

NorPREM



Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin
NGS diagnostikk innen kreft(somatiske forandringer)fase 2
Emiel Janssen - Stavanger universitetssykehus HF
Oktober 2020 - september 2021

Innhold

Sammendraget	3
Introduksjon	5
1 Bakgrunn.....	7
2 Om prosjektet.....	8
2.1 Resultatmål.....	8
2.2 Effektmål	8
2.3 Organisering av prosjektets utviklingsfase (TO-BE)	9
2.4 Fremdrifts- og milepælsplan	10
3 Arbeidsgruppe 1 – Standardisering og harmonisering.....	11
3.1 Behovskartlegging	11
3.2 Lovmessige reguleringer av diagnostiske tester i Norge.....	12
3.3 Kvalitetssikring og validering av NGS-basert analyser	13
3.4 Internasjonale retningslinjer for klassifisering og rapportering varianter	14
3.5 Internasjonale anbefalinger vedrørende innhold i molekylærpatologisk rapport	17
3.6 Gruppens anbefaling	19
4 Arbeidsgruppe 2 – Nye tjenester.....	22
4.1 Kartleggingsrapporter	22
4.2 Faktorer som bidrar til ulike tilbud.....	23
4.3 Utfordringer ved innføring av nye tester i dag.....	25
4.3.1 Fagmedisinske foreninger	25
4.3.2 Nasjonale handlingsprogram	26
4.3.3 Innføring av nye metoder.....	26
4.3.4 Investering i instrumentering, automatisering, IT og kompetanse.....	28
4.4 Aktuelle aktører innenfor fagmiljøet molekylærpatologi og hvordan disse kan samhandle... 28	
4.4.1 Forslag til organisering av metodevurdering	30
4.5 Nasjonal oversikt over analysetilbud; Genetikkportalen og Nasjonal genliste, kreft	32
4.6 Nivåinndeling.....	33
4.7 Oppsummering og anbefalinger.....	35
4.7.1 Innføring nye analysemetoder og ansvarsfordeling.....	35
4.7.2 Samhandling innad i fagmiljøet.....	35

4.7.3	Samhandling med offentlige organer.....	36
5	Arbeidsgruppe 3 – kompetanse og utdanning	38
5.1	Innledning.....	38
5.2	Beskrivelse av nåsituasjon.....	39
5.2.1	Dagens situasjon, høyere utdanning/spesialisering	40
5.2.2	Bioingeniørutdanningen.....	41
5.2.3	Molekylærbiologutdanningen	41
5.2.4	Bioinformatikk.....	42
5.2.5	Legespesialisering, patologi	42
5.2.6	Legespesialisering, onkologi.....	43
5.2.7	Legespesialisering, hematologi	43
5.2.8	Legespesialisering, medisinsk genetikk.....	43
5.2.9	Utdanning innen genetisk utredning og veiledning.....	43
5.2.10	Nasjonal fagstrategisk enhet for helse- og sosialfaget (NFE-HS)	44
5.3	Utfordringer	45
5.4	Forslag til minste krav til medarbeidere som jobber med NGS	46
5.4.1	Ingeniører/bioingeniører.....	46
5.4.2	Molekylærbiologer	46
5.4.3	Patologer	47
5.4.4	Onkologer/hematologer.....	48
5.5	Oppsummering og anbefaling	48
6	Arbeidsgruppe 4 – IKT og samhandling	50
6.1	Innledning.....	50
6.2	IKT gjennom den diagnostiske prosessen	51
6.2.1	Rekvirering.....	51
6.2.2	Sekvensering.....	52
6.2.3	Primæranalyse (variant calling).....	52
6.2.4	Sekundæranalyse (varianttolkning)	52
6.2.5	Integrasjon med andre patologiske analyser	52
6.2.6	Molekylære tumorboard-møter.....	53
6.3	IKT-infrastruktur	53
6.3.1	Behov.....	53

6.3.2	Dagens infrastruktur og planer i helseforetakene	55
6.3.3	Alternativer for infrastruktur på kort og lengre sikt	59
6.3.4	Variant calling og varianttolkning.....	61
6.3.5	Organisering og kompetansebygging.....	63
6.4	Utfordringer og anbefalinger	65
7	Vedlegg 1 - Forfattere.....	67
8	Referanseliste	71

Sammendraget

Moderne kreftdiagnostikk inkluderer i tillegg til mikroskopisk undersøkelse av svulstvev og celler i økende grad et spekter av molekylære analyser. Denne type integrert diagnostikk utføres ved de fleste patologiavdelinger i Norge. Implementering av ny teknologi er krevende og det er behov for investeringer i utstyr, kompetanse og endringer av drift og personellbehov. Innen molekylærpatologi gir moderne sekvenseringsteknologi, «neste generasjons sekvensering (NGS)», mulighet til å undersøke endringer i betydelig flere gener enn tradisjonelle DNA og RNA analyser. Kreftpasienter som får svulstvevet sitt undersøkt med denne teknologien kan dermed få avdekket mer av de biologiske mekanismene som er endret, og for mange krefttyper vil dette være avgjørende for å ta begrunnede behandlingsvalg. NGS som metode er helt sentralt innen molekylærpatologi fordi et av hovedformålene er å identifisere gen-forandringer som gir diagnostisk og/eller prediktiv informasjon som er nødvendig for behandlingsvalg og oppfølging av et økende antall kreftpasienter.

NorPreM gjennomførte et kartleggingsarbeid¹ i 2020 omkring bruk av teknologien innen kreftdiagnostikk ved norske helseforetak, og som et resultat av dette ble det opprettet undernettsverk for NGS analyser innen kreft (somatiske endringer). Undernettsverket etablerte fire ulike arbeidsgrupper som skulle se nærmere på fire hovedbetyrninger som kom frem fra kartleggingsarbeidet:

1. Standardisering og harmonisering
2. Etablering av nye tjenester
3. Kompetanse og utdanning
4. IKT og samhandling

¹ https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

Disse gruppene ble ledet av fire sentrale fagpersoner fra hver helseregion og leder av NorPreM har vært prosjekteier. Resultatet av arbeidet fra de fire arbeidsgruppene presenteres her – med konkrete råd fagmiljøene ønsker å løfte frem for å kunne få norsk kreftdiagnostikk inn i presisjonsmedisinens arena. En svært viktig effekt av dette arbeidet har vært konstruktive og lærerike møter, diskusjoner og samarbeid i fagmiljøene – og nettverksbygging som allerede nå gir nye og gode interaksjoner for å samarbeide, dele kompetanse og harmonisere tjenesten nasjonalt. Nedenfor følger hovedkonklusjoner og anbefalingene fra undernetverket, med en henvisning til hvor man finner mer utdypende informasjon (arbeidsgruppens delrapport).

Hovedanbefalinger*
➤ <i>Utvikle standardisert inngangsport med oversikt over etablerte analyser samt informasjon om rekvirering og innhenting av prøvesvar. (AG 1/2)</i>
➤ <i>Etablere Nasjonal veileder for molekylærpatologiske undersøkelser av kreft (AG 1/2/4)</i>
➤ <i>Inkludere molekylære analyser i alle handlingsprogrammer innen kreft (AG 1/2)</i>
➤ <i>Kontinuerlig implementering av nye tester parallelt med metodevurdering/innføring av ny behandling (AG1/2)</i>
➤ <i>Molekylær diagnostikk bør foregå så pasientnært som mulig dersom det ikke er faglige eller andre tungtveiende årsaker til at diagnostikken bør være sentralisert regionalt/nasjonalt (AG 2)</i>
➤ <i>Etablere formaliserte kurs/utdanningsløp innen molekylær kreftdiagnostikk, tilpasset ulike yrkesgrupper (AG 3)</i>
➤ <i>Legge til rette for rekruttering av både IT og bioinformatisk kompetanse og kompetansebygging (AG 3/4)</i>
➤ <i>Utarbeide veiledende kravliste for dem som skal jobbe med molekylærpatologi basert på yrkesbakgrunn (AG 3)</i>
➤ <i>Etablering av bærekraftig, robust og fremtidsrettet IKT-infrastruktur på alle helseforetak (AG 4)</i>
➤ <i>Etablere en felles nasjonal infrastruktur tilpasset lokale behov. Infrastruktur kan ivareta helsevesenets behov for avansert IT inkl. deling av data (AG 1/2/4)</i>
➤ <i>Utvikle nasjonale retningslinjer for datalagring (AG 4)</i>
➤ <i>Tilføre og allokere flere ressurser til NGS-basert kreftdiagnostikk på alle helseforetak (AG 1-4)</i>

* For detaljerte punkter se de ulike delkapitlene for hver arbeidsgruppe

Introduksjon

Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin (NorPreM) – presisjonsmedisin ble opprettet av de fire regionale helseforetakene i 2019 etter oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. NorPreM har som formål 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.

Helsetjenesten har alltid vært individrettet, men de siste tiårenes store teknologiske fremskritt, spesielt innen biomedisin, har gitt betydelig flere muligheter for mer detaljert kartlegging av sykdomsmekanismer og behandlingsmuligheter innen mange medisinske fagområder. Spesielt har muligheten for å gjøre mer detaljert biologisk kartlegging av sykdom (eller risiko for sykdom) gitt nye diagnostiske muligheter. En dypere biologisk forståelse av sykdomsutvikling har også gjort det mulig å utvikle nye behandlingsstrategier – både medikamentelt og ved hjelp av annen type intervensjon. Videre forutsetter den økte muligheten for å tilpasse behandlingsvalg ned på individnivå, at diagnostikk er etablert og at evidens for nytteverdi av behandlingsvalg for en gitt person er tilstede.

Mer detaljert diagnostikk krever etablering av ny teknologi og kompetanse i spesialisthelsetjenesten. Dette er kostbart, tidkrevende og krever tett samhandling på tvers av forskning og etablerte diagnostikk miljø. NorPreM arbeider for at fagmiljøene samarbeider tett nasjonalt for å sikre standardisert og harmonisert etablering av komplekse prosedyrer. Samtidig som det kan sikre at norske pasienter får tilgang til samme diagnostikk- og behandlingstilbud uavhengig av bosted, vil deling av høy og tverrfaglig kompetanse blant ansatte i spesialisthelsetjenesten være avgjørende for å lykkes. For å utnytte de store mulighetene presisjonsmedisin åpner opp for, er det derfor behov for å styrke kompetanse og utveksling av kunnskap på tvers av fagområder, helseforetak og helseregioner. I tillegg til å styrke dette har NorPreM jobbet inn mot myndighetsorganer, utdanningsstrukturer, fagmedisinske foreninger og pasientforeninger. Dette samarbeidet har vært sentralt for NorPreM når det nå bygges opp nasjonale nettverk innen fagområder hvor presisjonsmedisinen har størst aktualitet for pasientbehandling akkurat nå.

Ved oppstart av nettverket var moderne sekvenseringsanalyser innen molekylærpatologi et område som ble pekt på av mange av NorPreM sine medlemmer som utfordrende. Molekylær kreftdiagnostikk utføres ved de fleste patologiavdelinger i Norge, men overgang til ny teknologi er krevende. Moderne sekvenseringsteknologi, «neste generasjons sekvensering (NGS)», gir mulighet til å undersøke endringer i betydelig flere gener enn tradisjonelle analyser. Teknologien er i bruk i diagnostikk for mange fagområder, også innen molekylærpatologi. Analyser av svulstvev med NGS gjør at man avdekker mer av de biologiske mekanismene som er endret, og for mange krefttyper er undersøkelse av multiple gener avgjørende for å ta begrunnede behandlingsvalg. NGS som metode er derfor helt sentral innen

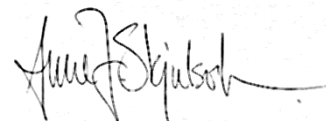
molekylærpatologi – ettersom en av hovedaktivitetene er å undersøke gen-forandringer for å få diagnostisk og/eller prediktiv informasjon som er nødvendig for komplett diagnostikk av et økende antall svulster – og persontilpassede behandlingsforløp.

Derfor startet NorPreM et kartleggingsarbeid i 2020 for bruk av teknologien for kreftdiagnostikk ved norske helseforetak. Det var den første fasen (AS-IS) som la grunnlaget for opprettelsen av et undernettverk «NGS diagnostikk innen kreft (somatiske forandringer)». Undernettverket er organisert i fire ulike arbeidsgrupper som skulle se nærmere på fire hovedbekymringer som kom frem fra kartleggingsfasen. Disse gruppene ble ledet av fire sentrale fagpersoner fra hver helseregion og leder av NorPreM som prosjekteier. En spesiell takk rettes til disse fire fagpersonene som har bygget opp undernettverket: Prof. Emiel M. Janssen (Stavanger universitetssykehus) som koordinerer gruppen og representantene fra de tre andre helseregionene; forsker Thomas Berg (Universitetssykehuset Nord-Norge), overlege Anne Jarstein Skjulsvik (St. Olav Universitetssykehus), og overlege Anne Pernille Harlem Dyrbekk (Sykehuset i Vestfold). De har lagt ned en betydelig innsats og fått frem engasjement og interaksjon nasjonalt samt sammenfattet resultatene fra arbeidsgruppene i denne rapporten. En ekstra takk til NorPreM sin administrative leder Matthias Baaske og prosjektmedarbeider Olga Nævisdal som har koordinert og strukturert arbeidet. Rapporten er redigert og sammenstilt av prosjekteier og leder av NorPreM, Prof. Hege Russnes, samt de fire regionale fagnettverkslederne Prof. Rune Sundset (Helse - Nord), overlege Hans-Johnny Schjelderup Nilsen (Helse - Midt), Prof. Gunnar Douzgos Houge (Helse - Vest) og Prof. Ulla Randen (Helse Sør-Øst).

Vi håper dette arbeidet har nytteverdi også utenfor NorPreM – og at det er med på å bidra til at Norge kan styrke mulighetene for at spesialisthelsetjenesten i Norge kan tilby kreftpasienter tidsriktig diagnostikk – som kontinuerlig tilpasses endringer innen kreftomsorgen som følge av mer persontilpasset behandling.



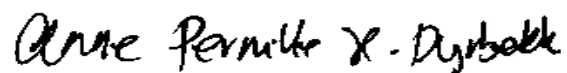
Thomas Berg, Tromsø, 23/02/22



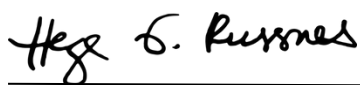
Anne Jarstein Skjulsvik Trondheim, 02/03/22



Emiel M. Janssen, Stavanger, 22/02/22



Anne Pernille H. Dyrbekk, Tønsberg, 14/02/22



Hege Russnes, Oslo, 22/02/22

1 Bakgrunn

Bakgrunnen for denne rapporten er statuskartlegging² i 2020 - «NGS diagnostikk innen kreft (somatiske forandringer)» omkring bruk av teknologien innen kreftdiagnostikk ved norske helseforetak. Arbeidet ble ledet av overlege Anne Pernille Harlem Dyrbekk (patolog, Sykehuset i Vestfold). Kartleggingsfasen avdekket både svært stor variasjon i etablering av NGS teknologi, og hvor mange gener man undersøkte for hvilke pasientgrupper. Samtlige foretak meldte om bl.a. utfordringer med etablering av nye analyser, instrumentinvesteringer, for lite personell/kompetanse og manglende IT infrastruktur. Det var også et sterkt ønske om å få bedre samhandling mellom miljøene, både for å kunne fordele krevende etableringsoppgaver, men også for at mindre sykehus får støtte fra større sykehus (med større fagmiljø) for å etablere og drifte denne type diagnostikk hensiktsmessig og forsvarlig. Resultater fra kartleggingsarbeidet la grunnlaget for å etablere et undernettverk «NGS diagnostikk innen kreft (somatiske forandringer)» og begynne arbeidet med den andre fasen TO - BE.

I kartleggingsfasen kom det frem at det er store forskjeller mellom helseforetakene både når det gjelder tilgjengelige ressurser og kompetanse knyttet til NGS – diagnostikk innen kreftfeltet. I tillegg er det ulikheter i tolkning og rapportering av resultater. Dette inntrykket bekreftes i DNV-GL/BIGMED rapporten³ som beskriver situasjonen i Norge, Danmark og Sverige i avdelinger som utfører NGS-diagnostikk. En av hovedkonklusjonene i DNV-rapporten er formulert med at det foreligger “A need for systematic approaches to the development and use of standards and guidelines”. Rapporten konkluderer også med at:

- 1) Mange av hindringene for å implementere NGS-basert kreftdiagnostikk er knyttet til organisatoriske faktorer innen sykehus, og ikke teknologiske begrensninger
- 2) Fremtidig politikk og tiltak bør ta hensyn til både eksisterende infrastruktur og organisatoriske og kulturelle faktorer som kan fungere som barrierer eller akseleratorer
- 3) Det trengs en standardisert prosess for å inkludere molekylære indikasjoner inn i de kliniske handlingsprogrammene
- 4) Hittil har NGS-basert diagnostikk blitt utviklet gjennom parallelle lokale prosesser, snarere enn sentralisert nasjonal innsats. Dette fører til et heterogent tilbud

² https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

³ https://bigmed.no/assets/Reports/implementing_nginx-based_diagnostics_in_cancer_care_dnvgl.pdf

2 Om prosjektet

Prosjektet inngår i regionalt og nasjonalt arbeid for Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin – presisjonsmedisin (NorPreM). Prosjekt er todelt, den første delen av prosjektet - kartleggingsfasen (AS-IS) har lagt grunnlaget for den andre fasen (TO-BE)⁴. Kartleggingsfasen har kommet frem til at det er hensiktsmessig å etablere et nasjonalt nettverk innen NGS basert på analyser i molekylærpatologi som kan sørge for økt standardisering og harmonisering nasjonalt og arbeide for å bygge kompetanse i samtlige miljø. Den andre delen av prosjektet, TO –BE fasen, bestod av over 80 fagpersoner, fra 11 helseforetak og ulike fagområder som patologi, molekylærbiologi, bioinformatikk/IT, medisinsk genetikk og onkologi. I tillegg har nettverket bisitter fra Folkehelseinstituttet (Tor Atle Rossnes). Undernettverket er organisert i fire ulike arbeidsgrupper som har jobbet med å utvikle anbefalinger og tiltak som understøtter mål for prosjektet og sammenfattes i denne rapporten. I tillegg etablerte NorPreM en egen arbeidsgruppe i undernettverket som belyser en dagsaktuell problemstilling innen faget; innføring av BRCA 1/2 testing av enkelt grupper av kreftpasienter for å kunne tilby persontilpasset behandling. Dette synliggjør mer konkret behov og utfordringer som er identifisert i de fire arbeidsgruppene. Rapport fra denne arbeidsgruppen er tatt ut i egen rapport «Innføring av BRCA – test».

2.1 Resultatmål

- Anbefaling på omfang av NGS diagnostikk innen kreft herunder størrelse på genpanel, på store sykehus (nivå 1), mellomstore sykehus (nivå 2) og små sykehus (nivå3)
- Utvikling og harmonisering av standarder og protokoller
- Anbefaling for en nasjonal plan for samhandling som ivaretar hastigheten i fag – og tjenesteutviklingen
- Beskrive kompetansebehov innen molekylærpatologi og NGS diagnostikk. Beskrive kompetansebehov som skal være grunnlag for en nasjonal kompetanseplan
- Beskrive IKT – utfordringer knyttet til NGS - diagnostikk

2.2 Effektmål

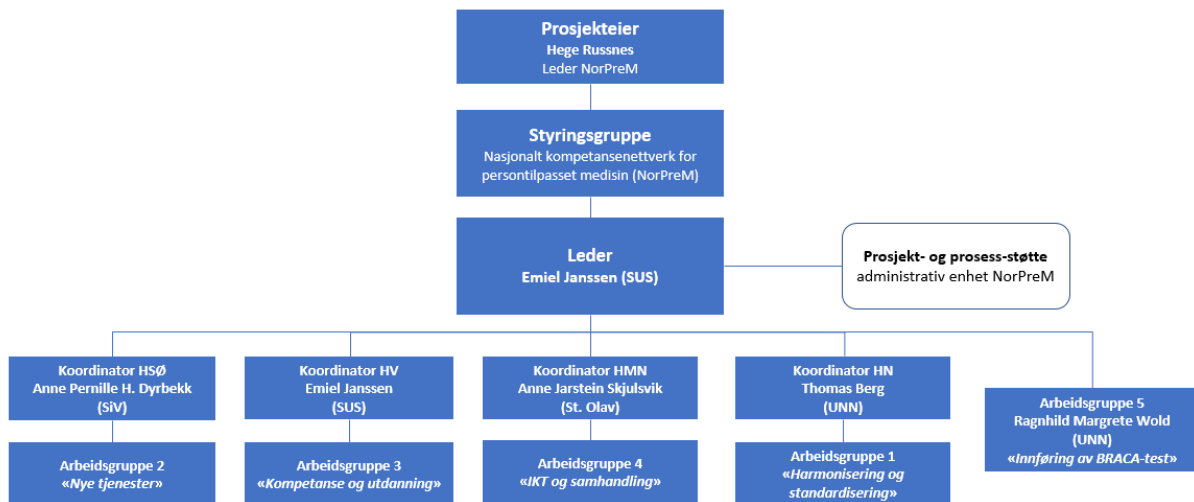
- Likeverdig og godt tilbud til molekylær karakterisering av kreftsvulster nasjonalt.

⁴ https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

2.3 Organisering av prosjektets utviklingsfase (TO-BE)

Basert på anbefaling fra kartleggingsfasen ble det etablert et undernettverk underlagt nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin (NorPreM). Medlemmer til undernettverk ble rekruttert fra innmeldte fagpersoner i kartleggingsfasen.

Undernettverket er ledet av Prof. Emiel Janssen (Stavanger universitetssykehus) og det ble i tillegg utpekt regionale koordinatorene fra de tre andre helseregionene, se Figur 1. Disse tok ansvar for en av de fire arbeidsgruppene i prosjektet. I tillegg ble det identifisert leder av arbeidsgruppe 5 som ble etablert etter at mandatet var fastsatt. Organisering av arbeidet fremkommer av figuren nedenfor. Arbeidet og rapport fra arbeidsgruppe 5 fremkommer i egen rapport «Innføring av BRCA – test».



Figur 1: Organisering av arbeidet i undernettverk og arbeidsgruppene i prosjektets fase 2

2.4 Fremdrifts- og milepælsplan

Prosjektets TO – BE fase startet oktober 2020 med forankring i NorPreM sitt arbeidsutvalg (regionale fagnettverksleder, nasjonal leder og administrativ enhet). Personer i undernetverket meldte seg inn i de ulike arbeidsgruppene, og enkelte har vært medlem i flere grupper. Det har vært tilstrebet at det er medlemmer fra alle helseregioner og fra relevante fagfelt i hver gruppe. Første utkast til prosjektrapport for fase 2 for hver av arbeidsgruppene ble skrevet i mai/juni 2021, disse ble sammenfattet i september 2021 og sendt til gjennomlesning til arbeidsgruppeleder i oktober samt til hele undernetverket. Endelig rapport ble ferdigstilt av NorPreM, prosjektleder, arbeidsgruppeledere og administrativ enhet i januar 2022.

Tabellen viser fremdriftsplan ved oppstart av prosjektet.

