

Styresak

Dato dok.: 02.12.2020

Administrerende direktør

Møtedato: 09.12.2020

Vår ref.: 20/02340-7

Postadresse: 1478 LØRENSKOG

Telefon: +47 67 96 00 00

Vedlegg: 1 Brev om PM fra Helse Sør-Øst RHF 12.10.2020
2 Svar om PM fra Akershus universitetssykehus 30.10.20

Sak 110/20 Administrerende direktørs orienteringer

Administrerende direktør ønsker å orientere om følgende saker:

1. Utmattelse og ME etter infeksjon – det internasjonale COFFI-samarbeidet (Vegard Bruun Bratholm Wyller)
2. Presisjonsmedisin/persontilpasset medisin
3. Tilsyn og revisjoner

Administrerende direktørs innstilling til vedtak:

Styret tar saken til orientering.

Øystein Mæland
Administrerende direktør

Dokumentet er elektronisk godkjent

1. Utømmelse og ME etter infeksjon – det internasjonale COFFI-samarbeidet (Vegard Bruun Bratholm Wyller)

Kronisk utømmelsessyndrom/ME er et betydelig folkehelseproblem, og utgjør en av de viktigste årsakene til funksjonshemming hos ungdom og unge voksne. De underliggende årsakene er uavklarte, men skyldes sannsynligvis et komplekst samvirke av biologiske, psykologiske og sosiale forhold. Funksjonelle endringer i immunsystemet er påvist i mange forskjellige studier, men det er uavklart om disse endringene forårsaker utømmelsen eller er en konsekvens av den – altså om immunforstyrrelsene er «høna» eller «egget».

Langvarig utømmelse og ME er vanlig etter visse infeksjoner, som for eksempel akutt Epstein Barr-virusinfeksjon eller «kyssesyke». I CEBA-prosjektet ble 200 ungdommer med kyssesyke fulgt opp i 6 måneder – da var fremdeles 91 ungdommer utømmet, og av disse tilfredsstilte 26 diagnosekriterier for ME. De utømmete ungdommene skåret mye høyere enn de som var blitt friske på en rekke ulike symptomer, samtidig som de immunologiske forskjellene var svært små.

Funnene fra CEBA støtter en integrert modell for utvikling av utømmelse og ME der hjernen spiller en avgjørende rolle. Mer spesifikt er vår hypotese at endringer i hjernens funksjon og påfølgende autonome og hormonelle endringer er årsaken til endringene i immunsystemet, samtidig som immunendringene *ikke* forklarer pasientens symptomer og funksjonshemminger.

For å undersøke denne og tilsvarende hypoteser nærmere trengs store datamaterialer. Samtidig er det avgjørende med et velfungerende internasjonalt samarbeid. Dette var bakgrunnen for etableringen av COFFI-konsortiet (Collaborative On Fatigue Following Infection). I alt 12 prospektive studier fra 6 ulike land (USA, UK, Australia, Nederland, New Zealand, Norge) har signert partnerskapsavtale. Akershus universitetssykehus er vertsinstitusjon (ledelse, biobank, database), og vi fikk i 2019 en bevilgning på 12 mill. NOK fra Norges forskningsråd for å studere immunologiske mekanismer nærmere.

Mye tyder på at COVID-19 også kan gi utømmelse og andre alvorlige senvirkninger lenge etter selve infeksjonen, og at de underliggende mekanismene er de samme som ved andre tilfeller av postinfeksiøs utømmelse/ME. Det er sterkt ønskelig å belyse dette fenomenet innenfor rammen av COFFI-samarbeidet, og 2 COVID-kohorter har allerede signert partnerskapsavtalen. I januar 2021 starter det opp en ny, prospektiv COVID-studie på Akershus universitetssykehus, med fokus på ikke-sykehusinnlagte ungdommer og unge voksne. Planen er å inkludere opp til 400 pasienter i løpet av første kvartal. Disse følges opp i 6 måneder, og for de som fremdeles er utømmet på dette tidspunktet, vil det være aktuelt å gjøre en randomisert kontrollert studie av en mental intervensjon.

2. Presisjonsmedisin/persontilpasset medisin

Presisjonsmedisin/persontilpasset medisin (PM) kan defineres ulikt, men en ofte brukt definisjon er denne: "Med persontilpasset medisin menes forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte." Molekylærbiologi og genetikk er sentralt i PM og brukes ofte om genombasert klinisk praksis, men kan også romme andre typer molekylære data, f.eks. proteinanalyser eller visuell fremstilling av et problem (imaging eller detaljert printing). Uavhengig av metodologi er hensikten å bruke kunnskap om den enkelte for å tilpasse/ skreddersy forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging. PM skal således gi nye diagnostiske verktøy og behandlingsformer med høyere andel behandlingseffekt vs. bivirkning.

Helse- og omsorgsdepartementet har i perioden 2017-2020 bevilget i alt 83,6 mill. kroner til ulike formål for å fremme implementering av PM i spesialisthelsetjenesten. I oppdragsdokumentet til RHF-ene for 2020 står følgende:

«De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Sør-Øst RHF, legge til rette for bruk av molekytlære tester, genpaneler og biomarkører i forskning og klinisk praksis og samordne nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin til forskning og klinikk.»

