

HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET
Krisestab HOD
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Deres ref.:
Vår ref.: 22/23058-2
Saksbehandler: Trude Andreassen
Dato: 10.06.2022

Svar på covid-19 oppdrag 648 fra HOD - Om sekvenseringskapasitet i Norge

Vedlagt følger svar på dette oppdraget.

Vennlig hilsen

Johan Georg Røstad Torgersen e.f.
direktør

Trude Andreassen
seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:
FOLKEHELSEINSTITUTTET, Utbrudd Utbrudd

Oppdrag 648 om sekvenseringskapasitet i Norge

Vurdering av behovet for å videreføre refusjonsordningen

Sammendrag

- Helsedirektoratets vurdering er at det fortsatt er behov for å bevare kapasitet til virusvariantpåvisning som FHI viser i sin vurdering.
- Helsedirektoratet kan ikke se det er grunnlag for å videreføre unntaksbestemmelsene etter 30. juni 2022, og at økt analysekapasitet må finansieres på annet vis.

Innledning

Etterfølgende screening av SARS-CoV-2 positive prøver for å påvise virusvarianter er en testaktivitet som normalt ikke omfattes av ordinære regler om refusjon etter folketrygden og poliklinikkforskriften. Dette da folketrygden og poliklinikkforskriften refunderer helsehjelp til pasient, og ikke epidemiologisk overvåkning. Under pandemien har det likevel og for en periode vært etablert unntaksbestemmelser for denne aktiviteten og refusjon ble gitt til de mikrobiologiske laboratoriene via poliklinikkforskriften og for de private ved egen avtale med direktoratet.

Vi er nå i en annen situasjon relatert til pandemien, og Helsedirektoratet kan ikke se at den foreliggende situasjonen kan sammenlignes med hvordan ting ble opplevd når unntaksbestemmelsene bli innført. Helsedirektoratet kan derfor ikke se at det foreligger grunnlag for å videreføre unntaksbestemmelsene, og etter vår mening er det ikke noe som tilsier at disse kostnadene i tiden fremover skal finansieres via folketrygden og poliklinikkforskriften. Samtidig er det for en periode fremdeles nødvendig at å beholde kapasitet til å overvåke smittesituasjonen, inkludert følge med på utvikling av nye virusvarianter. Dette er også omtalt i Regjeringens strategi og beredskapsplan for håndteringen av covid-19-pandemien. Vi legger til grunn FHIs vurdering av behovet for ukentlig analysekapasitet for gensekvensering og deres anslag av hvor stor andel av den ukentlige analysekapasiteten som må legges til laboratorier utenfor FHI. I øyeblikket kan vi ikke avgjøre hvor lenge dette skal vare, og vi antar at analysebehovet vil bestå ut planperioden for regjeringens strategi.

Rettslige utgangspunkt

Poliklinikkforskriften har i § 1, første ledd en formålsbestemmelse: "*Godtgjørelse av utgifter til poliklinisk helsehjelp ytes dersom helsepersonell er søkt for sykdom eller mistanke om sykdom.....*". Variantpåvisning er ikke omfattet av formålsbestemmelsen, men det ble vurdert at det gjøres et unntak i poliklinikkforskriften som åpner opp for at det kan kreves refusjon for slike analyser i en tidsbegrenset perioden.

Dette er gjort i bestemmelsens fjerde ledd, der det er gitt en midlertidig regel som opphever kravet om at lege må være søkt for sykdom eller mistanke om sykdom, og der det åpnes for midlertidig refusjon ved variantpåvisning: "*Godtgjørelse av utgifter til slik helsehjelp som nevnt i første ledd ytes også ved etterfølgende screening av SARS-CoV-2 positive prøver for å påvise virusvarianter og ved testing for SARS-CoV-2 uten at lege er søkt for sykdom eller*

mistanke om sykdom. Slik godtgjørelse kan gis til 1. juli 2022". Fra 1. juli vil det altså igjen være et vilkår for økonomisk godtgjørelse at lege er søkt for sykdom eller mistanke om sykdom, og variantpåvisning vil ikke omfattes av forskriften.

Det ble vurdert at et lignende unntak for variantpåvisning ikke kunne gis i forskriften til de private laboratoriene, *forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter (FOR-2003-06-27-959)*. Denne forskriften er hjemlet i folketrygdloven.