NGS diagnostikk innen kreft (fase 2)	2020			2021			
	Oktober	November	Desember	Januar	Februar	Februar	Mars
Formål	Prosjektmandat, tilnærming er forankret	Oppstart av prosjektarbeid	Anbefalinger er utviklet			Utkast på prosjektrapport foreligger	Prosjektrapport er forankret
Aktivitet	<ul style="list-style-type: none"> Utvikling av prosjektmandat, fremdriftsplan og arbeidsform Forankring av prosjektleder og regionale koordinatører 	<ul style="list-style-type: none"> Oppstartsmøte Planlegging av arbeidet i prosjektet 	<ul style="list-style-type: none"> Samle innspill fra helseregionene og fagmiljøene Strukturering av innspill Forankring av innspillene 			<ul style="list-style-type: none"> Rapportskriving og høring 	<ul style="list-style-type: none"> Forankring av prosjektrapport regionalt og nasjonalt
Leveranse	<ul style="list-style-type: none"> Prosjektmandat 	<ul style="list-style-type: none"> Fremdrifts- og arbeidsplan 	<ul style="list-style-type: none"> Oversikt over anbefalingene i henhold til prosjektets resultatmål 			<ul style="list-style-type: none"> Utkast til prosjektrapport 	<ul style="list-style-type: none"> Prosjektrapport
Milepæl							

Den reelle fremdriften i prosjektet avviker fra oppsatt og planlagt fremdriftsplan og prosjektet ble et halvt år forsinket. Dette skyldes forsinket oppstart, krevende rekruttering av fagpersoner til arbeidsgruppene, samt omfattende og komplekse problemstillinger i de ulike arbeidsgruppene og ikke minst høy belastning på spesialisthelsetjenesten i forbindelse med pandemien.

3 Arbeidsgruppe 1 – Standardisering og harmonisering

Arbeidsgruppe 1 (AG1) «Standardisering og harmonisering» har hatt mandat til å arbeide med følgende problemstillinger:

- Innsamling av dagens standarder og protokoller fra NGS
- Behovskartlegging
- Utarbeidelse av forslag til standardisering av protokoller og svarrapporter
- Eventuelt behov for IKT-støtte

Rapporten dekker både laboratorie- og dataanalyser ved sekvensering av ulikt omfang (ulike genpanel, eksom og helgenom). Vi har valgt å organisere rapporten i to deler hvor første delen oppsummerer kort dagens situasjon og nødvendige behov. I den andre delen presenteres våre anbefalinger for hvordan dette kan løses i Norge. I denne rapporten har vi valgt å ikke adresse punktet «Eventuell behov for IKT-støtte» da dette utredes av arbeidsgruppe 4 i denne rapporten. Det ble rekruttert fagpersoner fra ulike helseforetak (vedlegg 1). Gruppen har til sammen hatt fire møter.

3.1 Behovskartlegging

Det foreligger flere rapporter som har kartlagt muligheter og utfordringer ved innføring av NGS i kreftdiagnostikken. NorPreM publisert i 2020 rapporten «NGS diagnostikk innen kreft (somatiske forandringer)»⁵ som gir et grundig bilde av situasjonen i Norge per 2020. Her fremkommer det at det er store forskjeller i tilgjengelige ressurser og kompetanse, samt at praksis for tolkning og rapportering av resultater varierer mellom de ulike sykehusene.

Det er også utgitt internasjonale relevante rapporter som omhandler standardisering og harmonisering. Det ble nylig utgitt en europeisk rapport «*Unlocking the potential of precision medicine in Europe*»⁶ av IQN Path, ECPC and EFPIA som representerer hhv. patologifaget, farmasøytisk industri og pasientorganisasjoner. Uten å gå i dybden på denne og andre rapporter, fremstår det ganske klart at det fortsatt er mye som gjenstår før det er etablert noen form for internasjonal konsensus og felles praksis for kvalitetssikring og rapportering innen klinisk kreftgenomikk/presisjonsdiagnostikk i Europa. I rapporten anbefales regional sentralisering av komplekse biomarkørtesting “Promote centralised testing infrastructure and networks of specialised labs at the national level that carry out complex biomarker testing to ensure consistent test access and develop a shared knowledge base of patient outcomes”. Overfører man dette rådet til Norge og ser på nivåfordelingen av miljøene, innebærer det at Universitetssykehusene har et særlig ansvar for harmonisering av nye analysemetoder og bioinformatiske verktøy.

⁵ https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

⁶ <https://ecpc.org/wp-content/uploads/2021/02/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe-FULL-REPORT.pdf>

3.2 Lovmessige reguleringer av diagnostiske tester i Norge

I Norge er produksjon, markedsføring, omsetning og bruk av diagnostiske tester regulert i forskrift om medisinsk utstyr. Legemiddelverket er tilsynsorgan. Forskriftene skal sikre trygg bruk, slik regulering bidrar til standardisering ved at utstyr og reagenser må oppfylle gitte krav. I forskriftene er det krav til at kommersielt tilgjengelig utstyr er IVD-merket fra produsent, men det finnes unntak fra kravet om IVD-merking ved at institusjoner kan benytte egentilvirket utstyr («In-house» utstyr) gitt at det oppfyller definerte krav.

Ved molekylærpatologiske laboratorier benyttes det per i dag både utstyr som er IVD-merket og utstyr som ikke har slik merking. For avansert diagnostikk som NGS finnes det begrenset tilbud på kommersielt tilgjengelige IVD-kits, og for denne type diagnostikk benyttes i stor grad reagenser/utstyr utviklet for «research use only» (RUO) som valideres lokalt og faller inn under in-house-unntaket.

Den nye IVD-forordning er på vei inn for fullt i EU, og gjeldende norske lover og forskrifter må oppdateres. I desember 2021 vedtok EU-kommisjonen en overgangsordninger for IVDR som vil medføre at en del krav i forordning utsettes⁷. Forordningen vil ha stor betydning for diagnostiske laboratorier og også for avansert molekylær kreftdiagnostikk. Blant de sentrale elementene i denne forordningen er:

- Krav om klassifisering og samsvarsvurdering
- Krav om klinisk evaluering og ytelseevaluering
- Krav om klinisk utprøving og undersøkelse av ytelse
- Krav om markedstilsyn, meldesystem og overvåking etter at utstyr er plassert på markedet

Krav ved bruk av egentilvirket utstyr (In-house unntak):

- Behovet må ikke være dekket av et CE-IVD-merket alternativ
- Utstyret kan ikke overføres til annet rettssubjekt
- Må lages og brukes under et egnet kvalitetsstyringssystem
- Laboratoriet må drives etter ISO 15189 standard
- Laboratoriet utsteder en egenerklæring for utstyret
- Man gjennomgår bruk og nytte regelmessig
- Man kan ikke produsere på «industriell målestokk»

⁷ <https://legemiddelverket.no/nyheter/eu-kommisjonen-foreslar-overgangsregler-for-nytt-regelverk-for-in-vitro-diagnostisk-medisinsk-utstyr>

Det er etablert flere arbeidsgrupper som jobber med innføring av CE-IVD forordning i Norge, men dette arbeidet er foreløpig ikke organisert i formell nasjonal prosess som omfatter alle helseregioner/helseforetak.

3.3 Kvalitetssikring og validering av NGS-basert analyser

Kvalitetssikring av metoder innebærer blant annet at laboratoriet skal validere sin metode før bruk i diagnostikken og delta i eksterne kvalitetssikringsprogram. Hva som skal inkluderes i en validering er avhengig av hvilken metode som skal benyttes, laboratoriets diagnostiske formål, leverandørs validering og kjennskap til klinisk nytteverdi. NGS er en kompleks prosess, og det er viktig å få forståelse av potensielle feilkilder for å planlegge en tilstrekkelig validering og kontinuerlig kvalitetsovervåking.

For NGS innen molekylærpatologi benyttes det nå hovedsakelig kommersielt tilgjengelige genpanel som er utviklet for forskning. Disse er som regel ikke validert for diagnostisk bruk, og heller ikke CE-IVD merket, slik som EU direktivet setter krav om. Ved det kommende påbudet om IVDR godkjente analyser vil dette fordyrer laboratorietjenester.

Validering/verifisering må utføres

- Før implementering av metode
- Før implementering av endringer, eks:
 - Ny type prøvemateriale eller forbehandling av prøvematerialet
 - Endringer i laboratorieprosedyre, for eksempel ved nye instrument
 - Utvidelse av gener som tolkes/rapporteres
 - Endringer i pipeline for dataanalyse

Valideringsparametere

Følgende parameter bør valideres for de ulike typer prøvemateriale og genendringer (enkelbasevariant (SNV), insersjoner/delesjoner (indels), kopitallsendringer (CNAs), kartlegging av fusjoner/endringer i genuttrykk) samt de ulike gener som har relevans for aktuell indikasjon/behandlingsregime.

- **Riktighet** kan verifiseres ved referansemateriell, kliniske prøver karakterisert ved annen lab eller ved annen metode.
- **Reproduserbarhet/robusthet** kan måles ved å følge samme prøver gjennom alle trinn i prosessen over en periode (ulike instrument, personell, lot på reagenser).
- **Interfererende substanser** som kan påvirke testens evne til å analysere et gitt genområde (f.eks. problemer med amplifisering eller repeterte sekvenser/pseudogener) må vurderes («blacklist»).
- **Carryover** testes ved inkludering av «no template controls» (såkalt negativ kontroll, NTCs) og ved egnet dataprogram som kan detektere blanding av to individer sitt DNA.

- **LOD** (limit of detection) ved minimum coverage bør verifiseres for de ulike varianttypene (SNV, indels, CNAs, fusjoner mm), gjøres ved fortynningsserier.
- **Klinisk sensitivitet/spesifisitet** gjøres ved å analysere en serie med svulster som tilsvarer problemstillingen som analysen skal utføres for.
- **Klinisk nytteverdi/diagnostisk utbytte** vurderes av tverrfaglig miljø som ser på evidens grunnlaget fra forskning og hva som er gjort av implementeringsstudier (f.eks. eksplorative studier dersom det er differensialdiagnostikk eller prospektive kliniske studier for prediksjonsmarkører).

Det foreligger flere internasjonale retningslinjer for validering og implementering av NGS i diagnostikk av somatiske endringer i kreftceller, og disse gir en detaljert oversikt over parametere som bør inngå i validering⁸. Krav og muligheter for validering vil variere betydelig avhengig av omfang på NGS-panelet, hvilket type NGS utstyr som benyttes og hvilke kliniske konsekvenser analysesvaret vil ha. Validering av helgenomsekvensering setter andre krav til validering og implementering enn genpanelsekvensering.

3.4 Internasjonale retningslinjer for klassifisering og rapportering varianter

NGS er en «bredspektret» analyse hvor man som regel påviser mange genetiske varianter med ulik klinisk betydning for pasienten. Noen varianter representerer naturlig variasjon (polymorfismer) i befolkningen, noen er såkalte «passasjermutasjoner» i kreftceller, hvor endringen er uten kjent betydning for sykdom. Disse er ikke av interesse ved molekylærpatologisk analyse, her er man spesielt opptatt av å identifisere varianter som har betydning for diagnose eller prediksjon av prognose eller behandling. Varianter med klinisk betydning defineres da som biomarkører⁹.

Et mye brukt system for tolkning og rapportering av sekvensvarianter er publisert som «A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists¹⁰». Dette systemet baserer seg på at tolkning av varianter foregår i en to-steps prosess:

1. Uvurderingene av evidensgrad for varianter som biomarkører: Somatiske genvarianter anvendes nå ofte som biomarkører i kreftdiagnostikken, enten diagnostisk, prognostisk eller prediktivt, eller kombinasjoner av disse. Det er derfor viktig at vurderingen av potensielle biomarkører er evidensbasert og bygger på tilgjengelig klinisk og eksperimentell kunnskap. I hht til AMP's anbefalinger skal evidensgrad

⁸ <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00428-016-2025-7.pdf>

[Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing–Based Oncology Panels - The Journal of Molecular Diagnostics \(jmdjournal.org\) Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines- ClinicalKey](https://www.jmdjournal.org/Standards-and-Guidelines-for-Validating-Next-Generation-Sequencing-Bioinformatics-Pipelines-ClinicalKey)

⁹ AMP/CAP/ASCO har definert at en variant kan betraktes som en biomarkør med klinisk betydning når den enten: predikerer sensitivitet, resistens eller toksisitet for en spesifikk behandling, endrer funksjonen til et gen hvor det foreligger målrettet behandling med godkjent eller utprøvede legemiddel, fungerer som et inklusjonskriterium for klinisk studie, har betydning for sykdomsprognose, bidrar til å stille en kreftdiagnose, er indikasjon for tilbud om oppfølgingsprogram for tidlig påvisning av kreftsykdom.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707196/>

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707196/>

kategoriseres i fire grader (A,B,C,D) hvor grad A har sterkest evidens, og grad D har lavest evidens. Grad A-funn skal tillegges større vekt enn grad D-funn i klinisk beslutningstaking. Evidens skal ta utgangspunkt i nasjonale veiledere (typisk handlingsprogrammene), internasjonale veiledere og fagfelleverdert litteratur.

2. Klassifisering av varianter: Etterfulgt av vurdering av evidensgrad for biomarkører skal man kategorisere varianter med henblikk på klinisk betydning. Det er definert fire kategorier (eng tiers=grad/klasse);

Klasse I: Variant med høy klinisk betydning (evidens grad A eller B).

Klasse II: Variant med mulig klinisk betydning (evidens grad C eller D)

Klasse III: Variant med usikker klinisk betydning.

Klasse IV: Benign eller sannsynlig benign variant.

Det er viktig at man bruker felles terminologi og rammeverk for beskrivelse og tolkning av genetiske funn (varianter) ved de ulike laboratoriene. Dersom man ser over mot fagfeltet medisinsk genetikk ser man at etablering av felles internasjonal praksis for tolkning og rapportering av varianter har vært en lang og kontinuerlig prosess. I dette feltet finnes det flere klassifiseringssystemer, f. eks. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG/AMP), European Society for Human Genetics (ESHG) og Association for Clinical Genomic Sciences (ACGS). Retningslinjene fra ACMG beskriver et objektivt system for variantbedømming basert på 5 ulike klasser. ESHG har videreutviklet systemet og foreslår en to-dimensjonal klassifisering hvor hver variant bedømmes både ut fra molekylære egenskaper og kliniske egenskaper. I nasjonal veileder «Genetiske undersøkelser i helsetjenesten» fra helsedirektoratet¹¹ anbefales at man bruker et system med 5 klasser basert på kriteriene fra ACMG/AMP, men ikke nødvendigvis ACMG/AMP systemet.

Internasjonalt brukes også ACMG systemet for klassifisering av somatiske sekvensvarianter for BRCA1/BRCA2. Dette skyldes nok at klinikere og andre er vant til å forholde seg til denne klassifiseringen for kimbanevarianter av BRCA-mutasjoner. Imidlertid er nok ACMG systemet mindre egnet for klassifisering av somatiske varianter for andre gener/problemstillinger. Flere organisasjoner har derfor foreslått klassifiseringssystemer for somatiske endringer i kreftceller. European Society for Medical Oncology (ESMO) er en viktig premissleverandør for onkologifaget i Europa og utarbeider anbefalinger innenfor flere områder av onkologien. ESMO har nå foreslått en skala for ulike molekylære funn (1) kalt ESMO scale for clinical actionability of molecular targets (ESCAT). Inndelingen går fra tier I til tier V. Tier I inkluderer varianter der et gitt medikament er assosiert med effekt i kliniske studier, og der testing og medikament er klar for rutinebruk. For tier V er det objektiv respons, men ikke sikker klinisk

¹¹ <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven/veiledning-til-laboratoriene>

nytteverdi. Dette systemet er først og fremst egnet for klassifisering av prediktive biomarkører («clinical actionability»), og kan ikke brukes for diagnostiske eller prognostiske biomarkører.

Det å plassere hver enkelt variant man påviser i en prøve inn i et av disse systemene krever bruk av internasjonale databaser og støtteverktøy. En meget nyttig kilde for klassifisering av varianter er kunnskapsdatabasen OncoKB¹² som driftes av Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Her er endringer klassifisert etter klinisk betydning basert på «level of evidence» og klassifisert på tre nivåer; behandling, prognose og diagnostikk. I databasen ligger kuratert informasjon om biologisk effekt, prevalens, prognostisk informasjon og behandlingsmessige implikasjoner for 5643 varianter/endringer i 682 gener (per mai 2021). Prosedyre for klassifisering/kurasjon er relativt omfattende (se prosedyre)¹³, og illustrerer tydelig kompleksiteten som ligger bak vurdering av klinisk betydning for varianter. Karolinska institutt har etablert en søkeportal for varianter (Molecular tumor board portal-MTBP)¹⁴ som gir enkel tilgang til informasjonen i databasene OncoKB og ClinVar. Det finnes også flere andre portaler som gir oversikt og koblinger til disse og andre databaser, bl.a. en norsk løsning, Personal Cancer Genome Reporter (PCGR) som er utviklet spesielt ved bruk av store genpanel, eksom og helgenomanalyser av svulster¹⁵. I tillegg til portaler og informasjon i åpne databaser, er det også utviklet ulike beslutningsstøttesystemer for genetiske varianter som er tilgjengelige enten kommersielt eller gratis. Selv om slike systemer nok kan være til god hjelp i tolkning av varianter, finnes det ofte lite dokumentasjon på nytteverdien og presisjon for slike verktøy.

Uavhengig av hvilke datakilder og tolkningsverktøy som benyttes forutsetter korrekt variantklassifisering at man samarbeider på tvers av faggrupper, dvs. molekylærbiologi, patologi og onkologi. For pasienter med sykdomstyper hvor det nasjonale handlingsprogrammet spesifiserer hvilken enkelte gener som må analyseres, vil laboratoriene bare utføre test – og rapportere svar på disse. Det er en betydelig større utfordring å tolke varianter for individuelle pasienter der mulighet for utprøvende behandling skal kunne vurderes. Det krever både at man utfører betydelig bredere analyse (f.eks. må man ha mellom 300-500 gener for å kunne vurdere «tumor mutasjons byrde» (TMB), et estimat som benyttes for noen studier med immunmodulerende behandling. Analyse og tolkning av alle gener i et større panel forutsetter at man har en helhetlig oversikt over pasientens sykdom. Infrastruktur for presisjonsdiagnostikk – kreft (InPreD) har pilotert et betydelig mer detaljert rekvisisjonskjema slik at laboratoriet og tolkningsmiljøet har tilgang på slik informasjon. I tillegg må det tilstrebes at klinisk betydning av varianter diskuteres i tverrfaglige team hvor patologer, molekylærbiologer, bioinformatiker og onkologer er representert sammen med

¹² <https://www.oncokb.org/>

¹³ <https://sop.oncokb.org/>

¹⁴ <https://www.mtbp.org/welcome.php>

¹⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC59468>

behandlende lege. Sykehus som tilbyr multigentester som NGS bør derfor etablere slike «molekylære tumor boards», evt. delta på regionale/nasjonale tumor boards.

InPreD har i 2020 startet nasjonalt molekylært multidisiplinært team møte (Mol-MDT) på oppdrag fra RHF'ene. Dette møtet arrangeres to ganger i uken og har faste medlemmer fra overnevnte grupper. Møtet er virtuelt og er åpent for bisitteres fra molekylærpatologi/onkologi miljø nasjonalt. I tillegg har møtet medisinsk genetiker tilstedet som vurderer om det foreligger såkalte utilsiktede funn i dataene (mulige kimbanevarianter) for å sikre at slike følges opp i henhold til nasjonale retningslinjer.

3.5 Internasjonale anbefalinger vedrørende innhold i molekylærpatologisk rapport

Standardisert innhold i den molekylærpatologiske svarrapport bør inneholde følgende informasjon ifølge anbefalinger fra Europeisk ekspertgruppe i patologi (International Quality Network for Pathology (IQN Path)¹⁶:

- Klar identifisering av pasient og preparatnummer, og beskrivelse av type materiale som er benyttet (FFPE vev, cytologisk materiale, osv.)
- Vev/tumortype (for eksempel lunge, tarm, melanom).
- Diagnostisk problemstilling
- Prosentvis andel neoplastiske celler for materialet benyttet i molekylærpatologisk undersøkelse (% andel tumorceller ifht andre celler, eventuelt et estimat av mengde tumorceller tilstede)
- Molekylærpatologisk metode/plattform/kit som benyttes. Sensitivitet skal spesifiseres.
- Hvilke genområder som er undersøkt:
 - Ved bruk av spesifikke kit skal det angis hvilke mutasjoner kit-et dekker (kan eventuelt henvise til informasjon: laboratoriehåndbok, genetikkportalen eller andre steder hvor avdelingen har gjort slik informasjon tilgjengelig)
 - Ved bruk av NGS angis hvilke gener panelet dekker (kan eventuelt henvise til generell informasjon lagt i laboratoriehåndbok, genetikkportalen eller andre steder hvor avdelingen har gjort slik informasjon tilgjengelig)
- Resultat
 - Det skal benyttes HGVS nomenklatur for angivelse av mutasjoner hvor koordinater oppgis både på nukleotid- og aminosyrenivå. Referansesekvenser for de testede gener skal være tilgjengelig.
 - Dersom materialet er uegnet for molekylære analyser skal årsak angis, f.eks om det er for lite tumorceller eller DNA tilstede, om det er dårlig DNA kvalitet, eventuelt andre årsaker.
- Tolkning og konklusjon

¹⁶ <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00428-016-2025-7.pdf>

- Funn med betydning for diagnostisk problemstilling må rapporteres klart i en konklusjon. Andre funn kan rapporteres, men dette må avklares i videre arbeid (se anbefaling 3 og 4 under).

Det bør også vurderes hva som skal tas med av såkalte utilsiktede funn og da spesielt varianter som kan representere kimbane («sekundære funn»). Det kan være vanskelig å avgjøre hva som bør rapporteres, og tett samarbeid med medisinsk genetisk miljø er viktig. ACMG har nylig oppdatert sin liste over gener hvor man bør rapportere funn som mistenkes å være i kimbane¹⁷. Denne listen kan være til hjelp også når det gjøres analyser på kreftvev/celler, men problemstillinger og praksis for rapportering av sekundære funn bør utredes nærmere i Norge (typisk i arbeidet med en nasjonal veileder for molekyllære analyser av kreft, se anbefaling 1 under)

Videre kom ESMO i 2020 med retningslinjer for bruk av NGS ved metastatisk kreftsykdom for å undersøke for prediktive biomarkører (2). Her fremkommer både anbefalinger for rapportering av svar, og for hvilke krefttyper NGS er relevant. ESMO anbefaler blant annet at man ikke rapportere funn der det ikke er tilgjengelige medikamenter som pasienten kan få (gjennom det offentlige osv). De anbefaler videre at man ikke skal tilby off-label bruk med mindre det inngår i regionale eller nasjonale systemer eller studier, som for eksempel DRUP-studien i Nederland (eller IMPRESS-Norway studien i Norge). Videre anbefaler ESMO utvidet NGS genpanelanalyse som rutineanalyse ved metastatisk sykdom ved lungekreft, cholangiokarsinom og prostatakreft.

¹⁷ <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01172-3>

3.6 Gruppens anbefaling

Økt grad av standardisering og harmonisering vil være en viktig faktor for å sikre pasienter likt helsetilbud innen persontilpasset medisin i Norge. Det er utarbeidet flere internasjonale veiledere og en nasjonal veileder basert på disse bør det implementeres i Norge. Gruppens viktigste anbefaling er derfor at Helsedirektoratet utarbeider en nasjonal veileder for undersøkelser av somatiske endringer ved kreft (Anbefaling 1). Arbeidet med en slik nasjonal veileder bør også omfatte arbeid for å adressere de andre anbefalinger vi har tatt med under. Det er liten tvil om at det videre arbeidet med standardisering og harmonisering vil være ressurskrevende og det er viktig at fagpersoner får frigitt tid til å arbeide med dette, både på regionalt og nasjonalt nivå.

