingen. Både bredt via den overfor nævnte generelle formidlingsindsats og fokuseret til den enkelte patient og familie.

Forskningsintegritet

Forskningsintegriteten er essentiel for at sikre, at personlig medicin afvikles med de højeste standarder for god skik. Forfatterskabsaftaler bør følge Vancouver-reglerne (ICMJE.org) og klare aftaler skal sikre fair behandling, så alle forskere der har bidraget med data, bliver krediteret efter klare og transparente aftaler. Den nationale Code of Conduct for Research Integrity følges.

Kommunikation til befolkning og patienter

Kommunikation og uddannelse er nødvendige for at sikre implementering af personlig medicin. Vi er midt i et paradigmeskifte, og formidling og information til befolkningen, patienter og pårørende skal styrkes og udbygges. Befolkningen skal have indsigt i og kunne forholde sig til personlig medicin, og det skal være tydeligt, at personlig medicin indebærer, at patientbehandlingen bliver bedre for den enkelte.

Kommunikationsstrategien skal tage sit udgangspunkt i den overordnede landsdækkende strategi, men vil lokalt i de østdanske regioner kunne være mere detaljeret, især vedrørende lokale forhold. Der har i medierne været en diskussion, bl.a. i sidste halvdel af 2017, som har taget udgangspunkt i en "oversælgning af personlig medicin" iblandet en forestilling om, at med genomisk medicin og big data vides alt om den enkelte patient, og at dette kan være farligt. Kommunikation bør tage afsæt i at afdramatisere myter og skabe en velafbalanceret information. Ud over at bygge på eksisterende kommunikationskanaler som "Forskningens Dag", "Forskningens Døgn" og traditionelle medier som aviser, radio, TV og Videnskab.dk bør der laves initiativer på hjemmesider og på sociale medier som Facebook, Instagram og Twitter. I den direkte kommunikation til patienter og borgere kan overvejes at forfatte en "pixibog" med enkel, sober og letforståelig information til patient og borger med nogle illustrative eksempler og en række Q&A's.

Et element, der ligeledes bør inddrages i kommunikationsstrategier, er datasikkerhed, hvorunder kan anføres, at personlige data er behandlet i mange år af sundhedssystemet med meget stor sikkerhed og uden eksempler på misbrug eller alvorlige sikkerhedsbrud.

Ud over faglige personer bør professionelle kommunikationsfaglige inddrages i den konkrete udformning af kommunikationsstrategien.

Uddannelse af sundhedsfaglige

De sundhedsfaglige personalegrupper skal have kompetenceløft og efteruddannelse – både for involverede specialister og for sundhedsvæsenet generelt. Personlig medicin vil inkludere store patientgrupper på tværs af specialer og organisationer, og personalet må uddannes til at kunne håndtere dette godt. En stor uddannelsesindsats – både præ- og postgraduat er påkrævet. Uddannelsesbehovene vil inkludere både regioner og universiteter via programmer for målrettet præ- og postgraduat uddannelse og kompetenceudvikling af sundhedspersonalet af mange faggrupper og funktioner i sundhedsvæsenet og forskningen. Det gælder:

1. Laboratoriepersonale til prøveforberedelse, robotsystemer og genom-sekventering, bl.a. bioanalytikere, scient.'er og læger.
2. Personale til bioinformatiske analyser og fortolkning af genomiske varianter, bl.a. bio-informatikere, kliniske genetikere og molekylærbiologer.

En særlig indsats skal gøres for den store gruppe af klinisk sundhedspersonale, der skal forstå og formidle genomdata og resultatet til patienter, bl.a. læger og sygeplejersker.

Det engelske *Genomics Education Programme* kan benyttes som inspiration til danske uddannelser og kompetenceudviklingsprogrammer på forskellige niveauer – med master- og diplomprogrammer i genomisk medicin, kortere kurser og e-læringsmoduler inden for specifikke sygdomsområder og inkluderende uddannelse og information om etisk-juridiske problemstillinger.