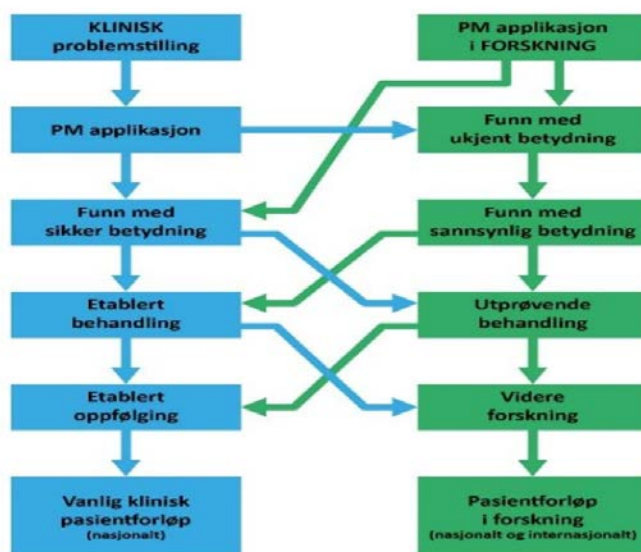
Formuleringene er gjenspeilet i oppdrag og bestilling til Akershus universitetssykehus. Styret har blitt informert tidligere om PM i sak 45/19. Senere har foretakets ledergruppe gitt føringer om at det er behov for en lokal satsing, og konkret at det bør arbeides for å ta en rolle som nivå 2-sykehus i nasjonal PM-satsing.

Akershus universitetssykehus mottok brev fra Helse Sør-Øst 12.10.20 (vedlegg 1), der det beskrives hvordan nasjonal infrastruktur ønskes organisert, inkludert nivådelingen av sykehusene. Akershus universitetssykehus er definert inn på nivå 2 (alle universitetssykehus). Oslo universitetssykehus og Haukeland universitetssykehus er på nivå 1, med ytterligere nasjonale funksjoner. Akershus universitetssykehus har i brev av 30.10.20 gitt tilbakemelding om foretakets satsinger (vedlegg 2).

I arbeidet med PM har Akershus universitetssykehus valgt å skille mellom diagnostikk og utprøvende behandling/forskning. For kreftfeltet innebærer dette at det er lagt opp til en klinikkovergripende infrastruktur. Fokuserte genpaneler for kreftformer som behandles i et standard behandlingsløp, vil ivaretas av seksjon for genteknologi i divisjon for diagnostikk og teknologi. Utvidet molekyllær diagnostikk ved hjelp av store genpaneler for utprøvende behandling vil håndteres av EpiGen i medisinsk divisjon.

Tilsvarende ansvarsfordeling mellom diagnostikk og utprøvende behandling kan være modell for andre områder. Et utstrakt samarbeid er en forutsetning. Det er et mål å overføre det som i dag brukes i utprøvende setting til senere innføring i rutinediagnostikk (se prinsippsskisse nedenfor). Strukturene og teknologien er i stor grad generiske, og vil kunne benyttes for andre fagfelt enn kreft.

FLYTSKJEMA



3. Tilsyn og revisjoner

Statens legemiddelverk

Det er gitt varsel om tilsyn ved blodbanken for Akershus universitetssykehus HF. Tilsynet vil omfatte blodbankens tilvirkning av blod og blodkomponenter og skal gjennomføres 24.-26. november. Hensikten med tilsynet er å påse at tilvirkningen er i overensstemmelse med gjeldende regelverk for tilvirkning av blodkomponenter. Fristen for innsending av etterspurt dokumentasjon er 16.11.20.

AKERSHUS UNIVERSITETSSYKEHUS HF
Postboks 1000
1478 LØRENSKOG

v/ Direktør medisin og helsefag, Pål Wiik og
Direktør forskning og innovasjon, Helge Røsjø

Vår referanse:
13/00428-68
Saksbehandler:
Torunn Berge

Deres referanse:

Dato:
12.10.2020

Regional deltakelse i nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk; Akershus universitetssykehus HF

Helse- og omsorgsdepartementet har i perioden 2017-2020 gitt de regionale helseforetakene flere oppdrag innen persontilpasset medisin. I denne perioden er det bevilget i alt 83,6 mill. kroner til ulike formål for å fremme implementering av persontilpasset medisin i spesialisthelsetjenesten.

I oppdragsdokument for 2020, er det beskrevet følgende for etablering av en egen infrastruktur for presisjonsdiagnostikk:

«De regionale helseforetakene skal, under ledelse av Helse Sør-Øst RHF, legge til rette for bruk av molekytlære tester, genpaneler og biomarkører i forskning og klinisk praksis og samordne nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin til forskning og klinikk.»

Oppdraget er videreført fra departementets tilleggsoppdrag datert juli 2018, og på bakgrunn av dette, ferdigstilte Helse Sør-Øst RHF et forslag (se vedlegg) om organisering av en nasjonal infrastruktur for molekytlær diagnostikk / presisjonsdiagnostikk på kreftområdet i april 2019. Infrastrukturen skal knyttes tett opp mot Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin som ble etablert høsten 2019. Dette nettverket er organisert rundt fire regionale noder, der Helse Sør-Østs bidrag ledes av Hege Russnes (Oslo universitetssykehus HF).

I møte mellom de fire administrerende direktørene for de regionale helseforetakene 22. juni 2020 (sak 070-2020) ble det vedtatt fordeling av i alt 50 mill. kroner av departementets midler med følgende konklusjon:

1. AD-ene i RHF-ene beslutter at oppgavefordelingen som er beskrevet i saken, gjennom en modell i tre nivå, legges til grunn for etableringen av en nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin.
 - Nivå 1; Oslo universitetssykehus HF og Helse Bergen HF

- Nivå 2; St. Olavs hospital HF, Universitetssykehuset Nord-Norge HF, Akershus universitetssykehus HF og Stavanger universitetssjukehus HF
 - Nivå 3; Alle sykehus med patologiavdeling
2. AD-ene i RHF-ene beslutter at 50 mill. kroner av avsatte midler til nasjonal infrastruktur for presisjonsmedisin fordeles etter Magnussen-modellen.
 3. AD-ene i RHF-ene beslutter at Helse Sør-Øst RHF skal følge opp arbeidet med etablering av infrastrukturen i samråd med Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin og det interregionale fagdirektørmøtet.

Nasjonal infrastruktur - nivåinndeling

Nivåinndeling omtalt i konklusjonen er forankret i Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin og er i hovedsak basert på funksjonsdeling med utgangspunkt i tilgang på avansert utstyr og kompetanse. De tre nivåene er beskrevet i mer detalj nedenfor:

Nivå 1: Store universitetssykehus

Hovedformål: tilby komplette pipelines for presisjonsdiagnostikk med logistikk og prosedyrer, utprøving av ny teknologi/metoder, tilrettelegging for oppstart av kliniske studier med avansert diagnostikk.