Anbefaling 1:

Helsedirektoratet bør utarbeide laboratorieveileder for molekylærpatologiske undersøkelser. Veileder bør adressere gruppens videre anbefalinger (anbefaling 2-7).

Veileder kan ha oppbygning tilsvarende «Veileder om bruk av genetiske undersøkelser i helsetjenesten- kapittel 5 i bioteknologiloven» men tilpasset fagområdet.

Begrunnelse:

Helsedirektoratet har nylig utarbeidet en veileder for genetiske undersøkelser av fødte: «**Veileder om bruk av genetiske undersøkelser i helsetjenesten - kapittel 5 i bioteknologiloven**». Denne veilederen er i hovedsak relevant for genetiske undersøkelser som gjøres ved utredning av arvelige sykdommer hvor man søker etter klinisk relevante kimbanevarianter. Imidlertid er genetiske undersøkelser også en sentral del av den utredning som utføres ved diagnostikk av kreftsykdommer. Da er målet som regel å kartlegge somatiske genforandringer, dvs. genforandringer som har oppstått i kreftceller. Undersøkelser av slike genforandringer gir informasjon som kan være av avgjørende betydning for diagnostikk, prognose og valg av behandling. Slike molekylærpatologiske undersøkelser gjøres i stor grad på kreftvev/kreftceller og utføres som regel ved patologiske (solide svulster) eller hematologiske laboratorier (maligne blodsykdommer). Utarbeidelse av en egen nasjonal veileder for dette fagområdet vil sikre formell forankring i helsetjenesten og vil være et viktig bidrag til standardisering og harmonisering av analysetilbudet i Norge.

Anbefaling 2.

Laboratorier skal være akkreditert etter systemer som er anerkjent i det aktuelle landet og bruke tester som er tilstrekkelig kvalitetssikret. Kompetansenettverket bør arbeide for at man får et samarbeidsmiljø for dette i Norge.

Begrunnelse:

Resultatet fra molekylærpatologiske undersøkelser har ofte direkte betydning for pasientbehandling og det bør derfor være krav til validering av tester, fagkompetanse og systematisk kvalitetssikring. Den nye IVD-forordning vil forutsette at man er akkreditert etter systemer som er anerkjent i det aktuelle landet dersom man skal bruke egentilvirkede tester, noe som kan være en forutsetning for å kunne tilby NGS-basert diagnostikk. Det bør etableres regionalt og nasjonalt samarbeidsmiljø for dette arbeidet, både for å spare ressurser men også for å sikre harmonisering av tilbudet.

Anbefaling 3:

Alle laboratorier som tilbyr genetisk biomarkør-testing/NGS-analyser skal bruke internasjonalt aksepterte kriterier/system for klassifisering av sekvensvarianter. Kompetansenettverket bør arbeide for at et felles system benyttes i Norge.

Begrunnelse:

Det er viktig at man bruker felles terminologi og rammeverk for beskrivelse og tolkning av genetiske funn (varianter) ved de ulike laboratoriene. Flere systemer for klassifisering er tilgjengelig i dag; ESCAT, OncoKB eller AMP/CAP. Man bør forsøke å arbeide for harmonisering i Norge slik at systemene brukes likt i landet, men gruppen har per nå ikke grunnlag for å foreslå hvilket system som er å foretrekke i Norge, og har heller ikke kartlagt alle alternativer. Vi foreslår derfor at Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin etablerer en gruppe som arbeider videre med dette.

Anbefaling 4:

Det bør utarbeides en nasjonal svar-mal for rapportering av genetiske funn (varianter) i kreftutredning. Kriterier for hvilke genetiske funn som skal rapporteres og i hvilken grad laboratoriet skal rapportere tolkning av klinisk betydning bør utredes i sammenheng med klassifiseringssystemet (anbefaling 3).

Begrunnelse:

De ulike laboratorier benytter ulike lab-datasystemer og ulike formater på rapporter. Det vil derfor ikke være mulig å utarbeide helt like rapporter ved de ulike sykehusene. Men en generell mal med minimumskrav til innhold, nomenklatur, standardformuleringer, klassifiseringssystem og utforming av rapport vil være til stor hjelp for å harmonisere rapportering av analyser. Det er imidlertid viktig å erkjenne at utviklingen i feltet fortsatt er rask, og at det må legges til rette for muligheter for raske endringer, dvs. god dynamikk i håndteringen av denne. Et annet viktig poeng her er å gjøre denne digitalt håndterbar, og at definisjon av filformater mv. vil være viktig i dette arbeidet.

Gruppas arbeid har klargjort at det foreligger ulik praksis og meninger om hvilke varianter som skal rapporteres og i hvilken grad klinisk betydning av funn skal rapporteres. Ofte vil fortolkning av genetiske funn kreve utredning i multidisiplinære teams både institusjonelt, regionalt og nasjonalt (for eksempel molekylære tumor board/bredere deltagelse i MDT møter). I praksis vil dette være vanskelig å gjennomføre i en diagnostisk sammenheng for alle prøver, men InPreD bygger en (dynamisk) database med tolkningsformuleringer for gitte somatiske varianter. Dette kan bli en nyttig nasjonal ressurs som bidrar til både standardisering og harmonisering for alle molekylærpatologiske miljø. Etablering av nasjonalt Mol-MDT møte er en viktig start, hvor regional aktivitet må styrkes og ressurs-settes. Vurderinger og konklusjoner fra multidisiplinære møter må rapporteres i patologirapport eller pasientjournal.

Anbefaling 5:

Informasjon om analysetilbud publiseres i Genetikkportalen

Begrunnelse:

Publisering av analysetilbud gjennom felles portal vil sørge for tilgang på strukturert nasjonal informasjon om analysetilbud ved de ulike laboratoriene. I tillegg gir det mulighet for at laboratorier enklere deler prosedyrer etc. Genetikkportalen kan også benyttes for å publisere oppdatert informasjon om prosedyrer, oversikt over publikasjoner med internasjonale anbefalinger/guidelines for implementering, validering og kvalitetssikring av NGS-baserte metoder.

Anbefaling 6:

Kreftregisteret bør legge til rette for innsamling av resultat fra molekylærpatologiske undersøkelser. Det må også legge til rette for at funn og tolkninger av disse kan utveksles mellom laboratorier.

Begrunnelse:

Kreftregisteret må utvikles slik at de kan registrere variantene man påviser hos den enkelte pasient med riktig detaljnivå. Dette krever at overføring mellom patologirapporteringssystem og Kreftregisteret kan håndtere detaljert genomisk informasjon og informasjon om tolkning. Dette gjør at data blir tilgjengelig for forskning og kvalitetssikring i henhold til Kreftregisterets forskrift.

Anbefaling 7:

Alle nasjonale handlingsprogram innen kreft må ha et avsnitt/kapittel som omtaler molekylær testing. Dette må oppdateres hyppig.

Begrunnelse

De nasjonale handlingsprogrammene blir i større og større grad styrende for det diagnostiske tilbudet i kreftfeltet. Molekylærpatologiske fagmiljø, fagmedisinske foreninger og Kompetansenettverket vil kunne gi innspill og må varsles i god tid før krav om nye analyser innføres i handlingsprogrammer, se også anbefaling 3 fra arbeidsgruppe 2. under avsnittet 4.7.3

4 Arbeidsgruppe 2 – Nye tjenester

Arbeidsgruppe 2 (AG2) «Nye tjenester» fikk i mandat å utarbeide en anbefaling for en nasjonal plan som ivaretar fag- og tjenesteutviklingen. Vi har forsøkt å belyse ulike aspekter som er viktig for bedre samhandling samtidig som utviklingen skal ha et passende tempo, noe som vil være sentralt for utarbeidelse av en nasjonal plan.

4.1 Kartleggingsrapporter

Det har blitt utført flere kartlegginger av NGS-diagnostikk innen kreftmedisin det siste året. NorPreM utførte en kartlegging¹⁸ der alle helseforetak med patologiavdeling deltok samt flere av de medisinske genetiske avdelingene. Hovedfunnene i denne rapporten viser at det var stor forskjell mellom helseforetak hvorvidt det ble brukt NGS i rutinediagnostikk, størrelsen på genpanelene, hvilke varianter som ble tatt med i svarrapporten og også i planlagt utvikling/etablering. Både avdelinger som hadde NGS diagnostikk implementert og de som ikke var i gang beskrev økonomiske begrensninger som en utfordring, samt at nåværende takster ikke dekket avdelingens reelle utgifter. Av de helseforetakene som ikke hadde innført NGS, rapporterte sju av åtte planer om å innføre NGS-diagnostikk i løpet av få år. Som nevnt innledningsvis i rapporten, har også BIGMED rapporten gjennomført en kartlegging og konkludert med at det foreligger “A need for systematic approaches to the development and use of standards and guidelines”¹⁹.

International Quality Network for Pathology (IQN Path), European Cancer Patient Coalition (ECPC) og The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) har samarbeidet om å lage en kartlegging og anbefaling for NGS-diagnostikk i EU og Storbritannia²⁰. De har gjort mange av de samme funn som BigMed og NorPreM, og de har

¹⁸ https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

¹⁹ https://bigmed.no/assets/Reports/implementing_nginx-based_diagnostics_in_cancer_care_dnvgl.pdf

²⁰ <https://ecpc.org/wp-content/uploads/2021/02/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe-FULL-REPORT.pdf>

laget anbefalinger omkring innføring av nye tjenester på kort og lang sikt. På kort sikt anbefaler de blant annet:

- Å innføre en parallell godkjenning av medikament og tilhørende test, inkludert refusjon/takster
- Etablere regionale testsentre for å opparbeide teknisk ekspertise og gjøre investeringer i teknologi, men sentralisering til regionale sentere skal kun utføres dersom det er klart best med tanke på økonomi og effektivitet
- Etablere prosess for såkalt «horisont skanning» (horizon scanning) for framtidig behov for testing

På lengre sikt anbefaler de blant annet:

- At alle kreftpasienter får utført omfattende tumortesting gjennom hele sykdomsforløpet
- Harmonisere tilnærmingen ved innføring av tester i hele EU og Storbritannia, inkludert kost-nytte evaluering
- Samarbeid med European Society of Medical Oncology (ESMO) og European Society of Pathology (ESP) for å lage felles retningslinjer for omfattende testing for de ulike stadier av kreftsykdom

4.2 Faktorer som bidrar til ulike tilbud

I kartleggingsrapporten til NorPreM kom det frem at flere avdelinger synes det er vanskelig å få forståelse fra sykehusledelsen for betydningen av å etablere diagnostikk, inkludert NGS-diagnostikk og dermed også få det prioritert i budsjettforhandlinger. Ressurstilgang og penger til utstyr/infrastruktur/ny bevilgninger er forbundet med mye byråkrati. Det er en økende etterspørsel etter eksisterende analyser (utvidet indikasjon), men det er sjelden fulgt av økning av ressurser. Ulike miljøer inkludert universitetssykehusene fremhever at personalet har lite tid og mangle på ressurser til utviklingsarbeid («modernisering» av eksisterende tester og implementering av nye). Universitetssykehusene har tilgang på kompetanse og teknologi/instrumentering via forskningsaktivitet, og man kan derfor tenke seg at de kan benytte seg av denne fordelene til å lettere overføre metoder fra forskning til rutinedrift. Dette er tilfelle for noen av miljøene, men flere opplever at det er for tette skodd mellom forskning og mer etablert rutinedrift. På et lite sykehus kan man lettere ta initiativ, gjennomføre beslutninger og implementere ny teknologi og nye tjenester. Samtidig kan mindre sykehus mangle nødvendig kompetanse, være avhengig av personlig initiativ. Mange sykehus er avventende med utviklingsarbeid dersom ikke universitetssykehusene allerede har innarbeidet metoden eller denne står anbefalt i handlingsprogrammene. Kombinasjon av universitetssykehus som ikke prioriterer utviklingsarbeid og avventende mindre sykehus medfører risiko for at implementeringstakten for nye metoder ikke følger med fagutviklingen,

og dermed hindre spesialisthelsetjenesten i å tilby tjenester på nivå med de til enhver tid best oppnåelige standarder.

For pasienter med solide svulster har det til nå vært mulig å kunne tilby nødvendig molekylær diagnostikk med FISH- og PCR-baserte metoder. Disse metodene detekterer selekterte mutasjoner/endringer i få gener. Etersom NGS gir informasjon om endringer i flere gener samtidig, åpner det seg muligheter for å teste flere biomarkører ved hjelp av én eller få tester. Slike multigen tester (genpaneler) er vevsbesparende og kan utføres på tvers av tumortyper – noe som kan være hensiktsmessig for laboratoriene. Handlingsprogrammene for kreftsykdommer ser i økende grad ut til å anbefale testing for flere gener parallelt. Det er også en økning i antall pasienter hvor det skal utføres molekylære analyser, og NGS gjør at man kan overholde korte svartider (små genpaneler).

De siste årene har det blitt betydelig flere kliniske studier hvor pasientgruppen som skal inkluderes må ha spesifikke biomarkører tilstede i svulstvevet. Etablering av utvidet genpanel analyser er blitt viktig for å etablere presisjonsmedisin-studier i Norge, - og dermed øke mulighet for utprøvende behandling for pasienter med avansert kreftsykdom.

Kostnadsberegning ved NGS analyser er utfordrende. Det er store forskjeller på pris på reagenser, utstyr til sekvenseringen (chip'er, flowceller osv) samt et spekter av instrumenter med stort spenn i investering. Vevsvurdering, god forbehandling og rensing av DNA/RNA er sentralt uansett hvilken type NGS utstyr man benytter. For mindre genpaneler finnes det komplette utstyr som både forbereder DNA/RNA (bibliotek), sekvenserer og gjør data analyse. Disse systemene håndterer færre prøver, men krever mindre personale. Større instrumenter krever mer separat forberedelse av DNA/RNA enten manuelt eller delvis robotisert, og krever infrastruktur og kompetanse for datahåndtering, analyse og behandling. Disse systemene kan analysere hundrevis av prøver samtidig, men på grunn av omfanget av forarbeid og etterarbeid er personell og infrastruktur kostnader her betydelige.

For hematologisk kreft benyttes mange metoder; G-båndsanalyse, kopitallsanalyse, PCR- og FISH- baserte metoder, flow cytometri og NGS-paneler for å kunne møte anbefalinger både for diagnostikk, prognose, behandling og oppfølging. Hematopatologisk diagnostikk baserer seg på WHO og European Leukemia Net (ELN) anbefalinger, i tillegg til nasjonale handlingsprogram. Siden diagnosegruppene innen hematopatologi er relativt små, utføres mye av diagnostikken sentralisert, og disse laboratoriene må kunne tilby store nok NGS-paneler som sikrer at pasienter kan behandles i h.h.t. internasjonale protokoller, uten at det er nødvendig å sende prøver utenlands. På denne måten sikres også pasienter som ikke er aktuelle for internasjonale behandlingsprotokoller et likeverdig tilbud.

I noen tilfeller ønsker kliniker å kunne tilby EMA/FDA godkjent medikamentell behandling for en ikke-godkjent indikasjon. I slike tilfeller må fagdirektør ved helseforetaket pasienten sogner

til godkjenne behandlingen, såkalt «off-label» bruk (helseforetaket betaler for behandlingen). Det er ikke gjennomført noen kartlegging av omfanget av off-label behandling, men det erfarer at det er forskjeller fra helseforetak til helseforetak. Helseforetak der fagdirektørene har en mer liberal praksis for å godkjenne finansiering av behandling vil ofte ha større ønske om å analysere gener knyttet til medikamenter utenfor godkjent indikasjon.

I den nylig publiserte «Nasjonal handlingsplan for kliniske studier»²¹ er det trukket frem at klinisk forskning skal være en integrert del av all klinisk praksis og pasientbehandling, og at flere studier skal gjøres tilgjengelig for norske pasienter (forord, B. Høie). Den nasjonale presisjonsmedisin studien (IMPRESS)²² er etablert for kunne tilby godkjente medikamenter utenfor indikasjon og følge både effekt men også kost/nytte verdi. Parallelt med dette er det etablert en nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk – kreft (InPreD) ved de seks universitetssykehusene. Gjennom InPreD bygges det opp nasjonal (og nå etterhvert regionale) tilbud om utvidet genpanel testing for pasienter som kan ha nytteverdi av utprøvende behandling, inkludert IMPRESS-Norway. Denne aktiviteten etableres dermed i helsetjenesten, og metoder og infrastruktur som etableres deles mellom laboratoriene. InPreD skal også bidra med harmonisering av tester – og kan bli en viktig brikke i arbeidet med å få universitetssykehusene til å bidra med større etablerings- og overførings arbeid til samtlige molekylærpatologi miljø i Norge. CONNECT (Norwegian Cancer Precision Medicine Implementation Consortium) er et offentlig-privat samarbeid mellom de norske universitetssykehusene, legemiddel- og teknologiselskaper, Kreftforeningen, Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet. CONNECT er knyttet til IMPRESS-studien, og skal blant annet jobbe for å nettopp overføre kunnskap fra forskning til rutinediagnostikk²³.

4.3 utfordringer ved innføring av nye tester i dag

4.3.1 Fagmedisinske foreninger

Den norske patologforeningen (DNP) har vært sentral i fagutviklingen innen patologifaget og molekylær diagnostikk. Faggrupper for de ulike krefttypene/organer, og representantene kommer stort sett fra universitetssykehusene. Ofte har representanter fra disse faggruppene også vært med i komiteene som skriver handlingsprogrammene og i andre organisasjoner som for eksempel NLCG (Norsk lungekreftgruppe) og NBCG (Norsk bryst cancer gruppe). Det er dog ikke alle handlingsprogrammene som har patologer med i komiteen, og noen komiteer har også med molekylærbiologer. Noen av faggruppene fungerer godt, og har aktive patologer/molekylærbiologer i tilknytning til arbeidet med handlingsprogrammene. De har

²¹ https://www.regjeringen.no/contentassets/59ffc7b38a4f46fbb062aeca50e272d/207035_kliniske_studier_k6_b.pdf.

²² <https://impressnorway.com/>

²³ <https://www.connectnorway.org/about?lang=nb>.

gode beskrivelser av diagnostiske tester i handlingsprogrammene, og passer på å være oppdaterte slik at helseforetakene kan bruke handlingsprogrammet som en oppdatert veileder for hvilken biomarkør-diagnostikk som er nødvendig til enhver tid. Dersom Bestillerforum også ber om utredning av metoder som kreves for et nytt medikament, blir ofte patologene informert. Dette er dessverre ikke gjennomgående, men må til for at det skal være mulig for fagmiljøet å forberede seg til hvilke tester de må ha på repertoaret i nær framtid. Velfungerende faggrupper kan hjelpe alle avdelingene med å holde seg oppdatert, og bidrar til en harmonisering. Men det er dessverre ikke alle faggruppene som fungerer slik, og det kan være mer tilfeldig hvilke tester som utføres ved de ulike sykehusene.

4.3.2 Nasjonale handlingsprogram

Handlingsprogrammene har tradisjonelt skilt mellom *anbefaling* og *omtale* av tester. *Anbefalte tester* er tester som identifiserer molekylærpatologiske trekk hvor det finnes medikamenter som er godkjent for offentlig finansiering i Norge. *Omtalte tester* kan være tester hvor internasjonale fagmiljøer anbefaler implementering, men hvor det aktuelle medikamenttilbudet foreløpig ikke er godkjent for offentlig finansiering. Når Beslutningsforum for nye metoder eventuelt godkjenner et nytt medikament, vil handlingsprogrammene endres fra omtale av testen til at testen er anbefalt.

Noen av handlingsprogrammene har detaljert patologidel inkludert molekylærpatologi som oppdateres jevnlig. Men det mangler stort sett informasjon om sensitivitet/spesifisitet av testene, hva slags tester som kan brukes til verifisering av resultater og svakheter ved metodene. Det er dannet en referansegruppe for patologi i tilknytning til Helsedirektoratet, og der det blant annet har vært ønske om at molekylærpatologi-kapitlene blir mer standardisert.

4.3.3 Innføring av nye metoder

Når det kommer et metodevarsel om et nytt medikament (som evt. krever en test) til Bestillerforum RHF, så går dette varselet også til leder for det aktuelle handlingsprogrammet. Det er imidlertid ikke retningslinjer for hvordan fagmiljøet på patologisiden jobber videre med dette varselet. I noen tilfeller vil det derfor kunne komme godkjenning av et medikament gjennom Nye metoder uten at fagmiljøet har fått koordinert et diagnostisk tilbud, og der hver enkelt patologiavdeling selv har måtte finne informasjon om hvilken test de bør bruke. Manglende koordinering av testtilbud har medført at nye testmetoder har blitt implementert på ulike tidspunkt rundt om i landet, og at samme avvik undersøkes med ulik metode.

Bestillerforum RHF har gitt FHI i oppdrag å lage en metodevurdering for hva slags metodevurdering som skal gjøres for diagnostiske tester til bruk i forbindelse med valg av kreftbehandling (Sak 145-20 Oppdrag: ID2019_074.). Flere av fagekspertene som er invitert til å medvirke i denne metodevurderingen er også med i undernettverket for NGS, og man får

derfor muligheten til å se helhetlig på hvordan fagmiljøet og mer styrende organer samhandler.

Forespørsel om en fagperson kan delta i en metodevurdering fra Bestillerforum har gått gjennom en RHF-koordinator, via fagdirektørene og til leder for fagpersonen. Avdelingen må fristille denne fagpersonen fra andre arbeidsoppgaver, slik at den får arbeidet med metodevurderingen. Det følger ikke med finansering til frikjøp. En del fagpersoner er med i mange prosesser utenom rutinediagnostikk, samtidig som andre ansatte kan ikke reelt ta over deres oppgaver når de fristilles til metodevurderinger. Flere fagpersoner har gitt tilbakemelding om at de derfor i praksis må de gjøre slike oppgaver utenom arbeidstid, og det blir dermed vanskelig å ta på seg slike oppdrag.

Metodevurderinger kan være tidkrevende. Når en avdeling innfører en ny metode, vil de ofte følge en mal for verifisering/validering av metoden. For nye metoder, dvs. der metoden ikke har blitt brukt i Norge utenfor forskning, eller indikasjonen for å utføre metoden endres, har det vært ønskelig at avdelingene bruker minimetode-vurdering. Disse vurderingene er deretter tilgjengelig i en database, slik at andre kan dra nytte av dem²⁴. Tilbakemelding fra avdelingene er at det er for tidkrevende å gjennomføre slike mini-metodevurderinger, slik de er bygget opp i dag.

Den nye IVD-forordningen implementeres om to år, og dette direktivet krever at avdelingene bruker CE-IVD godkjent utstyr/reagenser/dataverktøy. I de tilfellene slikt ikke er CE-IVD-godkjent, må avdelingene dokumentere at utstyret oppfyller en rekke krav. Det er ventet at dette vil få stor betydning for patologi/molekylærpatologi laboratorier. Mye av utstyr/reagenser/dataverktøy som brukes i dag er ikke CE-IVD-merket, men RUO (research use only), og man må derfor regne med at avdelingene må investere i nytt utstyr og også bruke mer tid på ytterligere validering og dokumentasjon.

I og med at flere avdelinger tar i bruk NGS-panel i diagnostikken så kan dette forenkle innføringen av testing av multiple gener. Dersom genet inngår i panel som allerede er i bruk, så vil det kun være behov for enkel validering og å beskrive eventuelle svakheter ved NGS-metoden for å detektere funn, men også se på mulighetene for å ha tilleggsmetoder tilgjengelig dersom det er behov for å verifisere et funn (som FISH, PCR, sangersekvensering, annet NGS-panel, annen NGS-plattform eller immunhistokjemi). Det er da ikke nødvendig at alle disse tilleggsmetodene er tilgjengelig, men at man kan sende kasus til hverandre når det er nødvendig.

