

Prosjektrapport

Mulighetsstudie presisjonsmedisin HMN

Dato: 05.01.2021

Versjonsnr: 1.0

Godkjenning

Organisasjon	Navn	Dato	Versjonsnr.
St. Olavs Hospital	Gilda Susan Opland	05.01.2021	1.0

1 Innhold

1	Innledning.....	4
1.1	Endringshistorikk.....	4
1.2	Formålet med dokumentet.....	4
1.3	Dokumentets omfang og avgrensning.....	4
2	Oppsummering av anbefalingene.....	5
3	Oppdraget.....	6
3.1	Bakgrunn.....	6
3.2	Forståelse av oppdraget.....	6
3.3	Framgangsmåte.....	7
4	Overordnede målsetninger.....	9
5	Presisjonsmedisin.....	10
5.1	Hva er presisjonsmedisin?.....	10
5.2	Presisjonsmedisin innen kreft.....	10
5.3	Presisjonsmedisin innen infeksjonsmedisin.....	11
5.4	Presisjonsmedisin innen sjeldne sykdommer.....	11
5.5	Hvordan utføres presisjonsdiagnostikk?.....	12
5.6	Relevante initiativ og drivere innen persontilpasset medisin.....	13
6	Nåværende status og målbildet innen strategiske områder for presisjonsmedisin.....	17
6.1	Presisjonsdiagnostikk i HMN.....	17
6.1.1	Dagens analysetilbud i HMN.....	17
6.1.2	Mot et analysetilbud som dekker klinisk behov presisjonsmedisin i HMN.....	20
6.1.3	Anbefalinger for presisjonsdiagnostikk.....	26
6.2	Kompetanse, fagmiljø og areal.....	27
6.2.1	Beskrivelse av dagens fagmiljø.....	27
6.2.2	Et sterkt fagmiljø innen presisjonsdiagnostikk i HMN.....	28

6.2.3	Anbefalinger for å bygge opp et sterkt fagmiljø	31
6.3	Informasjons- og kommunikasjonsteknologi	32
6.3.1	Nåværende IKT-systemer	32
6.3.2	Fremtidige IKT-systemer som legger til rette for presisjonsmedisin.....	35
6.3.3	Anbefalinger for forbedring av IKT-systemer	43
6.4	Infrastruktur for sekvensering	44
6.4.1	Dagens maskinpark.....	44
6.4.2	Opprettholde maskinpark med fleksibel sekvenseringskapasitet.....	45
6.4.3	Anbefalinger for sekvenseringsinfrastruktur	47
7	Kostnadsestimater	48
7.1	Budsjett for oppbygging av tilbud innen presisjonsmedisin	48
7.2	Investering sekvenseringsmaskiner (MTU)	49
7.3	Etablering av skytjeneste for analysering og lagring av genomdata	50
8	Definisjoner og terminologi.....	51
9	Referanser	53
10	Vedlegg.....	54
	Vedlegg 1	54

1 Innledning

1.1 Endringshistorikk

Versjon	Endring	Dato	Forfatter
0.1	Første utkast	25.11.2020	Rune Østern, Mari Jebens, Christina G. Ås og Maren F. Olsen
0.2	Omstrukturering og forkorting av tekst	08.12.2020	Rune Østern, Mari Jebens, Christina G. Ås og Maren F. Olsen
0.3	Redigering etter tilbakemelding fra styringsgruppe og fagdirektører.	18.12.2020	Rune Østern, Mari Jebens, Christina G. Ås og Maren F. Olsen
1.0	Endelig versjon godkjent av styringsgruppe	05.01.2021	Maren F. Olsen

1.2 Formålet med dokumentet

Dette dokumentet beskriver funnene og konklusjonene fra utredningsarbeidet.

Målgruppen for dette dokumentet er styringsgruppen, prosjekteier, ledere og andre som har nytte av funnene og konklusjonene fra prosjektet. Dokumentet skal også fungere som en oversikt for fagmiljøet som har stått for utredningen.

1.3 Dokumentets omfang og avgrensning

Dette er en fagrapport og beskriver ikke gjennomføring av prosjektet som sådan. Se standard sluttrapport for beskrivelse av prosjektleveranser opp mot mål, prosjektgjennomføring, etc.

2 Oppsummering av anbefalingene

Gjennom utredningen har fagmiljøet kommet frem til fire strategiske områder og 13 anbefalinger for å kunne tilby presisjonsmedisin i HMN.

Presisjonsdiagnostikk i HMN

- A1. Utvide analysetilbudet innen fagområdene kreft, sjeldne sykdommer og infeksjonsmedisin slik at det dekker behovet for presisjonsdiagnostikk i HMN.
- A2. Bidra til å harmonisere tilbud for presisjonsdiagnostikk på tvers av helseregioner

Kompetanse, fagmiljø og areal

- A3: Øke antall stillinger som jobber med presisjonsdiagnostikk ved LMK.
- A4: Heve kompetanse og opprettholde høyt faglig nivå på nåværende og fremtidig personell med oppgaver relatert til presisjonsdiagnostikk.
- A5. Samordne genetisk virksomhet ved LMK for bedre ressursutnyttelse.
- A6. Bidra aktivt til forskning og utvikling innen presisjonsmedisin for forbedring av helsetjenesten.

Informasjons- og kommunikasjonsteknologi

- A7: Økt automatisering av arbeidsflyter
- A8: Større grad av integrasjon mellom ulike systemer og økt automatisering av dataflyt.
- A9: Ta i bruk av spesialiserte IKT-verktøy, opprette databaser og dele data nasjonalt og internasjonalt.
- A10: EPIC sin Genomicsmodul bør anskaffes for at Helseplattformen skal være tilpasset presisjonsmedisin.
- A11. Utvikle og etablere en tjeneste for prosessering og lagring av genomdata som er tilpasset behovene til AP, AMM og AMG. Tjenesten bør leveres av Hemit.

Infrastruktur for sekvensering

- A12: Anskaffe sekvenseringsinstrumentene NovaSeq i 2022 og MiSeq (begge Illumina) eller tilsvarende i 2024. Anskaffelsene bør gjøres i samarbeid med GCF (NTNU).
- A13. Opprettholde drift av NextSeq, IonTorrent og MinION.

3 Oppdraget

Denne rapporten bidrar til å besvare følgende oppdrag, gitt av Helse Midt-Norge RHF til St. Olav Hospital HF gjennom styringskrav og rammer:

2019:

St. Olavs hospital HF skal utarbeide strategi og handlingsplan for persontilpasset medisin, hvor også behov for nødvendig kompetanse og infrastruktur beskrives. Arbeidet skjer i tråd med Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten (2017-2021).

2020:

Helseforetaket skal på vegne av Helse Midt-Norge RHF og under ledelse av Helse Sør-Øst RHF, legge til rette for bruk av molekytlære tester, genpaneler og biomarkører i forskning og klinisk praksis og samordne nasjonal infrastruktur og relevant teknologi for persontilpasset medisin til forskning og klinikk.

Denne rapporten vil danne grunnlag for utarbeidelse av strategi og handlingsplan for presisjonsmedisin i HMN i januar-februar 2020. Oppbygging av infrastruktur og fagmiljø i henhold til strategi og handlingsplan vil besvare oppdrag fra 2020.

3.1 Bakgrunn

I 2017 fikk Norge en nasjonal strategi for persontilpasset medisin [1] og siden den gang har det kommet en rekke oppdrag (bl.a. de to nevnte ovenfor) fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) til de regionale helseforetakene, som skal legge til rette for implementering av presisjonsmedisin i klinisk praksis. I dette ligger det at nasjonal infrastruktur skal bygges opp rundt universitetssykehusene med etablering av regionale tilbud for å sørge for lik tilgang for pasienter på tvers av helseregionene [2].

Denne rapporten skal belyse hvor vi står i dag og hva som skal til for å kunne oppfylle kravene i oppdragene nevnt ovenfor. Rapporten vil danne grunnlaget for regional strategi og handlingsplan innen presisjonsmedisin for å gi retning til implementering i helsetjenesten i HMN.

3.2 Forståelse av oppdraget

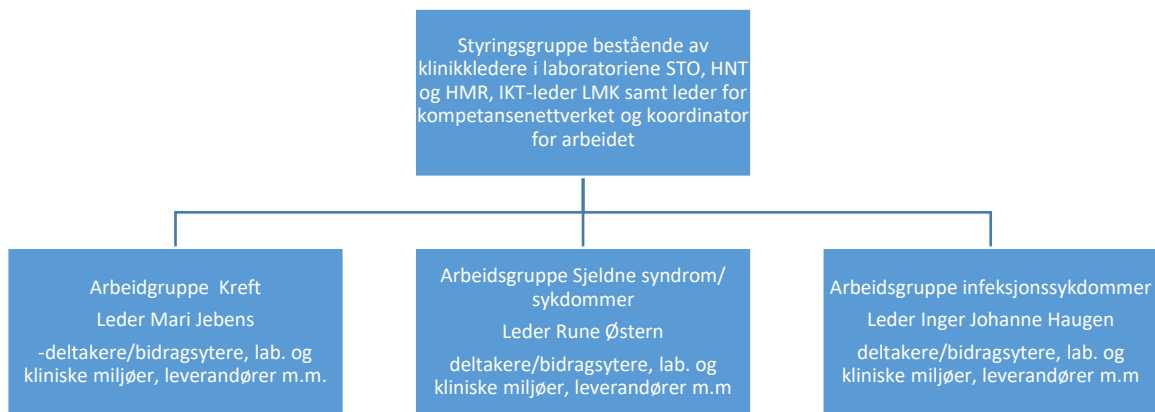
Selv om begrepet presisjonsmedisin favner bredt (se avsnitt 5.1), blir det ofte assosiert med implementering av storskala sekvenseringsanalyser i klinisk praksis. Dette er naturlig siden presisjonsdiagnostikk danner grunnlaget for å kunne tilby målrettet

behandling. Etablering av infrastruktur for presisjonsdiagnostikk (medisinsk teknisk utstyr og IKT-løsninger) og kompetanseheving er derfor et naturlig sted å starte ved implementering av presisjonsmedisin i klinisk praksis. Arbeidet med etablering av nasjonal infrastruktur, ledet av HSØ, begrenses foreløpig til fagområdet kreft. I henhold til nasjonal strategi for persontilpasset medisin, fokuserer denne rapporten på de tre fagområdene (kreft, sjeldne arvelige sykdommer og infeksjonsmedisin) hvor nytteverdien av presisjonsmedisin vurderes å være størst. Utvidelse til andre fagområder bør gjøres etter at grunnleggende infrastruktur og tilbud innen presisjonsdiagnostikk er etablert i HMN. Se mandat for Mulighetsstudien [3].

Vellykket implementering av presisjonsmedisin er avhengig av kompetanse, utstyr og IKT-løsninger som bare delvis er tilgjengelig i HMN i dag. Denne rapporten belyser hvor HMN samlet står i dag og hva som skal til for å bygge opp infrastruktur og fagmiljø til et slikt nivå at HMN kan levere presisjonsmedisin til sine pasienter. Rapporten har et tidsperspektiv frem til 2026

3.3 Framgangsmåte

For å imøtekomme nasjonal strategi for persontilpasset medisin og de to oppdragene fra styringskrav og rammer (2019 og 2020), er det gjennomført en kartlegging som beskriver nåsituasjonen, målbildet og anbefalinger for oppbygging av infrastruktur og fagmiljø innen presisjonsmedisin i HMN. Kartleggingen gjennomført i henhold til prosjektplanen [4], under ledelse av St. Olavs Hospital og organisert gjennom tre arbeidsgrupper (kreft, sjeldne sykdommer og infeksjonsmedisin) med regional deltakelse (figur 1)



Figur 1. Organisering av Mulighetsstudie presisjonsmedisin HMN.

Hver arbeidsgruppe har gjennomført utredning for sine respektive fagområder og fylt ut kartleggingsskjemaer for nåsituasjon og målbildet. For å få oversikt over klinisk behov for presisjonsdiagnostikk i HMN, er det gjennomført en spørreundersøkelse.

Informasjon fra respektive kartleggingsskjemaer og spørreundersøkelse er sammenstilt i denne rapporten. Undervegs i arbeidet har prosjektet også invitert inn foredragsholdere relevante for utredningen: Helsedatasenteret i HMN, Det Norske Veritas, The Nordic Alliance for Clinical Genomics (NACG), BigMed prosjektet, IKOM ved NTNU og EPIC. Det er avholdt jevnlig arbeidsmøter og statusmøter.

4 Overordnede målsetninger

Hovedmål: **Gjøre HMN i stand til å tilby helsetjenester tilpasset den enkelte pasient.**

Mulighetsstudien legger til rette for at HMN kan tilby presisjonsmedisin i takt med myndighetenes og pasientenes krav og forventninger. Mulighetsstudien vil utføre en kartlegging av flere aspekter innen presisjonsmedisin og gi anbefalinger for satsningsområder i utarbeidelse av regional strategi og handlingsplan. Anbefalinger i denne rapporten vil bidra til å oppnå hovedmål og følgende delmål:

- **Utvikle analysetilbud som dekker behovet for presisjonsdiagnostikk i HMN**
Tilbudet må være av høy kvalitet og dekke klinisk behov i regionen. Det må legges til rette for likeverdig og enhetlig tilbud til pasienter i hele landet. Det innebærer at nasjonal funksjonsfordeling av analyser bør etterstrebes der hvor det er naturlig, i tillegg til standardisering og normering. Anbefalingene i 6.1.3 skal bidra til å nå dette målet.
- **Bygge kompetanse og et sterkt fagmiljø innen presisjonsmedisin.**
Persontilpasset medisin stiller høye krav til kunnskap og krever spesialisert kompetanse. Det stiller også krav til tett samarbeid mellom ulike fagområder og yrkesgrupper. Presisjonsmedisin er et forskningstungt område i rask utvikling og det må legges til rette for samarbeid på tvers av helsetjeneste, universitetsektor og næringsliv. Anbefalingene i 6.2.3 skal bidra til å nå dette målet
- **Utvikle IKT-systemer som legger til rette for presisjonsmedisin**
Analysene som gjøres i forbindelse med presisjonsdiagnostikk genererer store mengder data og krever gode støttesystemer i form av løsninger for analysering og lagring, journalsystemer, beslutningsstøtteverktøy og behandlingsrettede helseregistre. Det kreves også integrasjon mellom ulike systemer og automatisering av arbeidsflyter og dataflyter. Anbefalingene i 6.3.3 skal bidra til å nå dette målet.
- **Etablere sekvenseringsinfrastruktur skalert for diagnostikk og forskning i HMN**
Presetjonsdiagnostikk krever høyteknologisk og kostbart medisinsk teknisk utstyr. Kapasiteten til utstyret bør skaleres etter analysetilbud og forskningsaktivitet i HMN og utnyttes på tvers av universitet og sykehus. Anbefalingene i 6.4.3 skal bidra til å nå dette målet.