- Ansvar for standardisering og harmonisering av nye analysemetoder og bioinformatiske verktøy
- Ansvar for internasjonalt nivå innen presisjonsmedisin (kreft) (seleksjon og inklusjon til kliniske studier)
- Ansvar for kompetanseoverføring til Nivå 2-strukturer
- Betydelig utstyrsbredde (f.eks. med mulighet for å utføre diagnostikk vha. eksomsekvensering og store paneler >500 gener samt bioinformatisk kompetanse for analyse)
- Betydelig interaksjon mot nasjonale infrastrukturer, forskning, internasjonale fagmiljøer og næringsliv

Nivå 2: Alle universitetssykehus

Hovedformål: sikre kontinuerlig tidsriktig regional kompetanse, gi nasjonal tilgang til kliniske studier, sikre standardisering og optimalisering av metodologi for rutinediagnostikk.

- Deltakelse i standardisering og harmonisering av nye analysemetoder og bioinformatiske verktøy
- Ansvar for kompetanseoverføring til Nivå 3-laboratorier når metoder er implementert i diagnostikk
- Variabel utstyrsbredde; sambruk mot rutinediagnostikk og/eller forskning
- Betydelig interaksjon nasjonale infrastrukturer, regional forskning m.m.

Nivå 3: Alle sykehus med patologiavdeling

Hovedformål: sikre kontinuerlig tidsriktig lokal kompetanse, gi rask og presis diagnostikk med optimaliserte metodologi.

- Etablering av analyser/teknologi som er egnet for klinikknær diagnostikk
- Variabel utstyrsbredde; instrumenter/tester egnet for rutinediagnostikk
- Betydelig interaksjon mot nivå 2-miljø og nasjonale infrastrukturer

Nivåinndelingen vil kunne bidra til bedre strukturering og samhandling mellom de diagnostiske laboratoriene med forpliktelser for standardisering og aktiv support mot organisasjonens lavere nivåer.

Fordeling av midler og sentrale oppgaver

Etter Magnussen-fordeling er Helse Sør-Østs andel av de avsatte midlene 27 mill. kroner. Disse midlene skal benyttes som bidrag i etablering av infrastruktur i helseregionen for å sikre ressurstilgang og muligheter for å opprette servicefunksjoner for:

- 1) Inklusjon av pasienter, prøvetakning, vevsvurdering og prosessering
- 2) Panel- og biblioteksoppsett og sekvensering
- 3) Dataanalyse og tolkning
- 4) Etablering av et nasjonalt molekylært tumor board

Oslo universitetssykehus HF vil i dette arbeidet få ansvar for koordinering, både for regionale og nasjonale oppgaver for infrastrukturen. I dette inngår også drift og etablering av et nasjonalt molekylært tumor board.

For helseregionen er det satt opp følgende utgangspunkt for fordeling til helseforetakene:

Helseforetak	Nivå	Andel (mill. kr)
Oslo universitetssykehus HF (inkl. regional og nasjonal koordinasjon)	1	15
Akershus universitetssykehus HF	2	5
Sykehuset Innlandet HF, Sørlandet sykehus HF, Sykehuset Telemark HF, Sykehuset i Vestfold HF, Sykehuset Østfold HF, Vestre Viken HF	3	7

Videre prosess

Helse Sør-Øst RHF innhenter nå informasjon fra helseforetakene for å sammenstille en nasjonal oversikt over deltakende enheter samt et overordnet bilde av finansieringssituasjonen. Vi ber derfor Akershus universitetssykehus HF om tilbakemelding på deltakelse i infrastrukturen med:

- a. Skisse over helseforetakets infrastruktur med utstyrsoversikt i tråd med nivåinndeling

- b. Budsjett for etablering (tidshorisont 2-3 år) der forslag til investering av de avsatte midlene inngår samt eventuelle egenandeler

Vi foreslår at EpiGen, ved forskningslaboratoriets leder Hilde L. Nilsen, trekkes inn i dette arbeidet. EpiGen har i løpet av 2020 mottatt strategiske forskningsmidler fra Helse Sør-Øst RHF for implementering av persontilpasset medisin (vår ref. 13/00428-59).

Oversikten vil bli oversendt til Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin for innspill med særskilt fokus på et helhetlig tilbud og koordinasjon mellom regionene. Helse Sør-Øst RHF vil deretter forberede et helhetlig plandokument på bakgrunn av tilbakemeldinger og innspill som vil bli lagt fram for RHF-enes fagdirektører. Endelige tildelingsbrev vil komme når planen er godkjent.

Tilbakemeldingen sendes Helse Sør-Øst RHF på e-post til torunn.berge@helse-sorost.no innen 30. oktober 2020. Eventuelle spørsmål til prosessen kan rettes til samme e-postadresse.

Med vennlig hilsen
Helse Sør-Øst RHF



Jan Frich
viseadministrerende direktør

Torunn Berge
Spesialrådgiver

Kopi: Hilde L. Nilsen, EpiGen

Helse Sør-Øst RHF
Postboks 404
2303 Hamar

Deres ref.:
13/00428-68

Vår ref.:

Saksbehandler: K. Vassbakk

Telefon: 67960000
e-post: kava@a

Dato: 30.10.2020

Tilbakemelding fra Akershus universitetssykehus – Regional deltakelse i nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk

Viser til brev fra Helse Sør-Øst 12. oktober vedrørende regional deltakelse i nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk.

Vedlagt følger tilbakemelding fra Akershus universitetssykehus. Ta gjerne kontakt ved eventuelle spørsmål eller behov for avklaringer.