Folketrygdloven § 5-1, lovens formålsbestemmelse, sier at "Formålet med stønad etter dette kapitlet er å gi hel eller delvis kompensasjon for medlemmers nødvendige utgifter til helsetjenester ved sykdom, skade og lyte.....".

I perioden 16. april 2021 til 30. juni 2022 er det i § 1, fjerde ledd i *Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter (FOR-2003-06-27-959)* innført en midlertidig endring som innebærer at det ikke er krav om at lege er søkt for sykdom eller mistanke om sykdom. Bestemmelsen ble siste endret med virkning fra 1. januar 2022 med virkning til 30. juni 2022; "I perioden 1. januar 2022 til 30. juni 2022 ytes det også stønad til testing for SARS-CoV-2 uten at lege er søkt for sykdom eller mistanke om sykdom". Fra 1. juli vil det igjen være en forutsetning for refusjon etter folketrygdloven at lege er søkt for sykdom eller mistanke om sykdom. Det ble vurdert at et lignende unntak ikke kunne gis for variantpåvisning.

I stedet ble det i en begrenset periode gitt hjemmel i poliklinikkforskriften for at private laboratorier kan utøse refusjon etter poliklinikkforskriften for slik aktivitet. Det framgår av poliklinikkforskriften § 3 nr. 2: "*Godtgjørelse fra staten utbetales til det regionale helseforetaket som eier eller har driftsavtale med den helseinstitusjonen der den polikliniske helsehjelpen ytes, og direkte til statlige institusjoner som ikke er eid av et regionalt helseforetak. Godtgjørelse fra staten kan også utbetales til private virksomheter som har avtale med Helsedirektoratet om helsehjelp som nevnt i § 1 tredje ledd. Det utbetales da godtgjørelse etter refusjonskategorier og beløp som framgår av forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter. Slik godtgjørelse kan gis til 1. mai 2022. Helseinstitusjonen kan ikke kreve pasienten for den delen av godtgjørelsen som staten dekker"*.

Helsedirektoratet inngikk en avtale med Furst om slik aktivitet i perioden mars 2021 til og med april 2022. Det ble vurdert at det ikke var behov for å forlenge avtalen etter dette.

Helsedirektoratets vurdering av en videreføring av unntaksbestemmelsene og finansieringsløsning

Poliklinikkforskriften og folketrygdloven kapittel 5 med tilhørende forskrifter regulerer hvilke rettigheter pasienten har til å få dekket sine utgifter til helsetjenester. Utgifter som ikke faller inn under ett av de formålene som omfattes av regelverket vil ikke dekkes av det offentlige og det er pasienten selv som må betale.

For at pasienten skal slippe å selv måtte legge ut for alle sine helseutgifter har er det etablert et system som innebærer at alle behandlere sender inn kravene på vegne av pasienten – det som kalles et system for direkte oppgjør. Dette systemet innebærer likevel

ikke noen endring i utgangspunktet – dette handler om hvilke utgifter til helsetjenester som pasienten har rett til å få dekket.

På helt generelt er Helsedirektoratet av den oppfatning at det skal utvises forsiktighet ved å utvide folketrygdens formålsbestemmelser. Screening (i ulike varianter) er etter forarbeider og sikker praksis noe som faller utenfor hva folketrygden og poliklinikkforskriften har som formål å dekke. Dette er ikke helsehjelp til pasienten, men epidemiologisk overvåkning som ikke har til formål å gi den enkelte pasient helsehjelp.

De betraktninger som gjorde seg gjeldende ved innføringen av unntaksreglene, særlig behovet for raskt å kunne sikre høy kapasitet ved bruk av flere aktører, kan etter Helsedirektoratets vurdering ikke sies å gjøre seg gjeldende på det nåværende tidspunktet. Det vil slik Helsedirektoratet ser dette være svært uheldig om folketrygden også i det som er mer å anse som normale tilstander skal benyttes som en form for finansiering for aktivitet som aldri har vært ment å omfattes av dette regelverket. Denne aktiviteten bør derfor finansieres helt uavhengig av folketrygden og poliklinikkforskriften.

Helsedirektoratet kan ikke se det er grunnlag for å videreføre unntaksbestemmelsene etter 30. juni 2022.