²⁴<https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering>.

4.3.4 Investering i instrumentering, automatisering, IT og kompetanse

Analyse og tolkning av NGS-resultater krever kompetanse og innen bioinformatikk og IT infrastruktur. Større genpaneler krever gjerne mer kompetanse, og det vil være nyttig å bruke ulike tolkningsverktøy og kunne gi tilgang til hverandres rådata for å diskutere funn. Det er utfordrende å gjøre dette i dag, men dersom sykehusets løsning er tilknyttet TSD (tjeneste for sensitive data) kan det benyttes. Mindre datafiler kan sendes kryptert via Norsk helsenett. Hver helseregion har eget helseforetak for IT, og det er ulike løsninger for både kliniske/diagnostiske rapporteringsverktøy og støtteverktøy for dataanalyse. Dette er et stort hinder for harmonisering av analyse og tolkningspraksis og samhandling rundt konkrete kasus. Se forøvrig mer detaljer i rapporten fra arbeidsgruppe fire.

Det er instrumenter der det er mer automatiserte prosesser i hele linjen fra ekstraksjon til analyse, og der også utstyr/kit er CE-IVD merket, men dette er hovedsakelig for mindre genpanel. Likevel vil det være ønskelig og behov for at vi hjelper hverandre med analyse og tolkning av resultater.

Det kommer stadig nye NGS-instrumenter på markedet, og det er også jevnlig behov for å utvide genpanelene. Avdelingene kan derfor oppleve at utstyret de investerte i blir mindre egnet etter kun noen få år. Det kan være utfordrende å forstå hvilke typer utstyr som oppfyller behov til et sykehus derfor tar det tid å kjøre inn og validere. Det er viktig at fagmiljøene utveksler erfaringer om utstyr, og tenker framtidsrettet.

4.4 Aktuelle aktører innenfor fagmiljøet molekylærpatologi og hvordan disse kan samhandle

Det er behov for en effektiv fordeling av ansvar for metodevurdering av nye molekylærpatologiske tester. Noen nye testmetoder vil trolig være enklere å implementere uten vesentlig økning i testkostnader, for eksempel ved bruk av allerede etablert infrastruktur. Andre testmetoder vil kunne forandre større endringer i infrastruktur og organisering, og medføre kostnader som utløser behov for mer omfattende helseøkonomiske analyser. I lys av et raskt økende omfang av nye testmuligheter, vil en effektiv vurdering av nye metoder forandre at arbeidet gjøres på lavest nødvendige vurderingsnivå, men i et nasjonalt perspektiv.

Det er mange aktører i feltet som er aktuelle for slike metodevurderinger. Som nevnt over, har faggruppene i DNP vært viktig for fagutviklingen i patologifaget. I forbindelse med det nasjonale prosjektet «Digital Patologi» har det blitt dannet et **Nasjonalt laboratorienettverk** som skal identifisere og minske uønsket variasjon i framstilling og skanning av snitt. Det skal også koordinere metodeutvikling og validering på tvers av alle patologilaboratoriene. I samme regi ble det dannet Nasjonalt fagnettverk som vil kunne gi anbefaling for det diagnostiske arbeidet, prøvehåndtering og standardiserte svarrapporter. Tanken er at alle

patologiavdelingene skal være tilknyttet disse nettverkene, uavhengig universitetstilknytning. Hvilken rolle dette laboratorienettverket skal ha og hvordan arbeidet skal koordineres med DNPs virksomhet er foreløpig ikke bestemt.

For molekylærpatologi er det dannet en underforening av DNP som heter **Norsk forening for molekylærpatologi (NFMP)**. Foreningens formål er «å samle dem som arbeider med, og som interesserer seg for molekylærpatologi til fremme for fagets praktiske og vitenskapelige utvikling», og består derfor også av andre yrkesgrupper innenfor fagfeltet²⁵. Det har også kommet oppdrag fra de fire administrerende direktørene i de regionale helseforetakene (RHF) om å danne en **infrastruktur for presisjonsdiagnostikk (InPreD)**. Det er universitetssykehusene står for etablering/overføring av nye analyser fra forskning til diagnostikk. Planen er videreføring av testene på alle sykehus, dersom de defineres som rutineanalyser. InPreD jobber i første omgang med å få opp en infrastruktur for utvidet genpanel testing og tverrfaglig, nasjonalt «tumor board», noe som er en forutsetning for IMPRESS-Norway studien.

I det **Nasjonale kompetansenettverket for persontilpasset medisin (NorPreM)** har det blitt dannet NGS undernettverk for kreftdiagnostikk som har leder og fire koordinatorene, en for hver helseregion. I tillegg er fagpersoner fra medisinsk genetikk og onkologi med i dette nettverket.

Det er mange av de samme fagpersonene som går igjen i disse ulike organisasjonene/strukturene, og på sikt er det mest hensiktsmessig at det blir en samordning og /eller en klar ansvarsfordeling mellom aktørene. Det er behov for å spesifisere hva som skal utgjøres i «fagmiljøet» og nivå-differensiering av dette. Ved nytt metodevarsel til Bestillerforum RHF vil et slikt sentralt fagmiljø kunne vurdere behov for metodevurdering. Metodevurderinger for diagnostiske tester bør forenkles og standardiseres og det bør også spesifiseres i hvilke tilfeller det bør være andre aktører, som for eksempel FHI, som bør gjøre arbeidet. For å spare tid og ressurser bør ikke metodevurderingene være mer omfattende enn nødvendig. I første omgang kan det være en screening der man gir tilbakemelding til Bestillerforum RHF om at fagmiljøet vil gjøre vurderingen selv. Kriterier for denne vurderingen må også defineres. Det kan blant annet inneholde punkter som allerede finnes i internasjonale anbefalinger om valg av test og om dette er overførbart til Norge, om det vil kreve en helt ny organisering av diagnostikk, andre refusjonsordninger eller store investeringer av utstyr. Dersom punktene er innfridd, så bør fagmiljøet kunne gjøre vurderingen selv. Dersom kriteriene ikke er innfridd, vil Bestillerforum få beskjed om dette og de må finne en annen

²⁵ <https://nfmp.no/wp/wp-content/uploads/2018/04/Vedtekter-for-Norsk-forening-for-molekylær-patologi.pdf>

løsning, for eksempel at FHI må gjøre en fullstendig metodevurdering. Det er viktig å definere fagmiljøet i denne situasjonene og vi vil komme med et forslag i denne rapporten.

Det er også behov for samhandling om andre metodevurderinger, for eksempel til forskning, innføring av metoder som ikke kommer fra Bestillerforum og uttesting av nytt utstyr.

4.4.1 Forslag til organisering av metodevurdering

Arbeidsgruppen ønsker å foreslå en ny struktur omkring metodevurderinger av diagnotsiske tester innen kreft:

- **Metodevarsel fra Bestillerforum går til en metodegruppe** som har faste representanter fra DNP, NorPreM (evt. undernetverket for NGS) og NFMP. Dersom det blir en egen organisering for samhandling innen immunhistokjemi og applikasjoner for digital patologi, så er det naturlig at representant for disse også er i denne faste gruppen. Også InPreD kan ha en fast representant for å ha et bindeledd til forskning, dersom ikke en av de andre fagpersonen allerede er tilknyttet InPreD. Denne metodegruppen kan samhandle med relevante faggrupper rundt tilbakemelding til Bestillerforum. Tilbakemeldingen er standardisert og følger et oppsett med punkter for når fagmiljøet kan gjøre vurderingen selv. Det skal komme frem om fagmiljøet kan gjøre vurderingen selv og ha forslag til hvem som kan gjøre denne vurderingen. Metodegruppen må i sin tilbakemelding til Bestillerforum estimere hvor lang tid det vil ta å få implementert ny test. Metodegruppen bør også ha kjennskap til europeisk samarbeid innen metodevurderinger.
- **Standardisert tilbakemelding går tilbake til Bestillerforum**, enten ber de fagmiljøet gjøre vurderingen selv, eller oppdraget gis til Nye Metoder (dersom fagmiljøet mener at det kreves en mer omfattende metodevurdering). Kanskje vil faggruppe i DNP gjøre vurderingen. NGS undernetverket for kreftdiagnostikk og NorPreM har også oppdaterte lister over fagpersoner som kan kontaktes (inkludert både molekylærbiologer, bioingeniører, leger).

Dersom **fagmiljøet skal utføre metodevurderingen**, må denne følge et standardisert oppsett, men det skal ikke være unødvendig tidskrevende bare for metodevurderingens del. Det kan dannes en arbeidsgruppe som skal jobbe med metodevurderingen og eventuelt definere behov for uttesting av metode og ressursbehov for implementering, dersom dette er nødvendig. Denne gruppen skal ta hensyn til hvordan dette kan implementeres nasjonalt, og må derfor ha kunnskap om ulike instrumenter mm. Det er veldig viktig at arbeidsgruppen tenker nasjonalt, slik at alle pasienter med en gitt kreftform skal få samme utredning og at de tenker på samhandling i regionene og nasjonalt. Dersom det har blitt laget standard for molekylærpatologi i handlingsprogrammene, så skal det også innarbeides i denne

malen når Beslutningsforum har besluttet at legemiddelet skal innføres. Det bør også lages forslag til svarrapporter.

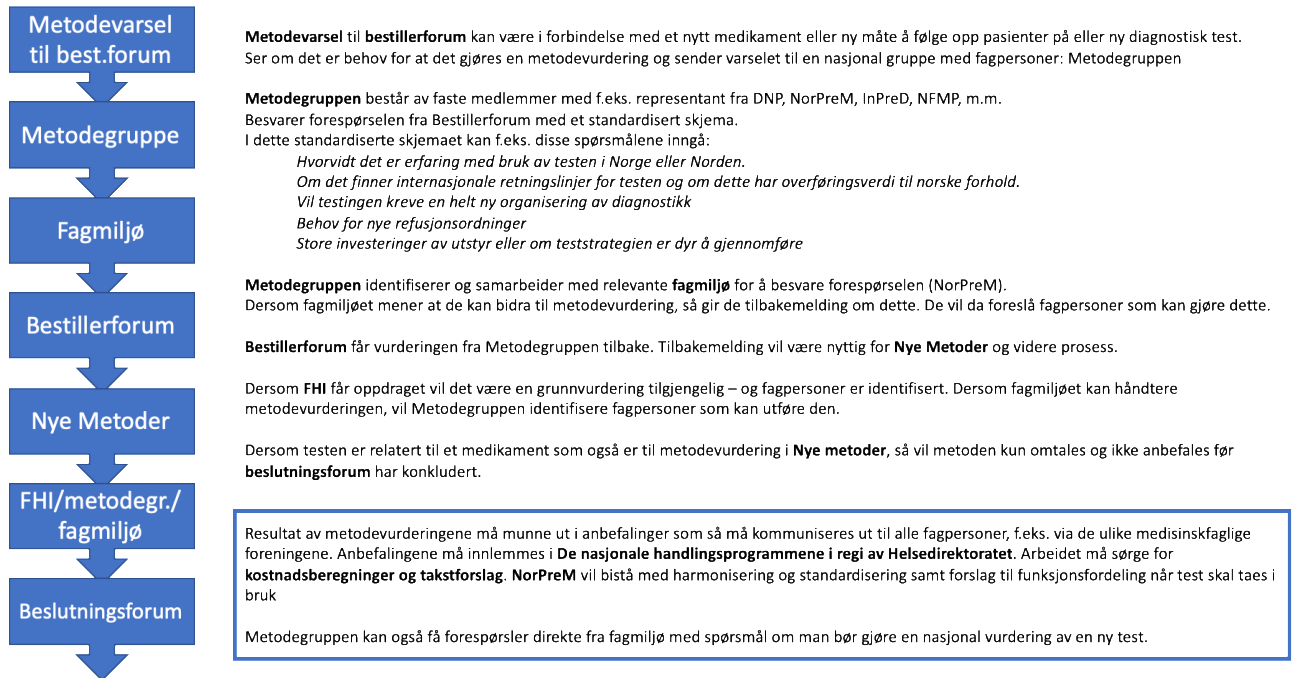
Det vil også være aktuelt å innføre tester som ikke er knyttet til et spesifikt medikament, eller at en test benyttes på en ny måte. Eksempler på dette er ctDNA (liquid biopsy/flytende biopsier) og deteksjon av MRD (minimal residual disease) i oppfølgingen av nye grupper kreftpasienter. Vi kan da bruke samme framgangsmåte, men en nasjonal innføring av metoden vil noen ganger fordre at det sendes inn et metodevarsel. Dette fordi metodene kan medføre kostnader, eller kan erstatte eksisterende tester. Eksempelvis om man vil innføre ctDNA for å kunne tidligere detektere progresjon i kreftsykdommen hos store pasientgrupper istedenfor eller i tillegg til billeddiagnostikk. Fagmiljøet kan selv komme med forslag til tester de mener med fordel kan bli metodevurdert og der mer samhandling er ønskelig. Slike forslag sendes da direkte til metodegruppen.

Fagmiljøet bør også samhandle for å nedskalere testingen der det er mulig, for eksempel ha alternative algoritmer med screening for KRAS-mutasjon før man går i gang med mer utvidet testing.

Uttesting av nytt utstyr og analyser/tester kan være dyrt. For eksempel har valideringen av TSO500 i IMPRESS-studien kostet mye og har vært mulig å gjennomføre pga. øremerket finansiering. Til gjengjeld gjenbrukes protokoller og alle dataprogram av universitetssykehusene som starter med analysen.

Det er flere eksempler på at ny behandling ikke godkjennes av Beslutningsforum, og det er da uheldig om det er brukt ressurser på implementering og validering av diagnostisk test. I slike tilfeller kan det være en god løsning at metodegruppen gir tilbakemelding til Bestillerforum at man avventer med implementering til det har kommet en beslutning. Dersom fagmiljøet skal kunne gjøre forberedelser til eventuell uttesting, må det komme signaler om det. Hvordan slike ekstra dyre uttestinger skal finansieres er ikke klarlagt, men nivåinndelingen som er besluttet gir universitetssykehusene et særlig ansvar som bør være forpliktende og bør finansieres gjennom basisbevilgninger eller øremerkede bevilgninger²⁶.

²⁶ [Beslutninger på to nivå og Beslutningsforum for nye metoder](#)



Figur 2: Forslag til kommunikasjonslinje ved innføring nye analysemetoder nasjonalt

Forutsetninger for at dette forslaget skal fungere er at det ikke blir vanskelig å administrere og at det er tilstrekkelig antall fagpersoner tilgjengelig. Metodegruppen må ha tett samarbeid med personer som kan gjøre økonomiske beregninger, for eksempel via Helsedirektoratet på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet. Det må være klart hvilke metodevurdering som skal gjøres i de ulike situasjonene og de må tilpasses patologifaget.

Det er ikke slik at man alltid må gjøre en metodevurdering når en ny test innføres. For eksempel dersom det internasjonale fagmiljøet innfører en ny FISH eller immunhistokjemisk undersøkelse som supplement til histopatologisk diagnose så kan det være tilstrekkelig at dette blir nevnt ved en kommentar i handlingsprogrammet med lenke til internasjonale anbefalinger. Man forventer at arbeidet FHI gjør omkring metodevurderinger av diagnostiske tester ved kreft vil gi en oversikt over tiltak og type metodevurdering som er hensiktsmessig ved ulike nivåer av innføring av tester; fra lokal innføring av en test, test som supplement til histopatologisk undersøkelse og til tester som er mer omfattende og som krever mye ressurser.

4.5 Nasjonal oversikt over analysetilbud; Genetikkportalen og Nasjonal genliste, kreft

Helsedirektoratet ønsker at molekylærpatologidelen i handlingsprogrammene beskrives i et standardisert oppsett, derfor lages en mal for dette standardiserte oppsettet. Et annet viktig tiltak for å sikre likeverdig utvikling i feltet vil være en samlet oppdatert oversikt over hvilke gener som det til enhver tid anbefales analyse av. ESMO kom i 2020 med retningslinjer for

NGS-testing for metastatisk kreft(2). De brukte ESCAT-inndelingen(1) for å beskrive hvilket nivå av evidens som ligger til grunn for aktuelle behandlingsanbefalinger. Association for Molecular Pathology (AMP) har laget korte oversikter²⁷ med de ulike relevante genene og behandling ved forskjellige krefttyper. De viser også kort til relevante metoder som er mulig å benytte seg av.

For medisinsk genetik finnes Genetikportalene der laboratoriene har listet opp hvilke gener som det tilbys testing av samt informasjon om de ulike medisinske problemstillingene de er aktuelle ved. Det ligger også informasjon om laboratoriene og link til tilhørende rekvisisjonsskjema. Det har vært et ønske om at molekylærpatologi kommer inn i Genetikportalene eller tilsvarende portal og dette er også beskrevet i mandatet til NorPreM. Det kunne for eksempel være kreftgenetikportalene som en klon av Genetikportalene, noe som vil gjøre det enklere å spesialtilpasse. Det vil også være mulig å legge inn mer utfyllende metode-informasjon og henviser til portalene dersom rekvirert ønsker mer informasjon.

Det hadde vært nyttig med en oversikt over klinisk relevante gener tilsvarende den som ESMO og AMP har. En slik løsning finnes i Storbritannia; Genomics England PanelApp²⁸. I PanelApp systemet er gener farget grønne, gule og røde etter evidensnivå. En nasjonal genliste vil kunne inneholde gener som regnes som obligatoriske biomarkører for de ulike krefttypene både for differensialdiagnostikk og/eller prediktive markører for medikamenter godkjent i Beslutningsforum eller tilgjengelig gjennom studie. Denne kan kobles både mot handlingsprogram og mot genetikportal for å få mer informasjon om både behandling og mulige analysemetoder og laboratorier. Det hadde vært fint om gener som *kan bli* relevante er også nevnt i en annen del av listen. Dette kan for eksempel være gener der det har kommet metodevarsel for medikamentet eller gener som har kommet frem på Horisont skanning-møter. Her kan det være notert hvordan fagmiljøet jobber rundt eventuell implementering av test. I første omgang kunne det være naturlig at denne nasjonale genlisten ligger under Helsedirektorat og handlingsprogrammene, men dersom Genetikportalene blir utviklet slik at den passer for molekylærpatologi, så er det mulig å samle alt der.

4.6 Nivåinndeling

De administrerende direktørene ved de fire RHF'ene har delt inn patologavdelingene i nivå 1-3, der Oslo universitetssykehus (OUS) og Haukeland universitetssykehus (HUS) er nivå 1, og de andre universitetssykehusene er nivå 2. Øvrige patologavdelinger er nivå 3. Det er beskrevet at nivå 1 og 2 har *ansvar for/delta i standardisering og harmonisering av nye analysemetoder og bioinformatiske verktøy*. Universitetssykehusene har altså fått et særlig ansvar for

²⁷ <https://www.amp.org/education/amp-review-resources/molecular-in-my-pocket-guides/>.

²⁸ <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>

utviklingsarbeid innen molekylærpatologi i Norge. I dag er situasjonen ved de fleste universitetssykehusene slik at det er lite tid til utviklingsarbeid og kompetansebygging. Det er også vanskelig å begynne med uttesting i forkant av at en test er besluttet innført til tross for at den kan være anbefalt i handlingsprogrammene, spesielt når det kreves nytt dyrt utstyr og reagenser. Noen tester kan valideres ved nivå 3 sykehus, men det er viktig at sykehusene samarbeider for å unngå duplisert aktivitet – erfaringer og protokoller må deles fritt mellom miljøene. For at universitetssykehusene skal kunne ta ansvaret for uttesting av de mer omfattende metodene, må det settes av ressurser til dette og det må være mindre tidkrevende prosesser å gjennomføre anskaffelser og komme i gang med uttestingen. På store sykehus kan det være lange linjer mellom fagmiljø og ledelse, og det anbefales at representant for fagmiljøet involveres i alle ledd i beslutningslinjen slik at både fag og økonomi kan vektlegges ved avgjørelse om metodeutvikling/nye tilbud. Ressursene må også omfatte behovet for IKT støtte. Det er viktig at informasjon og kompetanse ved etablering deles med fagpersoner på tvers av nivåinndelingen og det er en stor fordel at fagpersoner i nivå 3 sykehus bidrar i fagutviklingen.

I utgangspunktet skal en kreftpasient få samme type testing uavhengig av bosted, og når det gjelder NGS analyser bør miljøene samarbeide slik at man ikke bruker for mange ulike tester/genpanel. Hvilke instrumenter og NGS teknologier man har tilgjengelig er avgjørende for hvilke tester miljøene kan utføre. For noen krefttyper utføres diagnostikken på større sykehus, for andre vil diagnostikken skje på nesten alle patologiavdelinger. Det er også stor forskjell på antall pasienter hver avdeling håndterer så de ulike miljøene har ulike behov når det gjelder teknologi og panelvalg. Ofte vil det være best for en avdeling å ha et genpanel som dekker flere eller alle krefttypene som det gjøres diagnostikk på. For eksempel vil nivå 3 avdelinger være tjent med å samkjøre mange kreftprøver på samme oppsett. Eksempler på krefttyper som i stor grad har diagnostiseres på større sykehus er sarkom, blod- og lymfekreft og barnekreft, disse krever ofte egne genpanel. Som nevnt vil pasienter som har mulighet for utprøvende behandling vil trenge analyse med svært bredde genpaneler som utføres ved større sykehus som har etablert tjenesten med god støtte fra forskningsmiljøene. Når en avdeling etablerer, validerer og tar i bruk en ny metode/assay, så ønsker vi at kunnskapen og erfaringen rundt dette blir delt med de andre avdelingene (slik det gjøres i InPreD modellen). Avdelingene bør følge et standardisert oppsett for å beskrive erfaringen og kunnskapsgrunnlaget. Rapportene kan være tilgjengelig på en nettside (f.eks. genetikportal), slik at andre har tilgang til dem. Avdelingene som går i gang med en test som ikke alle bruker, må være forberedt på å ta imot prøver fra andre sykehus etter at innkjøringsfasen er over. De må også være forberedt på å delta i en metodevurdering dersom man ønsker å få en nasjonal innføring av testen.

4.7 Oppsummering og anbefalinger

4.7.1 Innføring nye analysemetoder og ansvarsfordeling

Anbefaling 1

Anbefales at diagnostikken foregår så pasientnært som mulig dersom det ikke er faglige årsaker til at diagnostikken bør være sentralisert på ett nasjonalt senter eller ved universitetssykehusene, eller tydelige økonomiske eller effektivitets gevinster med sentralisering.

Anbefaling 2

Anbefales at nivå 1 og 2 sykehus tar hovedansvar for uttestingen og for utvikling av prosedyrer, før man vurderer å overføre dette til andre helseforetak. Nivå 3 sykehus bør innlemmes i uttestingen der det er hensiktsmessig.

Nivå 1 og 2 sykehus må prioritere fremtidsutviklingen i faget, både for instrumentpark og testing av analyser, og enhetene må få nok ressurser til driftsutgifter og til å fristille personell til utviklings- og forbedringsarbeid. Uttesting av nye analysemetoder kan også komme på initiativ fra avdelingen selv.

Anbefaling 3

Det anbefales at det etableres en Metodegruppe som kan bistå Bestillerforum med å vurdere behov for metodevurdering av diagnostiske metoder. Det er nivå 1 og 2 sykehus som har hovedansvar for bistand ved metodevurderinger. Uttesting av nye analysemetoder kan også komme på initiativ fra avdelingen selv. Innkjøring og validering av metoder bør følge et standardisert oppsett og vurderingen/deles nasjonalt. Metodevurderingene bør forenkles og tilpasses patologifaget. Forskningsprosjekter med implementeringsfokus bør støttes, dette gir overføringsverdi til rutinediagnostikk og kan forberede protokoller og validering sammen med patologiavdelingene.