Med vennlig hilsen

Pål Wiik
Fagdirektør

Helge Røsjø
Forsknings- og innovasjonsdirektør

Etablering av nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin

BAKGRUNN

Fagdirektør og forsknings- og innovasjonsdirektør ved Akershus universitetssykehus (Ahus) har mottatt brev fra Helse Sør-Øst vedrørende formuleringen i oppdragsdokumentet av 2020 «Etablering av nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin». I brevet vises det til at «*De regionale helseforetakene skal sikre etablering og drift av infrastruktur som kan legge til rette for utvikling og bruk av molekyllære tester, genpaneler og bruk av biomarkører i forskning og persontilpasset behandling. Det skal legges til rette for pasientforløp som integrerer forskning og klinikk, i tråd med anbefaling i Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten.*»

I brevet klargjøres bakgrunn for satsning og hvordan nasjonal infrastruktur bør være organisert. Det beskrives en nivådeling av sykehus, og at denne er forankret i «Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin». Ahus er definert inn på nivå 2.

I brevet fremkommer det at midlene i programmet skal brukes for å etablere presisjonsdiagnostikk (PM) i kreftfeltet, og de regionale helseforetakene blir bedt om å gi en tilbakemelding med:

- a. Skisse over regional infrastruktur med sykehus/utstyrsoversikt i tråd med nivåinndeling
- b. Budsjett for etablering (tidshorisont 2-3 år) der de avsatte midlene inngår samt eventuelle egenandeler

Ahus ønsker med dette svarbrevet å orientere om (1) utført arbeid, (2) arbeid under pågående avklaring og (3) noen av våre ambisjoner innen presisjonsmedisin (PM). Vi mener at vårt svar viser at Ahus er godt forberedt på å svare ut de *minimumskravene* HSØ stiller til Ahus som nivå 2-sykehus innen PM.

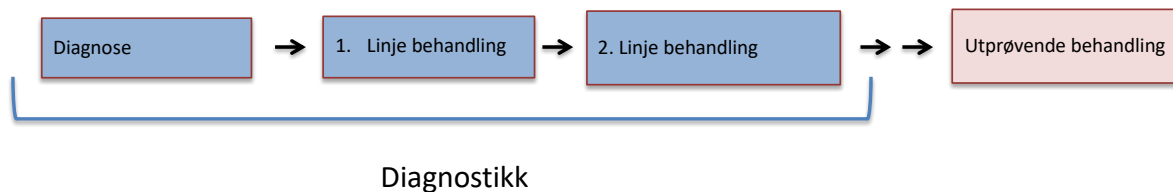
FORBEREDENDE ARBEID PÅ AHUS

I respons til Nasjonal Strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten (HOD, juni 2016) og Handlingsplan for forskning og innovasjon innenfor persontilpasset medisin (Forskningsrådet 8. juni 2018) startet sykehuset ved seksjon for klinisk molekyllærbiologi (EpiGen) et strukturert arbeid for å bygge kompetanse innen tumor mutasjonsanalyse ved hjelp av nestegenerasjonssekvenseringsteknologi (NGS) og PM gjennom forskningsprosjekter. Implementering av PM i kreftfeltet inkluderer utforming av tverrgående arbeidsformer og kommunikasjonsstrukturer som ikke dekkes gjennom eksisterende strukturer innad i kliniske divisjoner, samt tett integrasjon mellom forskning og klinikk. Ahus har derfor finansiert flere initiativ og det er dannet tverrfaglig arbeidsgruppe rundt PM med medlemmer fra flere divisjoner i sykehuset og fra Universitet i Oslo (UiO): Hilde Loge Nilsen (UiO/Forsknings- og innovasjonsdivisjonen [FID]), Trude Haga Flatås (Divisjon for diagnostikk og teknologi [DDT]/ tverrfaglig laboratoriemedisin [TLMB]), Ulla Randen (DDT, patologisk avdeling [PA]), og My Svensson (Medisinsk divisjon [MD]), som har vært virksom i over 2 år for forberedende implementering av PM. Hovedpunkter fra arbeidsgruppen til sykehusets ledelse (SHL) i en orienteringssak januar 2020 danner nå underlaget for vårt svar til HSØ på deres forespørsel.

Arbeidet med PM så langt på Ahus har fokusert på deler knyttet til arbeidet rundt *logistikk, samhandling, kvalitetskontroll, sekvensering, tolkning og diagnostisk rapport*. Ahus presenterer en infrastrukturmodell for PM som hovedsakelig er bygget rundt elementer som allerede finnes tilgjengelige på Ahus i dag. Videre vil man organisere arbeidet med *logistikk, samhandling, kvalitetskontroll, sekvensering, tolkning og diagnostisk rapport* som to parallelle løp. Kliniske/diagnostiske avdelinger vil ha ansvar for implementering av NGS i rutine kreftdiagnostikk og forskningsavdelinger/EpiGen vil være ansvarlig for implementering av utvidet molekyllær diagnostikk

som sikrer utprøvende behandling og implementering av ny teknologi, komplementær teknologi og bioinformatikk.

For kreftfeltet innebærer denne inndelingen i praksis at vi har lagt opp til en *klinikkovergripende infrastruktur* der fokuserte genpanel for kreftformer som behandles i et standard behandlingsløp på Ahus vil være ansvar for seksjon for genteknologi (DDT), mens seksjon for klinisk molekylærbiologi (EpiGen, MD/EpiGen, UiO) vil være ansvarlig for å kjøre utvidet molekylær diagnostikk ved hjelp av store genpanel for utprøvende behandling (Figur 1). Strukturene og teknologien er i stor grad generisk og vil kunne benyttes for andre fagfelt enn kreft.



Figur 1. Persontilpasset medisin i et behandlingsløp. Innpassering av utprøvende handling i et PM løp vil variere utfra diagnoser, respons til standard terapi med mer. Dette notatet dreier seg kun om implementering av PM i utprøvende behandling (rød boks).