Direktoratet anser det som naturlig at FHI som ansvarlig etat sørger for avtaleinngåelse og finansiering slik at de mikrobiologiske og eventuelt de private laboratoriene kan gjennomføre virusvariantscreening etter FHI sitt vurderte behov. Hvorvidt de tildelte økonomiske rammer muliggjør at FHI utfører denne aktiviteten har ikke Helsedirektoratet grunnlag for å mene noe om og dette må avklares i en dialog mellom FHI og Helse- og omsorgsdepartementet. Helsedirektoratet kan heller ikke mene noe om i hvilken grad FHI vil kunne øke sin kapasitet til selv å utføre dette, eller om dette må løses ved å benytte kapasitet ved sykehuslaboratoriene eller ved å kjøpe dette fra private etter inngåelse av anbudsavtale. Om det skulle bli vurdert som hensiktsmessig kan trolig Helsedirektoratets oppgjørssystem (KUHR) benyttes om en utbetalingsløsning. Helsedirektoratet anser dette som lite aktuelt og er derfor ikke noe vi på det nåværende tidspunkt har gjort en nærmere vurdering av. Men en slik løsning vil da skje basert på avtalene som FHI har inngått med offentlige eller private aktører og Helfo vil enten viderefakturere FHI eller belaste en budsjettpost direkte (men da ikke folketrygdens stønadsbudsjett).

Utvikling i aktivitet og refusjon

Innledningsvis er viktig å definere to ulike begreper, kostnader og refusjon. Kostnader i denne sammenheng er den totale kostnaden for det mikrobiologiske laboratoriet ved utførelse av variantpåvisningen. Refusjon er hva laboratoriene for refundert fra Helfo etter utført analyse med hjemmel i folketrygdloven eller poliklinikkforskriften.

Normativt skal refusjonen dekke 40 prosent av kostnadene definert ovenfor. Refusjonen er imidlertid *ikke* et godt mål for kostnadene til det mikrobiologiske laboratoriet. Helsedirektoratet gjennomførte i 2019 en kostnadskartlegging på laboratorieområdet. Resultatet fra dette arbeidet viste at nasjonalt dekket refusjonene langt mer enn 40 prosent av kostnadene, samt at dekningsgraden varierte mye mellom enkeltanalyser. Helsedirektoratets KUHR-database (Kontroll og utbetaling av helserefusjoner), knytter seg til

refusjonene laboratoriene mottar etter utført analyse. Helsedirektoratet kan derfor *ikke* si noe om de faktiske kostnadene til laboratoriene ved utførelse av variantpåvisning, kun refusjonen de mottar.

Videre er dagens refusjonsordning basert på Norsk Laboratoriekodeverk (NLK). NLK er imidlertid ikke metodespesifikk, men baserer seg på analyseresultat. For analyser knyttet til variantpåvisning er det derfor *ikke* mulig vite hvilken metode som er blitt benyttet (PCR/helgenomsekvensering). For å estimere hvor mye refusjon laboratoriene mottar i gjennomsnitt ved variantpåvisning, må derfor alle analyser knyttet variantpåvisning sees under ett.

Gjennom et uttrekk fra KUHR-databasen (for perioden jan.21-apr.22, har Helsedirektoratet beregnet at refusjonen i gjennomsnitt er om lag 1000 kroner per regning (per korona prøve) for variantpåvisning. Tabellene nedenfor viser den totale refusjonen laboratoriene har mottatt ved utførelse av påvisning av Sars-Cov-2 (tabell 2), samt variantpåvisning (tabell 1).

Tabell 1

| Variantpåvisning | Privat | | Offentlig | | Totalt | |
|------------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
| | Refusjon | Per regning | Refusjon | Per regning | Privat + Off. | Per regning |
| 2021 | 29 004 906 | 912 | 179 216 237 | 1 069 | 208 221 143 | 1 044 |
| 2022 | 26 370 294 | 1082 | 70 509 555 | 1 029 | 96 879 849 | 1 043 |
| Totalt | 55 375 200 | | 249 725 793 | | 305 100 992 | |

Tabell 2

| Påvisning | Privat | | Offentlig | | Totalt | |
|---------------|--------------------|-------------|----------------------|-------------|----------------------|-------------|
| | Refusjon | Per regning | Refusjon | Per regning | Privat + Off. | Per regning |
| 2020 | 58 187 592 | 166 | 472 788 911 | 192 | 530 976 503 | 189 |
| 2021 | 137 591 | 175 | 1 185 251 | 187 | 1 322 842 | 185 |
| 2022 | 37 771 933 | 179 | 318 561 672 | 190 | 356 333 605 | 188 |
| Totalt | 233 550 700 | | 1 976 602 288 | | 2 210 152 988 | |

Når det gjelder det fremtidige omfanget av analyser knyttet til variantpåvisning, og sånne de totale kostnadene for laboratoriene til å utføre dette, mener Helsedirektoratet at det er FHI selv som er best egnet til å gjøre en slik vurdering.