5 Presisjonsmedisin

5.1 Hva er presisjonsmedisin?

Presisjonsmedisin er en medisinsk modell hvor forebygging og behandling tilpasses den enkelte pasient for å oppnå bedre effekt og mindre bivirkninger. Denne tilpassede behandlingen baserer seg på informasjon om ulike biomarkører, klinikk, og sosiale faktorer. Sentralt innen presisjonsmedisin er storskalaanalyser, som innebærer å analysere store mengder biologisk informasjon samtidig fra en pasientprøve. For eksempel er kartlegging av DNA-variasjon i det humane genom, kreftsvulster og mikrober det viktigste verktøyet innen presisjonsdiagnostikk for fagfeltene sjeldne arvelige sykdommer, kreft og infeksjonsmedisin. Med den økte mengden biologisk informasjon om den enkelte pasient øker også kompleksiteten, og derfor er gode og tilpassede IKT-verktøy, spesialisert utstyr og høy kompetanse viktig for å lykkes med implementering av presisjonsmedisin i klinisk praksis.

Begreper som persontilpasset medisin, stratifisert medisin og skreddersydd medisin brukes også som synonymer til presisjonsmedisin. I vitenskapelige miljøer virker bruken å ha gått i favør av presisjonsmedisin som også er valgt som begrep i denne rapporten. Det eksisterer også definisjoner som skiller mellom presisjonsmedisin og persontilpasset medisin. Denne rapporten skiller ikke mellom disse begrepene.

5.2 Presisjonsmedisin innen kreft

Felles for alle kreftformer er skade på arvestoffet (DNA/genene) i kreftcellene. I moderne kreftbehandling er karakterisering av genetiske og biologiske egenskaper ved kreftsvulster – presisjonsdiagnostikk - ofte avgjørende for valg av behandling og en del av persontilpasset medisin. Disse egenskapene er viktige da de kan forklare hvorfor pasienter med samme type kreftsykdom kan ha ulikt forløp og kan respondere forskjellig på samme behandling. Basert på økende kunnskap om kreft, er målet å tilby pasienter mer presis og målrettet diagnostikk og dermed også mer målrettet behandling. Etterspørselen etter analyser av genforandringer i kreftsvulster har økt de senere årene og Avdeling for patologi gjorde i 2018 ca. 6000 slike analyser i året. For å møte dette økende behovet innførte derfor Avdeling for patologi i 2019 analyser med

genpanel. Med genpanel kan man analysere flere kreftgener i samme svulst. Kartlegging av kreftgener er viktig for riktig klassifisering av type kreftsvulst, kartlegging av prognose og valg av behandling.

5.3 Presisjonsmedisin innen infeksjonsmedisin

Presisjonsmedisin innen infeksjonsmedisin innebærer kartlegging av hele eller deler av genomet til virus, bakterier og andre mikrober. Dette er metodikk som i stor utstrekning er i bruk innen mikrobiologisk forskning, men som ennå ikke er fullt ut implementert som en del av rutinediagnostikk i de fleste medisinsk mikrobiologiske laboratorier i Norge. Metodikken er viktig for regional, nasjonal og internasjonal overvåkning av både smittsomme sykdommer, utbrudd/pandemier av infeksjonssykdommer og økende grad av antibiotikaresistens. Genomsekvensering kan også tilby en overlegen mulighet til å skille mellom nært beslektede mikrober i forhold til standard molekylærgenetiske metoder, som kan få direkte betydning for behandling og prognose av pasienter ved f.eks. alvorlige invasive infeksjoner og postoperative infeksjoner eller bidra til beslutningstaking rundt smittevern ved f.eks. utbrudd. Videre er det stort fokus innen forskning på sammensetningen av mikrober i ulike typer humant materiale (e.g. fæces), og hvordan dette henger sammen med en lang rekke sykdomstilstander som f.eks. gastrointestinale- og autoimmune sykdommer. Det er derfor forventet at det i framtiden vil være mulig å diagnostisere ulike sykdomstilstander basert på såkalt metagenomikk.

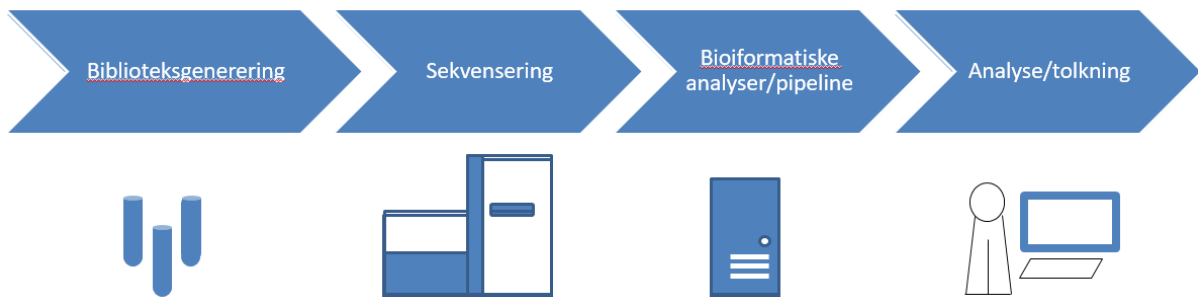
5.4 Presisjonsmedisin innen sjeldne sykdommer

En sykdom regnes som sjelden hvis den rammer færre enn 1/2000 [5]. Sjeldne sykdommer er dermed en samlebetegnelse på en stor og mangfoldig gruppe med livstruende eller kronisk svekkende sykdommer som oftest er medfødte og arvelige. Symptomene kan vise seg rett etter fødsel, men kan også opptre senere i livet. Ut fra definisjonen anslår man at det finnes omtrent 7 000 ulike sjeldne diagnoser og at omtrent 80 % av disse har en identifisert genfeil som årsak. Selv om sykdommene hver for seg er sjeldne er de samlet sett relativt vanlige og affiserer omtrent 350 millioner personer på verdensbasis og 2 670 personer i Norge. Innen sjeldne sykdommer er presisjonsmedisin den eneste medisinen som praktiseres. I et typisk diagnostisk forløp kan denne pasientgruppen ofte oppleve mange år med utredning og undersøkelser før de får riktig diagnose. Dette er en fysisk og psykisk belastning for pasientene og kostbart

for helsevesenet. En tidlig og presis diagnose er fordelaktig for å redusere belastningen på pasientene og skreddersy behandling og oppfølging.

5.5 Hvordan utføres presisjonsdiagnostikk?

Presisjonsdiagnostikk basert på storskala sekvenseringsanalyser utføres i grove trekk som vist i figur 2, uavhengig av fagområde.



Figur 2. Oversikt over trinnvis prosess ved storskala sekvenseringsanalyse.

Etter DNA/RNA isoleres fra en prøve må det utføres **biblioteksgenerering** som er selve laboratoriearbeidet hvor DNA/RNA bearbeides og klargjøres for selve sekvenseringsanalysen. Det kan for eksempel innebære å «fiske ut» deler av genomet som er av interesse for aktuell problemstilling. Ved genomsekvensering sekvenseres hele genomet (for eksempel humant, tumor eller mikrobielt genom).

Biblioteksgenerering er en arbeidskrevende prosess som kan ta 1-5 dager avhengig av hvilken protokoll som benyttes. Deretter følger **sekvenseringsanalysen** hvor rekkefølgen av byggesteinene i DNA/RNAet kartlegges. Storskala sekvenseringsanalyser er mer effektive sammenlignet med tidligere sekvenseringsmetoder og kan sekvensere mye mer i samme analyse. For eksempel er det nå mulig å sekvensere flere humane genomer samtidig, noe som produserer store mengder data. Det finnes flere ulike metoder av storskala sekvenseringsanalyser som har ulike bruksområder. Rådata som er resultatet av sekvenseringsanalysen må prosesseres for å generere betydningsfull informasjon. Dette gjøres ved å kjøre data gjennom en rekke bioinformatiske analyser som kalles en **pipeline**. Disse analysene krever mye datakraft og tilpassede IKT-løsninger. Det er også mulig å selektere genpaneler bioinformatisk i stedet for en fysisk selektering under biblioteksgenereringen. Da vil man typisk sekvensere et eksom eller et genom, men bare se på data fra et utvalg av gener som er relevant for problemstillingen. Etter pipeline følger en videre **analysering og/eller tolkning** av

genetiske data. Da sammenstilles og sammenlignes genetiske data fra prøve med ulike relevante informasjonskilder, for eksempel databaser, studier og klinisk informasjon, for å kunne konkludere og gi et prøvesvar.

5.6 Relevante initiativ og drivere innen persontilpasset medisin

Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten 2017-2021

Den nasjonale strategien setter føringer for satsningsområder for etablering av nasjonal infrastruktur for presisjonsmedisin i Norge, og er grunnlaget for oppdragene fra Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) til Helseforetakene i den forbindelse. Fra 2017-2020 har regjeringen har bevilget 83,6 MNOK til ulike formål for å fremme implementering av persontilpasset medisin i spesialisthelsetjenesten, bl.a. nasjonal anonym frekvensdatabase for DNA-varianter og nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin. I statsbudsjettet for 2021 er det bevilget ytterligere 30 MNOK til presisjonsmedisin, hvorav 5 MNOK går til utredning og etablering av et nasjonalt genomsenter.

Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin

Kompetansenettverket ble opprettet i 2019 etter oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, og skal ha en koordinerende rolle mot tjeneste og en rådgivende rolle overfor fagdirektørene i de regionale helseforetakene [6]. Det er opprettet fagnettverk i hver helseregion med en fagnettverksleder som sitter i det nasjonale kompetansenettverket. Kompetansenettverket skal jobbe med oppgaver knyttet til:

- Standardisering og harmonisering
- Videreutdanning og kompetanseutvikling
- Informasjonsutveksling

Nasjonalt kompetansenettverk har nå initiert tre prosjekt:

- NGS innen kreft – nasjonal kartlegging av dagens analysetilbud (rapport ferdig). Anbefale hvilket tilbud de ulike foretakene bør ha, samt hvilken kompetanse som kreves [7, 8].

- Nasjonal mikrobiologisk overvåkingsdatabase. Etablere en nasjonal database som tillater innsamling av mikrobielle helgenomdata, kvalitetssikring av rådata og sammenlikning av sekvenser med tanke på infeksjonsutbrudd [9].
- Strukturert elektronisk innsamling av fenotypedata ved arvelige sykdommer. Utvikle en nasjonal elektronisk rekvireringsløsning som inkluderer strukturert innsamling av relevante fenotypedata etter human phenotype ontology (HPO) eller tilsvarende strukturerte representasjonsontologier av fenotype [10].

BigMed prosjektet

Et fyrtårnprosjekt som er finansiert av Norges forskningsråd. Målet er å identifisere og adressere flaskehals for klinisk implementering av presisjonsmedisin [11, 12]. BigMed har gjennomført flere prosjekter som har hatt stor betydning for innføring av presisjonsmedisin.

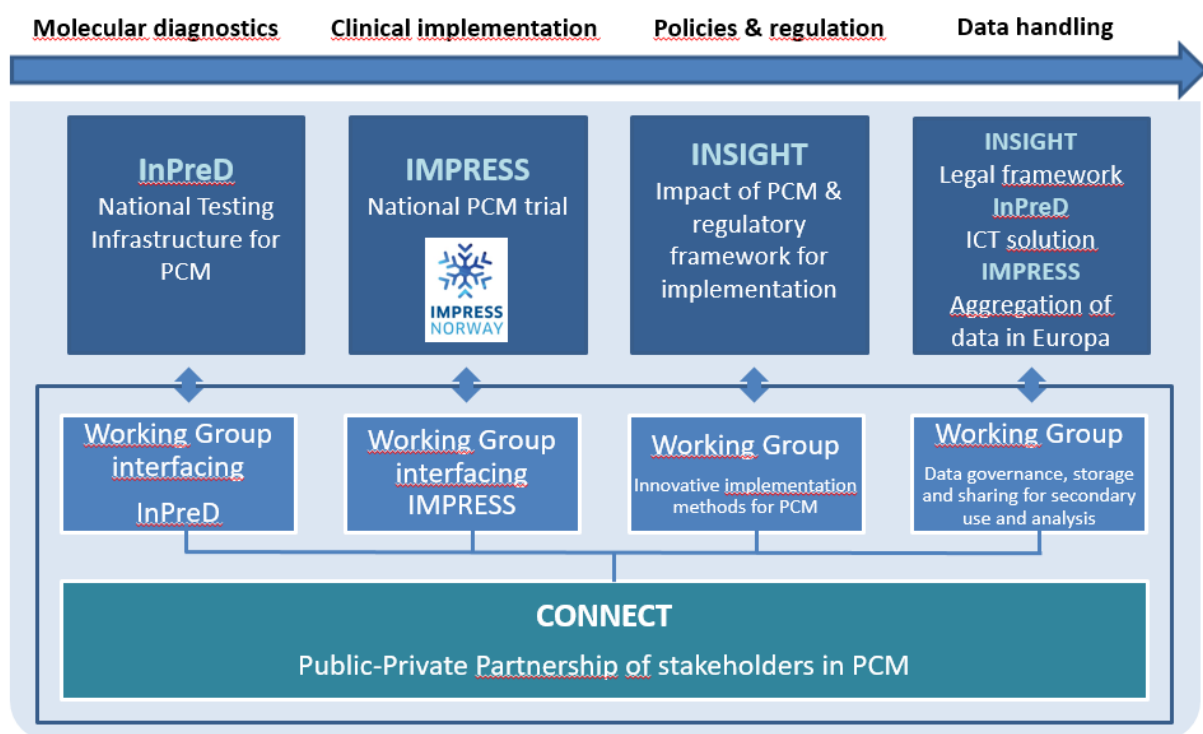
InPreD og IMPRESS-Norway

Den nasjonale infrastrukturen nevnt i avsnitt 3.1 skal i første omgang bygges opp innen kreftfeltet. Denne infrastrukturen omtales som InPreD (National infrastructure for precision diagnostics). I 2019 fikk OUS tildelt strategiske forskningsmidler (fra Helse Sør-Øst HF) til infrastruktur for presisjonsdiagnostikk. Infrastrukturen skal implementeres med sikte på å etablere et sentralt, regionalt pådrivermiljø for oppbygning av tilsvarende infrastrukturer nasjonalt. Første InPreD node er etablert ved OUS og det er igangsatt arbeid med å bygge opp tilsvarende noder ved alle universitetssykehus.

I 2020 fordeles totalt 50 millioner kroner til nasjonal etablering av InPreD, og av disse mottok Helse Midt-Norge 7,17 mill. kroner. Midlene benyttes av St. Olavs Hospital til etablering av større genpanel for inklusjon av pasienter til kliniske studier, med tilhørende utstyr, IKT-infrastruktur og personell. I forslag til statsbudsjett 2021 er det foreslått ytterligere 25 millioner for denne infrastrukturen.