A Skisse over lokal infrastruktur

For å svare ut behov for investeringer og andre infrastrukturbehov (f.eks. personell) har arbeidsgruppen tatt utgangspunkt i (1) svar på spørreskjema som var sendt ut fra fagdirektør til DDT, (2) supplert med tilsvarende rapportering av infrastrukturbehov fra universitetslinjen og (3) andre infrastrukturbehov (inkl. personell) i kliniske avdelinger for å kunne levere presisjonsdiagnostikk i henhold til forventninger for et nivå 2-sykehus. Dette for å dekke umiddelbare behov for tumorsekvensering i diagnostikk og utprøvende behandling. Samtidig er det fortsatt behov for avklaringer utenfor arbeidsområdene *logistikk, samhandling, kvalitetskontroll, sekvensering, tolkning og diagnostisk rapport* på Ahus for å sikre god implementering av PM med innsats fra flere miljø og teknologier. Andre, mer omfattende behov utover punkt (1) og (2), for eksempel import av strukturerte data til datavarehus og detaljer rundt pasientbehandling, er ikke omtalt i vårt svarbrev. Dette arbeidet vil også kreve et strukturert og divisjonsovergripende arbeid på Ahus. Lokalt arbeid med disse utfordringene må harmoniseres med andre initiativ, som for eksempel InPred og Elixir.

Nestegenerasjonssekvenserings (NGS) plattformer; Illumina- og IonTorrent-teknologiene har ulike styrker og svakheter, og for PM er det nødvendig å ha tilgang til begge teknologiene. IonTorrent-teknologi, den eneste plattformen som er godkjent for diagnostisk bruk, ble kjøpt inn i samarbeid mellom Avdeling for Patologi (PA) og EpiGen i 2018. En IonTorrent CS5 er tilgjengelig for fokuserte panel (opp til 160 gener).

Illumina teknologien, i form av en MiSeq, har vært tilgjengelig på EpiGen i en årrekke. Siden Illumina MiSeq ikke har tilstrekkelig kapasitet til å håndtere store genpanel, ble en Illumina NextSeq maskin anskaffet og installert i juni 2020, noe som sikrer at Ahus kan oppfylle sine forpliktelser som nivå 2-sykehus og levere inklusjonsdiagnostikk til IMPRESS med TSO500 genpanel.

Komplementære molekylærpatologiske metoder: PA og EpiGen har etablerte komplementære molekylærpatologiske analyser (FISH) ved hjelp av finansiering fra Forsknings- og innovasjonsdivisjonen (FID). Dedikerte mikroskoper og avansert billedbehandling er samfinansiert av PA og EpiGen. I tillegg finnes en rekke utstyrsenheter for å kunne måle proteinbiomarkører.

Bioinformatikk Gjennom forskningsprosjekt innen metagenomikk, kolorektakreft og akutt myelogen leukemi har EpiGen opparbeidet erfaring som omfatter hele analysekjeden, fra prøvepreparering, bibliotekgenerering, sekvensering og dataanalyse. En lokal serverløsning er anskaffet gjennom IT-infrastrukturmidler fra UiO. Ved hjelp av USIT er det også designet en switch til TSD slik at dataene kan analyseres og lagres på en sikker måte. Det er opprettet et dedikert område på TSD for dette og utarbeidet rutiner for sikker datalagring og prosessering av data. Plan for datalagring og datahåndtering er godkjent av lokalt PVO.

Tilgjengelig instrumentering er oppsummert i Tabell 1

Tabell 1 Eksisterende infrastruktur

Eksisterende instrument	Produsent	Eier	Formål
MiSeq	Illumina	UIO	NGS små genpanel
NextSeq2000	Illumina	Ahus (PA/FID)	NGS små genpanel
IonTorrent S5	Thermo	Ahus (PA/FID)	NGS små genpanel
IonTorrent Workstation	Thermo	Ahus (PA/FID)	NGS små genpanel
QiaSymphony DNA/RNA extractor		UIO	Sample prep
PALM laser microdissection system	Zeiss	Ahus (PA/FID)	Sample prep
UCD-300 Bioruptor	Diagenode	UIO	Library prep
Xpose	Trinean		Sample prep
Pippin Prep	Sage Science	UIO	Library prep
Dell Precision 5820 Tower - Server/TSD switch		UIO	Local Hardware/server
FISH-Metasytem	Zeiss	Ahus (PA/UiO)	Komplementær molekyllæ diagnostikk

B1 FREMDRIFTSPLAN OG BEHOV (2021-2023)

Vi presenterer her en foreløpig plan som det jobbes videre med for ytterligere konkretisering/detaljering. Ahus kan forelegge endelig plan for HSØ etter at den formelt er vedtak av sykehusets ledergruppe (SHL), men hovedlinjene ligger fast iht avtaler internt og tidligere orienteringssaker til SHL.

Hver arbeidspakke (Work package [WP]) under vil ha egne ledere og et spesifisert team av ressurspersoner for å sikre forankring i aktuelle enheter i Ahus og god implementering.

WP 1 Opprettelse av tverrgående PM aktivitet

På bakgrunn av dette arbeidet vedtok Ahus (SHL, september 2020) igangsetting av satsing med mål om å etablere et systematisk PM-løp for utprøvende kreftbehandling. For å sikre harmonisering med nasjonale og regionale PM-aktiviteter vil vi danne en Ahus node av InPreD, InPred-AHUS. Den nasjonale IMPRESS-studien og den lokale PM-studien; PALM, har planlagt oppstart og pasientinkludering i løpet av første kvartal 2021. Merk: skille mellom forskning og klinikk vil være dynamisk, dvs. det som regnes som utvidet testing i utprøvende setting i dag vil om få år være standarddiagnostikk med nye teknologier som kommer til og må vurderes for bruk i mer rutinevirksomhet. Opprettelse av tverrgående samhandlingsformer og oppgavefordeling, som tar inn over seg denne dynamikken og fremmer synergier mellom forskning og diagnostiske avdelinger, bør være sentral del av implementering av PM i helsetjenesten.