4.7.2 Samhandling innad i fagmiljøet

Anbefaling 1

Det anbefales at sykehus på alle nivå kan jobbe med etablering/utviklingsarbeid og teste ut nye metoder og at NorPreM sitt undernettverk for NGS analyser innen kreft sikrer god samhandling (f.eks. har oversikt på hva den enkelte avdeling ser for seg som utviklingstrekk i feltet, og at man ved innføring av nye tester bruker en bestemt metode mal, og at denne er tilgjengelig for alle). Nivå 1 og 2 sykehus skal ligge foran og utføre uttesting på nye biomarkører, og dette vil også føre til at det i noen situasjoner blir brukt forskjellige panel og da er harmonisering viktig. Det skal i utgangspunktet ikke være forskjell på hva en pasient på en nivå 1, 2 eller 3 sykehus blir testet for i primæradiagnostikk ved en gitt kreftdiagnose, men

et sykehus kan ha behov for å tilpasse panelet for sine pasientgrupper eller videresende til andre sykehus for å påse at komplett analyse utføres.

Det bør tilstrebes at man bruker samme type panel/undersøker de samme genforandringene for samme krefttype for å lette arbeid med standardisering, men samtidig være varsom for at det ikke blir en monopol-situasjon for enkelte leverandører. Fagmiljøene bør samhandle for å nedskalere testingen der det er mulig, for eksempel ha flytskjema med testing for en vanlig enkeltmutasjon før man går i gang med mer utvidet testing. For enkelte mindre sykdomsgrupper vil sentralisering gi det beste faglige tilbudet da tilstrekkelig pasientgrunnlag er nødvendig for å sikre at laboratoriene opparbeider seg nok erfaring samtidig som samkjøring av analyser kan redusere kostnadene. En utfordring ved at bare noen helseforetak utfører enkelte typer tester er økonomi/kostnadsfordeling; nå tar helseforetakene betalt for testing av pasienter som tilhører et annet helseforetak eller helseregion som kompensasjon for bruk av egen basisfinansiering (såkalt gjestepasientoppgjør).

Anbefaling 2

Det anbefales at det etableres lovlige måter å dele molekylærpatologiske rådata til hverandre ved nettbaserte løsninger, slik at samhandling rundt tolkning blir lettere. Personvernombuds ulike tolkninger av lovverket må ikke hindre enkelte foretak i å inngå samhandling. Dersom de norske helseforetakene håndteres som en enhet kan vi unngå databehandleravtaler mellom de ulike helseforetakene på nasjonale studier og får hjelp i rutinediagnostikk.

Anbefaling 3

Det anbefales at det utvikles en hensiktsmessig og bærekraftig ansvarsfordeling for fagutvikling mellom Den norske patologforening (DNP), Kompetansenettverket for persontilpasset medisin (NorPreM), Infrastruktur for persontilpasset medisin (InPreD), Norsk forening for molekylærpatologi (NFMP), Norsk laboratorienettverk og Helsedirektoratet. I denne rapporten har vi kommet med noen eksempler.

4.7.3 Samhandling med offentlige organer

Anbefaling 1

FHI har oppdrag fra Bestillerforum/Nye Metoder å foreslå retningslinjer for metodevurdering ved innføring av nye tester både tester knyttet til spesifikke medikamenter og i oppfølging av pasienter med kreft (for eksempel MRD, ctDNA osv). Det anbefales at Bestillerforum involverer fagmiljøet som i mange tilfeller kan selv utføre metodevurderingen, men det fordrer at det er tilgjengelige ressurser.

Anbefaling 2

Vi anbefaler derfor at det opprettes en Metodegruppe med faste medlemmer som arbeider med metodevarsler fra Bestillerforum.

Anbefaling 3

Det anbefales standardisert oppsett for molekylærpatologi i handlingsprogrammene i samarbeid med Helsedirektoratet. Anbefaler at det opprettes en genliste som beskriver relevans av gener med henvisning til behandling og mer utfyllende beskrivelse av metode i handlingsprogrammet. Også gener som er relevante grunnet pågående studier vil være på listen, og det må tilstrebes at panelene som blir brukt også dekker disse genene. Listen skal også inneholde gener som kan bli relevante, og der det har kommet informasjon via horisont skanning møter, kongresser osv. Dersom Genetikkportalen skal brukes ved molekylærpatologiske analyser, så må den tilpasses dette formålet.

Anbefaling 4

Det anbefales at det bør arbeides for tiltak som vil gi lik tilgang til off-label og annen unntaksbehandling som utfordrer prinsippet om at pasienter i Norge skal få et likeverdig tilbud, og kan medføre testing utenfor anbefalinger i handlingsprogrammet. IMPRESS - Norway og Ekspertpanelet er tiltak som allerede er etablert.

5 Arbeidsgruppe 3 – kompetanse og utdanning

5.1 Innledning

Det er et premiss for nasjonal utvikling og implementering av persontilpasset medisin at kompetanse innenfor ulike områder styrkes og spres. Overordnet er det viktig å øke kompetansen i alle ledd i helsetjenesten samt hos pasienter og befolkning generelt. Kompetanseutvikling var også et prioritert innsatsområde i den nasjonale utredningen. Persontilpasset medisin vil gradvis komme inn i flere områder av medisinsk praksis, både i spesialist- og primærhelsetjenesten. Helsepersonell og pasienter har behov for veiledning. Det må derfor finnes nødvendig kompetanse i alle helseregionene og etableres samarbeid om kompetanseutvikling. Både helsesektoren, utdanningssektoren, industri og næringsliv må bidra for å løfte feltet. Fagområdet persontilpasset medisin er komplisert og i dag lite kjent i befolkningen, og kvalitetssikret informasjon om persontilpasset medisin må bli tilgjengelig. God informasjon er en viktig forutsetning for at pasienter og pårørende aktivt skal kunne medvirke i beslutninger som angår dem. Den nasjonale strategi for persontilpasset medisin som ble publisert juni 2016²⁹ på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, inkluderte klare anbefalinger om å etablere persontilpasset medisin som tema i relevante utdanninger.

Når det gjelder styrking av kompetanse i spesialisthelsetjenesten kan det være nyttig å definere tre ulike nivå hvor kompetanseheving skjer:

- Høyere utdanning: utdanningsløp ved høyskole og universiteter som fører frem til MBs, MSc, PhD eller profesjonsstudier innen helse slik som medisin, sykepleier, bioingeniør.
- Spesialisering: fagspesifikk påbygning med godkjennelse (utføres ved sykehusene, regulert av Helsedirektoratet eller internasjonale organisasjoner)
- Etterutdanning: kurs og påbygning, med eller uten sertifisering

For dette arbeidet har gruppen spesielt sett på behov innen molekylærpatologi i kreftmedisin, et fagområde som er i rask utvikling. Arbeidsgruppe 3 har hatt som oppgave å utarbeide en «kartlegging og anbefaling for utdanning i forbindelse med innføring av presisjonsdiagnostikk». Vi har forsøkt å belyse ulike aspekter vi mener er viktig for bedre kunnskapsutvikling og utdanning i forbindelse med persontilpasset medisin.

Siden det Humane Genomet ble publisert i 2001 har sekvenseringsmetodene og instrumentene blitt mye raskere og billigere. Dette har ført til en enorm økning i sekvenseringsdata og økt kunnskap om kreftutvikling. Dermed har det også åpnet seg mange

²⁹ <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/strategi-for-persontilpasset-medisin-i-helsetjenesten>

nye muligheter for å tilpasse bedre diagnostikk og dermed behandling av kreftpasienter, og man har gått fra en «one size fits all» type behandling til en mye mer persontilpasset behandling basert på molekylære funn. Dette krever nye diagnostiske metoder for å kunne avdekke disse molekylære endringene. I 2016 tok Stavanger Universitetssykehus, som første i Norge i bruk Neste Generasjons Sekvensering. Per i dag har de fleste patologi avdelingene i Norge etablert NGS på sin avdeling eller i samarbeid med andre avdelinger. Genpaneler som benyttes har økt fra å inkludere kun 12 gener til mer enn 500 gener. Utviklingen skjer veldig raskt og om noen år vil trolig analyser av hele genomet også bli tatt i bruk innen kreftdiagnostikk. For å komme dit, og for å kunne ivareta kvaliteten av de analysene man gjennomfører i dag og i framtiden, er det behov for økt kunnskap i alle ledd: fra de som tar prøvene, tar imot prøvene, analyserer prøvene, tolker analysesvaret, og formidler analyseresultatet til onkologene eller til pasientene.

5.2 Beskrivelse av nåsituasjon

I dagens spesialistutdanning for leger er det stor variasjon blant spesialitetene når det gjelder krav til kunnskap og ferdigheter som er nødvendig for diagnostikk og behandling i form av persontilpasset medisin³⁰. Ny spesialistutdanning for leger bør legge større vekt på fagområder som er relevante for persontilpasset medisin. Den nye utdanningsmodellen gir for eksempel muligheter for å innlemme relevante emner som genomikk og tumorbiologi i læringsmålene for relevante spesialiteter. Det har blitt utført flere kartlegginger av NGS-diagnostikk innen kreftmedisin det siste året³¹.

Majoriteten av fagmiljøene som arbeidsgruppen har vært i kontakt med, fremhever særlig behov for økt kompetanse innenfor genetikk og bioinformatikk. Legespesialister i medisinsk genetikk, realfagsutdannet personell (bioinformatikk, biostatistikk, laboratoriegenetikk, molekylærbiologi osv.) og personell med spesialisert kompetanse i genetisk veiledning vil ha en nøkkelrolle i opplæring av annet personell innen persontilpasset medisin. For å sikre et forsvarlig og effektivt pasientforløp ved en genetisk utredning, må rekvirenten ha en minimumkompetanse i medisinsk genetikk. Dette er nødvendig for å sikre effektiv kommunikasjon mellom rekvirenten og det medisinsk-genetiske laboratoriet og ikke minst mellom pasient og rekvirent. Slik kunnskap er i dag varierende hos blant annet fastleger. Utredning ved mistanke om genetisk sykdom, for eksempel ved forhøyet risiko for arvelig kreft, igangsettes gjerne i møte med fastlegen. I legenes spesialistutdanning er det i dag stor variasjon³² når det gjelder krav til kunnskap og ferdigheter som er grunnleggende for persontilpasset medisin. Helsedirektoratet har foreslått å innføre en ny tredelt, modulbasert utdanningsmodell. Det legges også opp til utvikling av felles kompetanseplattformer mellom

³⁰<http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm407297.htm>

³¹https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

³²[rapport_persontilpasset-medisin.pdf\(uib.no\)](rapport_persontilpasset-medisin.pdf(uib.no))

ulike spesialiteter for å ivareta breddeperspektivet. Den nye utdanningsmodellen gir muligheter for å innlemme emner som tumorbiologi og genomikk i læringsmålene for relevante spesialiteter³³. Endringene skal sikre en spesialistutdanning for leger som i sterkere grad gjenspeiler kommunenes og helseforetakenes framtidige oppgaver, og som bedre responderer på nye og endrede kompetansebehov som følge av medisinskfaglig og teknologisk utvikling samt organisatoriske og strukturelle endringer.

Ifølge Universitets- og høyskoleloven § 1-3, skal tilfang av ny kunnskap fortløpende integreres i fagplaner i eksisterende utdanninger for på den måten å sikre kunnskapsbasert undervisning og praksis. På sikt bør det derfor forventes at grunnprinsipper ved persontilpasset medisin blir integrert i alle helsefaglige grunnutdanninger. Det vises for øvrig til delrapporten³⁴ Utdanning, kommunikasjon og kompetanseutvikling i den nasjonale utredningen for en gjennomgang av utdanningsmuligheter for relevante yrkesgrupper innenfor persontilpasset medisin.

Det eksisterer en rekke samarbeidsarenaer på nasjonalt, regionalt og lokalt plan mellom helse- og utdanningssektoren. Disse kan nyttes bedre for å møte helsetjenestens utdanningsbehov i forbindelse med persontilpasset medisin.

5.2.1 Dagens situasjon, høyere utdanning/spesialisering

De fleste universitetssykehusene i Norge og mange lokalsykehus har i dag etablert NGS innen kreft som rutinediagnostikk innen patologi. Fagfeltet molekylærpatologi er ved flere sykehus organisert som selvstendige seksjoner under patologisk avdeling, mens andre molekylærpatologimiljøer er organisert sammen med andre laboratedisipliner som mikrobiologi og/eller medisinsk genetik³⁵. Felles for fagfeltet er at det inkluderer yrkesgrupper med ulik bakgrunn: ingeniør/bioingeniør, ingeniør/molekylærbiolog med master, molekylærbiolog med dr.grad, patologer, onkologer og bioinformatikere.

Molekylærpatologi er et fagfelt i rask utvikling, og det er viktig at kunnskapsnivået og den formelle kompetansen øker i samsvar med behovet. Molekylærpatologi har allerede fått en større plass i spesialistutdanningen av patologer, men det finnes i dag ingen formell/obligatorisk etterutdanning innen patologi for ingeniører/molekylærbiologer/bioinformatikere i Norge eller innen molekylærbiologi/bioinformatikk for patologer og onkologer.

³³ [Prop. 1 S HOD \(2015–2016\) - regjeringen.no](#)

³⁴ [rapport_persontilpasset-medisin.pdf \(uib.no\)](#)

³⁵ https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

5.2.2 Bioingeniørutdanningen

Bioingeniørutdanningen ved OsloMet har fått stipend fra Bioingeniørfaglig institutt i NITO på 750.000 kr over 3 år til utvikling av to emner (makrobeskjæring, molekylærpatologi), á 10 studiepoeng innen patologi. Emnene kan utgjøre en del av mastergraden i biomedisin. Molekylær patologi delen har en teoretisk og en praktisk del; den teoretiske delen vil fokusere på

1. Prøvehåndtering: fra uttak av pasientprøven til molekylærpatologiske analyser (In situ hybridisering, DNA/RNA ekstraksjon, flowcytometri, MSI, NGS, qPCR osv.)
2. Hvordan krefttumor oppstår og hvordan kreftceller muterer, samt kunnskap om begrepet «tumorheterogenitet»
3. Gjennomgang av genetiske markører som har avgjørende betydning for prognose og valg av behandling innenfor utvalgte kreftsykdommer (lunge, mage, tarm og føflekk, leukemier)
4. Tolkning av eksperimentell data

Den teoretiske delen vil være samlingsbasert, mens den praktiske erfaringen bør være mulig å ta på egen arbeidsplass i studietiden. Hva den praktiske delen skal inneholde er enda ikke beskrevet. Per i dag er planen å sette opp kurset annet hvert år.

5.2.3 Molekylærbiologutdanningen

Flere universiteter tilbyr et eget bachelor- (UiB, Nord) eller masterprogram (UiT, UiO, NTNU, UiA) i (celle) –og molekylærbiologi. Disse studiene er relativt omfattende og inkluderer ofte kunnskaper om både planter, bakterier, dyr og mennesker. NMBU har et masterprogram i genomikk vitenskap, NTNU har et masterprogram i molekylærmedisin, mens på Universitet i Stavanger er molekylærbiologi en spesialisering i biokjemi programmet. Dessverre inkluderer ingen av disse studier kreftbiologi, anatomi/fysiologi eller sykdomslære som en obligatorisk del av studieprogrammet.

I tillegg er **molekylær biologi** et fag/kurs som er en del av mange forskjellige utdanninger på både bachelor og master nivå. Alle universiteter og noen høyskoler tilbyr disse kursene, ofte er dette et 10 poengs kurs, noen ganger litt mer.

I Danmark har man nylig startet et nytt studieprogram for molekylærpatologer innenfor persontilpasset medisin³⁶ (et samarbeid mellom 5 danske universiteter (Københavns Universitet, Aarhus Universitet, Aalborg Universitet og Syd-Dansk Universitet, samt Danmarks Tekniske Universitet). Utdanningen bygges på et bredt interdisiplinært samarbeid (leger, molekylærbiologer, biostatistikere, matematikere, farmasøyter, jurister og etikere) som

³⁶ [Master i personlig medisin – Københavns Universitet \(ku.dk\)](#)

gjenspeiler kompleksiteten ved persontilpasset medisin godt. Tilsvarende målrettet studium innen persontilpasset medisin bør også vurderes i Norge.

5.2.4 Bioinformatikk

Per dags dato finnes det ikke noe spesifikk utdanning for bioinformatikere, spesialiteten er relativt ny og multidisiplinært siden den krever både gode data analyse og biologiske kunnskaper. Flere universiteter i Norge tilbyr forskjellig kurs som kan være viktig i et utdanningsløp for bioinformatikere innenfor presisjonsmedisin, men et helhetlig utdanningsløp rettet mot presisjonsmedisin finnes enda ikke. Det bør settes opp en liste med kunnskapskrav som en bioinformatiker bør ha, her kan erfaring fra rekruttering brukes.

5.2.5 Legespesialisering, patologi

Spesialistutdannelsen i patologi har krav om molekylærpatologisk kunnskap³⁷. Det er spesifisert at man skal ha kjennskap til ulike molekylærgenetiske metoder som brukes i rutinediagnostikk og ha oppdatert kunnskap om anvendelse, tolkning og klinisk betydning av molekylære analyse i diagnostikk av ulike neoplasier. Det er svært ulikt hvordan hvert foretak sørger for at LIS kandidatene får kunnskapen. I tillegg er kurset i klinisk molekylær patologi et obligatorisk kurs for spesialistkandidater i faget patologi. Det er rettet derfor mot Lis-leger i patologi og har følgende læringsmål: «Etter endt kurs skal deltakerne ha lært prinsippene for de viktigste molekylærbiologiske metodene som brukes i diagnostisk patologi. Videre skal deltakerne ha fått innsikt i hvordan de molekylære undersøkelsene brukes i patologilaboratoriet ved ulike svulsttyper og problemstillinger gjennom eksempler fra kliniskpatologisk praksis.» Hensikten med kurset er å gi deltakerne en oversikt over de molekylære metodene som brukes i patologi, samt en viss forståelse av hver enkelt metode og dens kliniske applikasjoner. Kurset kan ikke dekke de mange metodene i dybden, men skal heller stimulere til videre lesing på egen hånd. Kurset går over to dager og organiseres årlig med maks 60 deltakere, mens i Sverige har man et tilsvarende kurs over tre dager.

Følgende emner ble inkludert i det siste kurset som ble organisert i 2019:

- Innføring i molekylærpatologi og basale metoder
- Brystkreft og molekylærpatologi
- Molekylære metoder i diagnostikk og behandling + kliniske eksempler

³⁷ <https://www.helsedirektoratet.no/tema/autorisasjon-og-spesialistutdanning/spesialistutdanning-for-leger/patologi/kliniske->

5.2.6 Legespesialisering, onkologi

I spesialistutdannelsen innen onkologi arrangeres det kurs i tumorbiologi, men ingen spesifikke kurs eller krav om forståelse av molekylærpatologi.

5.2.7 Legespesialisering, hematologi

Denne spesialistutdannelsen krever betydelig kompetanse innen bruk av laboratorieanalyser, inkludert molekylære analyser. Kandidaten skal ha kunnskap om bruk av cytogenetiske og molekylærgenetiske avvik for diagnostikk, evaluering av minimal restsykdom og vurdering av prognose. I tillegg skal de ha kunnskap om karyotyping og FISH analyser og kunnskap om PCR for å påvise genmutasjoner, enkel nukleotid polymorfisme, kvantifisering av en spesifikk nukleotidsekvens, genekspressjon. Nylig ble det innført et nytt kurs: «Avansert hematologisk diagnostikk inkl. blant annet væskestrømscytometri, molekylærpatologi og cytogenetikk. Persontilpasset medisin».

5.2.8 Legespesialisering, medisinsk genetikk

I dag er medisinsk genetikk en del av helsetjenesten fordelt på fem helseforetak. Fagfeltets rivende utvikling og økende generelle betydning for medisinsk forståelse og behandling, gjør at spesialiteten forventes å finne sin plass også på universitetssykehusnivå. Spesialiteten driver utstrakt konsulentvirksomhet overfor kolleger og annet helsepersonell, og medisinsk genetikere er en naturlig del av tverrfaglige team som arbeider med medisinsk-genetiske problemstillinger. Utdanningen er veldig tydelig beskrevet med gode læringsmål og krav til ferdigheter, kunnskaper og holdninger. Utdannelsesbehov innen medisinsk genetikk omhandles ikke videre i denne rapporten.

5.2.9 Utdannelse innen genetisk utredning og veiledning

Med genetisk utredning menes innsamling av relevant informasjon (bl.a. familieopplysninger), diagnostiske overveielser og risikovurdering. Utredningen kan omfatte enkeltpersoner med genetisk sykdom, familier med genetisk sykdom, friske personer med risiko for genetisk sykdom, og prenatal diagnostikk. Hovedmålet med master utdanningen i klinisk genetikk er å få dyp innsikt i, og omfattende erfaring med, genetisk veiledning problemstillinger, utredningsstrategier (herunder databaserte hjelpemidler) og kommunikasjon med pasienter/familier og kollegaer. Ved Universitetet i Bergen tilbys det et masterprogram i genetisk veiledning, som for tiden er under revidering i retning av en sterkere praksisorientering. Masterutdannelsen er åpen for alle helseprofesjonsgrupper. Dette er også et eksempel på en standardisering av kompetansekrav for personell som gir genetisk veiledning. De har også erfaring med den europeiske godkjenningsordningen European Board

of Medical Genetics³⁸ som tilbys i Norge. Utdannelsesbehov innen genetisk veiledning omhandles ikke videre i denne rapporten.

5.2.10 Nasjonal fagstrategisk enhet for helse- og sosialfaget (NFE-HS)

På nasjonalt plan finnes nasjonalt samarbeidsorgan for helse- og utdanningssektoren (NSHU). Dette er et diskusjons- og informasjonsforum for saker av felles interesse for helsesektoren og universitets- og høgskolesektoren³⁹. Nasjonal fagstrategisk enhet for helse- og sosialfag (NFE-HS)⁴⁰ er et samarbeidsorgan i Universitets- og høgskolerådet (UHR) for helse- og sosialfaglig utdanning og forskning. NFE-HS skal arbeide for å styrke høyere utdanning, innovasjon, forskning og utviklingsarbeid innenfor helse- og sosialfagene og har en rådgivende rolle i overordnede faglige og fagpolitiske spørsmål av tverrfaglig eller tverrprofesjonell karakter. De regionale samarbeidsorganene mellom de regionale helseforetakene og universitetene og høgskolene har en sentral rådgivende rolle knyttet til sykehusenes ansvar for utdanning av helsepersonell og forskning. Samarbeid mellom de regionale helseforetakene, høgskoler og universiteter er regulert i instruks gitt av Helse- og omsorgsdepartementet. Oppgavene til samarbeidsorganene er blant annet å håndtere forsknings-, utdannings- og innovasjonsrelaterte saker og styrke forholdet mellom disse, vurdere innhold, dimensjonering og endringer på grunnlag av regionale tjenestebehov. Samtidig skal de sørge for rådgivning overfor de regionale helseforetakenes besluttende organer i utdanningsrelaterte saker. Flere av de etablerte samarbeidsarenaene må revitaliseres og utnyttes bedre for å sikre at tjenestenes behov ivaretas i utdanningene. Helsemyndighetene ønsker et bedre og tydeligere avklart samarbeid og koordinering mellom helsesektoren og utdanningssektoren. Det er nødvendig for å sikre relevante utdanninger av høy kvalitet som er riktig dimensjonert for tjenestebehovene. Helse- og omsorgsdepartementet har varslet⁴¹ en kritisk gjennomgang av samarbeidsstrukturene mellom helse- og utdanningssektoren, og at det vil bli tatt initiativ til å etablere et overordnet nasjonalt organ for samarbeid mellom helse- og utdanningssektoren på nasjonalt plan under ledelse av Helse- og omsorgsdepartementet. Dette vil kunne fungere som en viktig drøftingsarena for diskusjoner rundt eventuelle kompetansebehov som kan følge av implementering av persontilpasset medisin, som berører grunnutdanningene.