InPreD, IMPRESS-Norway, INSIGHT og CONNECT er fire sammenkoblede initiativ for å drive presisjonsmedisin innen kreft fremover (figur 3). InPreD vil sørge for

molekylærdiagnostikk av pasienter hvor eksperimentell behandling eller studieinkludering i IMPRESS studien er en mulighet. IMPRESS-Norway studien vil på grunnlag av individuelle og utvidede genanalyser gi deltakerne muligheten til å få såkalte off-label medikamenter, altså medikamenter ment for bruk i behandling av andre sykdommer, for å bekjempe akkurat deres unike kreftsykdom [13]. Planlagt oppstart av IMPRESS er 2021. St. Olavs Hospital bygger opp egen InPreD node, er aktivt med i IMPRESS, samt med som partner inn i Connect.



Figur 3. Oversikt over hvordan initiativene InPreD, IMPRESS-Norway, INSIGHT og CONNECT henger sammen.

Presisjonsmedisin i sammenlignbare land

I Danmark ble etablering av Nasjonalt genomsenter nedfelt i lov i 2018 og er i dag en institusjon under Helsedepartementet. Genomsenteret driver implementering av Danmarks nasjonale strategi for persontilpasset medisin og skal samle inn, prosessere, lagre og sammenstille store mengder av ulike typer data. Regjeringen bevilget 100 millioner Danske kroner til arbeidet med persontilpasset medisin.

Genomic Medicine Sweden (GMS) ble etablert i 2018 og består av 7 regionale sentre som dekker alle helseregionene i Sverige. Hvert senter har infrastruktur for sekvensering og

GMS fungerer som koordinere enhet. En av hovedmålsettingene er å etablere en nasjonal infrastruktur for sikker prosessering, lagring og deling av genomdata. I oppstartfasen er fokuset på sjeldne sykdommer, kreft og mikrobiologi.

Genomics England er et nasjonalt genomregister basert på frivillighet og informert samtykke der deltakere er rekruttert blant pasienter innen sjeldne tilstander og kreft. Registret ble startet for å levere et prosjekt hvor 100 000 genomer skulle sekvenseres. Dette målet ble senere utvidet til 1 000 000 genomer innen 5 år fra 2018, men med en ambisjon om å nå 5 000 000 genomer. Genomics England eies av «Department of Health & Social Care» i den britiske regjeringen som har bevilget 250 millioner britiske pund til genomsenteret. Senteret har også en rekke andre finansieringskilder. Målet med genomsenteret er å forbedre diagnostikk og behandling, samt stimulere til forskning og næringsutvikling innen genomikk.

Forordning om in-vitro diagnostisk utstyr (IVDR)

IVDR er et regulativ med formål om å styrke pasientsikkerheten og sørge for likt regelverk i EØS. Forordningen er nå i en innføringsperiode der det skal være ferdig innført mai 2022. In vitro diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr vil si instrumenter, reagenser, kit, kontrollmateriale, programvare ol. der tiltenkt bruk er undersøkelse av prøver fra menneskekroppen for medisinske formål. Det finnes tre alternativer for bruk av IVD-utstyr i helseinstitusjonene. Det første alternativet er at det brukes kommersielt CE IVD-merket utstyr. I dette alternativet er det lite rom for å gjøre endringer fra produsenten sine anbefalinger og alt utstyret må være CE IVD-merket fra produsent. Alternativ to er at helseinstitusjonen CE-merker egentilvirket medisinsk utstyr selv. Dette alternativet må tilfredsstille kravene til «in-house»-unntaket i forordningen, og det kreves en del dokumentasjon, blant annet dokumentasjon på at kommersielt tilgjengelig utstyr ikke er godt nok. Egentilvirket medisinsk utstyr kan kun benyttes i egen helseinstitusjon. MTU, reagenser og applikasjoner/software som benyttes innen presisjonsdiagnostikk i dag er ikke CE IVD merket. Det kan derfor bli nødvendig å sette av betydelige ressurser for å møte kravene til dokumentasjon og validering i denne forordningen. Dette kan innvirke på fremdriften med å etablere en eventuell satsning og oppbygging av presisjonsmedisin.

6 Nåværende status og målbildet innen strategiske områder for presisjonsmedisin

6.1 Presisjonsdiagnostikk i HMN

6.1.1 Dagens analysetilbud i HMN

AP, AMM og AMG ved St. Olavs Hospital har regional funksjon for å utføre presisjonsdiagnostikk basert på storskala sekvenseringsanalyser innen sine respektive fagområder. Dagens tilbud innen presisjonsdiagnostikk dekker ikke behovet i HMN, noe som resulterer i at prøver må sendes til andre regioner og utlandet. HMN er dermed med på å finansiere oppbygging av kompetanse og kapasitet utenfor egen region, istedenfor å opparbeide tilsvarende ved St. Olavs Hospital. Presisjonsdiagnostikk er i rask utvikling, og regionen mangler ressurser for å dekke fremtidens behov. Dagens regional tilbud beskrives enkeltvis for de tre fagområdene nedenfor.

Kreft

AP ved St. Olavs Hospital mottar prøver til undersøkelse fra hele Trøndelag og deler av Møre- og Romsdal, samt noe fra utenfor Midt-Norge. Alle prøver som mottas går gjennom samme prøveforløp på avdelingen frem til vurdering av patolog. Patolog gjør da en vurdering av om det bør gjøres ytterligere spesialanalyser, deriblant storskala sekvenseringsanalyser, på prøven for å kunne si noe om diagnose, prognose og/eller behandling. I tillegg kan klinikerne spesifikt be om at det undersøkes for spesifikke forandringer. I en økende grad av tilfellene er det behov for presisjonsdiagnostikk og storskala sekvenseringsanalyser, dette er også i tråd med WHO-klassifikasjoner for de ulike krefttypene og nasjonale handlingsplaner for kreft. Avdelingen benytter i dag et genpanel som er spesielt utviklet for å påvise genetiske endringer i 52 gener i solide svulster. Disse genetiske endringene har visst seg å ha betydning for diagnose, prognose, behandling og oppfølging. Analysen kan også være etterspurt i kliniske studier. Tilbudet tilsvarer det diagnostiske tilbudet som de fleste andre molekylærpatologiske laboratorier i Norge har [8]. HMN mangler det et fullverdig tilbud for presisjonsdiagnostikk innen blodkreft, samt enkelte sarkomtilfeller, så disse prøvene

sendes ut av regionen for analysering. I tillegg sendes prøver der det er behov for cytogenetiske analyser og ploidianalyser av kreftsvulster til OUS. AP har også andre analyser utover storskala sekvenseringsanalyser som bidrar til mer presis diagnostikk; genekspresjonsanalysen «Prosigna» for brystkreft og digital droplet PCR for kopinummervariasjon, samt et bredt tilbud av validerte FISH-prober, PCR-analyser og immunhistokjemiske analyser. Ålesund sjukehus, Helse Møre og Romsdal RHF, har i år anskaffet medisinsk teknisk utstyr (Idylla fra Biocartis) for real-time PCR analyser. Dette vil redusere HMRs behov for å sende prøver til St. Olav for presisjonsdiagnostikk. Disse analysene er ikke like komplekse som de som tilbys ved St. Olav, noe som medfører et ulikt analysetilbud for pasientene i Helse Midt-Norge.

Infeksjonsmedisin

AMM ved St. Olavs Hospital er en av landets største avdelinger for medisinsk mikrobiologi og har særlig kompetanse innen molekylærbiologisk diagnostikk av smittsomme agens. Avdelingen har nasjonal referansefunksjon for methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), gruppe B streptokokker (GBS), *Francisella tularensis* og adenovirus. Avdelingen tilbyr genomsekvensering av mikrober, som i all hovedsak gjøres innenfor typing/karakterisering og overvåkning av mikroberne hvor AMM har referansefunksjoner, ved utbrudd eller smittesporing av smittsomme mikrober, og for typing eller karakterisering av andre mikrober. Tilbudet på storskala sekvenseringsanalyser ved tilsvarende laboratorier i Norge er noenlunde likt tilbudet ved AMM. Internasjonalt er det flere miljøer som har et bredere tilbud innen sekvenseringsanalyser med tanke på både analyserepertoar, sekvenseringskapasitet, analysekapasitet og personell.

Noen av de analysene som avdelingen har blitt forespurt av klinikere om å tilby, f.eks. ved spesielle problemstillinger eller når det ikke er gjort noen funn med tradisjonell molekylær diagnostikk av alvorlige invasive infeksjoner (e.g. meningitt og encefalitt), er shotgun og 16S metagenomikk sekvensering av kliniske materialer samt sekvensering av RNA-virus i humane prøver, f.eks. koronavirus. Fordi dagens metodikk for genomsekvensering av mikrober (Illumina-metodikk) tar lang tid å utføre (ca. 1 uke før et svar foreligger) er det også ønskelig å etablere et tilbud på nanoporesekvensering. Det

for å gi hurtig overvåkning ved utbrudd og av antibiotika-resistente mikrober, særlig i de tilfellene der raskt svar kan ha stor betydning for smitteverntiltak eller behandling.

Sjeldne sykdommer

AMG ved St. Olavs hospital, omfatter Seksjon for medisinsk genetisk poliklinikk, Seksjon for medisinsk genetisk laboratorium, og Seksjon for Medisin. Avdelingen betjener pasienter henvist til poliklinikken fra hele helseregionen og utreder alle typer sjeldne sykdommer. Pasientene får i dag alle de genetiske undersøkelsene som er relevant ut fra problemstillingen, men prøvene sendes i stor grad til laboratorier ved sykehus utenfor regionen eller utlandet. Mange prøver sendes også direkte til andre regioner og utlandet fra andre medisinske spesialiteter, men det finnes ingen oversikt over omfanget av dette utover de tilfellene avdelingen får henvist til genetisk veiledning ved funn. Kostnadene relater til analyse av prøver ved andre helseregioner var i 2019 ca. 11 millioner kroner for AMG. I 2018 kjøpte AMG genetiske analyser i utlandet for ca. 700 000 kr. Utstrakt sending av prøver til andre regioner og utlandet skyldes at laboratoriet ved avdelingen har et begrenset analysetilbud som primært dekker arvelig kreft og dermed bare en liten del av bredden i faget.

Medisinsk genetisk laboratorium har et godt tilbud for arvelig kreft som er et svært viktig og prøvetallsmessig stort område. Tilbudet baseres på et fysisk genpanel på 89 gener, med underpaneler for flere sykdommer relatert til arvelig kreft. Et stort antall av disse prøvene blir i dag rekvirert av leger og veiledere ved egen genetisk poliklinikk (50 %) eller genetiske poliklinikker ved andre regioner (over 25 %). En betydelig andel (omtrent 20 %) blir også rekvirert av klinikere tilhørende andre kreftrelaterede fag ved de ulike sykehusene i regionen, særlig relatert til bryst- og eggstokk-kreft.

Eksom- og genomanalyser er ikke etablert ved AMG og er hovedgrunnen til at avdelingen mangler tilbud for et bredt repertoar av kliniske problemstillinger. Tabell 1 viser de ulike sykdomsområdene innen medisinsk genetikk det er naturlig å dele analysene opp i (venstre kolonne), og hvilke områder som har et analysetilbud i HMN i dag (høyre kolonne). Alle undersøkelsene i venstre kolonne av Tabell 1 er i dag etablert ved de andre universitetssykehusene (alle analysene på fødte er også etablert ved

Sykehuset Telemark), med unntak av NIPT og PGT. NIPT er under etablering ved alle universitetssykehusene. PGT har både St Olavs Hospital og OUS søkt om å kunne tilby, avgjørelse på hvor og etter hvilken modell dette tilbudet skal gis er foreløpig ikke avklart.

Tabell 1: Oversikt over dagens analysetilbud for sjeldne sykdommer i HMN

	Analysetilbud	Nåsituasjon
Diagnostikk på fødte	Kreftpanelreftsyndromer og nevrofibromatose (genpanel)	Godt etablert tilbud
	Spesifikke/godt definerte problemstillinger (eksom- /genomsekvensering)	Prøven sendes til andre laboratorier
	Komplekse og uavklarte/dårlig definerte tilstander (eksom- /genomsekvensering)	Prøven sendes til andre laboratorier
Fosterdiagnostikk	QSTR – trisomier og kjønn	Etablert
	NIPT ¹	Prøven sendes til utlandet
	Invasiv fosterdiagnostikk	Prøven sendes til andre laboratorier
	PGT ²	Pasienten sendes til utlandet

¹Det er gitt oppdrag om å etablere tilbudet så raskt som mulig. ²St Olavs har (sammen med OUS) fått nasjonalt oppdrag om å vurdere å etablere testen, AMG har allerede etablert den polikliniske delen sammen med Fertilitetsseksjonen ved Gynekologisk avdeling, St. Olavs Hospital. Om AMG også skal få laboratiedelen av oppdraget også er under vurdering.

6.1.2 Mot et analysetilbud som dekker klinisk behov presisjonsmedisin i

HMN

Fagmiljøene har gjennomført en spørreundersøkelse i HMN for å få oversikt over klinisk behov for presisjonsdiagnostikk [14]. Svarene fra de kliniske miljøene på denne undersøkelsen sammen med andre forespørsler som avdelingene har mottatt, samt retningslinjer og trender nasjonalt og internasjonalt danner grunnlaget for skisserte utvikling av analysetilbud i denne rapporten. Boks 1 er et sitat fra en kliniker kommunisert til arbeidsgruppene og gir et godt eksempel på behovet for presisjonsdiagnostikk. Etablering av nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk (InPred, ledet av HSØ) gir også føringer for etablering av tilbud for mer persontilpasset

kreftbehandling. Om avdelingene skal lykkes med den foreslåtte opptrappingen forutsetter det fortsatt politisk vilje og satsning på presisjonsmedisin og oppbygging av

Jeg vil understreke at det er et økende behov for presisjonsdiagnostikk innen barneonkologien. Pr i dag sender vi jo alle slike prøver ut av regionen (nasjonalt/internasjonalt) til en betydelig kostnad. Noe som hadde vært spennende innen vårt fag hadde vært hvis vi kunne «sentralisert» noe av dette til Trondheim.

Vi har regionsansvar for all kreft hos barn og ungdom i Midt-Norge. Heldigvis er kreft svært sjelden hos barn og ungdom. Vi har kun ca. 40 nye tilfeller pr år. Hver enkelt pasient krever imidlertid ofte svært omfattende og langvarig behandling.

Sekvenseringsanalyser er i økende grad rutine ved nye svulster. Vi har altså svært få nye pasienter pr år sammenliknet med «voksen-verdenen». En annen forskjell er at våre ferdigbehandlede pasienter i utgangspunktet har et langt liv foran seg.