Helsedirektoratet kan imidlertid gjøre et anslag på utbetalt refusjon basert det behovet som FHI beskriver vil gå utover den tilgjengelige kapasiteten. FHI beskriver at det vil kunne være et behov for om lag 200-300 analyser (sekvensering) i uken utenfor den tilgjengelige kapasiteten, og 5000 per/uke (variantscreening) hvis spesielle situasjoner skulle oppstå.

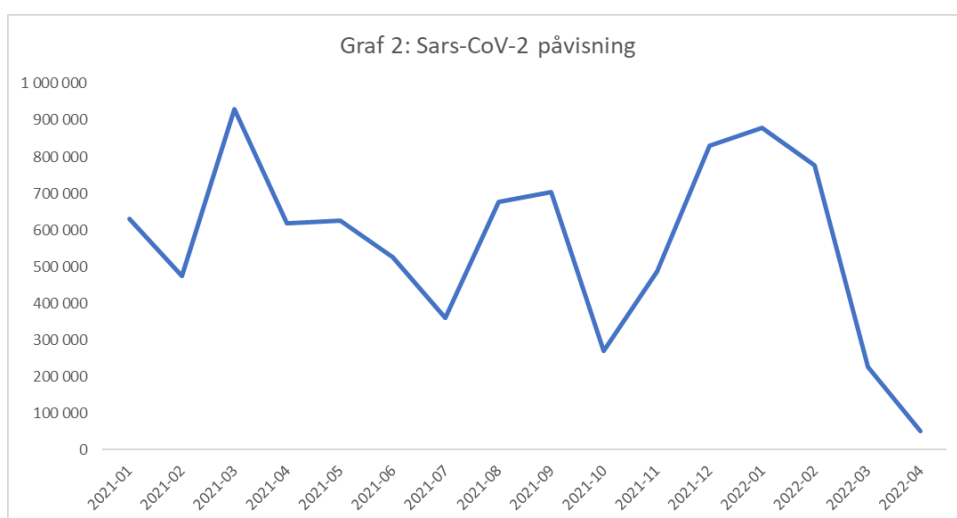
Forutsetninger: Sekvensering benytter kun NPU60217-18 (MM10) og variantscreening NPU60214-16, NPU60376-78 og NPU60491 (MM6).

- Scenario 1: 300 per uke * 1320 kr per sekvensering = 395 000 kr per uke

- Scenario 2: 5000 per uke * 188 kr per variantscreening = 940 000 kr per uke
Feiler forutsetninger, er refusjon beregnet til 300 000 kr og 5 000 000 kr per uke for henholdsvis scenario 1 og 2 (gjennomsnitt refusjon per regning for viruspåvisning).

Helsedirektoratet presiserer at dette altså ikke sier noe om kostnadsbildet hos den enkelte aktør, eller om dagens nivå på refusjoner vil være tilstrekkelig til å dekke kostnadene. Det er også all mulig grunn til å tro at de faktiske kostnadene ikke vil være like for alle laboratorier.

Helsedirektoratet har også basert på samme tallgrunnlag som ovenfor, kartlagt aktivitetsutvikling knyttet Sars-CoV-2 analyser og antallet variantpåvisninger. Grafene nedfor viser at det er en klar nedgang i antall analyser etter årsskiftet (graf 1). Relativt sett er det også få analyser knyttet til variantpåvisning (graf 2).



COVID-19

Oppdrag fra HOD nr. 648 om sekevenseringskapasiteten i Norge

10. juni 2022



Oppdragstekst

Lokal SARS-CoV-2 variantpåvisning og helgenomsekvensering har vært en vesentlig bidragsyter til god og tidsriktig virologisk overvåking av SARS-CoV2. Gjennom pandemien har referanselaboratoriet ved FHI arbeidet for at de regionale mikrobiologiske laboratoriene skal være i stand til å kunne påvise SARS-CoV-2 virusvarianter og kunne utføre rask og effektiv screening for bekymringsvarianter.