³⁸ <https://www.ebmg.eu/>

³⁹ <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/strategi-for-persontilpasset-medisin-i-helsetjenesten>

⁴⁰ [Mandat \(regjeringen.no\)](https://www.regjeringen.no)

⁴¹ [Meld. St. 11 \(2015–2016\) - regjeringen.no](https://www.regjeringen.no)

5.3 utfordringer

Fagfeltet molekylærpatologi er under enorme endringer på grunn av innføring av presisjons diagnostikk. Til nå har kunnskapen innen molekylærpatologi blitt bygget opp lokalt på de ulike sykehusene, men for å få en mer helhetlig og samsvarende persontilpasset diagnostikk og behandling, må det på plass kurs, studieprogrammer og etterutdanninger innen molekylærpatologi på alle nivåer. I tillegg er det viktig at det bygges opp bedre muligheter for kunnskapsutveksling mellom de ulike patologiavdelingene. Det bør legges til rette både praktisk og økonomisk for å kunne hospitere ved andre molekylærpatologiavdelinger i Norge eller Europa. Det er også avgjørende for å kunne opprettholde et høyt kompetansenivå at de ulike avdelingene i Norge gjennomfører tverrfaglige møter og samarbeid om utvikling av fagfeltet.

Fagfeltet krever bred kompetanse, og miljøene består i økende grad av både molekylærbiologer og bioinformatikere i tillegg til patologer og bioingeniører. Innholdet i utdannelsene innen molekylærbiologi og bioinformatikk varierer, og det er behov for å kunne tilby påbygning f.eks. innen sykdomslære og diagnostikk for denne gruppen dersom de skal arbeide innen kreftdiagnostikk. En annen utfordring er at de med universitetsutdanning som jobber på diagnostiske laboratorier, er ikke definert som helsepersonell i henhold til helsepersonelloven. De som er anerkjent som helsearbeidere med definerte stillingskoder er bioingeniører eller leger.

Per i dag er molekylærbiologi bare en liten del (både praktisk og teoretisk) av en veldig bred grunnutdanning som bioingeniør. For at bioingeniører skal kunne jobbe med kompleks diagnostikk som NGS, må man sikre påbygning/etterutdanningsmulighet for denne yrkesgruppen.

Legeutdanningen per i dag inneholder kurs i molekylær- og cellebiologi i tillegg til patologi, genetikk, onkologi etc. Det er i økende grad bruk av tverrfaglig undervisning med kasuistikker, f.eks. innenfor kreftfeltet blir studentene eksponert for molekylær diagnostikk i klinisk undervisning dersom det er relevante kasus. For leger i spesialistutdanningen innen patologi er molekylærpatologi et eget læringsmål og det blir årlig organisert et spesifikt, obligatorisk kurs over to dager. LIS-legene og spesialister i onkologi er avhengig av egne valg og kurs i utlandet. Det er derfor behov for etterutdanningsmulighet innen molekylær kreftdiagnostikk for leger fra ulike spesialiteter.

5.4 Forslag til minste krav til medarbeidere som jobber med NGS

Gjennom diskusjoner med medlemmer i arbeidsgruppen fra de ulike fagspesialitetene (vedlegg 1 – arbeidsgruppe 3)_har vi formulert forslag til minste krav for medarbeidere som jobber med NGS. En del av disse kravene kommer fra utdanningen for molekylær biologer innenfor molekylær patologi fra Nederland og utdanning for medisinsk genetikere her i Norge. Man burde vurdere å sette opp en slik minste krav for bioinformatikere også eller vurdere om dette skal inkluderes i oppgavene til molekylær biologene.

5.4.1 Ingeniører/bioingeniører

Oppgaver/ansvar:

- Pre-analytiske faktorer som spiller en rolle for prøve kvalitet
- Effekt av fiksering på molekylær analyser
- Grunnleggende molekylær genetikk
- Celle/kreftbiologi
- Molekylærbiologiske laboratoriemetoder, teori og praksis
 - DNA/RNA isolering
 - Generisk sekvensanalyse + NGS
 - Hotspot-analyse
 - Fragmentanalyse/MSI/klonalitetsanalyser
 - Q-PCR
 - RNA-baserte molekylære analyser
 - In situ hybridisering
- Nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse
- Genetiske variantdatabaser
- Tolkning av resultatene
- Bruk og skriving av SOPs
- Verifikasjon av nye metoder (ved kreftgenomikk)

5.4.2 Molekylærbiologer

Oppgaver/ansvar Molekylærbiologer

- Ansvarlig for valget av den underliggende molekylære teknikken, kvaliteten og påliteligheten av analysens utførelse og for tilstrekkelig rapportering av resultatene, slik at disse kan integreres tilstrekkelig av patologen i rapporteringen til behandlende lege.
- Ansvarlig for bruken av passende analyser for å løse et klinisk spørsmål
- Ansvarlig for korrekt tolkning av molekylære analyser og rapportering av molekylære resultater til patologen.

- Må være klar over mulighetene og begrensningene ved molekylærdiagnostiske teknikker innen patologi, kravene til rapportering, lovgivning og forskrifter og kvalitetskrav
- Ansvarlig for Standard Operating Procedures (SOPs), som gjelder molekylær diagnostikk.
- Ansvarlig for kvaliteten på de molekylære diagnostiske testene som er utført i laboratoriet, og for å vurdere egnetheten til personellet som er involvert i dette arbeidet.
- Må ha tilstrekkelig kompetanse til å overvåke og formidle konsekvensene av molekylære analyser
- Lang erfaring med å utføre vitenskapelig forskning i et molekylærbiologisk felt uavhengig, som vist av en akademisk promotering
- Erfaring med validering/verifikasjon av nye analyser/metoder

Vite om begrensningene ved den valgte metoden

- Hva kan den anvendes til
- Sensitivitet
- Oppmerksom på tilfredsstillende dekningsgrad/deteksjongrenser
- God kjennskap til dataanalyseprogrammer og kvalitetsparameterne i dataprogrammer
- God kjennskap til prognostiske gener
- Løpende oppdatere seg på litteratur og kliniske databaser

5.4.3 Patologer

- Ha en god forståelse for relevante analysemetoder mtp. indikasjon, samt ha viten om fordeler og begrensninger ved de ulike metodene
- Hospitering på laboratorium (minimum 2 uker) anbefales for bedre forståelse og innføring i metodene.
- Som en del av utdanningen anbefales deltakelse på "tumor board" møter
- Kunne tolke resultater på en sikker måte mtp. foreliggende indikasjon/kliniske opplysninger og kunne integrere svar med histopatologiske og andre analyse funn
- Grunnleggende kjennskap til molekylær genetikk og molekylærbiologiske laboriemetoder, i teori og praksis, og god kjennskap til cellebiologi og kreftbiologi. Må videre ha god kjennskap til Genetiske variant databaser som VUS (variant av uavklart betydning) samt gjeldende Nomenklatur og internasjonale retningslinjer for svarutgivelse

5.4.4 Onkologer/hematologer

- Ha en god forståelse for relevante analysemetoder mtp. indikasjon, samt ha viten om fordeler og begrensninger ved de ulike metodene.
- Hospitering på laboratorium (minimum 2 uker) anbefales for større forståelse og innføring i metodene.
- Som en del av utdanningen anbefales deltakelse på "tumor board" møter.
- Kunne tolke resultater og integrerte patologirapporter på en sikker måte samt å kunne sette disse i et prognostisk- og behandlingsmessig perspektiv mtp. foreliggende indikasjon/kliniske opplysninger. Av samme grunn er det essensielt at onkologen/hematologen løpende har oppdatert kunnskap om relevante behandlingsprotokoller og nasjonale handlingsprogrammer mtp. Indikasjoner.

5.5 Oppsummering og anbefaling

Det er ønskelig med en mer helhetlig samordning og nasjonal kompetansebygging. Opplæring, kompetanse- og metodeutvikling generelt innenfor feltet persontilpasset medisin foregår i stor grad internt i helseforetakene, og er tilpasset lokale behov. Fagmiljøet i Norge er lite og til dels fragmentert, og det har utviklet seg til å bli svært spisset. Kompetansenivået på tvers av fagfelt og yrkesgrupper i helsetjenesten varierer. Dette utfordrer kunnskapsdeling og en strategisk retning på den faglige utviklingen i feltet. Fagmiljøene behøver tette relasjoner og kompetansenivået må generelt heves. Kompetansen må deles for å sikre en god interaksjon mellom tjenester som skal rekvirere diagnostikk og benytte resultatene i pasientbehandling, og tjenester som skal produsere diagnosene.

Det følger av helsepersonelloven, spesialisthelsetjenesteloven og helse- og omsorgstjenesteloven at arbeidsgiver er ansvarlig for å organisere tjenestene slik at helsepersonellet er i stand til å overholde sine lovpålagte plikter, herunder ha tilstrekkelig kompetanse tilpasset oppgavene de skal utføre. Nasjonale kompetansestandarder og standardisert opplæringsmateriell i tråd med disse, kan ivareta kvalitet, forsvarlighet og pasientsikkerhet og bidra til at pasienter, uavhengig av bosted, kan få et mer ensartet tilbud om genetisk veiledning. Det kan vurderes om det er relevant og formålstjenlig i norsk sammenheng, å knytte nasjonale kompetansestandarder for genetisk veiledning (jf. anbefaling A3) til ovennevnte europeiske sertifiseringssystem (EBMG). I henhold til lov⁴² skal all høyere utdanning være forskningsbasert og bygge på oppdatert kunnskap og ny utvikling på fagfeltet.

⁴² [Lov om universiteter og høyskoler \(universitets- og høyskoleloven\) - Lovdata](#)

Anbefaling 1

Utforme en strategi for kompetansebygging innen presisjonsdiagnostikk gjennom flere strukturer. Dette inkluderer etablering av formaliserte kurs/studier, styrke presisjonsmedisin som tema i spesialistutdanning, etablere etterutdanningsløp og etablere arenaer for kontinuerlig kunnskapsoverføring (eks. NorPreM).

Anbefaling 1a

Etablere formaliserte kurs/studier ved å

- Se på utenlandske modeller (Danmark, Nederland m.fl.).
- Styrke masterstudiet for bioingeniører innen molekylærdiagnostikk (eks. ved OsloMet, masterstudiet for molekylærbiologer ved NTNU) og jevnlig oppdatere krav og styrke kurs for leger under spesialisering, gjerne med moduler som kan gjennomføres på tvers av spesialiteter som arbeider med kreft (f.eks. onkologer, patologer, gynekologer, pедиater, kirurger, hematologer m.fl.).

Anbefaling 1b

Utarbeide en veiledende kravliste for dem som skal jobbe med/innenfor molekylærpatologi basert på yrkesbakgrunn. Det kan gjøres i samarbeid med fagmedisinske foreninger. Det er viktig å bruke etablerte samhandlingsorganer for å videreutvikle dette, slik som nasjonalt samarbeidsorgan for helse- og utdanningssektoren (NSHU), Nasjonal fagstrategisk enhet for helse- og sosialfag (NFE-HS) og at dette er tilpasset Helsedirektoratets oppdrag/mandat innen utdanning.

6 Arbeidsgruppe 4 – IKT og samhandling

6.1 Innledning

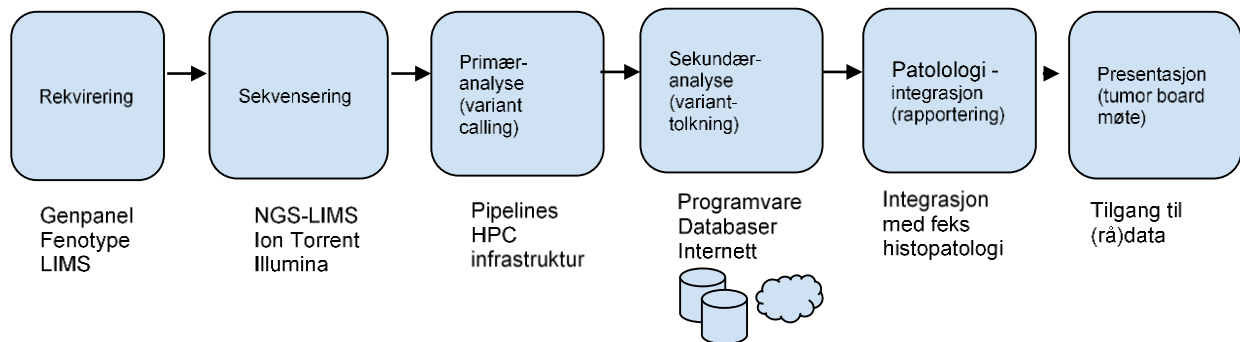
Arbeidsgruppe 4 har hatt som oppgave å beskrive utfordringer knyttet til IKT og samhandling innen NGS-diagnostikk for kreft.

Det er et økende behov for undersøkelse av flere gener med panelbasert NGS diagnostikk. Dette skyldes først og fremst internasjonale føringer for gen-analyser som har betydning for diagnostikk, prognose, behandling og oppfølging. Dette reflekteres også i Handlingsprogrammene for kreftsykdommer som i økende grad anbefaler dette. Genetiske biomarkører inkluderes også i stadig flere kliniske studier og bred genetisk screening som etablert i InPreD vil gi pasienter tilgang til disse. NGS-testing gir effektiv bruk av begrensede mengder vevsmateriale, og er i mange tilfeller bedre egnet enn tradisjonelle metoder (FISH- og PCR-baserte metoder) innen kreftdiagnostikk. Man kan også undersøke mange pasientprøver samtidig. I kartleggingsrapporten fra den innledende fasen⁴³ kom det frem at NGS er innført eller planlagt innført ved de fleste patologiavdelinger i landet.

Denne arbeidsgruppen beskriver hovedutfordringene knyttet til NGS-diagnostikk når det gjelder IKT og med samhandling på tvers av helseforetak.

⁴³ https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

6.2 IKT gjennom den diagnostiske prosessen



Figur 3: IKT gjennom den diagnostiske prosessen

Den diagnostiske prosessen kan deles i flere steg, som hver byr på noe ulike IKT-utfordringer.

6.2.1 Rekvirering

For å standardisere rekvireringen er det ønskelig med felles genpaneler. Dette er gjort for kimbane analyser for å kuratere genpaneler, generere resultatfiler og dele denne informasjonen (f. eks. PanelApp⁴⁴) eller egenutviklede løsninger (f. eks. OUS AMG sin "Gene panel builder"). Det finnes i dag ingen slik løsning for somatiske analyser eller en felles prosess og infrastruktur å gjøre dette på. For å publisere tilgjengelige genpaneler til rekvirenter kan man benytte genetikkportalen.no. Sistnevnte er en god tjeneste, men vil kreve mer videreutvikling og vedlikehold enn hva som er tilfelle i dag.

Mange analyser rekvireres direkte av patolog etter å ha gjort den initielle morfologiske vurderingen. De fleste rekvireringer skjer i dag på papir, det er behov for bedre standardisering av informasjon fra kliniker f.eks. behandlingslinjer og sykdomsutvikling/spredningsmønster. Det mangler også nasjonal oversikt over hvilke pasienter som har fått utført hvilke genetiske analyser, slik at man kan risikere å gjøre samme sekvensering og analyser på nytt i flere sykehus. Den nasjonale informasjonstjenesten for oppslag av laboratorie- og radiologisvar (NILAR) skal gjøre det mulig å dele prøvesvar på tvers av Helse-Norge, men det er usikkert om denne tjenesten vi omfatte NGS-svar. Tjenesten er planlagt implementert mot slutten av 2022⁴⁵

⁴⁴ <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>

⁴⁵ [Prosjekt: Nasjonal informasjonstjeneste for laboratorie- og radiologisvar \(NILAR\) - ehelse](#)

6.2.2 Sekvensering

Som omtalt i dokumentet fra kartleggingsfasen, benyttes for tiden i all hovedsak to ulike sekvenseringsplattformer for diagnostikk av kreftprøver, Illumina-basert og IonTorrent teknologi (Thermo Fisher). Mens IonTorrent sekvensator er velegnet for mindre og mellomstore paneler, er forskjellige Illumina-maskiner egnet for små, mellomstore og store paneler. For Illumina-sekvensering er det behov for et NGS-spesifikt LIMS, da andre generelle LIMS typisk ikke har støtte for dyp integrasjon med NGS-instrumenter og protokoller. For Ion Torrent er LIMS integrert i resten av programvaren. Genetikportalens lanseres om kort tid og vil være godt egnet for molekylærpatologi som bør få sin egen portal, Kreftgenomikkportalen.

6.2.3 Primæranalyse (variant calling)

Det kreves mye prosessering for å gå fra store mengder sekvenseringsrådata (FASTQ) til filer med identifiserte varianter (VCF). Denne prosessen krever kraftig og/eller spesialtilpasset maskinvare, som f. eks. high-performance computing (HPC), og kjører pipelines som setter flere verktøy sammen i en kjede/arbeidsflyt. Spesifikke utfordringer for variant calling er beskrevet senere i rapporten.

6.2.4 Sekundæranalyse (varianttolkning)

Varianter og andre data fra primæranalysen må gjennom en prosess for å identifisere hva som er relevant og hvilken implikasjon hver variant har for diagnostikk, terapi og prognose. I denne delprosessen inngår annotering (sammenligning og innhenting av relevant informasjon fra databaser og prediksjonsverktøy), filtrering (for å fjerne irrelevante varianter som f. eks. artefakter og normalvariasjon), og manuell vurdering av varianters relevans og effekt i henhold til etablerte kriterier. Dette er vanligvis det mest krevende steget for laboratoriene, og kan utgjøre en ressursmessig flaskehals, samtidig som det er kritisk for kvaliteten på analyseresultatet. Tolkning av resultater vil bli mer krevende med bredere analyser og krever både spesialkompetanse og standardisering. Det er nyttig å bruke ulike tolkningsverktøy og dele dette samt data for å diskutere funn på tvers av helseforetak.

6.2.5 Integrasjon med andre patologiske analyser

NGS-resultater er ofte en del av flere laboratorietester som gjøres av patologer på samme prøve/pasient. I dag blir vanligvis konklusjoner fra de molekylære testene enten automatisk lagt inn eller skrevet inn som fritekst i en elektronisk remisse. Patologene har ansvar for å integrere svarene, ofte bemerkes molekylære svar i tillegg i en hovedremisse for å sette det inn i en diagnostisk kontekst. Dette er spesielt viktig dersom det er diskrepante eller uventede svar. Det er ønskelig for å sikre god kommunikasjon med behandlende lege å få resultatene integrert i en felles svarrapport.

6.2.6 Molekylære tumorboard-møter

I økende grad møtes onkologer, patologer, molekylærgenetikere og andre fageksperter i jevnlige (ofte ukentlige) multidisiplinære møter for å avgjøre videre behandling og oppfølging av pasienter. NGS-resultater inngår som en del av materialet som skal vurderes. Kompleksiteten i analysene fordrer ofte tilgang til flere typer kompetanser, som bioinformatikere, molekylærbiologer og genetikere, som da gjerne bør ha tilgang til de underliggende dataene. Som ledd i implementering av utvidede molekylære analyser har Infrastruktur for presisjonsdiagnostikk for kreft (InPreD) hatt som oppdrag fra RHF'ene å etablere nasjonalt molekylært tumorboard-struktur i 2021 (Mol-MDT). I de ukentlige møtene er det alltid tilstede patolog, onkolog, medisinsk genetiker, bioinformatiker og molekylærbiolog. I pre-Mol-MDT møtet diskuteres tekniske og tolkningsmessige utfordringer og i det påfølgende Mol-MDT møtet diskuteres hvert kasus med behandlende lege. Møtene er virtuelle og har mellom 30-40 bisittere hver gang, noe som bidrar til kompetansedeling og harmonisering.

Ved NGS-analyser av kreft er det først og fremst tumor-spesifikke varianter i kreftsvulsten man ønsker å undersøke, men likevel vil man kunne detektere mutasjoner i kimbane da disse også vil være tilstede i en kreftsvulst, såkalte utilsiktede funn. Ved enkelte krefttyper er det ønskelig å gå videre med en undersøkelse av kimbane for å vurdere medfødte varianters betydning og for å vurdere framtidig risiko og prognose. Ansvar for undersøkelse av kimbane ligger vanligvis ikke hos avdeling for patologi, men hos medisinsk genetiske avdelinger. Det er derfor nødvendig å dele data med medisinsk genetiske avdelinger og samarbeide med genetikere. Dette er hensiktsmessig både for vurdering av om funn ved analyse av kreftsvulster kan skyldes kimbane mutasjoner og for vurdering om enkelte funn i en kreftsvulst skal følges videre med undersøkelse av kimbane.

6.3 IKT-infrastruktur

6.3.1 Behov

Med IKT-infrastruktur menes både maskinvaren og programvareplattformer som er nødvendig for å levere diagnostikk basert på NGS-data. Spesiell maskinvare er nødvendig, da NGS genererer store datamengder som krever tung prosessering. Programvaren krever gjerne en Linux-basert plattform, og programvaren oppdateres ofte. Det er viktig at infrastrukturen og plattformen har en innebygd fleksibilitet, og helst med en fagnær forvaltning, da teknologien er under kontinuerlig utvikling og stiller stadig nye krav til IT-miljøet.

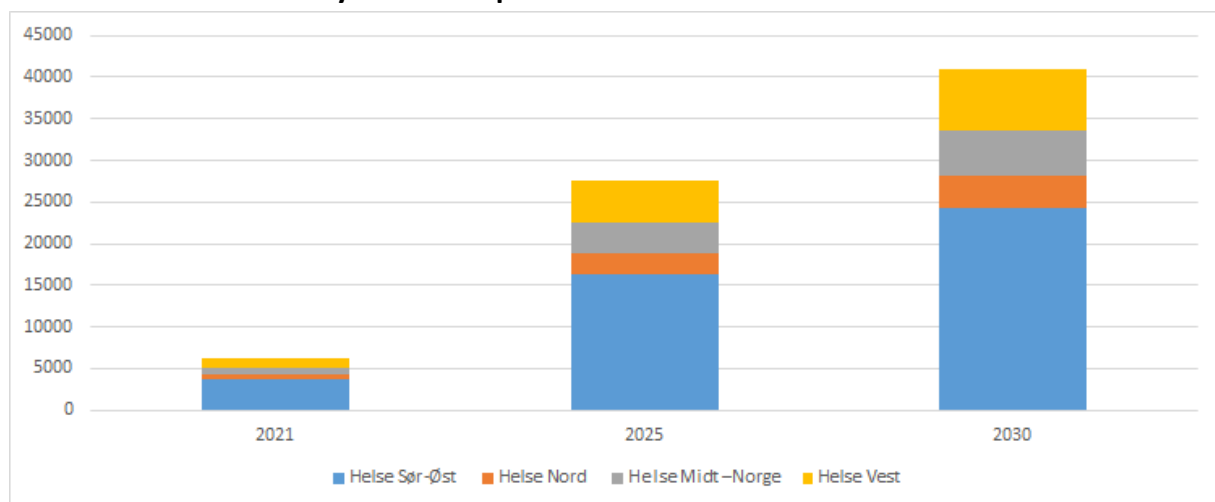
Med utgangspunkt i Genomic Medicine Sweden⁴⁶ strategiplan 2021-2030 vil man ved å justere for populasjonsstørrelse kunne estimere følgende behov for antall genpanelanalyser (NGS) og

⁴⁶ [Genomic Medicine Sweden | En till WordPress-webbplats](#)

for helgenomanalyser (WGS) for kreft de neste 10 årene. Det bemerkes at her er helgenomanalyser for utredning av sjeldne diagnoser ikke medregnet, og disse analysene er også beregnet å øke betydelig de nærmeste årene.