Overlevelse med færrest mulig korttids- og langtids bivirkninger/seineffekter er målet med alt vi driver med. Her blir selvsagt presisjonsmedisinen svært viktig.

Bendik Lund

Avd. sjef

Barn kreft- og blodsykdommer

(sitat gjengitt med tillatelse)

kompetanse og infrastruktur i HMN.

Kreft

Analysetilbudet innen kreftdiagnostikk påvirkes av internasjonale og nasjonale faglige retningslinjer som beskriver hvilke molekyllære analyser som er nødvendige for diagnostikk. Disse retningslinjene er under stadig oppdatering etter hvert som ny forskning blir tilgjengelig. I tillegg kan Beslutningsforum i Nye Metoder beslutte at et nytt legemiddel eller en ny diagnostisk test skal tilbys til norske pasienter, og dette har også direkte påvirkning på valg av analyser og metoder.

Høsten 2020 innføres tre nye genpaneler ved AP for å imøtekomme nasjonale/internasjonale retningslinjer for diagnostikk, og det vil også redusere behovet for å sende prøver til andre helseforetak for analysering. Disse genpanelene vil imidlertid ikke være tilstrekkelige for å imøtekomme behovene for fremtidig presisjonsdiagnostikk, både som følge av økt tilgang til målrettet behandling og mer utbredt molekylær subklassifisering av kreftsvulster. Det er også forventet at målrettet behandling som i dag er godkjent for spesifikke genforandringer ved en krefttype (som f.eks tyrosin kinase hemmere benyttet i behandling av pasienter med EGFR mutert lungekreft) også kan benyttes dersom de bestemte genforandringene påvises hos pasienter med andre kreftformer. Dette medfører dermed at spesifikke molekylære analyser som før var forbeholdt en type kreft, også vil omfatte flere andre typer kreft. Det er også forventet at mer utbredt behandling med immunterapi også kan øke behovet for mer omfattende genanalyser av kreftsvulster. På grunn av økende etterspørsel etter molekylære analyser av kreftsvulster, samt mer komplekse problemstillinger hvor det er nødvendig å vurdere kombinasjoner av genvarianter i en kreftsvulst, er det behov for å innføre brede genpaneler som dekker minst 500 gener. I løpet av 5-års perspektiv kan det bli aktuelt å utføre eksomsekvensering, og i et 10-års perspektiv kan det tenkes at direktesekvensering av DNA ved nanopore teknologi (tilsvarende som AMM holder på å innføre) blir en integrert del av diagnostikken. I skisse for InPreD beskrives det et behov for å etablere større paneler, samt eksomsekvensering, for å blant annet gi større rom for identifikasjon av nye gener som særlig vil være viktig for klinisk forskning [15]. Økning innen storskala sekvenseringsanalyser vil også medføre en økning innen etablerte metoder som FISH, IHC osv. Disse metodene kompletterer hverandre og avansert tumordiagnostikk innebærer en sammenfatning av alle disse metodene.

Infeksjonsmedisin

AMM ønsker å utvide analysetilbudet gjennom opptrapping av dagens bruk av genomsekvensering og ved å etablere ny metodikk. Med bakgrunn i hvor denne teknologien kan gi nyttig merverdi som mer presis diagnostikk, bedre overvåkning og ha betydning for behandling eller smitteverntiltak i forhold til tradisjonelle molekylære metoder innen infeksjonsmedisin er det prioritert følgende fokusområder:

- *Bedre overvåkning og utbruddsoppløring:* Bruk av genomsekvensering kan gi mye mer omfattende og mer presis informasjon (e.g. art, slektskap, resistensgener, virulensgener, mobile elementer) om ulike smittsomme agens enn tradisjonelle metoder, kan ofte benyttes i tilfeller der hvor annen metodikk ikke er etablert, ikke fungerer godt nok, eller er teknisk vanskelig. Nasjonal overvåkning av smittsomme agens er en del av mandatet til referansefunksjonene, og er viktig også for andre agens (både lokalt og nasjonalt) som har utbruddspotensiale, er forbundet med antibiotikaresistens eller kan gi smitte i f.eks. helseinstitusjoner.
- *Rask genomsekvensering ved utbrudd og av antibiotika-resistente mikrober.* Dagens tilbud innen genomsekvensering (Illumina-metodikk) kan ofte ta 1 uke fra start til et svar foreligger. Det er derfor hensiktsmessig med et tilbud på rask genomsekvensering, særlig i de tilfellene der hurtig svar kan ha stor betydning for smitteverntiltak eller behandling.
- *Metagenomikk ved alvorlige invasive infeksjoner uten kjent etiologi.* Infeksiøs meningitt (hjernehinnebetennelse) og encefalitt (hjernebetennelse) er begge alvorlige tilstander med høy sykkelighet og dødelighet, hvor årsak forblir ukjent i rundt 75-85 % av prøvene på verdensbasis, til tross for et stort batteri av fenotypiske, serologiske og molekylære diagnostiske metoder. I slike tilfeller er det vist at metagenomikk kan bidra til å påvise både allerede kjente og ukjente agens i f.eks. spinalvæske.

Avdelingen forventer en økning av prøvevolum på ulike analyser på ca. 25 %. Se avdelingens budsjett for detaljer rundt planlagte opptrapping og etablering av analyser.

Sjeldne sykdommer

Ved AMG skal det gjennomføres en 5-årig opptrappingsplan for å etablere et fullverdig tilbud for genetiske analyser i HMN [16]. Sentralt i denne planen står etablering av eksom-/genomanalyser og bruk av triundersøkelser der hvor det er mulig (ihht helsedirektoratets veiledning for genetiske undersøkelser i helsetjenesten [17].

Triundersøkelser er analyse av biologisk materiale fra pasienten (ofte et barn) og begge foreldrene. Denne strategien gir vesentlig effektivisering av datatolkning og reduserer antall usikre varianter og øker diagnostiske utbyttet sammenlignet med når

analysen kun omfatter materiale fra pasienten (indeksperson). Se avdelingens budsjett for detaljer rundt årlig opptrapping av antall eksom, genom- og trioanalyser fra 2020-2024. Opptrappingen er forsinket med omtrent 1 år i forhold til planen, men avdelingen forventer å ta dette igjen i løpet av en 5 års periode. Tilbudet vil i første omgang opprettes for spesifikke og godt definerte problemstillinger (2021-2023). Etterhvert som kompetansen heves og avdelingen får mer erfaring med denne typen analyser vil tilbudet utvides til mer uavklarte og dårligere definerte problemstillinger (fra 2023). Når eksom- og genomanalyser er godt etablert på født, kan tilbudet utvides til invasiv fosterdiagnostikk. Dette er blant de mest krevende problemstillingene å tilby analyser for, blant annet på grunn av kort svartid, begrensede kliniske trekk som bare delvis ligner født, samt stor konsekvens ved funn (svangerskapsavbrudd). AMG vil i samarbeid med Fertilitetsseksjonen ved Gynekologisk avdeling, St. Olavs Hospital, etablere analyser for preimplantasjonsdiagnostikk/-test (PGT/PGD) dersom vi blir tildelt oppdraget. AMG, GCF, Avdeling for medisinsk biokjemi og Senter for fostermedisin samarbeider om å etablere NIPT (pågår egen utredning for dette tilbudet).

For noen sykdomsområder innen sjeldne sykdommer eksisterer det i dag nasjonal funksjonsfordeling. AMG vil gjøre en totalvurdering for hvilke sykdomsområder det er hensiktsmessig å tilby analyser for i HMN og hvilke som fortsatt er bør sendes til andre spesialiserte laboratorier.

AMG ved St. Olavs Hospital har sammenlignet strategi for opptrapping med AMG, ved OUS. Tabell 2 viser planlagt volum på eksom- og genomanalyser i 2024 for de to avdelingene. HMN har ca ¼ av befolkningsgrunnetil Helse Sør-Øst og tallene i den midterste kolonnen er justert for dette.

Tabell 2: Sammenligning av antall eksom- og genomanalyser som planlegges gjennomført ved AMG, OUS og AMG, St. Olavs Hospital i 2024.

Applikasjon / IKT	AMG, OUS	AMG, OUS justert ¹	AMG, StO
Targeted (kreftpanel)	4 500	1 125	1 200
Eksom	400	100	280
Genom	3 500	875	70

¹ Tallene for antall analyser ved AMG, OUS er i denne kolonnen er delt på 4 for å være sammenlignbare med befolkningsgrunnetil for AMG ved St. Olavs Hospital (HMN har ¼ av befolkningsgrunnetil til HSØ).

Tabellen viser at avdelingene har sammenlignbare planer når det gjelder analyse av genpanel for arvelig kreft. Det er imidlertid større forskjeller i planer for genom- og eksomanalyser, hvor St. Olavs Hospital planlegger flere eksomanalyser enn OUS, men vesentlig mindre genomanalyser. OUS har et stort og veletablert fagmiljø, med tilhørende infrastruktur for storskala sekvenseringsanalyser. De har dermed helt andre forutsetninger for å drive i så stor skala. Opptrapping ved St. Olavs Hospital må gjøres gradvis, slik at vi nærmer oss tallene basert på befolkningsgrunnet lengre frem i tid. Tallene fra OUS viser også at de planlegger et skifte fra eksomsekvensering til genomsekvensering innen få år. Trenden internasjonalt går også i retning av at genomanalyser blir en rutineanalyse i relativt nær fremtid. Genomsekvensering genererer mer data og koster mer å analysere enn eksomsekvensering. På den andre siden er det enklere laboratoriearbeid med genomsekvensering og det gir også data av bedre kvalitet og mer fullstendige resultater. Med synkende sekvenseringskostnader, skalerbare løsninger for prosessering av data og nye komprimeringsløsninger, kan skiftet fra eksom- til genomsekvensering komme raskere enn antatt for AMG ved St. Olavs Hospital også.

Kvalitetssikring, standardisering og harmonisering

Formålet til nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin er: «Å legge til rette for økt harmonisering, felles kompetansenivå og bedre samarbeid nasjonalt for å fremme enhetlig og god implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten.»

Nasjonal standardisering av analysetilbud er viktig for å sikre lik tilgang til helsehjelp på tvers av helseregioner. Innen kreft pågår det et prosjekt rundt dette, «NGS diagnostikk innen kreft», og AP har med en regional koordinator inn i dette arbeidet [18].

For fagfeltet sjeldne sykdommer er det behov for nasjonalt samarbeid for å standardisere analysetilbud. For eksempel tilbyr AMG ved St. Olavs Hospital et utvidet genpanel for arvelig kreft som inneholder 82 gener. For AMG ved OUS inneholder tilsvarende genpanel 20 gener. Fagmiljøet vil oppfordre Nasjonalt kompetansenettverk til å initiere lignende standardiseringsprosjekter innen sjeldne sykdommer, som for kreft. Ved utvidelse av tilbud vil AMG basere nye genpanel på Genomics England PanelAPP som tilgjengeliggjør genpaneler evaluert av fageksperter [19]. Dette vil sikre et faglig godt analysetilbud som harmoniserer med Europa. AMG vil delta i samarbeid via The

Nordic Alliance for Clinical Genomics (NACG) og European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) for å kvalitetssikre og harmonisere datanalyse og tolkning.

6.1.3 Anbefalinger for presisjonsdiagnostikk.

A1. Utvide analysetilbudet innen fagområdene kreft, sjeldne sykdommer og infeksjonsmedisin slik at det dekker behovet for presisjonsdiagnostikk i HMN.

- For AP innebærer dette å utvikle analysetilbud og infrastruktur i tråd med nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin (InPred), det vil si blant annet å etablere større genpanel og eksomsekvensering.
- For AMM innebærer dette opptrapping av eksom- og genomsekvensering innen strategiske prioriterte områder for bedre overvåkning og utbruddsopklaring nasjonalt og lokalt. Dette gjelder særlig innen AMMs referansefunksjoner og andre agens (både lokalt og nasjonalt) som har utbruddspotensiale, er forbundet med antibiotikaresistens eller kan gi smitte i f.eks. helseinstitusjoner. Det innebærer også etablering av rask nanoporesekvensering og metagenomikk. Nanoporeteteknologi kan på sikt også bli aktuelt å ta i bruk innen fagområdene sjeldene sykdommer og kreft.
- Eksomsekvensering etableres ved AMG i 2021 (forsinket i ift. opptrappingsplan), og genomsekvensering i 2022. Tilbudet vil i første omgang opprettes for spesifikke og godt definerte problemstillinger (2021-2023), deretter mer uavklarte problemstillinger (fra 2023). Når tilbudet er godt etablert på født kan det utvides til invasiv fosterdiagnostikk. AMG vil i samarbeid med Fertilitetsseksjonen etablere analyser for preimplantasjonsdiagnostikk/-test (PGT/PGD) dersom vi blir tildelt oppdraget. Etablering av NIPT pågår i dag og er uavhengig av denne rapport.

A2. Bidra til å harmonisere tilbud for presisjonsdiagnostikk på tvers av helseregioner

Fagmiljøene vil delta aktivt i ulike relevante initiativ som kan bidra til å utvikle, kvalitetssikre og harmonisere standarder for analysetilbud samt analyse og tolkning av genetiske data. Dette arbeidet bør gjøres via Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin. Nasjonal funksjonsfordeling av analyser bør etterstrebes der det er hensiktsmessig.

6.2 Kompetanse, fagmiljø og areal

6.2.1 Beskrivelse av dagens fagmiljø

Fagkompetanse

Arbeid relatert til presisjonsdiagnostikk og storskala sekvenseringsanalyser krever variert kompetanse innen klinikk, laboratoriearbeid, dataanalyse og tolkning. I skrivende stund (høsten 2020) er det omtrent 20 ansatte som jobber med storskala sekvenseringsanalyser ved LMK enten som dedikerte stillinger eller i tillegg til andre oppgaver. Sjeldne sykdommer (AMG) er fagområdet med flest ansatte og en egen enhet dedikert til storskala sekvenseringsanalyser, da det utgjør en betydelig andel av avdelingens analyseaktivitet. For infeksjonsmedisin og kreft, er slike analyser en mindre del av den totale aktiviteten. De fleste er bioingeniører eller har annen relevant utdanning innen biologi. Mange har i tillegg mastergrad og/eller doktorgrad innen molekylærbiologi. Leger og patologer involveres i tolking resultater og utgivelse av prøvesvar. Ved AMG er det to bioinformatikere, mens det på AMM er en bioinformatikerstilling. AP har ingen med formell kompetanse innen bioinformatikk. I tillegg er IKT-koordinator ved LMK en viktig ressurs for fagmiljøet.