WP1 Aktiviteter: Danne InPreD Ahus; Etablere detaljert tverrgående organisasjons/ledelsesstruktur for persontilpasset medisin.

WP 1 Investeringer: Det skal ansettes en koordinator for PM aktiviteter i kreftfeltet. Plan for grunnfinansiering og utvidelse av generisk sekvenseringsbasert medisin vil bli laget.

WP 2 Klinisk interaksjon

WP 2 Aktiviteter: Etablere rekvisisjoner for forespørsel, prøvelogistikk og rapportering i laboratedatasystemet (LVMS) og digitale løsninger. Generelle studieprotokoller må skrives og godkjennes. Etablere system for virtuelle møter der personell møtes i "molecular tumor boards" (MTB) og sikre tilgang til bredere gruppe for å bygge kompetanse nasjonalt. En molekylærbiolog med spisskompetanse på tumorbiologi tilknyttet EpiGen vil koordinere aktivitetene for utprøvende behandling. Mutasjonsanalysene må sammenstilles med etablerte diagnostiske metoder, slik som FISH, IHC og andre molekylære patologiske analyser som inngår i rutinediagnostikk.

WP 2 Investeringer: Frikjøp av tverrfaglig personell: det er behov for frikjøp av onkologer, patologer, og ansettelse av bioingeniør. Fremover er det behov for medisinsk genetiker tilknyttet AHUS.

WP 3 Prøvehåndtering

WP3 aktiviteter. I lang fremtid vil vevshåndtering for solide tumorer innebære stor grad av manuelt arbeid av personell med høy akademisk kompetanse. Vurdering av bestillinger, utvelgelse av blokker og merking av områder for prosessering krever dedikerte patologer. Det må etableres systemer for effektivt prøvemottak og egnet logistikk for best mulig bevaring av prøvemateriale. Det må opprettes system for kanalisering av prøver til rutinediagnostikk (WP4) eller til utvidet genpaneltesting (WP5) og sporing av prøve gjennom alle prosesseringstrinn frem mot tolking (WP6). Molekylærpatolog ansatt gjennom forskningsmidler fra HSØ vil ha ansvar for mikrodisseksjon der det er nødvendig for å sikre tilstrekkelig representasjon av tumorceller, prøvepreparering fra diagnostiske FFPE-preparat, samt komplementære molekylærpatologiske analyser (lymfomdiagnostikk, klonalitet, osv). Standard Operating Procedures (SOPs) vil harmoniseres med InPred-OUS for prosessering av ulike typer prøver med mulighet til å ekstrahere DNA, RNA, sirkulerende DNA og sirkulerende tumorceller for videre bearbeiding og analyse.

WP3 Investering: Frikjøp av patologer og bioingeniør patologi, mens molekylærbiolog for preprosessering og komplementære molekylærbiologiske analyser må ansettes fast.

WP 4 Implementering av genpaneler i rutine kreftdiagnostikk

WP4 aktiviteter: Automatisering; ekstraksjon av DNA og RNA fra solide svulster (FFPE). Testing og validering av IonTorrent S5 prime protokoller. Testing og etablering av "flytende biopsier" (cfDNA/cfRNA) i første omgang for pasienter med lunge- eller prostatakreft. Standardisering og akkreditering av SOP-er. Oppgradering av bioinformatikkverktøy *IonReporter* til siste versjon IR 5.14. Ta i bruk det standardiserte laboratoriesystemet LVMS for rapportering av prøvesvar. Kompetanseoverføring til nivå 3-laboratorier når metoder er implementert i diagnostikk.

WP4 Investeringer: Ion Torrent Genexus-system kombinert med server og bioinformatikk software, nCounter instrument (for å etablere NanoString breast cancer 360 gene expression panel), frikjøp av personell (forsker, bioingeniør), begge i 100% stilling i 2021, deretter i 50% stilling.

WP 5 Implementering av store genpanel for utprøvende behandling

WP5 aktiviteter: Etablere standardisert "pipeline" for TSO500 i tett dialog med InPred-OUS. Validering av SOP for TSO500 gjennom hele analysekjeden. Automatiser dataflyt og analyse med automatisert arbeidsflyt fra sekvenseringsstart til generering av tolkede variantrapporter. Gjennomføre inklusjonsdiagnostikk med TSO500 panel for IMPRESS, PALM og evt andre studier. I oppstartsperioden (2018-2021) utnyttes forskere lønnet av UiO til implementering. UiO-forskere/avdelingsingeniørers bidrag til diagnostikk må gradvis erstattes med dedikert personell. Det vil si, dagens teknologi som beskrevet i WP5 bør fases inn i rutine (WP 4) så snart dette teknologisk og økonomisk er naturlig. I en etablert fase (2022-) vil UiO-finansierte forskere/avdelingsingeniørers bidrag til PM være gjennom forskning og ved utprøving/implementering av ny teknologi, som vil følge teknologiutviklingen og anbefalinger gitt av InPred og det Nasjonale PM-kompetansenettverket.

WP 5 Investeringer: For harmonisering av SOPs for TSO500 med InPred-OUS må vi investere i instrumenter for bibliotekspreparering og kvalitetskontroll. Utgifter til reagenser må da finansieres. I

2021 bør det ansettes ytterligere dedikert personell til inklusjonsdiagnostikk med store panel for å etablere et robust team som kan levere data innen de tidslinjer som er nødvendige for diagnostikk. For overgang til eksomsekvensering og ctDNA må det investeres i NovaSeq og Illumina DRAGEN server/lisen som kan håndtere dette.

WP 6 Tolkning og datalagring

WP 6 Aktiviteter Selv om initiell «tolkning» av tumor mutasjonsdata primært er en oppgave automatisert via en bioinformatisk pipeline for identifisering av sekvensvarianter, innebærer tolkning av mulig klinisk relevans fremdeles stor grad av manuelt arbeid av personell med høy akademisk kompetanse (molekylærbiolog, patolog, onkolog/hematolog). I utprøvende setting vil dette bli utført av akademisk stab på EpiGen, men gradvis skal det overtas av molekylærbiolog som ansettes som koordinator. Vi tar sikte på å utarbeide midlertidige tolkningsrapporter og pilotere regionale MTB sammen med InPred-OUS for å sikre harmonisering av tolkning regionalt, og med tiden harmonisering også nasjonalt i format av standard svarrapporter som anbefalt av Nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin.