		Estimert antall prøver per år		
		2021	2025	2030
Prognose Norge	Solide svulster (NGS)	5000	25000	37500
	Hematologi (NGS)	1250	2500	3500
	Barnekreft (WGS)	100	175	200
Estimert	Nasjonal Behov NGS	6250	27500	41000
	Nasjonal Behov WGS	100	175	200
Estimert antall NGS per HF	Helse Sør-Øst	3704	16297	24298
	Helse Nord	579	2545	3794
	Helse Midt –Norge	832	3664	5463
	Helse Vest	1135	4994	7445

Estimert antall NGS-analyser fordelt per HF:



Ut fra dette kan man gjøre grove beregninger av behov for prosessering (antall CPU-timer) og lagring (terabytes). Merk at disse tallene er grove estimater og kan påvirkes i stor grad begge veier. For eksempel antar vi at behovet for CPU-timer de nærmeste årene i praksis vil være *mye* lavere, da man regner med noen sykehus vil kjøre på Dragen Platform, en såkalt field-programmable gate array (FPGA) som litt enkelt forklart er en integrert krets med re-programmerbar prosessor som kan programmeres etter ønsket applikasjon. Å bruke denne plattformen vil en høyere kostnad per prøve enn å kjøre på CPU, men som til gjengjeld vil kunne spare betydelig prosesseringstid da man kan konfigurere kretsen til å f.eks kjøre WGS på 1 time og et NGS panel på noen minutter. Det som er viktig å merke seg, er at det finnes i

dag ingen infrastruktur i helsevesenet som har den nødvendige kapasiteten for fremtidig estimert behov.

Behovet vil øke i framtiden. Det vil være store lagringsbehov for kumulativ lagring både for både små og mellomstore NGS-paneler som brukes i dag (med 20 gener og 300 gener) og tilsvarende lagringsbehov dersom man går over til store genpaneler (500 gener) for samme antall prøver. Analysene som gjøres med NGS-diagnostikk genererer store mengder data. Dette krever gode løsninger for sikker prosessering, lagring og deling av data. Siden det er uavklart hvilke filer som skal lagres, blir alt lagret- per i dag og dette medfører kumulativt store behov for fremtidig lagring.

6.3.2 Dagens infrastruktur og planer i helseforetakene

Dette avsnittet gir en kortfattet beskrivelse av relevant IKT infrastruktur ved de forskjellige HF i dag. I fase 1 av prosjektet (se rapport⁴⁷) så man at det er variasjon mellom helseforetakene når det gjelder valg a NGS teknologi og panel typer. Man erfarte også at utviklingen ved mange helseforetak går raskt, og at listen over instrumenter og paneler allerede var utdatert da rapport ble publisert. I dette arbeidet har man derfor vektlagt beskrivelse av kun IKT infrastrukturen. Helseforetak som er tatt med og beskrives nedenfor har startet med NGS. Noen av dem har tatt med fremtidig utvikling av dagens infrastruktur og planer.

- **Oslo universitetssykehus (OUS):** Ved OUS gjøres rutinediagnostikk ved seksjon for molekylærpatologi (Molpat) ved Avdeling for patologi (PAT). Enhet for solide svulster benytter per i dag IonTorrent systemet for kreftsekvensering av solide svulster, mens enhet for Hematopatologi benytter Illumina teknologi i forbindelse sekvensering i relasjon til blodsykdommer. Utprøvende diagnostikk og forskning gjøres ved PAT Seksjon for utprøvende kreftdiagnostikk og forskningsstøtte, som koordinerer den nasjonale infrastrukturen for presisjonsdiagnostikk for kreft, InPreD. InPreD OUS har medlemmer både fra patologi, onkologi og Kreftklinikens Institutt for kreftforskning.

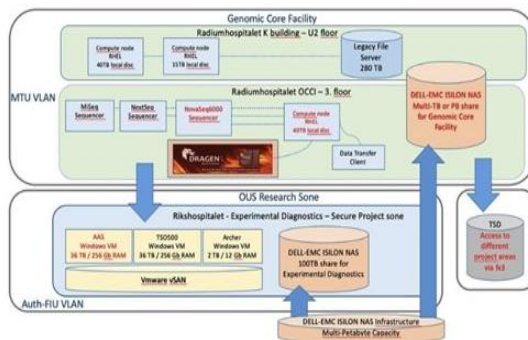
⁴⁷ https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf

InPreD OUS har etablert sekvensering av et større genpanel, som utføres i samarbeid med den regionale kjernefasiliteten for genomikk, lokalisert på Radiumhospitalet. Her benyttes infrastruktur som beskrevet i figuren under.

InPreD OUS har også etablert et prosjekt med Sykehuspartner for å utvide kapasitet og få tilpasset drift av IT løsningen. Som et ledd av den Nasjonale IMPRESS-studien vil helgenom- og transkriptom-analyser bli utført av dette miljøet, men dette vil foregå i TSD.

Molpat har en begrenset infrastruktur som er i ferd med å kobles til lagringssystemet Isilon i sykehusets nettverk. AMG/NSC, som innen diagnostikk i hovedsak jobber med arvelige sykdommer, har en større lokal infrastruktur som inkluderer Dragen og som skal kobles til sykehusnettets filsluse. AMG bruker TSD for langtidslagring og analyse, hvor også programvaren for varianttolkning (ELLA) kjører).

- **OUS** klinikk for laboratoriediagnostikk (KLM) har nylig gjennomført et prosjekt for å se på hvordan genomikk skal organiseres i klinikken som følge av at noen avdelinger (ikke patologi) flytter til Livsvitenskapsbygget, som er under bygging. Det vurderes å sentralisere i en felles IKT infrastruktur, og et forslag er å etablere mer lokal infrastruktur i OUS-nettet, men det er usikkert hva som er optimal organisering.
- Ved OUS har man også nylig etablert en ny **innovasjonsklinikk** hvor OUS IKT inngår, og det er ventet et nytt prosjekt som skal se på det totale behovet for HPC ved OUS.
- **Akershus universitetssykehus:** har etablert egen InPreD node. IonTorrent systemet er etablert for rutinediagnostikk, mens et Linux-miljø er etablert til å kjøre TSO500. De benytter mykvarer som er installert via containere fra InPreD OUS.
- **Haukland universitetssykehus:** Har i dag en Linux-server som benyttes av avdeling for



- Benytter kombinasjon av lokalt driftete maskiner med sone i sykehusnett (driftet av Sykehuspartner)
- Vi kan i dette systemet kjøre TSO500 med spesifikasjoner fra Illumina
- TSO500 – analyser kjøres containerbasert (både Illumina – container og egenutviklet postprosesseringcontainer)
- Det er dedikert linje til TSD for eksom/helgenom – analyse. All sekvenseringsanalyse utover genpaneler kjøres i TSD, med kopling til Dragen
- Større infrastruktur ved avdeling for medisinsk genetikk primært mhp. Kimbane. I tillegg benyttes IonTorrent – løsning av patologen

medisinsk genetikk (MGM) til analyse av eksom- og genomdata. Sammen med Seksjon for kreftgenomikk (SKG), som koordinerer inPreD HUS-noden, er det igangsatt en prosess for å utvide serverens kapasitet med tanke på å kjøre TSO500. Det er Seksjon for bioinformatikk som drifter serveren, men har den siste tiden fått økende støtte fra

HVIKT/Medisinsk-teknisk avdeling. Der er også igangsatt en prosess fra SKG sin side om å få på plass en databehandleravtale mellom HUS (Laboratorieklinikken) og TSD. Haukeland benytter Illumina-plattformen for kreftsekvensering.

SKG og MGM benytter i dag Agilent Alissa Interpret som verktøy for varianttolkning. Programmet er amerikansk eid, og dataene lagres på Amazon sin server i Irland, noe som gir utfordringer ihht. GDPR. Ny ROS-analyse er gjennomført, og vi venter på endelig avgjørelse fra HVIKT, men har fått positive signaler.

SKG har også inngått avtale med UiB, Mohn Cancer Research Laboratory (MCRL), med tanke på transkriptom- og helgenomsekvensering i forbindelse med IMPRESS-studien. MCRL har lokal infrastruktur med en NovaSeq som sender rådata til SAFE (Sikker Adgang til Forskningsdata og E-infrastruktur) for analyse med Illuminas Dragen. SAFE har etablert linje til TSD.

- **Stavanger Universitetssykehus:** Har investert i Ion Torrentsystemet med en IonChef en S5 og en Ion Proton, alle disse er forbundet med en egen server som er tilgjengelig fra sykehusnettverket. Rapporten fra Ion Torrent reporter overføres som pdf fil til LIMS systemet. Serveren og resten av infrastrukturen vedlikeholdes og organiseres av Laboratoriet for molekylær biologi: Infrastrukturen brukes for både forskning og diagnostikk. På grunn av plass mangel på serverene har rådata fra 2016-2018 blitt slettet. Helse Vest IKT er enda ikke involvert i denne infrastrukturen. Avdeling for patologi har per dags dato ingen bioinformatikere.
- **St Olavs Hospital:** Avdeling for patologi, seksjon for molekylærpatologi utfører rutinediagnostikk og koordinerer InPreD-St.Olav noden. Avdelingen har en egen linux-server som benyttes til analyse og lagring av sekvenseringsdata som i dag driftes av avdelingen selv. Avdelingen går til innkjøp av ny serverløsning for analyse og lagring av data på sykehusnettverket som skal driftes av HEMIT/Medisinsk teknisk avdeling. Det er intet formelt samarbeid mellom avdeling for patologi og avdeling for medisinsk genetikk, verken om delt infrastruktur eller kompetanseoverføring. På oppdrag fra Helse Midt - Norge RHF gjennomførte fagmiljøene infeksjonsmedisin, kreft og sjeldne arvelige sykdommer en utredningsstudie for presisjonsmedisin høsten 2020. Utredningen ledet frem til en prosjektrapport og en regional strategi for presisjonsmedisin med anbefalinger/tiltak innen analysetilbud, infrastruktur og kompetanse. Med utspring i den foreslåtte regionale strategi har Helse Midt - Norge RHF planlagt en konseptutredning for å se på IKT-infrastruktur samlet for fagmiljøene infeksjonsmedisin, kreft og sjeldne arvelige sykdommer. Konseptutredningen er pågående.
- **Sykehuset Telemark:** utfører rutinediagnostikk og har tilgang til flere linux-servere som i dag brukes av medisinsk genetikk til analyse av kimbane-genanalyser. Disse driftes og vedlikeholdes lokalt av bioinformatikere ved avdeling for medisinsk genetikk. Det er god nok kapasitet for både lagring og bearbeiding av store kreft-paneler (f.eks.

TSO500). Serverene står i eget separat nettverk som ikke har noen forbindelse med resten av sykehusnettverket. Sykehuset har investert i IonTorrent systemet for kreftsekvensering og analyse.

- **Sykehuset i Vestfold:** utfører rutinediagnostikk og disponerer en Linux-server (Ubuntu 20.04 LTS) med 28xCPU, 128 GB RAM, med mulighet for oppskalering på sikt. På serveren finnes det programmer og script til å kjøre pipelines for en rekke analyser, og dette gjelder for både forskning og diagnostikk. Disse verktøyene benyttes blant annet i noen tilfeller til å verifisere funn innen kreftdiagnostikk. Serveren betegnes som «frittstående», og er utenfor sykehusets nettverk. Den driftes og vedlikeholdes av lokal bioinformatiker ansatt på mikrobiologisk avdeling. Sykehuset benytter IonTorrent systemet for kreftsekvensering og data analyse.
- **Sykehuset Østfold:** Seksjon for genteknologi og infeksjonsserologi utfører rutinediagnostikk og har etablert IonTorrent fra Thermo Fisher på egen server. Dette er et eget lokalt nettverk, som inkluderer Torrent Suite, men som ikke har tilgang til verken sykehusnettverket eller internett. Vi har en IonS5 Prime og en IonChef, og er i ferd med å installere en IonS5 til samt en IonChef til. Når det gjelder lagring er følgende bestilt fra Thermo Fisher: 1x Benchtop NAS 12TB - Basecalling (wells) files and output files and 1 DataSafe NAS unit (Archiving).
- **Vestre Viken:** Avdeling for klinisk patologi benytter IonTorrent plattform for NGS. Plattformen er adskilt fra sykehusnettverket. Analysedata lagres lokalt og kryptert USB benyttes for å overføre analyserapport til LIMS. VVHF ønsker å etablere ekstern lagring på sykehusnettverket. Nytt LIMS (LVMS) ser planlagt innført mot slutten av 2022 hvor NGS skal være mer integrert.
- **Universitetssykehuset Nord-Norge:** Har en server som deles med Medisinsk genetikk, som foreløpig brukes kun til lagring av sekvensdata. IT ved Medisinsk teknisk avdeling har satt den opp. Det er betydelige utfordringer forbundet med risikovurdering og driftsstøtte som må avklares. I rapporten «Hvordan skal vi tilby persontilpasset medisin i Helse Nord?» som ble publisert i mars 2021 ble en rekke IT-utfordringer påpekt, men det er ikke planlagt hvordan IT-driftsstruktur for NGS-analyser skal organiseres. Per januar 2022 finnes ikke egen bioinformatiker ved UNN.

Totalbildet er at det i hovedsak mangler nødvendig infrastruktur på sykehusene. De store sykehusene bruker delvis lokal infrastruktur og delvis forskningsinfrastruktur. Dette skyldes blant annet at sykehusenes IT-leverandører (Sykehuspartner, Helse Midt-Norge IKT etc.) mangler kompetanse og ressurser på området. Sett i sammenheng med ønsket om enkelt å kunne utveksle data mellom HF - ene, kan dette tale for at man i Norge bør etablere en felles nasjonal infrastruktur som kan håndtere helsevesenets behov for avansert IT. En felles nasjonal infrastruktur kan legge til rette for samhandling nasjonalt, men også gi føringer for

lokal infrastruktur. En felles nasjonal infrastruktur vil gi bedre muligheter for standardisering og harmonisering. På sikt vil full integrasjon med eksisterende journalsystem/LIMS være ønskelig, men dette kan være betydelig mer utfordrende.

6.3.3 Alternativer for infrastruktur på kort og lengre sikt

Selv om det som nevnt over kan være ønskelig å etablere en felles nasjonal infrastruktur, vil det i det minste på kortere sikt være behov for at hvert sykehus løser sine akutte infrastrukturbehov. Etter at en sentral infrastruktur eventuelt foreligger, vil det sannsynligvis fremdeles være behov for lokale IT-infrastrukturer ved hvert sykehus, blant annet fordi noen sekvensatorer uansett vil komme med egen prosesseringskraft innebygd (f.eks. Dragen i NextSeq2000, IonTorrent) og/eller ha behov for løpende prosessering (Nanopore), og fordi det å ha en lokal infrastruktur gir en større fleksibilitet og kan øke driftssikkerheten for enkelte tidskritiske analyser dersom den sentrale skulle få driftsproblemer.

Kompetanse og ressurser til HPC har tradisjonelt vært å finne i akademiske miljøer (TSD fra UiO USIT, SAFE fra UiB, HUNT Cloud) og i offentlig tilgjengelige private skytjenester (Azure, Amazon AWS, Google cloud). Dette er en kompetanse som sykehusenes IT-leverandører (Sykehuspartner etc.) stort sett mangler, og som det er vanskelig å oppdrive, da behovet er stort og tilbudet relativt begrenset. Det vil derfor være utfordrende dersom hvert sykehus vil ønske å bygge egne kompetanse- og driftsmiljøer for dette, med robust bemanning til drift 24/7/365. Samtidig er det viktig å påpeke at en HPC-infrastruktur bør være godt integrert i helsevesenets nettverk, da informasjon i økende grad vil måtte flyte mellom infrastrukturen og helsevesenets klientmaskiner og andre tjenester. Dersom infrastrukturen er helt adskilt fra helsenettet og kommunikasjon kun baseres på filsluser, kan dette gi en lite effektiv logistikk og dårligere integrasjon mellom genomikk/avanserte analyser og andre helsedata (LIMS, journal etc.).

Tjeneste for sensitive data - TSD

Som følge av manglende tilbud fra Sykehuspartner har AMG ved OUS siden 2015 benyttet Tjeneste for sensitive data (TSD) ved UiO som databehandler for NGS-diagnostikk. Man har koblet NSC-infrastrukturen med sekvensatorer, NGS-LIMS (Clarity), forprosessering og midlertidig lagring til TSD sin filsluse. I TSD gjøres HPC-prosessering og variant-tolkning, og sluttresultater med funn blir kopiert via utklippstavlen tilbake til sykehusets LIMS-system. Avdeling for medisinsk genetikk på St. Olavs har også inngått samarbeid med TSD. InPreD OUS har egen løsning og arbeider for å få etablert langsiktig kompetanse hos Sykehuspartner for tilrettelagt drift. InPreD baserer seg også på bruk av TSD til prosessering og datadeling mellom nodene/HF, men har også benyttet Norsk Helsenett (men møtt kapasitetsutfordringer). TSD har gjennomgått en formidabel utvikling både innen muligheter og drift de siste årene og har utvist stor fleksibilitet og vilje til å prioritere support for sykehusets diagnostikk til en relativt

beskjeden kostnad. Ulempene med TSD er at infrastrukturen er beregnet på forskere med begrensede budsjetter og moderate krav til oppetid, dataoverføring krever bruk av filsluser eller utklippstavle og det er ikke tilgang til Internett for oppslag etc innenfra TSD. Alle disse utfordringene kan man eventuelt gjøre noe med dersom det er interesse for det. Det vil være nødvendig å tilføre ressurser for å øke drifts-sikkerhet og support, og man kan for eksempel koble TSD til NHN for å forenkle kommunikasjon mellom infrastrukturen og helsevesenet.

Et annet alternativ er å bruke offentlig tilgjengelige skytjenester. Skytjenester er datatjenester som blir levert over nett. En viktig fordel med slike løsninger er at de er skalerbare slik at kapasitet kan justeres etter øyeblikkets behov. Å benytte en skytjeneste til prosessering og lagring av NGS data vil kunne gi fleksibilitet slik at løsningen kan tilpasses etterhvert som behovene endrer seg i takt med teknologisk utvikling og større etterspørsel etter NGS-analyser.

Ved bruk av skytjeneste benyttes leverandørens infrastruktur og behovet for å investere i og vedlikeholde egen infrastruktur reduseres betydelig. Kunden betaler for brukt kapasitet, som gir forutsigbare driftskostnader og har potensial til å kunne gi mer effektiv IKT-drift i helsesektoren. Imidlertid er skytjenester lite brukt i helsesektoren i Norge, sammenlignet med andre land. En viktig årsak 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 til liten bruk er manglende kompetanse om bruk av skytjenester og usikkerhet knyttet til regelverk og lokalisering av datasentre. For eksempel gir Schrems-II-dommen usikkerhet rundt hvorvidt det er lov å bruke skyleverandører med amerikanske selskap i eierkjeden til å behandle sensitive data⁴⁸.

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. Merk at informasjonssikkerheten allikevel avhenger av at skytjenestene *brukes* på en sikker måte, for eksempel at konfigureringen er gjort av kvalifisert personell. 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 ta over for et annet hvis det oppstår driftsproblemer. Minimalt med nedetid og god support, slik at man sikrer en stabil drift, er et viktig krav til en IKT-løsning som skal understøtte pasientbehandling. Likevel er det en forutsetning at gjeldende lov- og avtaleverk innen informasjonssikkerhet og personvern blir ivaretatt, og det endelige ansvaret for dette ligger hos virksomheten som er kunde. Det virker uavklart for helsevesenet i Norge hvorvidt bruk av skytjenester utfordrer dette, bedømt ut fra den varierende forståelse og praksis som

⁴⁸https://www.gdprsummary.com/schrems-ii/?gclid=CiwKCAjw_o-HBhAsEiwANqYhp8hh1Nr5tzqRPhkjSROQX095bs5QUGOxSAW1XcKi33yfJ3YwbrljRRoCmzMQAvD_BwE

foreligger. Det er behov for mer kompetanse, samt politiske og juridiske avklaringer om lokalisering av data i forbindelse med bruk av skytjenester i helsetjenesten⁴⁹.

Helseanalyseplattformen⁵⁰ og Neuro-SysMed⁵¹ er eksempler på andre norske helserelevante prosjekter som har planlagt å bruke skyløsningen Microsoft Azure, men Helseanalyseplattformen er foreløpig satt på pause og det kan bli endringer fra opprinnelig plan.

6.3.4 Variant calling og varianttolkning

Prosesseringen av sekvenseringsrådata (filformat: FASTQ) for å identifisere varianter kalles variant calling (filformat: VCF). Dette har tradisjonelt krevd egenutviklede scripts (pipelines) som setter sammen flere forskjellige programvareverktøy, gjerne i et egnet automatiseringsrammeverk. Selv om det fremdeles er vanlig å utvikle pipeline selv, er det i økende grad også mulig å benytte kommersielt tilgjengelig programvare til dette. Dette blir sannsynligvis enda viktigere nå som IVDR regelverket innføres. IonTorrent-instrumenter kommer med egen programvare for både variant calling og varianttolkning. For Illumina er det verdt å trekke fram Dragen (Dragen- Bio-IT), som er programvare som kjøres på spesiell maskinvare slik at variant calling kan gjøres raskt, med kun omlag 40 minutter for hvert helgenom. Dragen kan i dag til en viss grad erstatte behovet for et veldig høyt antall CPU-er. Teknologi, muligheter og krav innen NGS for kreft utvikler seg fort og det er vanskelig å spå hvilke behov man har, og om kommersiell programvare vil dekke alle disse i årene framover.

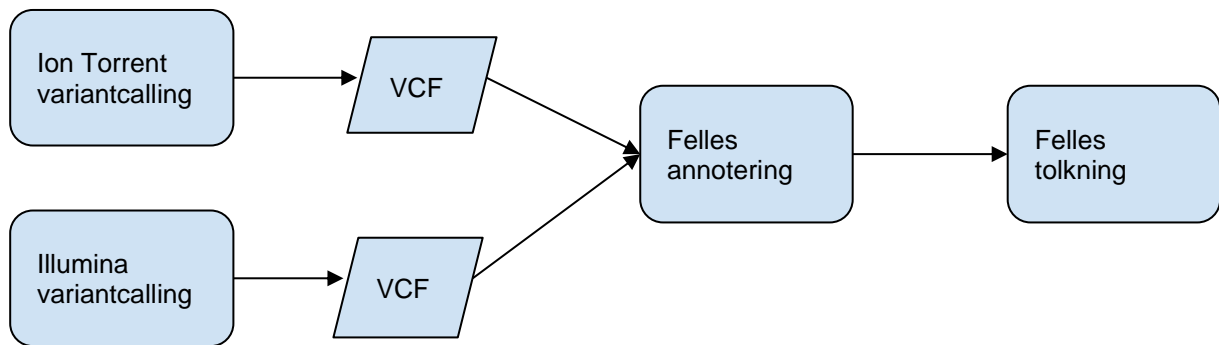
På kort sikt er det klart at det er behov for pipelines for IonTorrent, og for Illumina TSO500. Vi antar at det kun er aktuelt å bruke medfølgende pipelines for IonTorrent, mens for Illumina har man flere alternativer. InPreD har standardisert pipeline for TSO500, denne er «containerized» og overføres til alle helseforetak som starter med samme genpanel. Dette er et eksempel på hvor viktig det er å standardisere variant calling pipelines, slik at kvaliteten blir god, pasienttilbudet blir likt, og for å utnytte bioinformatiske ressurser best mulig. Dette krever en helhetlig organisering på flere plan, hvor felles utviklingsinfrastruktur, felles rutiner, etc. gjør det enklere å overføre pipelines til hverandre.