Areal

Det meste av laboratoriearbeid relatert til storskala sekvenseringsanalyser foregår i 5 etasje, og noe i 4 etasje, ved laboratoriesenteret. Alle avdelinger ved LMK som utfører DNA-analyser har funksjoner som er like (f.eks. DNA/RNA ekstraksjon, PCR, biblioteksgenerering og sekvensering). Dette gjelder også avdelinger ut over AP, AMM og AMG. Disse funksjonene foregår i dag spredt på Laboratoriesenteret og kunne med fordel vært samlokalisert for bedre utnyttelse av arealer, kompetanse, utstyr og personell.

Det er stor mangel på kontorer for AP, AMM og AMG. Storskala sekvenseringsanalyser innebærer mye dataanalysering og tolkning. Dette er arbeid som foregår på PC, og derfor er kontorbehovet stort innen dette fagfeltet. 5. etasje mangler også pauserom,

stillerom og møterom, noe som legger ekstra press på eksisterende kontorlokaler, da all denne aktiviteten forgår på disse lokalene.

Forskning og utvikling

Alle avdelingene har tett samarbeid med NTNU og andre institusjoner, både nasjonalt og internasjonalt. I tillegg er fagmiljøet involvert i en rekke andre initiativ innen presisjonsmedisin, blant annet samarbeid med Geminisenteret for sepsisforskning, Helsedatasenteret i Helse-Midt Norge, Regionalt fagnettverk innen persontilpasset medisin, The Nordic Alliance for Clinical Genomics og InPreD.

6.2.2 Et sterkt fagmiljø innen presisjonsdiagnostikk i HMN

Fagkompetanse

For å kunne bygge opp et analysetilbud i henhold til klinisk behov, som beskrevet i kapittel 6.1 er det behov for å styrke fagmiljøet gjennom kompetanseheving av eksisterende personell og rekruttering av kvalifisert personell. Se avdelingenes respektive budsjett for opptrapping for detaljert oversikt over antall stillinger det må økes med. Det er særlig mangel på bioinformatikk-kompetanse, bioingeniører og klinisk laboratoriegenetikere. Utvidelse av analyserepertoar innen presisjonsdiagnostikk medfører et økt behov for leger og patologer med utvidet molekylærkompetanse, da de vil ha en viktig rolle i tolkning av prøveresultater. Kompetansen til dagens personell bør heves gjennom opplæring, kurs, konferanser og hospitering.

Opptrappingsplanen for AMG forutsetter flere typer spesialkompetanse som det er vanskelig å rekruttere. Det er realistisk at avdelingen selv må stå for utdanning av personalet, noe som medfører at flere av de foreslåtte stillingene i strategien vil måtte lyses ut som utdannings-stillinger, deriblant leger og klinisk laboratoriegenetikere. AMG er i likhet med AMM og AP godkjent som utdanningsinstitusjon for leger i spesialisering, men på grunn av manglende bredde i analysetilbud ved AMG, må LIS ved avdelingen fremdeles påregne noe tjeneste ved annet sykehus utenfor HMN. Det samme gjelder for klinisk laboratoriegenetikere. Ved å øke analysebredden vil man også kunne få hele utdanningsløpet for leger og kliniske laboratoriegenetikere ved St. Olav.

Implementering av større genpaneler, eksom- og genomsekvensering vil også kreve høy kompetanse innenfor IKT og bioinformatikk. For å sikre kvaliteten på dataanalyser som utføres bør bioinformatikere jobbe dedikert med spesifikke fagområder (infeksjonsmedisin, kreft eller sjeldne sykdommer). Samtidig er det slik at Bioinformatikere vil utgjøre en liten gruppe ansatte som bør samarbeide tett ved LKM og med bioinformatikk miljøet ved NTNU for erfaringsutveksling og styrking av fagmiljø. Bioinformatikere ved LMK bør kunne fungere som vikarer for hverandre ved ferieavvikling og sykdom, slik at driften ved respektive avdelinger blir mindre sårbar. Det er store behov og utfordringer relatert til utvikling av IKT-løsninger (se avsnitt 6.3). Derfor er det også behov for en IKT-koordinator ved LMK med ansvarsområde rettet spesifikt mot IKT-systemer relatert til presisjonsdiagnostikk. Tett samarbeid med Hemit vil også bli avgjørende.

Areal

For å lykkes med samlokalisering av virksomhet på klinikken som benytter genetiske analysemetoder krever det en gjennomgang av funksjoner og arealer for å få oversikt over hvilke funksjoner det er aktuelt å samordne og hvor de kan lokaliseres. I tillegg må man komme frem til en økonomistyring som legger til rette for sambruk. Dette gjelder også sambruk med NTNU (se avsnitt 6.4 om sambruk av sekvenseringsinfrastruktur). Det bør gjennomføres et eget prosjekt på dette som krever midler til frikjøp av personell, flyttekostnader og endring av areal. Klinikken trenger flere kontorlokaler til både eksisterende og planlagte nye stillinger. I tillegg er det også behov for møterom, pauserom og stillerom i nærhet til laboratoriet i 5. etasje. Slike felles rom vil styrke fagmiljøet og samarbeidet på tvers av avdelingene, samt forenkle koordinering og drift av storskala sekvenseringsanalyser på tvers av avdelinger og enheter.

En løsning på utfordringer knyttet til mangel på areal er en forutsetning for å kunne bygge opp virksomheten slik det er beskrevet i denne rapporten. Mulige løsningsforslag kan være påbygg på Laboratoriesenteret, makeskifte fra NTNU til St. Olav på en del areal på senteret, ombygging av ubrukt areal på Forsyningscenteret eller å flytte deler av virksomheten over i brakker. Økt bruk av hjemmekontor og deling av eksisterende kontorplasser kan også være en mulig løsning.

Forsknings og utvikling

Avdelingene vil fortsette å være aktive i nasjonale og internasjonale forskningssamarbeid og ulike relevante initiativer innen presisjonsmedisin (beskrevet i 6.2.1). For eksempel har AP som mål å være en aktiv partner inn i InPreD slik at man får utnyttet potensialet som ligger i regionen i forhold til kompetanse, ressurser og utstyr inn i en nasjonal infrastruktur, tett knyttet opp mot NTNU og NorSeq. InPreD sendte høsten 2020 inn søknad om midler til forskningsinfrastruktur til Norsk Forskningsråd for å kunne bygge opp infrastruktur som er mer forsknings- og fremtidsrettet. AMG ønsker å i større grad benytte kompetanse, utstyr og metoder etablert ved IKOM, NTNU til å utføre funksjonelle studier på utvalgte genetiske varianter av usikker klinisk betydning som er påvist hos pasienter. Slike funksjonelle studier kan bidra til å avklare om en spesifikk genetisk variant er sykdomsgivende eller ikke. Dette er viktig og nyttig kunnskap å dele internasjonalt og kan bidra til at flere pasienter får en diagnose, både i HMN og resten av verden.

Presisjonsmedisin er et fagfelt i konstant utvikling med hensyn til teknologi, metoder og behandling som kan være utfordrende for helsetjenesten å henge med på. Utvidelse av analysetilbud vil også kreve betydelige ressurser til utviklingsarbeid ved avdelingene de neste årene. AMM har en egen seksjon (Seksjon for medisin og FoU) som forankrer organiseringen til forskning og utvikling (FOU). Opptrappingsplanen for AMG innebærer å opprette en egen FOU-seksjon for å satse på oppbygging samt redusere belastning på ordinær diagnostisk virksomhet i forbindelse med utviklingsarbeid. Ved AP kan dette bli aktuelt etterhvert som avdelingen får tilført ressurser og kompetanse nødvendig for normal drift.

Et annet viktig bidrag for å stimulere forskning og utvikling innen presisjonsmedisin er å gjøre genomdata tilgjengelig for forskning. Mengden genomdata som genereres i diagnostisk sammenheng vil i årene fremover være betydelige. Genomdata har langsiktig verdi fordi slike data kan gjenbrukes senere, både i diagnostisk og forskningssammenheng. Samtidige er dette sensitive data og regulert som særlige kategorier av personopplysninger i personvernforordningen. Dermed er det lav aksept

for risiko knyttet til lagring og behandling av denne type data. Å gjøre genomdata tilgjengelig for forskning på en god måte stiller krav til dataformater, samtykkeløsninger (fortrinnsvise dynamiske), og IKT-løsninger som ivaretar informasjonssikkerhet og personvern. Å sikre gode løsninger for tilgjengeliggjøring av genomdata for forskning bør gjøres i samarbeid med Hemit, Helsedatasenteret i Midt-Norge, NTNU og muligens Helseplattformen/EPIC (se avsnitt 6.3.2 om fremtidige satsningsområder for EPIC).

6.2.3 Anbefalinger for å bygge opp et sterkt fagmiljø

A3: Øke antall stillinger som jobber med presisjonsdiagnostikk ved LMK.

For å kunne utvide analyserepertoaret og etablere et tilbud for presisjonsdiagnostikk som er skissert i 6.1.2 og 6.1.3 må det rekrutteres kvalifisert personell etter de respektive avdelingenes opptrappingsplan (se egne dokumenter for budsjett og opptrappingsplan). Det må påregnes at noen av disse stillingene må lyses ut som utdanningsstillinger.

A4: Heve kompetanse og opprettholde høyt faglig nivå på nåværende og fremtidig personell med oppgaver relatert til presisjonsdiagnostikk.

Presisjonsdiagnostikk basert på storskala sekvenseringsanalyser krever spesialisert kompetanse. Feltet er forskning- og teknologidrevet og har en formidabel utvikling. For å kunne levere diagnostikk av høy kvalitet må eksisterende personell heve og deretter kontinuerlig opprettholde kompetansen på et høyt faglig nivå. Det må legges til rette for dette ved at det opprettes interne opplæringsløp og at personell får mulighet til å delta på kurs, konferanser og hospitering. Aktiv deltakelse i ulike relevante initiativ og faggrupper relatert til presisjonsmedisin vil også bidra til høyt faglig nivå i HMN.

A5. Samordne genetisk virksomhet ved LMK for bedre ressursutnyttelse.

Samlokalisering av virksomhet på klinikken som benytter genetiske analysemetoder er hensiktsmessig med tanke på bedre utnyttelse av arealer, kompetanse, utstyr og personell. Det bør gjennomføres et eget prosjekt for å kartlegge eksisterende funksjoner og arealer og dermed få oversikt over hvilke funksjoner det er aktuelt å samordne og hvor de kan lokaliseres. Det må påregnes kostnader relatert til frikjøp av personell, flytting og endring av areal.

A6. Bidra aktivt til forskning og utvikling innen presisjonsmedisin for forbedring av helsetjenesten.

Dette innebærer at fagmiljøene selv er aktivt involvert i forskningssamarbeid, utvikler og etablerer nye metoder samt stimulere til forskning ved å gjøre genomdata generert i diagnostisk sammenheng tilgjengelig for sekundærbruk. Et tettere samarbeid mellom helseforetak og universitet for å nyttiggjøre kompetanse, utstyr og metoder ved NTNU vil kunne forbedre helsetjenesten.

6.3 Informasjons- og kommunikasjonsteknologi

6.3.1 Nåværende IKT-systemer

Avdelingene har kartlagt arbeidsflyt og dataflyt relatert til storskala sekvenseringsanalyser, og i den forbindelse identifisert flere steg som kan forbedres for å gjøre prosesser mer strømlinjeformet, mindre arbeidskrevende, sikrere og mer tilpasset prøve- og datamengden som forventes i årene fremover. Arbeidsflyten inkluderer alle trinn som må utføres i forbindelse med storskala sekvenseringsanalyser fra rekvirering, laboratoriearbeid, analysering til prøven besvares. Dataflyten inkluderer all data som inngår i storskala sekvenseringsanalyser, fra klinisk informasjon, metadata om prøven, sekvenseringsdata til ferdige analyserte data.

Arbeidsflyt

Rekvirering av og svar på medisinsk genetiske analyser foregår i dag via papirrekvisisjon ved alle landets genetikkkavdelinger. Fra spesialisthelsetjenesten i HMN mottar AP rekvisisjoner og sender svar elektronisk. For primærhelsetjenesten og private spesialister benyttes papir. For AMM rekvireres storskala sekvenseringsanalyser kun internt. Det er ønskelig med elektronisk rekvirering og svarrapportering innen alle fagfelt av ressursbesparende og kvalitetsmessige årsaker. Arbeidslister som benyttes underveis i flere deler av arbeidsflyten fylles i dag ut manuelt eller ved «klipp og lim» ved bruk av Word eller Excel, noe som gir risiko for feil. Ved alle avdelingene er DNA/RNA isolasjon en automatisert del av arbeidsflyten, men det er varierende grad av automatisering av prosessen videre. Imens AP har automatisert arbeidsflyt for bibliotekpreparering og sekvensering, gjør AMM og AMG bibliotekpreparering manuelt,

noe som er både tidkrevende og arbeidsintensivt. Det er flere trinn i laboratoriearbeidet som kan automatiseres.

Dataflyt

Dataflyten karakteriseres i dag av mangel på automatisering og integrasjon. Overføring av data mellom instrumenter, servere og programvare/databaser skjer i unødvendig mange trinn hvor noen involverer av manuell overføring av data (for eksempel ved bruk av eksterne harddisker) eller oppstart av analyser. Dette øker risikoen for feil samtidig som det gjør at hele prosessen tar unødvendig lang tid, og gir dermed lengre svartid enn nødvendig.

Verktøy/applikasjoner og deling av data

Det benyttes mange software gjennom arbeids- og dataflyten for de ulike avdelingene og noen av disse oppfyller ikke dagens lovkrav til sporing, logging og tilgangsstyring. Disse systemene er i varierende grad tilpasset bruksformålet og derfor er det også en utstrakt bruk av Word og Excel for å lage arbeidslister, dokumentere kvalitet og resultater. Denne formen for dokumentasjon er i liten grad søkbar og sporbar, og eventuelle oppdateringer må gjøres manuelt. Dette kan medføre at klinikere og pasienter ikke får oppdatert og relevant informasjon som er viktig for forebygging og/eller behandling av sykdom. AMM mangler automatiserte systemer for å fange opp potensielle utbrudd av smittsomme sykdommer.

Deling av data (e.g. tolkede genetiske varianter, mikrobielle genomdata) er i dag ikke systematisert og skjer i liten utstrekning mellom helseregioner. Det deles heller ikke data med internasjonale databaser. Årsaker til dette inkluderer usikkerhet rundt lovgivning, ulike datasystemer og manglende infrastruktur. Deling av slike data nasjonalt er viktig både for standardisering, kvalitetssikring, økt pasientsikkerhet og effektivisering. For eksempel er deling av tolkede genetiske varianter viktig for å sikre lik tolkning på tvers av laboratorier. Hvordan en variant tolkes har stor betydning for valg av behandling og oppfølging av pasienter og kan føre til inngripende forebyggende tiltak som f.eks. fjerning av bryst, eggstokker eller tykktarm. Feiltolkninger kan dermed få meget uheldige konsekvenser for pasienter. Deling av mikrobielle genomdata kan

tilsvarende være av stor viktighet for overvåkning av smittsomme sykdommer, og bidra til raskere håndtering ved nasjonale eller internasjonale utbrudd/pandemier, som den pågående koronavirus-pandemien (Koronavirus sars-CoV-2).