De regionale laboratoriene har gjennom pandemien hatt en refusjonsordning gjennom HELFO for påvisning og sekvensering av SARS-CoV-2 virusvarianter. Refusjonsordningen opphørte nå 1. mai 2022 for de private laboratoriene og utløper 1. juli 2022 for de offentlige laboratoriene.

HOD ber Folkehelseinstituttet i samarbeid med Helsedirektoratet vurdere behov for helgenomsekvensering utover instituttets egen kapasitet og hvordan dette bør dekkes for å sikre tidsriktig virusovervåkning i tråd med ECDC sine retningslinjer.

Økonomiske og juridiske konsekvenser må fremgå.

Frist: fredag 10. juni kl 12.00

Kontaktperson i HOD: Tone Brox Eilertsen

Folkehelseinstituttets vurdering

FHI har ikke ressurser og kapasitet til å oppfylle ECDC minstemål for god SARS-CoV-2 virusovervåking dersom smittetallene øker igjen og ny smittebølge sammenfaller mer eller mindre med influensasезongen til høsten og vinteren. For å kunne oppfylle regjeringens pandemistrategiplan ut juni 2023 er den nasjonale overvåkingen avhengig av at det er kapasitet og ressurser lokalt til å kunne gjøre virusvariantscreening, men også til å kunne utføre helgenomsekvensering.

Ved bortfall av HELFO refusjonstakst for virusvariantpåvisning (både med hurtigscreening metoder og helgenomsekvensering) har vi fått signaler om at helseforetak ikke opprettholder metodene, ikke forlenger nøkkelpersonell for disse analysene og ikke har beredskap for å kunne gjenoppta analysene ved behov. Helseforetakene og de private laboratoriene har bidratt vesentlig til virusvariantovervåkingen ved å hurtig iverksette intensivert virusvariantscreening når Hdir og FHI har bedt om dette gjennom pandemien og helgenomsekvensering utført lokalt har bidratt til mer tidsriktige sekvenseringsresultater og varsler til FHI om nye varianter i omløp. **Det må sikres at virusvariantpåvisning opprettholdes på et tilstrekkelig nivå lokalt slik at behovet i overvåkingen ivaretas. Konsekvensen av å ikke opprettholde finansiering for virusvariantpåvisning ved helseforetakene vil kunne føre til at sensitiviteten og tidsriktigheten i overvåkingen blir for svak til å kunne brukes aktivt inn i smittevernstrategien eller vaksinasjonsstrategien.**

Formål og behov for sekvensering og variantscreening

Helgenomsekvensering

Sekvensering av et utvalg av påviste SARS-CoV-2 i Norge er viktig for:

- Overvåking for å oppdage nye varianter som kan utfordre pandemi håndteringsstrategien eller vaksineanbefalinger og dernest for å følge forekomsten av disse, særlig i perioden fra varianten blir kjent til den er blitt helt dominerende i landet, noe som erfaringsmessig tar fire til seks uker.
- Analyse av egenskaper ved nye varianter i Referanselaboratoriet.
- Klinisk for sykehusene for å kunne skreddersy behandling av de sykeste pasientene (med monoklonale antistoffer og kommende antiviralia).

Behov/måltall for sekvensering løpende for overvåking

Det er særlig populasjonsbasertovervåkingsformålet som bestemmer volumet. Med utgangspunkt i ECDCs anbefalinger anslår vi at om lag 600 representative prøver per uke er tilstrekkelig for å kunne oppdage en variant med utbredelse over 2.5 %. I tillegg er det behov for å sekvensere mer målrettede prøver som anbefalt av ECDC, bla alvorlig syke, uventede utbrudd eller hendelser. Det er også behov for sekvenseringskapasitet ved FHI for prøver fra avløpsvannsovervåking og infeksjonsprevalensundersøkelser. Totalbehovet nasjonalt vil dermed bli rundt 600-1000 prøver per uke, og det forventes at det vil søkes om HELFO takst for om lag en fjerdedel.

Nasjonalt har det etter oppskalering av sekvenseringskapasiteten ved FHI, aktivering av eksternt sekvenseringspartner og kapasitetsbygging ved enkelte laboratorier lokalt vært en kapasitet på ca. 1500 prøver for helgenomsekvensering i uken, og Norge har oppfylt ECDCs ønskemål om å kunne oppdage nye virusvarianter ned til 1 %-2,5 %-prevalens.