Dersom alle HF hadde en felles infrastruktur, kunne man benytte felles annoterings- og tolkningsprogramvare nedstrøms for både data generert fra IonTorrent og Illumina, og for eksempel utarbeide felles variantfrekvensdatabaser. Dette er ønskelig da man ser for seg at begge teknologier vil benyttes av norske HF i lang tid fremover. IonTorrent teknologien egner seg godt til rutinediagnostikk for HF med relativt små prøvevolum, og har fordel med at den krever mindre bemanning og tilgang til bioinformatisk kvalifisert personell.

⁴⁹ <https://www.ehelse.no/publikasjoner/rapport-utviklingstrekk-2020>

⁵⁰ [Helseanalyseplattformen - ehelse](#)

⁵¹ [Home - Neuro-SysMed](#)



Varianttolkning

Det finnes etterhvert flere forskjellige programvarer for å støtte varianttolkningsprosessen. Vi nevner kort her:

- De som bruker IonTorrent benytter gjerne **IonReporter**, som følger med instrumentene.
- Molpat og hematopat ved OUS bruker blant annet **Archer Analysis** og **MiSeq Reporter**.
- Kreftgenomikk og Medisinsk genetikk ved Haukeland universitetssykehus bruker **Alissa** fra Agilent. Alissa (tidligere Cartagenia Bench) som støtter både NGS og kopitallmatrise analyser og i tillegg til et analyseverktøy også fungerer som database. Cartagenia Bench en av de første kommersielle programvarene på markedet, men i de siste årene har utviklingen av programvaren stagnert mer i forhold til andre konkurrerende løsninger.
- InPreD OUS/AHus/HUS benytter en pipeline for TSO500 (**TSOPPI**), Personal Cancer Genome Reporter (**PCGR**) og Cancer Predisposing Sequencing Reporter (CPSR), interaktive verktøy som kobles mot en rekke etablerte databaser. I tillegg benytter man av og til The Cancer Core Europe Molecular Tumor Board Portal.
- Avdeling for medisinsk genetikk ved Oslo universitetssykehuset har utviklet **ELLA**⁵² som brukes av avdeling for medisinsk genetikk ved OUS og ved St Olavs Hospital. ELLA har blant annet et system for arbeidsliste (prøveflyt) og dokumenterer variantklassifiseringer til evt. senere gjenbruk. Det er primært utviklet for kimebaneanalyse, men vil sannsynligvis bli bedre tilpasset til somatiske varianter i tiden framover.

EU sitt IVDR lovverk er under implementering. Dette vil få følger for valg av programvare og hva som kreves av dokumentasjon for egenutviklet programvare og laboratorietester. I korthet innebærer lovverket at laboratorier må benytte leverandører som har CE-merkede

⁵² <https://allele.es>

instrumenter og programvare, hvis man ikke kan dokumentere at det ikke eksisterer en godkjent løsning for samme formål som egenutviklet programvare. Egenutviklet programvare vil måtte dokumenteres og utviklingsprosessen styres i henhold til krav i IVDR. «Laboratory developed tests» (LDT) og programvare vil ikke ha samme krav til dokumentasjon som programvare som selges med CE-merking, men kravet til dokumentasjon vil allikevel ha følger for hva som enkelt kan benyttes av laboratorier. I skrivende stund er det ikke klart hvor mange leverandører som har produkter tilgjengelig med CE-merking.

Databaser og deling av data

Databaseløsninger er nødvendig for å holde god oversikt over genetiske varianter og tolkninger, dette med tanke på kvalitetssikring, standardisering, økt pasientsikkerhet, effektivisering og forskning. Hvordan en variant tolkes har stor betydning for valg av behandling og oppfølging av pasienter. Deling av tolkede genetiske varianter er viktig for å sikre lik tolkning på tvers av laboratorier, både nasjonalt og internasjonalt. I dag er det liten grad av datadeling mellom helseregioner og til internasjonale databaser. Årsaker til dette inkluderer usikkerhet rundt lovgivning, ulike datasystemer og manglende infrastruktur. Ved tolkning av genetiske varianter benyttes informasjon fra internasjonale databaser for vurderinger av egne data. Det bør derfor etterstrebtes å også bidra til slike databaser. Deling av data bør altså ikke begrenses til nasjonal deling.

DNV Variant Exchange

Variant Exchange er en løsning for deling av klassifiserte varianter utviklet av Det Norske Veritas (DNV) i forbindelse med [BigMed-prosjektet](#). Variant Exchange gjør det mulig å dele variantklassifiseringer med spesifikke partner-organisasjoner på en kontrollert måte. Løsningen gir notifikasjoner dersom det er motstridende klassifiseringer mellom partner-organisasjoner og er blant annet testet ut av danske laboratorier og AMG ved OUS. <https://bigmed.no/projects/trusted-variant-exchange>

Det finnes en løsning for deling av data mellom sykehus, som driftes av Norsk Helsenett. Både «fil.nhn.no» og «fot.nhn.no» kan brukes til å overføre datafiler og hele datasett både innad i HF og mellom HF. Overføringen bruker Norsk Helsenett sin infrastruktur og har kryptering 256 AES ende til ende. Det bemerkes at denne løsningen kun kan brukes til å overføre kopier av filer og at det har vært opplevd kapasitetsproblemer. Det er også usikkert om denne tjenesten vil fortsatt driftes i fremtiden. Det enkelte foretak må også utføre risikovurdering.

6.3.5 Organisering og kompetansebygging

For å lykkes med standardisering, datautveksling, læring for kvalitetsheving og god utnyttelse av ressurser er det nødvendig med en organisering som muliggjør dette. I skrivende stund

starter utredningsarbeidet for Nasjonalt genomsenter, som sannsynligvis vil få en avgjørende betydning for videre arbeid innen genomiske analyser for både diagnostikk og forskning.

Det har tradisjonelt vært lite samhandling mellom de forskjellige regionale helseforetakenes IT-leverandører og mellom de forskjellige helseforetakenes informatikere/bioinformatikere. For bioinformatikere innen diagnostikk er det ikke noe regionalt kompetansenettverk, slik man har for enkelte andre yrkesretninger og områder innen genomikk. For å forbedre situasjonen ble det i 2020 arrangert noen møter (“Norbioinf”) initiert av bioinformatikere og BigMed-prosjektet ved OUS, med sikte på å lage et uformelt forum for å bli kjent, lære av hverandre og eventuelt samarbeide om konkrete problemstillinger. For å lykkes med å utvikle bioinformatikk innen diagnostikk i Norge og utnytte begrensede ressurser effektivt er det behov for å videreutvikle slike samarbeid, men etter hvert avklare en tydeligere organisering som muliggjør standardisering og arbeid mot felles mål.

Som tidligere nevnt er det begrenset med relevant kompetanse på avansert IT i helseforetakene og begrenset med bioinformatikere som jobber med diagnostikk. Bioinformatikere representerer en ny type kompetanse i sykehusene og det kan være uklart hvordan behovene vil utvikle seg og hva som faller inn under rollen. I dag fyller bioinformatikere gjerne flere roller. En av rollene er systemutviklere (for bl.a. integrasjoner og mer avansert automatisering), annen er HPC/system-administratorer og analysere biologiske data. Det er vanskelig å rekruttere fagfolk som har god kompetanse innen alle fagfelt. For å sikre robuste og attraktive kompetansemiljøer er det nødvendig å rekruttere en “kritisk masse” og profesjonalisere utvikling og ledelse på dette området slik at sykehus fremstår som attraktive utviklingsarenaer i konkurranse med næringsliv og andre som har behov for deler av samme generelle kompetanse innen dataanalyse og IT.

Det er videre behov for å utvikle prosesser for kompetanseutveksling mellom forskning og diagnostikk. Forskere vil ofte ta i bruk og opparbeide kompetanse på “cutting-edge” teknologi som etter mer modning, grundig kvalitetskontroll og avklart finansiering kanskje er relevant for bruk i rutinediagnostikk. Å ta i bruk ny teknologi og lage nye arbeidsprosesser innebærer mye arbeid. Noen sykehus i utlandet har valgt å ha egne seksjoner for utvikling med en liten gruppe fast ansatte som styrkes midlertidig med annet utvalgt personell (bl.a. fra forskning) for arbeid på spesifikke utviklingsprosjekter. Dette er også slik InPreD-nodene bygges opp, hvor ansatte (både bioinformatikere, molekylærbiologer, ingeniører og leger) har både forskning- og diagnostikkerfaring. InPreD-nodene jobber tett med hverandre, med ukentlige datatolkningsmøter i forkant av Mol-MDT møter, slike prosesser sørger for kompetanseoverføring mellom sykehus. Kanskje gjelder dette spesielt mellom nivå 1 og 2 Universitetssykehus men også på sikt med mindre sykehus, slik tanken er i InPreD.

6.4 utfordringer og anbefalinger

Anbefaling 1

Etablere en bærekraftig, robust og fremtidsrettet IKT-infrastruktur på alle helseforetak for å kunne håndtere dagens behov for NGS-analyser teknisk, kapasitetsmessig, organisatorisk og kompetansemessig. Ansvaret for dette ligger per i dag på de ulike helseforetakene. Behovet for disse analysene har økt raskt og er ikke i tilstrekkelig grad synliggjort for eller imøtekommet på ledernivå i de ulike helseforetakene.

Anbefaling 2

Etablere en felles nasjonal infrastruktur som kan håndtere helsevesenets behov for avansert IT. Etablering av en felles nasjonal infrastruktur kan gi føringer og koordinere lokal infrastruktur og legge til rette for samhandling både nasjonalt og internasjonalt. Både lokal og sentral infrastruktur bør anskaffes, driftes og videreutvikles av fagnær IKT (bioinformatikere og systemadministratorer) i samarbeid med sykehusenes lokale IT-leverandører. Lokal infrastruktur må kunne kommunisere med lokale IT-systemer og med andre helseforetak (sannsynligvis via Norsk Helsennett eller TSD).

Anbefaling 3

Legge til rette for rekruttering av bioinformatisk kompetanse og kompetansebygging. Det er behov for en felles plattform for informasjons- og kunnskapsutveksling mellom bioinformatikere. Det begrenset med relevant kompetanse på avansert IT i helseforetakene og begrenset med bioinformatikere som jobber med diagnostikk. Det er nødvendig med økt rekruttering, samt å profesjonalisere utvikling og ledelse på dette området slik at sykehus fremstår som attraktive utviklingsarenaer i konkurranse med næringsliv og andre som har behov for deler av samme generelle kompetanse innen dataanalyse og IT. Det mangler også et nettverk, felles plattform og rutiner for samarbeid rundt utvikling mellom bioinformatikere fra forskjellige avdelinger og helseforetak.

Anbefaling 4

Utvikle en felles harmonisert og standardisert inngangsport for rekvirering, oversikt og innhenting av prøvesvar. Det er mulig at NILAR (Den nasjonale informasjonstjenesten for oppslag av laboratorie- og radiologisvar) kan bidra til å løse deler av svar-problemet, men det er ikke kjente planer for en felles rekvisisjonsportal. Genetikkportalen bør utvikles og driftes slik at det er lett tilgang til analyserepertoar, rekvisisjoner mm.

Anbefaling 5

Etablere et felles datasystem og infrastruktur for datautveksling på tvers av helseforetak. Deling av data for å bistå i analyse arbeid er nødvendig. Deling av tolkede genetiske varianter er viktig for å sikre lik tolkning på tvers av laboratorier, både nasjonalt og internasjonalt. I dag er det liten grad av datadeling mellom helseregioner og til internasjonale databaser. Årsaker til dette inkluderer usikkerhet rundt lovgivning, ulike datasystemer og manglende infrastruktur.

Anbefaling 6

Etablere en arena for samhandling om tolkning av prøvesvar. I dag er det ingen systemer for datainnsamling for kvalitetssikring eller forskning.

Anbefaling 7

Utvikle nasjonale retningslinjer for datalagring. Det er behov for en avklaring av hvor lenge forskjellige typer data bør lagres og hvilke formater som skal benyttes.

Anbefaling 8

Avklare juridiske forhold for datadelingstjenester og deling internasjonalt. Det er positivt at det åpnes for å lage registre over tolkede varianter uten behov for samtykke, men det er behov for ytterligere avklaringer, f.eks. rundt bruk av forskjellige typer datadelingstjenester og deling internasjonalt.

Anbefaling 9

Etablere felles standarder for datarepresentasjon. Man bør etablere felles standarder for datarepresentasjon, disse bør bygge på internasjonale standarder, og man bør benytte etablerte protokoller og grensesnitt der det er mulig.

7 Vedlegg 1 - Forfattere

Arbeidsgruppe 1 - Standardisering og harmonisering

Helseforetak	Navn	Avdeling	Profesjon/tittel
UNN	Thomas Berg (leder)	Avd. for klinisk patologi	Molekylærbiolog /forsker. Leder for arbeidsgruppe 1
NLSH	Khalid Al-Shibli	Avd. for patologi	Patolog (Avdelingsleder)
St.Olavs	Torgrim Tandstad	Kreftavdelingen	Onkolog
St.Olavs	Eva Hofslie	Kreftavdelingen	Onkolog
SUSHF	Almaz Nigatu Teshahun	Avd. for patologi	Molekylærbiolog
Helse Førde	Tonje Bøyum Riste	Avd. for patologi	Molekylærbiolog
HUSHF	Marta Vorland	Seksjon for kreftgenomikk/Enhet for blodgenomikk	Molekylærbiolog (enhetsleder)
STHF	Linda Strand	Seksjon for medisinsk genetikk	Overingeniør
OUSHF	Eivind Hovig	Institutt for kreftforskning	Bioinformatiker (Forsker/gruppeleder/professor)
OUSHF	Marius Lund- Iversen	Avd. for patologi	Patolog (overlege)
OUSHF	Ida Marie Børresen	Avd. for patologi	Ingeniør (lab for solide svulster)
OUSHF	Helen Vålerhaugen	Avd. for patologi	Bioingeniør (lab for hematopatologi)

Arbeidsgruppe 2 – Nye tjenester

Helseforetak	Navn	Avdeling	Profesjon/tittel
SIV	Anne Pernille Harlem Dyrbekk	Avd. for patologi	Patolog. Leder for arbeidsgruppe 2.
HUSHF	Sophia Manueldas Dhayalan	Seksjon for kreftgenomikk	Molekylærbiolog
HUSHF	Randi Hovland	Seksjon for kreftgenomikk	Seksjonsleder/Molekylær biolog
HUSHF	Lars Helgeland	Avd. for patologi	Patolog
UNNHF	Ragnhild M. Wold	Avd. for klinisk patologi	Legespesialist i patologi
OUSHF	Geir Kongelf	Avd. for patologi/Molekylærpatologi	Spesialingeniør (lab)
OUSHF	Ranjan Chrisanthar	Avd. for patologi/Enhet for solide svulster	Enhetsleder / Molekylærbiolog
OUSHF	Marius Lund- Iversen	Avd. for patologi	Patolog
OUSHF	Helen Vålerhaugen	Avd. for patologi	Spesialbioingeniør
OUSHF	Signe Spetalen	Avd. for patologi	Patolog
OUSHF	Tormod Guren	Avd. for kreftbehandling	Onkolog
STHF	Øystein Holla	Avd. for medisinsk genetikk	Molekylærbiolog
SIV	Synneva Nebauer	Avd. for patologi	LIS patologi

Arbeidsgruppe 3 – Kompetanse og utdanning

Helseforetak	Navn	Avdeling	Profesjon/tittel
SUSHF	Emiel Janssen (leder)	Avd. for patologi	Molekylærbiolog. Leder for arbeidsgruppe 3
AHUSHF	Jurgen Geisler	Kreftavdeling	Onkolog
AHUSHF	Vahid Bahemian	Avd. for patologi	Molekylærbiolog
OUSHF	Gunhild Trøen	Seksjon for molekylærpatologi	Molekylærbiolog
OUSHF	Geir Andre Kongelf	Seksjon for molekylærpatologi	Spesialingeniør
HUSHF	Helle Lybæk	Seksjon for kreftgenomikk/ Enhet for blodgenomikk	Molekylærbiolog
HUSHF	Karen Toska	Seksjon for kreftgenomikk/ Enhet for tumorgenomikk	Avdelingsingeniør
SUSHF	Susanne Buhr-Wildhagen	Avd. for patologi	Patolog

Arbeidsgruppe 4 – IKT og samhandling

Helseforetak	Navn	Avdeling	Profesjon/tittel
St. OlavsHF/NTNU	Anne Jarstein Skjulsvik	Avd. for patologi/ Institutt for klinisk og molekylærmedisin	Overlege patologi. Leder for gruppe 4
OUSHF	Tony Håndstad	Avd. for medisinsk genetikk	Koordinator diagnostisk bioinformatikk
OUSHF/UiO	Eivind Hovig	Institutt for kreftforskning/ Senter for bioinformatikk	Professor
HUSHF	Hans-Richard Brattbakk	Seksjon for kreftgenomikk/ Enhet for blodgenomikk	Molekylærbiolog
OUSHF	Marius Lund-Iversen	Avd. for patologi	Patolog(overlege)
STHF	Øyvind Løvold Busk	Avd. for medisinsk genetikk	Bioinformatiker
HUSHF	Sophia Manueldas Dhayalan	Seksjon for kreftgenomikk	Molekylærbiolog
HUSHF	Rakel Brendsdal Forthun	Seksjon for kreftgenomikk/ Enhet for blodgenomikk	Molekylærbiolog
	Dimitri Denimal	HEMIT	Informasjonsarkitekt
St. OlavsHF	Maren F. Olsen	Avd. for medisinsk genetikk	Seksjonsleder

8 Referanseliste

Artikler:

1. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol.* 2018;29(9):1895-902
2. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1491-505

Nettsider

- Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin. NGS diagnostikk innen kreft (somatiske forandringer). Rapport fra kartleggingsfasen (AS-IS) 2020 [2021-03-23]. Tilgjengelig fra: https://spesialisthelsetjenesten.no/seksjon/persontilpasset-medisin/Documents/Prosjektrapport-NGS%20diagnostikk%20innen%20kreft_v1.0_offentlig.pdf.
- DNVGL. Bigmed. Implementing NGS-based diagnostics in cancer care: Technical and organizational factors in the Nordics. 2021 [2021-03-23]. Tilgjengelig fra : https://bigmed.no/assets/Reports/implementing_ngo-based_diagnostics_in_cancer_care_dnvgl.pdf
- Rapport Unlocking the potential of precision medicine in Europe. Tilgjengelig fra: <https://ecpc.org/wp-content/uploads/2021/02/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe-FULL-REPORT.pdf>
- OncoKB. Tilgjengelig fra: <https://www.oncokb.org/>
- OncoKB Curation Standard Operating Procedure Version 2.2 | November 2021 | Tilgjengelig fra: <https://sop.oncokb.org/>
- The Portal Interprets Cancer Genomic Variants. Tilgjengelig fra: <https://www.mtbp.org/welcome.php>
- IGNPath, ECPC, EFPIA. Unlocking the potential of precision medicine in Europe 2021 [2021-03-23]. Tilgjengelig fra: <https://ecpc.org/wp-content/uploads/2021/02/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe-FULL-REPORT.pdf>.
- Impress Norway. Tilgjengelig fra : <https://impressnorway.com/>.
- Helsebiblioteket. Den nasjonale databasen for mini-metodevurdering [21-05-27]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/minimetodevurdering>.
- Norwegian Cancer Precision Medicine Implementation Consortium. Om CONNECT [21-05-28]. Tilgjengelig fra: <https://www.connectnorway.org/about?lang=nb>.
- Norsk forening for molekylærpatologi. Vedtekter for Norsk forening for molekylærpatologi [21-03-26]. Tilgjengelig fra: <https://nfmp.no/wp/wp-content/uploads/2018/04/Vedtekter-for-Norsk-forening-for-molekylar-patologi.pdf>.
- Association for Molecular Pathology. Molecular in my Pocket 2021 [21-04-02]. Tilgjengelig fra: <https://www.amp.org/education/amp-review-resources/molecular-in-my-pocket-guides/>.
- Genomics England PanelApp 2021 [21-04-16]. Tilgjengelig fra: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>

- FDA Companion Diagnostics. Tilgjengelig fra: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm407297.htm>
- Delrapport – Utdanning, kommunikasjon og kompetanseutvikling – Nasjonal utredning av persontilpasset medisin i helsetjenesten (2014). Tilgjengelig fra [rapport_persontilpasset-medisin.pdf \(uib.no\)](#)
- GDPR summary Shcrems-II. Tilgjengelig fra: [Schrems II a summary - all you need to know - GDPR Summary](#)
- Genomics England Panel App. Tilgjengelig fra: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>
- Direktoratet for e-helse. Rapport: Utviklingstrekk 2020 Drive og trender for e – helseutvikling. Tilgjengelig fra: [Rapport: Utviklingstrekk 2020 - ehelse](#)

Offentlig informasjon

- Helse- og omsorgsdepartementet. Nasjonal handlingsplan for kliniske studier 2021. Tilgjengelig fra: https://www.regjeringen.no/contentassets/59ffc7b38a4f46fbb062aeca50e272d/20703_5_kliniske_studier_k6_b.pdf
- Helsedirektoratet: Strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/strategi-for-persontilpasset-medisin-i-helsetjenesten>
- Helsedirektoratet. *Kliniske læringsmål*. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/autorisasjon-og-spesialistutdanning/spesialistutdanning-for-leger/medisinsk-genetikk/kliniske-laeringsmal#item-c322f366-1105-441f-93c5-644a80ffc852015105ca-876a-47e6-b0d8-5eb1670a0b0b>
- Helsedirektoratet. Veiledning til laboratoriene. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven/veiledning-til-laboratoriene>
- Mandat for Nasjonal fagstrategisk enhet for helse- og sosialfag. Tilgjengelig fra: [Mandat \(regjeringen.no\)](#)
- Prop. 1 S HOD (2015 – 2016) Del 3 « OM tale av særlige tema» Tilgjengelig fra: [Prop. 1 S HOD \(2015–2016\) - regjeringen.no](#)

Stortingsmelding

- Meld. St. 11 (2015 – 2016). Nasjonal helse- og sykehusplan (2016 – 2019). Tilgjengelig fra: [Meld. St. 11 \(2015–2016\) - regjeringen.no](#)

Lov og forskrift

- Brev av 13.8.2015. Genetiske undersøkelser. Evaluering av § 5-1, § 5-4, § 5-5 og deler av § 5-6 i bioteknologiloven. Tilgjengelig fra: [Bioteknologilovens formål og virkeområde: humanmedisinsk bruk \(bioteknologiradet.no\)](#)
- Lov om universiteter og høyskoler av 2005. Tilgjengelig fra [Lov om universiteter og høyskoler \(universitets- og høyskoleloven\) - Lovdata](#)



NorPreM

Nasjonalt kompetansenettverk
for persontilpasset medisin