Prosessering og lagring av genomdata

Storskala sekvenseringsanalyser genererer store mengder data som stiller krav til datakraft og lagring. HMN mangler IKT-infrastruktur med tilstrekkelig datakraft for dette formålet. For å bøte på behovet har avdelingene selv ordnet med forskjellige løsninger som avhjelper noe, men som av ulike grunner ikke holder mål.

AMG benytter i dag 2 forskjellige løsninger for analyse av sekvenseringsdata.

1) Lokal server driftet av Hemit som kan brukes til å analysere data fra genpaneler. Analyse av data fra eksomer fungerer også greit, men er tidkrevende. For å analysere genomer trengs det en kraftigere server og derfor er denne løsningen er ikke kompatibel med AMG sin opptrappingsplan for presisjonsdiagnostikk. Denne serveren er enkel i bruk fordi brukeren selv kan gjøre oppdateringer/endringer i software, imidlertid mangler Hemit kompetanse på Linux systemer og kan derfor ikke levere tilstrekkelig support.

2) Tjenester for sensitive data (TSD) er lokalisert i Oslo og er en av de sikreste løsningene vi har i Norge, når det kommer til behandling av sensitive data. Tjenesten er anskaffet med tanke på å kunne analysere data fra eksomer og genomer. Data overføres fra St. Olavs Hospital til TSD, analyseres, og sendes tilbake via krypterte linjer. TSD er skalerbar, men en lite fleksibel løsning hvor det er vanskelig å gjøre oppdateringer selv. Utvikling og testing kan derfor ikke gjøres på TSD, men når programvare er ferdigutviklet fungerer TSD bra til rutineanalyser. TSD er en løsning som primært er utviklet for forskning og har derfor ikke samme krav til oppetid som løsninger laget for diagnostikk.

AMM betaler for bruk av server hos kjernefasiliteten for bioinformatikk ved NTNU. Serveren benyttes hovedsakelig til forskning, og blir derfor ikke oppdatert/vedlikeholdt i like stor grad eller er garantert backup og oppetid slik som løsninger laget primært for

diagnostikk. I tillegg er det vanskelig å få support og assistanse ved installasjon eller oppdatering av programvare.

AP har en løsning for storskala sekvenseringsanalyser levert av Thermo Fischer Scientific, der dataanalyse utføres på lokal server, Ion Reporter. Systemet er installert av leverandør og opereres av bioingeniører med begrenset opplæring i den tekniske løsningen. Avdeling mangler kompetanse som kan vedlikeholde den tekniske løsningen, samt håndtere bioinformatikk-relaterte problemer. Dagens løsning er UNIX-basert og har vært vanskelig å få integrert med Hemit sine lagringssystemer noe som gjør at ekstern lagring har vært en utfordring.

6.3.2 Fremtidige IKT-systemer som legger til rette for presisjonsmedisin.

Genomanalyser genererer store mengder data som må prosesseres. I tillegg er det slik at genomdata ikke er informativ i seg selv, men må sammenstilles med annen informasjon for at det skal kunne tolkes. Innsikten man får av denne tolkningen kan brukes til å støtte vurderinger om risiko, forebygging og behandling av en sykdom. Ytterligere kompliserende er det at tolkninger av genomdata ikke er statiske, men kan endre seg med forskning og ny informasjon. For at innføring av persontilpasset medisin skal være vellykket stiller dette krav til velfungerende IKT-løsninger på alle nivå inkludert rekvirering, prosessering, tolkning, og svarrapportering. Verktøy med beslutningsstøtte vil være viktig for å redusere kompleksiteten og gjøre det enklere laboratoriepersonell å tolke samt for klinikere å ta hensyn til genetisk informasjon i pasientbehandling.

Automatisert arbeids- og dataflyt

Målbildet for arbeidsflyten er en mest mulig strømlinjeformet og automatisert prosess fra start til slutt, med minst mulig manuelle operasjoner som gir mulighet for feil. Dette innebærer blant annet at det ikke utføres manuell inntasting av prøvenummer, men at arbeidslister i stedet eksporteres fra laboratoriesystemet og at det benyttes barkoding som følger den enkelte prøve gjennom hele arbeidsflyten og på alle instrumenter.

For alle avdelingene er det ønskelig å automatisere de prosessene på lab som er mest arbeidsintensive og som ikke er automatiserte i dag. Økt samarbeid og deling av instrumenter mellom avdelingene kan bidra til å få automatisert noe av laboratoriearbeidet som i dag gjøres manuelt. Automatisering av bibliotekpreparering

til Illumina-sekvensering krever investering i en pipetteringsrobot. Dette er kostbart og fagmiljøene må vurdere om det blir nødvendig etter at man fullt ut har utnyttet eksisterende utstyr. Økning i analysetilbud innen kreft fører til at det er behov for å øke kapasiteten på automatisk bibliotekspreparering til denne typen analyser ved å anskaffe ytterligere utstyr til det.

Dataflyten bør være mest mulig automatisert og økt integrasjon mellom ulike systemer, applikasjoner og utstyr. Dette inkluderer overføring av data fra diverse instrumenter (e.g. fra konsentrasjonsmålinger) til laboratoriesystem (og omvendt), men spesielt viktig er automatisert oppstart og kjøring av følgende prosesser:

- Overføring av metadata om prøver fra laboratoriesystem til sekvenseringsinstrument, pipeline og software for analyse av data.
- Overføring av rådata mellom sekvenseringsinstrument og server/skyløsning hvor sekvenseringsdata skal prosesseres.
- Start av pipeline for prosessering av sekvenseringsdata.
- Overføring av prosesserte data til software for analyse/tolkning
- Overføring av data fra software til laboratoriesystem (Sympathy/Ella/Beaker).

Se vedlegg 1 for eksempel på hvordan en arbeidsflyt kan forbedres ved økt automatisering og integrasjon. Eksempelet er tatt fra arbeidsflyten til AMG.

For å kunne automatisere arbeidsflyt og dataflyt er det nødvendig med ressurser fra Hemit (bl.a. arkitektressurser). Kostnader relatert til dette er grovt estimert i budsjett (avsnitt 7.1). Oppbygging av IKT-infrastruktur krever tett samarbeid med kompetent IT-personell fra MTA for å til gode løsninger.

Bedre tilpassede verktøy og applikasjoner

Fagmiljøene ønsker mer tilpassede systemer som oppfyller lovkrav, samt å redusere bruk av Word/Excel for dokumentasjon. Data må behandles og lagres i systemer som er søkbare, sporbare og dynamisk oppdaterbare. Dette innebærer blant annet å i større grad benytte funksjonalitet i laboratoriesystemet (Beaker, Sympathy) for dokumentasjon samt ta i bruk nye verktøy med spesialisert funksjonalitet. Ved AMG

arbeides det for eksempel med å redusere antall forskjellige applikasjoner for analysering og tolkning av genetiske varianter ved å ta i bruk ny software, Ella, som kan samle nødvendig funksjonalitet i ett enkelt system [20]. Dette systemet inkluderer beslutningstøtte som hjelper laboratoriepersonell i tolkning av genvarianter. AMM har behov for å ta i bruk kunstig intelligens for automatisert overvåkning for å identifisere mulig smitte/utbrudd innad i institusjonen/regionen ved å utnytte metaddata (sted/prøve) når Helseplattformen blir realisert.

Databaser og deling av data

For alle fagområdene er det behov for å etablere nye databaseløsninger for å holde god oversikt over genetiske data og pasienter, primært med tanke på kvalitetssikring men også forskning. Høringsrunde for forslag om lovendring som skal gjøre det enklere å dele genetiske data på tvers av laboratorier i Norge er nettopp avsluttet [21]. Deling av genvarianter og tilhørende tolkning er viktig for å sikre lik tolkning på tvers av laboratorier. Da fagmiljøene aktivt bruker internasjonale databaser for vurderinger av egne data, bør det etterstrebtes å også bidra til slike databaser. Deling av data bør altså ikke begrenses til nasjonal deling.

Helseplattformen

Nasjonal strategi for persontilpasset medisin omtaler spesifikt at tilpassede funksjoner i EPJ vil være sentral for å innføre persontilpasset medisin og anbefaler (anbefaling D2) å utvikle støtte for persontilpasset medisin i EPJ [1]. Helseplattformen er så langt ikke tilpasset for presisjonsmedisin fordi Epic sin Genomics modul ikke er anskaffet. Denne modulen legger til rette for at kompliserte genetiske data blir tilgjengelig og forståelig for klinikere i pasientens journal, slik at de enklere kan inkludere genomdata i pasientbehandlingen. Slik funksjonalitet vil ikke bare være viktige for fagfeltet sjeldne sykdommer og kreft, men også farmakogenetikk. Uten denne modulen kan ikke genetisk informasjon som går inn i EPJ-systemet nyttiggjøres på en god måte. Boks 2 inneholder eksempler på nøkkelfunksjoner i Genomics modulen.

Boks 2: Nøkkelfunksjoner i EPIC sin Genomicsmodul

- **Standardisert registrering av fenotype.** Klinikere kan registrere klinisk informasjon om pasienter ved bruk av standardisert kodeverk. Standardisert klinisk informasjon kan brukes i nedstrøms analyse av genomdata for prioritering av genetiske varianter som er klinisk relevante, og dermed øke diagnostisk utbytte av slike analyser.
- **Strukturert lagring av resultater fra genetiske analyser** og inkorporering av disse i pasientenes journaler.
- **Gjøre søk og hente ut statistikk basert på genetisk informasjon.** Genetiske data som registreres i Epic sin variantdatabase blir ikke søkbar uten Genomics modulen. For eksempel kan ikke klinikere søke for å identifisere pasienter med spesifikke genetisk varianter som har nytte av en type utprøvende behandling.
- **Beslutningsstøtte til klinikere og tilpasset informasjon om sine egne genetiske varianter til pasienter.** Genetisk informasjon er ikke statisk men oppdateres etter hvert som forskning gir ny kunnskap. Med Genomicsmodulen kan klinikere få oppdatert og riktig informasjon om genetiske varianter i tillegg til veiledning og beslutningsstøtte for videre behandling og/eller oppfølging av pasienter. Pasienter kan få tilpasset informasjon om sine genetiske varianter via MyChart.

Ved golive Helseplattformen vil HMN benytte Epic-systemet for elektronisk rekvirering av genetisk analyser innad i HMN. Siden Genomics modulen ikke er anskaffet av Helseplattformen vil ikke rekvirering inkludere strukturert fenotypeinformasjon som er nødvendig for god kvalitet på den genetiske undersøkelsen. Rekvirenter vil få tilgang til prøvesvar fra genetiske undersøkelser via EPIC systemet og AMG vil registrere strukturert detaljert informasjon om DNA-varianter i Epic systemet, men så lenge funksjonaliteter nevnt i boks 2 mangler kan ikke genetisk informasjon nyttiggjøres på en god måte. I dag er det kun AMG som registrerer variantinformasjon i EPIC-systemet (via Beaker). Helseplattformen/HMN lab bør jobbe for at all genetisk informasjon registreres inklusive resultater fra tumoranalyser, farmakogenetikk, vanligere genetiske undersøkelser som utføres ved AMB (laktose, faktor V leiden), samt genetiske undersøkelser relatert til immunologi. Videre bør Helseplattformen legge til rette for at genetisk informasjon om HMN-pasienter som analyseres av laboratorier utenfor HMN også registreres strukturert i EPIC-systemet.

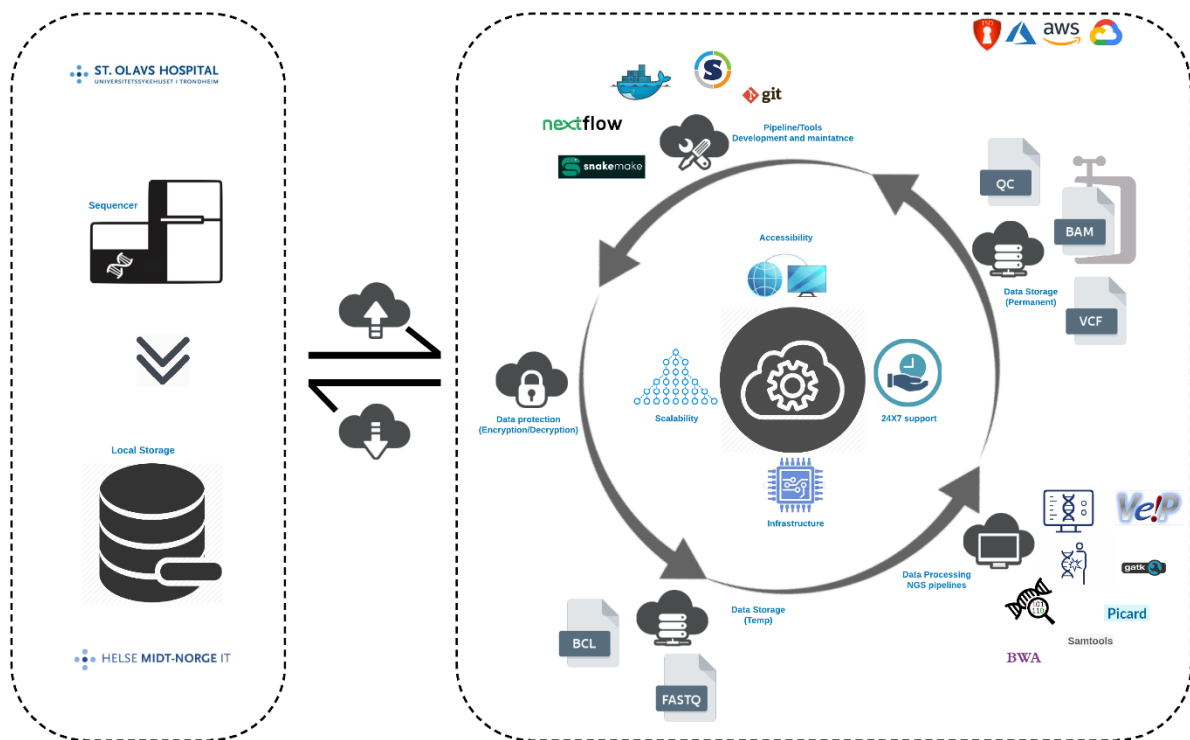
Fremtidige planer til EPIC involverer å etablere en platform for lagring av pasientenes fulle genetiske datasett. I dag lagres kun varianter som har betydning for relevant problemstilling i det øyeblikket pasienten søker helsehjelp (typisk 1 genetisk variant per undersøkelse). Ved eksomsekvensering av en pasient kartlegges ca. 25 000 genetiske varianter. Dette fulle datasettet med varianter kan være relevant for andre problemstillinger og eventuelle sykdommer senere i livet, men lagres utenfor journal i dag.