FHI har ikke kapasitet til å dekke dette behovet samtidig med andre viktige behov i virusovervåkingen, som influensa og andre luftveisinfeksjoner. Vi vurderer kapasitet og behov som følgende:

- Det nasjonale referanselaboratoriet ved FHI kan selv sekvensere ca. 200-300 virus per uke.
- I tillegg vil FHI ha kapasitet til å motta og forberede prøver til NSC for ca. 200-300 virus per uke.

- For å dekke behovet for representativ og målrettet sekvensering vil det derfor være behov for at andre laboratorier sekvenserer 200-300 prøver per uke.

Helgenomsekvensering lokalt vil i tillegg bidra til å styrke overvåkingen ved raskere resultater, og bidra til god utnyttelse av sekvenseringskapasiteten i landet.

Variantscreening

Dersom det oppdages en ny alvorlig variant som utfordrer nåværende pandemihåndteringsstrategi eller det av annen grunn er spesielt behov for å følge situasjonen tett, for eksempel ved økt smittsomhet og/eller immunevasjon, vil det i tillegg til sekvenseringen være behov for intensivert screening med hurtig variantpåvisning ved de lokale laboratoriene. Dette vil gi mer tidsriktig beslutningsgrunnlag for risikovurdering og vurdering av tiltak enn sekvensering alene. For å kunne dekke behovet i slike situasjoner må det være kapasitet og beredskap ved laboratoriene for å sette i gang screening når behovet oppstår og ta dette opp (sovende beredskap)-. Metodene er enkle og alle de mikrobiologiske laboratoriene har gjennom pandemien bygget opp kompetanse og metodikk som kommer til nytte også ved nye varianter.

Behov/måltall for variantscreening i spesielle situasjoner

Anslått behov for variantscreening når en situasjon oppstår som krever dette anslår vi til 5000 tilfeller pr uke, dvs antall smittetilfeller diagnostisert med PCR (i dag er tallet under 1500 tilfeller i uken) og det resterende er med antigen hurtigtesting. >Behovet vil normalt strekke seg over ca. 4-6 uker.

I tillegg må laboratoriene opprettholde beredskap for å gjenoppta screening. For å kunne være i stand til dette trenger helseforetakene forutsigbarhet rundt behovet for å kunne utføre variantpåvisning og at dette dekkes økonomisk så lenge det er behov. På den måten kan nøkkelpersonell for analysene videreføres i sine stillinger og kompetanse ivaretas

Juridiske og økonomiske konsekvenser

Beskrives av helsedirektoratet

-

Nærmere utdyping om bakgrunn, behov og begrunnelse

Bortfall av refusjon for de private laboratoriene 1. mai og de offentlige 1. juli vil føre til nedtrapping av analyser og begrense muligheten til å kunne trappe opp igjen på kort varsel. Variantpåvisning med hurtige screeningmetoder har vært helt avgjørende for å kunne vurdere de første ukene med smittespredning med ny variant, resultater fra denne overvåkingen har hatt direkte innflytelse på valg av smittevernstrategi. Helgenomsekvensering gjøres på en langt mindre andel av prøvene og er resultater som tar tid å generere men som gir langt mer informasjon enn screeninganalysene. De er også dyrere i analysekostnad og refusjon.

Som et strakstiltak for å sikre god kontinuitet i beredskapen i forbindelse med overvåking av virusvarianter bør refusjonsordning for virusvariant gjennom Forskrift om endring i forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften) på nytt forlenges og da være i virkning så lenge regjeringens beredskapsplan med særskilt fokus på å kunne oppdage nye virusvarianter er i virkning, fram til juli 2023.

<https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2021-12-28-3911>

FHI ber om at refusjonstakst for screeninganalyser (MM6 kr 185 pr. analyse) og sekvenseringsanalyser (MM10 1304 kr) videreføres inntil annen ordning sikrer refusjon for beredskaps- og overvåkingsformål under pandemi og post-pandemisk fase. Med smittetall på under 2000 tilfeller pr. uke og en forventning om at selvtester med hurtigtester har overtatt for det meste av testaktiviteten også for høst og vinter, så vil ikke kostnaden bli så stor som den har vært. Flere andre land har ordninger som sikrer prøver for analyse til overvåkingsformål gjennom refusjon. Dette er viktig for å kunne sikre en styrt og god både generell og målrettet virologisk overvåking.