Personlig medicin vil med sikkerhed medføre en stigning i "tilfældighedsfund", som f.eks. disposition for genetisk betingede sygdomme, eller uventede forandringer der opdages ved f.eks. billeddannende undersøgelser. Om end dette ikke er et nyt problem, vil det stige i omfang, og der bør foreligge klare retningslinjer for, hvorledes sådanne fund håndteres, som sundhedspersonalet bør kende.

Indsatsen skal forankres i det nationale initiativ, således at vi sikrer, at fremtidig klinisk praksis baseres på solid evidens og ensartes over landet. Det fremtidige nationale faglige samarbejde med deltagelse fra både klinik og forskning med genomiske arbejdsgrupper under hvert lægefagligt speciale, er vigtigt og linket til internationale fora, så vi sikrer vidensdelingen på højeste faglige niveau begge veje. Deltagelse i internationale konferencer, møder og symposier med udformning af guidelines bliver vigtigt.

6. Videre proces

I den videre proces vil det være nødvendigt at træffe en række beslutninger for at videreudvikle infrastrukturen – f.eks. dataformater, samtykke-erklæringer m.v. Der er ligeledes behov for at adressere datastøttefunktioner på tværs – internt i Region Hovedstaden og Region Sjælland og på tværs af begge regioner.

Der er ligeledes behov for at igangsætte en strategisk indsats for en bredt involverende proces på tværs af hospitaler og centre i Region Hovedstaden og Region Sjælland – med det formål at sikre gennemsigtighed i proces, bred involvering og ejerskab. Arbejdet med personlig medicin internt i Region Hovedstaden kan for uddannelsesdelen forankres i den koncernstrategiske indsats "Fremtidens kompetencer":

I den strategiske udviklingsindsats "Fremtidens Kompetencer" arbejdes der med at ruste organisationen til at imødekomme fremtidens kompetencebehov og gøre uddannelse og kompetenceudvikling til en driver for fremtidens sundhedsvæsen – til gavn for borgere og patienter. Dette sker blandt andet ved at besvare spørgsmålet om, hvad fremtidens sundhedsprofessionelle skal kunne i en omskiftelig verden med konstante nye krav, udfordringer og muligheder. Uddannelses- og kompetenceudviklingsinitiativer, der understøtter personlig medicin, vil falde naturligt ind i arbejdet med Fremtidens Kompetencer.

Indsatsen generelt passer direkte ind i en af Region Sjællands formulerede strategiske målsætninger:

Vi videreudvikler et højt specialiseret sygehusvæsen, hvor kvaliteten og patientsikkerheden er i top, og hvor den enkelte patient kommer rettidigt og hurtigt til udredning og behandling.

Med henblik på udarbejdelse af indspil til den nationale proces på personlig medicin sendes "østdansk infrastruktur for personlig medicin" til Region Hovedstadens og Region Sjællands Koncernledelse.

Versionshistorik

Version	Dato	Forfatter/-e	Primære ændringer
Final	22032018	Center for Regional Udvikling, Region Hovedstaden	Korrektur
4	16012018	Strategisk faglig gruppe for personlig medicin	4. version på baggrund af kommentarer fra Strategisk faglige gruppe for personlig medicin
3	14122017	Repræsentanter fra Strategisk faglig gruppe for personlig medicin og Center for Regional Udvikling, Region Hovedstaden	3. version på baggrund af kommentarer fra Strategisk faglige gruppe for person- lig medicin, samt relevante faglige og administrative udvalg i regionerne
2	25102017	Repræsentanter fra Strategisk faglig gruppe for personlig medicin og Center for Regional Udvikling, Region Hovedstaden	2. udkast på baggrund af kommentarer fra Strategisk faglig gruppe for personlig medicin – herunder DTU, KU-IKM og Region Sjælland
1	15092017	Repræsentanter fra Strategisk faglig gruppe for personlig medicin og Center for Regional Udvikling, Region Hovedstaden	1. udkast



**Region
Hovedstaden**