Felles løsning for prosessering og lagring av genomdata

AP, AMM og AMG har et felles behov for en fleksibel og skalerbar løsning for prosessering og lagring av genomdata. Fleksibel i den forstand at man enkelt kan gjøre oppdateringer/endringer samt muligheter for utvikling og testing av pipelines og software. Skalerbar vil si at kapasiteten på datakraft og lagring kan justeres etter behov. Siden dette er en IKT-løsning som skal understøtte pasientbehandling, stilles det krav til minimalt med nedetid og god support slik at man sikrer en stabil drift. Løsningen må også ha muligheter for datadeling i forbindelse med forskning og kvalitetssikring. Krav til sikkerhet og personvern må ivaretas.

Å benytte en skytjeneste til prosessering og lagring av genomdata vil være en bærekraftig løsning som kan tilpasses etterhvert som behovene endrer seg i takt med teknologisk utvikling og større etterspørsel etter storskalaanalyser. Skytjenester er datatjenester som blir levert over nett. Fordelen med slike løsninger er at de er skalerbare slik at kapasitet kan justeres etter behov. Kunden betaler bare for kapasiteten som er brukt, noe som gir forutsigbare driftskostnader. Ved bruk av skytjeneste benyttes leverandørens infrastruktur og behovet for å investere i og vedlikeholde egen infrastruktur faller bort. I dag er bruk av skytjenester i helsesektoren begrenset av ulike årsaker. En viktig årsak til det er at helsesektoren produserer og behandler sensitive helseopplysninger og et ønske om å minimere risiko knyttet til lagring og behandling av denne type data. Andre årsaker er manglede kompetanse om bruk av skytjenester og usikkerhet knyttet til regelverk og lokalisering av datasentre. Informasjonssikkerheten i skybaserte løsninger fra større leverandører regnes generelt som meget god grunnet skyleverandørenes tilgang til spisskompetanse og kapasitet til å

investere store beløp i informasjonssikkerhet. Høy tilgjengelighet og lite nedetid sikres ved at skyleverandørene har flere godt sikrede datasentre fordelt på mange ulike lokasjoner. På den måten kan et datasenter kan ta over for et annet hvis det oppstår driftsproblemer [22]. Eksempler på større skyløsninger som kan være aktuelle er Microsoft Azure og Amazon Web Services. Andre aktuelle, men mindre leverandører er TSD og HuntCloud. Se figur 4 for skisse over hvordan en skytjeneste for prosessering og lagring av genomdata kan settes opp får å dekke behovet som er beskrevet ovenfor.



Figur 4: Viser hvordan skytjenesten kan settes opp for å analysere og lagre genomdata som genereres av sekvenseringsmaskiner som står i HMN nettverk.

Et annet alternativ er å benytte DRAGEN Bio-IT plattform (Illumina). Dette er en kombinert hardware og software løsning som er spesielt laget for å prosessere genomdata. Enkelte skyløsninger tilbyr bruk av denne plattformen, og det vil være rimeligere enn å investere i denne løsningen lokalt.

Hemit har en satsning på bruk av skytjenester i spesialisthelsetjenesten og ønsker å bistå med å utvikle en tjeneste for analysering og lagring av genomdata. Det vil gi Hemit verdifull erfaring og kompetanse på utvikling av skytjenester som understøtter pasientbehandling som vil kunne gjenbrukes i andre lignende prosjekter. LMK og Hemit

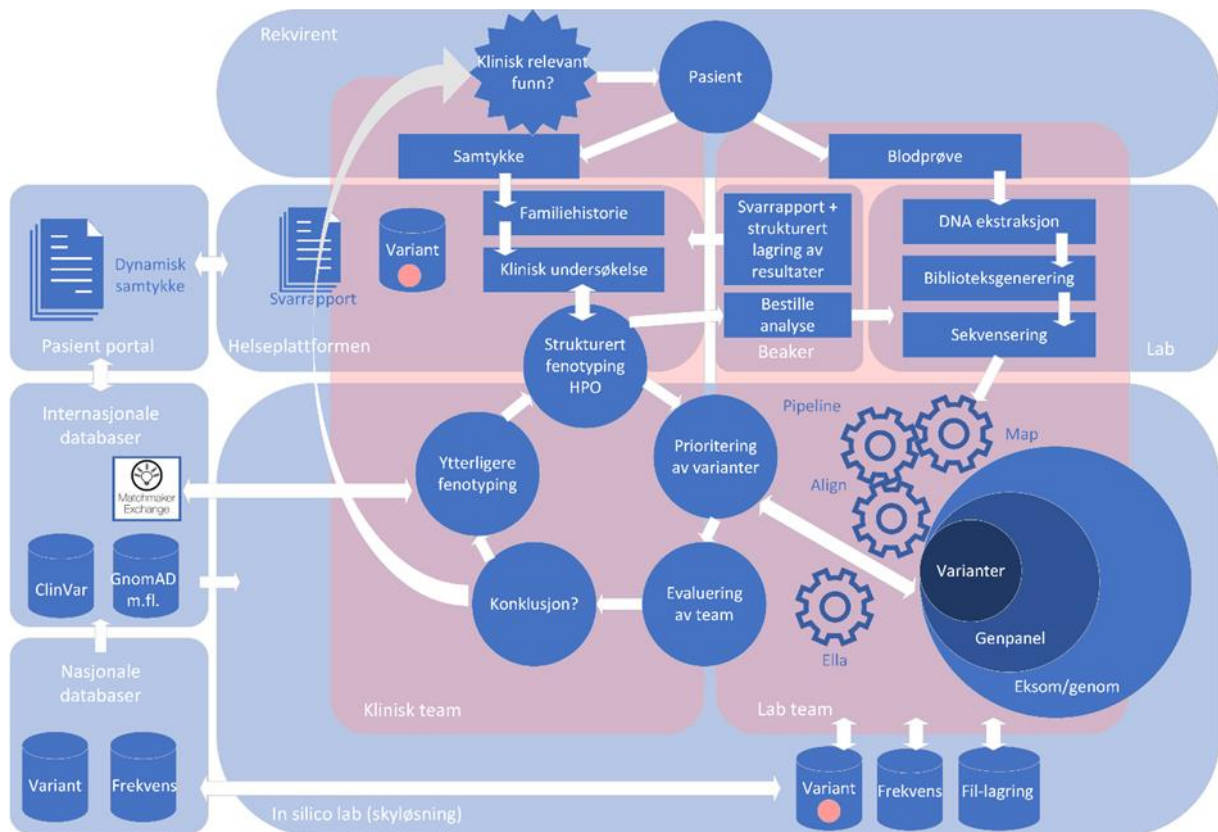
har startet et samarbeid for å etablere denne tjenesten. Det må imidlertid avklares om utvikling av tjenesten skal være en del av HMN IKT-prosjektportefølje eller gjennomføres som et LMK prosjekt.

I statsbudsjettet 2021 er det bevilget 5 millioner NOK til utredning og etablering av et nasjonalt genomsenter. Hva dette konkret innebærer har arbeidsgruppen ikke lyktes å få informasjon om, men vil kunne legge føringer for en eventuell løsning i HMN.

Eksempel på visjon for fremtidige IKT-systemer.

Figur 5 viser et tenkt eksempel på hvordan IKT-systemer i HMN bør henge sammen for å understøtte pasientbehandling og presisjonsmedisin. Eksempelet er fra fagfeltet sjeldne sykdommer, men mye kan også overføres til kreft og infeksjonsmedisin. Rekvirent innhenter samtykke til genetisk testing, familiehistorie og utfører klinisk undersøkelse som dokumenteres i Helseplattformen/EPJ. Det blir også tatt blodprøve av pasienten som sendes til laboratoriet. Kliniske undersøkelser dokumenteres strukturert ved bruk av standardisert kodeverk som f.eks. SNOMED CT eller Human Phenotype Ontology (HPO). Strukturert fenotypeinformasjon kan brukes til å guide rekvirent til bestilling av riktig test via en dynamisk rekvireringsløsning (må utvikles). Laboratoriearbeid utføres på prøven og data fra storskala sekvenseringsanalyser overføres til skyløsning hvor genomdata skal analyseres og lagres. Analysene fører til et datasett med varianter pr. prøve. Strukturert fenotypeinformasjon kan, sammen med applikasjonen Ella, brukes til å prioritere og tolke genetiske varianter av klinisk betydning. Disse variantene evalueres av et multidisiplinært team. En konklusjon og et klinisk relevant funn har betydning for oppfølging og behandling av pasienten. Svarrapport blir sendt via laboratoriesystemet Beaker og lagret i pasientens EPJ. Om analysen ikke fører til en konklusjon kan fenotype- og variantdata deles (på en sikker måte) via Matchmaker Exchange for å undersøke om det finnes andre pasienter i verden med lignende fenotype og genotype profil. Dette øker sannsynligheten for å finne genetisk årsak til sykdom. Strukturert informasjon om klinisk relevante varianter blir også lagret inn i EPIC/Helseplattformen via Beaker. Fullt datasett av genetiske varianter fra analyse av pasientprøver lagres i en variantdatabase (behandlingsrettet helseregister) i skyløsningen. Variantfrekvenser og ulike filer fra prosessering av data lagres også (frekvensinformasjon brukes i tolkning av varianter).

Variantedatabasen i skyløsningen må være synkronisert med variantdatabase i EPIC systemet, slik at ny informasjon om varianter (endringer i klassifisering) også oppdateres i EPJ. På den måten sikres det at klinikere får oppdatert og riktig informasjon om genetiske varianter. EPJ systemet skal også inneholde beslutningsstøtte for å gjøre det enklere for klinikere å forstå og ta hensyn til genomdata i pasientbehandlingen. Data fra interne databaser i skyløsningen bør deles med nasjonale og internasjonale databaser for kvalitetssikring. Data bør også være tilgjengelig for forskning. En pasientportal gir pasient full oversikt over egne data og kan selv bestemme hva de skal brukes til via en dynamisk samtykkeløsning.



Figur 5: Visjon for hvordan fremtidens IKT-løsninger kan henge sammen for å understøtte presisjonsmedisin. Figur revidert fra BigMed prosjektet.

6.3.3 Anbefalinger for forbedring av IKT-systemer

A7: Økt automatisering av arbeidsflyter

Felles for fagområdene at det er stort behov for automatisering av hele eller deler av arbeidsintensive prosesser som fortykning av prøver, bibliotekpreparering og måling av DNA konsentrasjon. Dette vil kunne effektivisere (spare tid), begrense arbeidsbelastning på personale (statisk, repetitivt arbeid), spare kostnader og øke pasientsikkerheten ved å minimere sjansen for manuelle feil.

A8: Større grad av integrasjon mellom ulike systemer og økt automatisering av dataflyt.

Det er et stort behov for å øke automatisering og integrasjon av dataflyt. I dag er det utstrakt bruk av manuelle operasjoner i flere trinn i arbeidsflyten, noe som gir stor risiko for prøveforbytting og feilanalysering. Overføring av data mellom instrumenter, applikasjoner, skytjenester og laboratoriesystem skjer i unødvendig mange trinn, er avhengig av manuell overføring av data eller manuell oppstart av analyser. Å automatisere og integrere slike prosesser vil kunne gi en betydelig tidsbesparelse og dermed kortere svartid.

A9: Ta i bruk av spesialiserte IKT-verktøy, opprette databaser og dele data nasjonalt og internasjonalt.

Det bør tas i bruk applikasjoner med spesialisert funksjonalitet og etableres databaseløsninger som gjør at data for både dokumentasjon og tolkning er søkbart, sporbart og dynamisk oppdaterbart, samt oppfyller lovkrav. Det bør også legges til rette for deling av data både nasjonalt (mellom ulike helseregioner) og med internasjonale databaser.

A10: EPIC sin Genomicsmodul bør anskaffes for at Helseplattformen skal være tilpasset presisjonsmedisin.

Genomics modulen inneholder nøkkelfunksjoner viktig for en vellykket implementering av presisjonsmedisin i klinisk praksis. HMN bør bidra aktivt i utviklingen av denne modulen.

A11. Utvikle og etablere en tjeneste for prosessering og lagring av genomdata som er tilpasset behovene til AP, AMM og AMG. Tjenesten bør leveres av Hemit.

Avdelingene har sammenfallende behov for prosessering og lagring av genomdata. Å benytte en skytjeneste til dette formålet vil være en bærekraftig løsning som kan tilpasses etterhvert som behovene endrer seg i takt med teknologisk utvikling og større etterspørsel etter storskalaanalyser. Denne skytjenesten bør utvikles i samarbeid med og være en tjeneste levert av Hemit. Data bør lagres på en måte som muliggjør fremtidig kvalitetssikring og forskning.

6.4 Infrastruktur for sekvensering

6.4.1 Dagens maskinpark

AP, AMM og AMG ved LMK, St. Olavs Hospital og GCF ved IKOM, NTNU sambruker i dag sekvenseringsinfrastruktur, som langt på vei dekker dagens behov for sekvensering innen forskning og diagnostikk. Dette omfatter fem instrumenter med lav til høy sekvenseringskapasitet og som har ulike bruksområder. Se tabell 3 for oversikt over dagens maskinpark. Sekvenseringsinstrumentet med størst kapasitet, HiSeq4000, må imidlertid avvikles innen 2024 da det fra dette tidspunktet ikke er mulig å få serviceavtale på instrumentet. Siden man ikke kan drifte et instrument uten serviceavtale innebærer dette at et nytt sekvenseringsinstrument må anskaffes, dersom sekvenseringskapasiteten i miljøet skal opprettholdes. MiSeq maskinen har vært i drift ved St. Olav Hospital siden 2015 og er dermed over estimert levetid på 5 år. Det er derfor sannsynlig at en tilsvarende sekvenseringsmaskin må anskaffes i løpet av de neste 5 år

Tabell 3: Oversikt over dagens maskinpark, bruksområder og planlagt videre drift. (WES= eksomsekvensering, WGS=genomsekvensering)

Instrument	Leverandør	Kapasitet	Eier	Bruksområder presisjonsdiagnostikk	Drift neste 5 år
MiSeq	Illumina	Lav	St. O	WGS (mikrober) Metagenomikk Små genpanel	Erstattes 2024 ¹
NextSeq	Illumina	Medium	NTNU (StO overta)	Genpanel WES (human/tumor) NIPT	Videreføres
HiSeq4000	Illumina	Høy	NTNU	WES WGS (human/tumor)	Erstattes 2022 ²
IonTorrent S5	ThermoFisher	Lav til medium	StO	Genpanel	Videreføres
MinION	Oxford Nanopore	Lav	StO	WGS (mikrober) RNA-seq (mikrober)	Videreføres

¹ Estimert levetid utløpt. Det er derfor sannsynlig at denne maskinen må erstattes i løpet av de neste 5 år.