Vedlegg

Formålet med overvåking av virusvarianter er å oppdage, følge med på, og vurdere forekomsten av varianter av SARS-CoV-2 som kan føre til økt smittsomhet, sykdomsalvorlighet, vaksine eller immunevasjon eller på andre måter påvirke folkehelsen og effekten av tiltak. Dette krever robuste overvåkingssystemer, inkludert genomsekvensering av et tilstrekkelig antall representative prøver for de virusvariantene som sirkulerer. ECDC anbefaler to komplementære strategier for virusvariantovervåking - en populasjonsovervåking, og en målrettet overvåking av bestemte populasjonsgrupper.

Introduksjon

Hva er variantscreening og hva er sekvensering.

Screening for påvisning av de ulike SARS-CoV-2-varianter er blitt utført ved hjelp av mutasjonsspesifikke PCRer ved de ulike mikrobiologiske laboratoriene i Norge. Formålet har vært så tidlig som mulig å oppdage og følge utbredelse av nye varianter som har oppstått og spredt seg under pandemien. Sekvensering er en fullstendig kartlegging av hele eller deler av virusets arvestoff og brukes til å bekrefte varianter påvist gjennom de hurtigere screening-påvisningsmetodene og avdekke nye varianter, og gir mulighet for dybdeanalyser av viruset for å forstå dets virulens eller mulige immunevasjon.

Hvorfor det er viktig i håndteringen av pandemien

- Variantscreeningen, finansiert under pandemien med den ekstraordinære refusjonsordningen gjennom HELFO, har bidratt til det mest tidsriktig bilde av spredning av virusvarianter i befolkningen, da det er blitt utført lokalt som reflekstesting etter positivt virusfunn, og dermed utført raskere enn via rutine med utsendelse til FHI for prøvepreparering, sekvensering og sekvensanalyse ved FHI. Variantscreeningen har underveis vært viktig for oppfølging av pasienter ift. rett behandling avhengig av variant. Varianttilpassede smitteverntiltak rundt den enkelte som ble gjennomført i tidligere perioder krevde omfattende screening, var krevende å gjennomføre og med begrenset effekt. Dette vil være lite aktuelt i videre håndtering.
- Sekvenseringsovervåkingen er viktig for å kartlegge smitemønstre i befolkningen og dermed bidra til bedre råd og tiltak. Det er også viktig for å sikre at endringer i virusgenomet ikke fører til at testene som brukes til diagnostikk ikke lenger evner å påvise viruset eller at vaksinene har mindre effekt eller viruset har genetiske markører for økt virulens, spredningsdyktighet eller resistens mot medikamentell behandling.

Behov (for sekvensering og tilsvarende for variantscreening)

Hva er det nasjonale målbildet jf. ECDC

Populasjonsbasert overvåking:

- Målsetning med representativ rutinemessig virusovervåking inkludert sekvensering er å oppdage og følge forekomst av virusvarianter av folkehelsemessig betydning. For å kunne oppdage oppvekst av nye og framvoksende varianter anbefaler ECDC et testomfang som i et gitt tidsrom (f.eks. en uke) minst sikrer oppdagelse av varianter med utgjør 2,5 %, ideelt 1 %, av virusene.
- For å følge utvikling over tid anbefaler ECDC analyse av et tilstrekkelig antall virus for å kunne måle en endring i andel fra et tidsrom til det neste (f.eks. endring fra 1 % til 3 % eller 2,5 % til 5 %). (Se vedlagte tabeller.)
- ECDC har angitt nødvendige antall for å oppnå anbefalt oppdagelses- og monitoreringsevne, avhengig av totalantallet tilfeller og valgt følsomhet i overvåkingen. Tabellen under viser ECDCs måltall for antall virussekvenser som er nødvendig for å kunne påvise en gitt forekomst av variant og endring over tid <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-cov-2-monitoring> . Norge har lenge ligget på et 1 % sensitivitetsmål med helgenomsekvenseringene, men da smittetallene økte til langt over 100 000 pr uke i Norge var ikke kapasiteten på 1500 prøver i uken tilstrekkelig, og sensitivitetsmålet måtte reduseres til <2,5 % (fremdeles innen ECDCs ønskemål). Beregningene fra ECDC iser at å sekvensere 500-600 nasjonalt prerepresentative tilfeldige prøver i uken nesten uansett smittetall gir en god og akseptabel virusovervåking.