IT-infrastruktur er et helt sentralt behov både for logistikkhåndtering (mot patologiesystem LVMS og Analytix som benyttes av TLMB i dag) og datakapasitet for analyse. Dette vil harmoniseres med InPred-OUS via Sykehuspartner. EpiGen er ansvarlig for lokal bioinformatikk og sekvensanalyse for store genpanel. I samarbeid med UIO/HSØ kjernefasilitet for bioinformatikk og Norsk genomsekvenseringssenter vil vi installere pakke av analyseverktøy, inkludert Personal Cancer Genome Reporter utviklet av Norwegian Cancer Genomics Consortium (NCGC). PCGR og andre relevante analyseverktøy vil bli harmonisert med InPred-OUS gjennom en dockerløsning. Bioinformatikktjenester finansiert via forskningsmidler fra HSØ vil benyttes til (1) oppsett av molekylærpatologiserver, (2) design av kliniske svarrapporter og (3) etablering av NGS pipelines.

Et kunnskapsarkiv vil bygges og, så langt det er mulig, harmoniseres og deles nasjonalt. Koblinger og strukturell registrering og innhenting av fenotypedata inn mot kliniske datasystemer vil sikres via LVMS. Dette er et komplekst arbeid som involverer mange aktører, inkludert design og strukturering av data inn i lokalt datavarehus som må harmoniseres nasjonalt opp mot ELIXIR og InPred. Det må legges til rette for tilbakeføring av data til kliniske systemer og etableres rutiner med registrering av molekylære data inn mot Kreftregisteret etter anbefalinger fra InPred. Foreløpig vil dette arbeidet måtte gjøres manuelt.

WP 6 Investeringer Innkjøp av fall-back-tjenermaskin for helkontinuerlig drift. Mulig behov for skalering av ytelse mot ctDNA/eksom sekvensering samt for håndtering av et høyere tilfang av prøver. Det er også behov for å styrke antall ansatte med tilpasset IT-kompetanse samt bioinformatiker. Det må investeres i utstyr for digital patologi.

Oppsummert vil InPred-AHUS sikre at forpliktelsene for et nivå 2 sykehus kan møtes ved å:

1. Det opprettes en klinikkovergripende prosjektorganisasjon for PM.
2. Sikre kontinuerlig tidsriktig regional kompetanse og harmonisering av PM-aktiviteter/SOPs gjennom aktiv koordinering mot InPred-OUS i alle faser slik beskrevet overfor. Trude Haga Flatås (DDT) og Hilde Nilsen (FID) er, sammen med Anne Hansen Ree (MD) representanter fra Ahus inn i regionalt fagnettverk for persontilpasset medisin som ledes av Hege Russnes (OUS).
3. Sikrer harmonisering og standardisering mot nasjonale PM studier ved at Nilsen og Ree deltar i IMPRESS som deltagere i Trial Management Committee og Trial Steering Board.
4. Sikre nasjonal tilgang til kliniske studier ved å sørge for å etablere god kommunikasjon og logistikk for PM, samt å utføre inklusjonsdiagnostikk etter de standarder og teknologivalg som blir definert på nasjonalt nivå.
5. Sikre standardisering og optimalisering av metodologi for rutinediagnostikk
6. Sikre kunnskapsoverføring til nivå 3 sykehus i regionen.

7. Deltakelse i standardisering og harmonisering av nye analysemetoder og bioinformatiske verktøy via InPRED-OUS og dockerløsning.
8. Utarbeide plan for grunnfinansiering i og utover implementeringsperioden slik at robust aktivitet sikres.

BUDSJETT FOR BRUK AV MIDLER FRA HSØ OG EGENBIDRAG

Nedenstående tabeller viser bruk av midler allokert til Ahus for å løse oppgaven som nivå 2-sykehus (Tabell 2) og en oversikt over egenbidrag fra Ahus i 2021 (Tabell 3).

Tabell 2. Budsjett for bruk av midler fra HSØ i 2021

Forslag til budsjett (MD) 2021

Stillinger HOD	Lønnet av	Kostnad	Hvem	Bidrag
Molekylærbiolog 30%	HOD	270.000		WP1/2/3/5/6
Frikjøp onkolog 20%	HOD	230000		WP2/6
SUM Stillinger HOD		1130000		

Investeringer HOD	Leverandør	Kostnad	Hvem	Bidrag
Qubit Flex	Thermo Fisher	80000	QC, ekstr. og bibliotek/NGS	WP5
Nanostring	Nanostring	2500000	Cancer genekspressjonssignaturer	WP4
Focused-ultrasonicator, modell ME220	Covaris	750 000	Bibliotekprep	WP5
Agilent 4200 Tapestation	Matrix	630000	QC, ekstraksjon og bibliotek	WP5
SUM Investeringer HOD		3 960 000		

Drift HOD	Leverandør	Kostnad	Hvem	Bidrag
Drift NGS	HOD	540000	Drift TSO500 RNA/DNA. Kits for ekstraksjon and QC	WP5
SUM drift		540 000		

SUM (HOD midler)		5 000 000		
------------------	--	-----------	--	--

Tabell 3 Egenbidrag fra AHUS i 2021

Forslag til egenbidrag Utpøvende behandling 2021

Stillinger egenbidrag	Lønnet av	Kostnad	Bidrag
Molekylærbiolog/koordinator 70%	MD	630000	WP 1/2/3/5/6
Molekylærbiolog 100%	HSØ forskning	900000	WP1/6
Bioinformatikk support 50%	HSØ forskning	500000	WP5/6
Molekylærbiolog 10%	FID	110000	WP1/6
Molekylærbiolog 50%	UIO	450000	WP5/6
Molekylærbiolog 50%	MD	500000	WP5/6
Molekylærbiolog 50%	MD	500000	WP5/6
Molekylærbiolog 30%	UIO	300000	WP5/6
Molekylærbiolog 30%	UIO	293249	WP5/6
SUM Stillinger egenfinansiert		4 183 249	