² Må avvikles innen 2024 da serviceavtale avsluttes. Ny maskin anbefales anskaffet i 2022

6.4.2 Opprettholde maskinpark med fleksibel sekvenseringskapasitet

LMK (AP, AMM og AMG) planlegger å utvide analyserepertoaret innen sekvenseringsanalyser de kommende årene for å bedre kunne ivareta det kliniske behovet for slike analyser i regionen (se avsnitt 6.1.2). De tre avdelingene skal etablere analyser som trenger ulik sekvenseringskapasitet. AMM har hovedsakelig behov for lavere sekvenseringskapasitet, men trenger høyere kapasitet til enkelte prosjekter. AMG og AP har behov for medium til høy kapasitet. GCF har behov for varierende kapasitet alt etter hvilke forskningsprosjekter de utfører tjenester for. Det er derfor nødvendig å opprettholde fleksibel sekvenseringskapasitet i miljøet de neste 5 årene.

Fagmiljøet vurderer sekvenseringsmaskinen NovaSeq til å være best egnet til å erstatte HiSeq4000. NovaSeq er et instrument med fleksibel sekvenseringskapasitet (medium til høy) som kan analysere til en vesentlig redusert kostnad sammenlignet med analysekostnadene til dagens maskinpark. Basert på estimert aktivitet fra 2022-2026 vil AMG spare omtrent 15 MNOK i sekvenseringsutgifter ved å flytte sekvenseringsanalyser fra dagens maskinpark til NovaSeq (se avdelingens budsjett for opptrapping).

Innkjøpskostnadene for en NovaSeq er imidlertid betydelige (se avsnitt 7.2). Anskaffelse av instrumentet må sees på som en investering for at HMN skal kunne tilby fremdragende diagnostikk og forskning i tråd med nasjonal strategi for persontilpasset medisin. AP, AMM og AMG tilbyr sekvenseringsanalyser innenfor sine fagområder til hele HMN og dermed kommer oppbygging av fagmiljø og analysetilbud ved St. Olavs Hospital hele regionen til gode. Innen forskning vil kjøp av NovaSeq6000 gjøre at GCF kan tilby billigere sekvenseringsanalyser til forskningsmiljøene, som igjen vil stimulere til økt bruk og videreutvikling av lokal kompetanse. NovaSeq har sekvenseringskapasitet som kan erstatte både HiSeq4000 og NextSeq. Ved anskaffelse av NovaSeq vil derfor ikke GCF ha behov for å videreføre drift av NextSeq instrumentet. Grunnet vesentlig reduksjon i analysekostnader vil AP og AMG benytte NovaSeq i stedet for NextSeq. Siden NIPT-analyse skal etableres på NextSeq, må St. Olavs Hospital overta drift og servicekostnader på denne maskinen (ca. 500 000 kr i året). Det kan imidlertid tenkes at NIPT analysen kan overføres til NovaSeq instrumentet på sikt (ikke tilrettelagt for dette på nåværende tidspunkt), dermed vil NextSeq instrumentet kunne avskaffes. AMM utfører analyser som krever lavere kapasitet og benytter primært MiSeq. Sekvenseringsmaskiner med høy kapasitet er ikke hensiktsmessig å bruke for AMM da det vil føre til at prøver må samles opp og dermed uforholdsmessig lang svartid. Om man ikke samler opp prøver vil prisen pr. analyse øke betraktelig. AMM vil fortsette å bruke MiSeq til sine analyser så lenge maskinen fungerer, men maskinen er over estimert levetid og det er derfor sannsynlig at en tilsvarende sekvenseringsmaskin må anskaffes i løpet av de neste 5 år. Det anbefales derfor å ta høyde for at MiSeq må erstattes med en tilsvarende maskin i 2024, men forbehold om at investeringen kommer tidligere dersom MiSeq slutter å fungere. NovaSeq og NextSeq kan fungere som backup-maskiner for AMM i en periode. GCF og forskningsmiljøet har også behov for en sekvenseringsmaskin med lavere kapasitet.

Etablering, drift og vedlikehold av utstyr for høykapasitets sekvenseringsanalyser krever tett samarbeid med Medisinsk teknisk avdeling (MTA).

6.4.3 Anbefalinger for sekvenseringsinfrastruktur

A12: Anskaffe sekvenseringsinstrumentene NovaSeq i 2022 og MiSeq (begge Illumina) eller tilsvarende i 2024. Anskaffelsene bør gjøres i samarbeid med GCF (NTNU).

Anskaffelsene er nødvendig for å opprettholde fleksibel sekvenseringskapasitet i miljøet og legge til rette for opptrapping av presisjonsdiagnostikk, samt dekke behovet innen forskning. Anskaffelsene bør gjøres i samarbeid med GCF, NTNU.

A13. Opprettholde drift av NextSeq, IonTorrent og MinION.

Siden NIPT testing skal etableres på NextSeq må drift av dette instrumentet videreføres. Instrumentet vil også kunne fungere som en backup for enkelte analyser som gjøres på NovaSeq og MiSeq. MinION er basert på nanoporeteknologi og er viktig for genomanalyser av mikrober som krever hurtig svar. IonTorrent må videreføres for å opprettholde og utvide tilbud innen fagområdet kreft.

7 Kostnadsestimater

7.1 Budsjett for oppbygging av tilbud innen presisjonsmedisin

Tabell 4: Samlet budsjett for oppbygging av tilbud innen presisjonsmedisin innen fagområdene kreft, infeksjonsmedisin og sjeldne sykdommer fra år 2021-2026

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Utgift laboratorierekvisita ¹	-4 839 705	-7 354 696	-9 941 413	-12 307 421	-13 761 117	-15 867 891
Utgift lønn	-8 217 466	-13 691 101	-17 936 344	-21 115 315	-23 213 659	-24 104 576
Etableringskostnad IKT (skytjeneste) ²	-850 000					
Utgifter IKT ²	-666 000	-766 000	-766 000	-766 000	-766 000	-766 000
Avskrivning MTU		-1 460 000	-1 460 000	-1 660 000	-1 660 000	-1 660 000
Serviceavtale MTU	-143 429	-743 429	-743 429	-700 000	-700 000	-700 000
Investering areal ³	-800 000	-900 000	-1 100 000	-1 300 000	-1 400 000	-1 500 000
Integrasjon og automatisering ²	-350 000	-200 000				
Inntekt refusjon Helfo ⁴	8 681 074	12 961 374	17 402 997	21 211 636	23 294 725	26 133 407
Inntekt fakturering andre HF	1 635 855	1 799 441	1 979 385	2 177 324	2 395 056	2 634 562
Reduksjon gentest utland ⁵	170 000	255 000	408 000	578 000	578 000	578 000
Reduksjon fylkestakst StO	2 937 124	4 882 951	8 074 556	10 624 775	12 898 365	16 577 447
Tilførte midler "nasjonal infrastruktur"	3 276 456	3 893 545				
Sum St. Olav	833 909	-1 322 915	-4 082 247	-3 257 000	-2 334 630	1 324 949

¹Forutsetter kjøp av NovaSeq i 2022

²Usikkert estimat

³Trenger areal til alle nyansatte. Evt tilpassing eller utbygging av areal er ikke med i budsjett og vil komme i tillegg

⁴Ny refusjonsordning i 2022. Det kan gi andre takster, og dermed annen inntekt. I dag er det ingen inntekter på NGS analyser utført av AMM, dette kan endre seg hvis det blir etablert nasjonale takster for analysene.

⁵Tallet er i realiteten høyere. Ikke oversikt over omfanget av genetiske analyser som sendes til andre helseregioner eller utlandet fra andre klinikker enn LMK.

Andre kommentarer:

- Indikasjoner om at det blir satt av midler til nasjonal infrastruktur på statsbudsjettet hvert år fremover.
- Etablering av NIPT er ikke med i dette budsjettet. Det foregår en engn prosess på det.
- Etablering av PGT relaterte analyser er ikke med i budsjettet da det ikke er avklart om St. Olav får oppdraget.

7.2 Investering sekvenseringsmaskiner (MTU)

Tabell 5: Innkjøp og servicekostnader for sekvenseringsmaskiner foreslått anskaffet.

Forutsetninger for budsjettforslaget:	Kostnad, NOK	År
Investering NovaSeq total (inkl.mva):	12 300 000	2022
Investering MiSeq total (inkl.mva):	1 300 000	2024
Årlig servicekostnad silver, NovaSeq, total (eks mva):	1 200 000	2022-2026
Årlig servicekostnad silver, MiSeq, total (eks mva):	135 000	2024-2026
Investering NovaSeq LMK (inkl.mva) ^{1,2} :	7 300 000	2022
Investering MiSeq LMK (inkl.mva) ^{1,2} :	1 000 000	2024
Årlig servicekostnad, NovaSeq, LMK (eks mva) ^{1,2} :	600 000	2022-2026
Årlig servicekostnad, MiSeq, LMK (eks mva) ^{1,2} :	100 000	2024-2026

¹Forutsetter følgende fordeling av kostnader mellom NTNU og LMK

	NovaSeq6000		MiSeq (eller tilsvarende)	
NTNU	kr 5 000 000	kr 600 000	kr 300 000	kr 35 000
LMK, StO ¹	kr 7 300 000	kr 600 000	kr 1 000 000	kr 100 000
Sum	kr 12 300 000	kr 1 200 000	kr 1 300 000	kr 135 000

¹NTNU sin andel kan bli fra 4-6 MNOK

²LMK sin andel forutsetter følgende

LMK investeringsbudsjett	2 000 000
Tilført fra "Nasjonal infrastruktur PM"	2 000 000
Tilført fra HMN	3 300 000
Sum	7 300 000

Andre kommentarer

- Denne kostnadsfordelingen er ikke bestemt, men et forslag som skal fungere som et utgangspunkt for videre diskusjon.
- NTNU og St. Olav må bli enige om betingelsene for eventuelt sameie og innkjøp innen mars 2021 (søknadsfrist for NTNU om midler).

7.3 Etablering av skytjeneste for analysering og lagring av genomdata

Tabell 6: Grovt estimat over kostnader relatert til etablering av skytjeneste for prosessering og lagring av genomdata

Aktivitet	NOK
Utprøving og evaluering av aktuelle leverandører	125 000
Kravspesifikasjon og anbud	70 000
ROS analyse og DPIA	70 000
Sette opp skyløsning og tilgangsstyring	200 000
Testing av skyløsning	135 000
Applikasjon til databehandling (lonReorter)	250 000
Sum	850 000

8 Definisjoner og terminologi

Ord/uttrykk	Forklaring
AMG	Avdeling for Medisinsk genetikk
AMM	Avdeling for medisinsk mikrobiologi
AP	Avdeling for patologi
Bioinformatikk	Analysere og tolke biologiske data ved hjelp av informatikk.
Eksom	Eksomet er alle delene av arvematerialet som koder for genprodukter, altså de delene som oversettes til proteiner og andre funksjonelle molekyler. Eksomet utgjør 1-2 % av genomet hos mennesker.
EPJ	Elektronisk pasientjournal
GCF	Genomics Core Facility (kjernefasiliteten for genomikk) ved IKOM, NTNU
Genom	Et genom er det komplette arvematerialet til en organisme i form av DNA.
Genpanel	Et genpanel er et sett med gener knyttet til en bestemt sykdomsgruppe.
Human Phenotype Ontology (HPO)	Standardisert vokabular av fenotypiske abnormaliteter ved sykdommer hos mennesker som gir strukturert og entydig datagrunnlag som kan utveksles på tvers av systemer og helseområder.
IKOM	Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU
IMPRESS-Norway	Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway – nasjonal studie som skal gi flere pasienter tilgang til kliniske studier

InPreD	Nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk, kreft
LMK	Laboratoriemedisinsk klinikk, St. Olavs Hospital
Metagenomikk	Undersøkelser av nukleinsyrer, gjerne fra mange ulike typer mikrober, som finnes i et prøvemateriale. Deles ofte inn i «shotgun» metagenomikk hvor alt genetisk materiale analyseres, og målrettet metagenomikk, hvor enkelte universelle gener (e.g. 16S, ITS) analyseres.
Nanopore sekvensering	Dette er en storskala sekvenseringsteknologi som kan utføres direkte (uten amplifikasjon) og gi resultater i sanntid, noe som gjør den raskere enn Illumina-sekvensering.
Sekvensering	Metoder som benyttes for å bestemme rekkefølgen av nukleotider (baser) i f.eks. DNA.
SNOMED CT	SNOMED CT er den mest omfattende standarden for klinisk terminologi på det internasjonale markedet. Utviklet for detaljert og strukturert dokumentasjon av pasientrelaterte data i elektroniske pasientjournaler eller helseregistre for å danne et strukturert og entydig datagrunnlag som kan utveksles på tvers av systemer og helseområder.

9 Referanser

- [1] Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten 2017-2021
- [2] Brev fra HSØ 13/00428-65: Etablering av nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin
- [3] Mandat persontilpasset medisin og mulighetsstudie i Helse Midt-Norge, våren 2020
- [4] Prosjektplan
- [5] <https://www.helsenorge.no/sjeldne-diagnoser/hva-er-en-sjelden-diagnose/>
- [6] Mandat Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin
- [7] Prosjektmandat_NGS diagnostikk innen kreft – fase 2
- [8] Prosjektrapport-NGS diagnostikk innen kreft v 1.0
- [9] Prosjektmandat_Nasjonalt mikrobiologisk overvåkingsdatabase
- [10] Prosjektmandat_Strukturert elektronisk innsamling av fenotypedata ved arvelige sykdommer
- [11] Big data management for the precise treatment of three patient groups
- [12] Germline genomic medicine: A BigMed needs analysis
- [13] <https://oslo-universitetssykehus.no/om-oss/nyheter/stor-nasjonal-presisjonsmedisinstudie-innen-kreft>
- [14] Spørreundersøkelse om klinisk behov for høykapasitets sekvenseringsanalyser I Helse Midt-Norge
- [15] Vedlegg 1 – Infrastruktur for persontilpasset medisin (Helse Sør-Øst RHF, status 29.april 2019)
- [16] Opptrappingsplan AMG 2020-2024
- [17] <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven>
- [18] Prosjektmandat_NGS diagnostikk innen kreft- fase1 (11.2.2020)
- [19] <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>
- [20] Ella-clinical interpretation tool: <https://allele.es/>
- [21] Høring: Bruk av helseopplysninger for å lette samarbeid, læring og bruk av kunstig intelligens i helse- og omsorgstjenesten. Etablering av behandlingsrettet helseregister med tolkede genetiske varianter.
- [22] Utviklingstrekk 2020, Drivere og trender for e-helseutviklingen