Investeringer Ahus	Leverandør	Kostnad	Bidrag
NextSeq2000	Illumina	2900000	WP5
SUM Egeninvestering		2 900 000	

Drift FORSKNING (HSØ)	Leverandør	Kostnad	Bidrag
Drift NGS	HSØ forskning	500000	WP5
SUM Drift			

Diagnostikk 2021

Stillinger egenbidrag DDT	Lønnet av	Kostnad 2021	Bidrag
Overlege 25%	PA	325000	WP4/6
Overlege 25%	PA	325000	WP4/6
Bioingeniør 100%	DDT/ PA	700000	WP4
Spesialbioingeniør 100%	TLMB	800000	WP4
Molekylærbiolog 100%	TLMB	1000000	WP4
Sum stillinger egenfinansiert		3150000	

Drift DIAGNOSTIKK DDT	Lønnet av	Kostnad 2021	Bidrag
Drift NGS	TLMB	2700000	WP4
Drift NanoString	TLMB	2500000	WP4
Estimerte Helfo inntekter		-4850000	
Sum drift		350000	

Samlet sum egenbidrag 2021: 11 083 249 NOK

BUDSJETT INVESTERING OG FREMTIDIGE BEHOV

Nedenstående tabeller viser øvrige fremtidige, anslåtte investerings- (Tabell 4a, 4b), drifts- (Tabell 5) og personalebehov (Tabell 6) for implementering av PM i drift og utprøvende behandling ved Ahus.

Investeringsbehov er angitt fra 2021-2023 hvor drift og personalebehov er angitt i et lengre tidsperspektiv fra 2021-2025. Dette er kun et estimat og vil måtte behandles av SHL gjennom vanlige budsjettprosesser internt på Ahus.

Tabell 4a og 4b. Fremtidige investeringsbehov instrumenter/IT (2021-2024)

Instrumentbehov (2021-2023)	Produsent	2022	2023	2024	Bruksområde	Bidrag
Ultrafreezers	MDF-DU702VX	500000.			Biobanking	WP3
Ion Torrent Genexus system	Thermo Fisher	1500000			Diagnostikk	WP4
IonReporter/IT løsning for IonTorrent Genexus	Thermo Fisher	1200000			Diagnostikk	WP4
NovaSeq	Illumina			5000000	ctDNA, exomsekvensering	WP5
NGS STAR	Hamilton	2500000			Bibliotekpreparasjon	WP5
Focused-ultrasonicator, modell ME220	Covaris	750 000			Bibliotek/NGS	WP5
Qubit Flex	Thermo Fisher	80000			QC, ekstr. og bibliotek/NGS	WP5
NanoZoomer 650 digital slide skanner	Hamamatsu		3 100 000		Digital patologi	WP6

IT Investeringer (2021-2023)	Utstyr	2021	2022	2023	Bruksområde	Bidrag
Illumina DRAGEN Server v3 (U\$32500)	Hardware			400000	Overgang til ctDNA og exom. Koblet til NovaSeq	WP5
DRAGEN CS Lvl 1 1 year License 100Kb (U\$15000)	License			212000	Overgang til ctDNA og exom. Koblet til NovaSeq	WP5
VM expansion	Hardware/software		1200000		IonTorrent Data til LVMS	WP4
IonReporter lisens	License		250 000		IonTorrent Data til LVMS	WP4
Dedikert server i TSD	Hardware	150000			Databehandling	WP5

Tabell 5 Behov drift (2021-2025)

Driftsutgifter	2021	2022	2023	2024	2025	WP
WPDrift ionTorrent	400000	400000	400000	400000	400000	4
TruSight Oncology 500 DNA and RNA Kits For Use with NextSeq	5760000	5760000	5760000	5760000	5760000	5
Andre forbruksartikler FFPE QC, TapeStation, Qubit, etc	224000	224000	224000	224000	224000	5
TruSight Oncology 500 ctDNA Kit (48 samples)			250000	250000	250000	5
NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit (300 cycles)			400000	400000	400000	5
Service contract Illumina	350000	350000	350000	350000	350000	5

Tabell 6 Personalbehov (2021-2025)

Fremtidig personellbehov	Kompetanse	2021	2022	2023	2024	2025	Stilling
IT syst/dev	Ingeniør	100 %	100 %	100 %	100 %	50 %	Ny
Bioinformatikk	Avd Ingeniør	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Ny
Patolog	MD/PhD	30 %	30 %	30 %	30 %	30 %	Frikjøp
Patolog	MD/PhD	30 %	30 %	30 %	30 %	30 %	Frikjøp
Bioingeniør, fast	BSc	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Ny
Bioingeniør, frikjøp	BSc/MSc	100 %	100 %	50 %	50 %	50 %	Frikjøp
Molekylærbiolog, frikjøp	PhD	100 %	100 %	50 %	50 %	50 %	Frikjøp
Molekylærbiolog, fast	PhD			100 %	100 %	100 %	Lønnet HSØ forskning til 2023
Molekylærbiolog, fast koordinator	PhD	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	Ny, lønnet 70 % av MD
Molekylærbiolog, fast erstatte UIO ansatte	MSc/PhD		100 %	100 %	100 %	100 %	Ny
Molekylærbiolog, fast erstatte UIO ansatte	MSc/PhD		100 %	100 %	100 %	100 %	Ny
Onkolog	MD/PhD	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %	Frikjøp
Onkolog	MD/PhD	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %	Frikjøp
Hematolog	MD/PhD	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %	Frikjøp
Medisinsk genetiker	MD/PhD		20 %	20 %	20 %	20 %	Ny