Table 1. Sample size needed to estimate the 95% confidence interval for the proportion of a certain circulating variant when its proportion reaches 1%, 2.5% or 5% (Objective 1) with a relative precision of 50% based on representative selection of samples (Objective 1)

| Number of positive SARS-CoV-2 cases | Sample size* based on the minimum prevalence of a variant to be detected | | |
|-------------------------------------|--|------|-----|
| | 1% | 2.5% | 5% |
| > 100 000 | 1 522 | 600 | 292 |
| 50 001–100 000 | 1 500 | 597 | 292 |
| 25 001–50 000 | 1 478 | 593 | 291 |
| 10 001–25 000 | 1 435 | 586 | 289 |
| 5 001–10 000 | 1 321 | 567 | 284 |
| 2 501–5 000 | 1 167 | 536 | 276 |
| 1 001–2 500 | 947 | 484 | 262 |
| 501–1 000 | 604 | 375 | 227 |
| < 500 | 377 | 273 | 185 |

* Green shade marks the recommended minimum threshold.

Table 2. Sample size needed to detect a difference in the proportion of a certain variant, from 1% to 2%, 3%, 5% or 10 % respectively, within a certain time unit for sampling (Objective 2)

| Number of positive SARS-CoV-2 cases | From 1% to 2%* | From 1% to 3%* | From 1% to 5%* | From 1% to 10%* |
|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| > 100 000 | 1 859 | 615 | 227 | 78 |
| 50 001–100 000 | 1 826 | 612 | 227 | 78 |
| 25 001–50 000 | 1 793 | 608 | 226 | 78 |
| 10 001–25 000 | 1 731 | 601 | 225 | 78 |
| 5 001–10 000 | 1 568 | 580 | 222 | 78 |
| 2 501–5 000 | 1 356 | 548 | 218 | 77 |
| 1 001–2 500 | 1 067 | 494 | 209 | 76 |
| 501–1 000 | 651 | 381 | 186 | 73 |
| < 500 | 395 | 276 | 157 | 68 |

* Refers to the detection of a significant difference in the proportions of a certain variant from one time unit for sampling to another.

Green shade marks the recommended minimum threshold.

Table 3. Sample size needed to detect a difference in the proportion of a certain variant from 2.5% to 5% or 10% respectively, within a certain time unit for sampling (Objective 2)

| Number of positive SARS-CoV-2 cases | From 2.5% to 5%* | From 2.5% to 10%* |
|-------------------------------------|------------------|-------------------|
| > 100 000 | 725 | 129 |
| 50 001–100 000 | 720 | 129 |
| 25 001–50 000 | 715 | 129 |
| 10 001–25 000 | 705 | 129 |
| 5 001–10 000 | 676 | 128 |
| 2 501–5 000 | 634 | 126 |
| 1 001–2 500 | 563 | 123 |
| 501–1 000 | 421 | 115 |
| < 500 | 296 | 103 |

* Refers to the detection of a significant difference in proportions of a certain variant from one time unit for sampling to another.

Målrettet overvåking mot bestemte populasjonsgrupper

- alvorlig syke (her inngår pålagte sekvensering av alle innlagte)
- immunsupprimerte
- gjennombruddsinfeksjoner i spesifikke epidemiologiske settinger.

- gjennombruddsinfeksjon etter vaksinasjon og re-infeksjon (mer aktuelt tidligere i pandemien)
- gjennombruddsinfeksjon etter behandlingssvikt, påvise og karakterisere varianter som smitter i nærvær av antistoff eller antiviralia mot SARS-CoV-2
- utbrudd og klynger: representativt utvalg fra enkeltutbrudd for å utrede virusmittemønstre, oppdage virusvarianter, smittedynamikk, vurdere slektskap mellom varianter i smitteklynger, støtte smittesporing og andre folkehelseiltak med molekylærepidemiologi; reisende fra områder med nye bekymringsvarianter
- uvanlige hendelser (superspredning, uvanlig klinikk)

Informasjon om variantovervåking fra andre land

De fleste landene i Vest-Europa har lagt seg på ECDCs ideelle måltall, for påvisning av varianter ned mot 1 %, heller enn den minste anbefalte nivået på 2,5 % sensitivitet. Noen eksempler:

- Danmark har svært ambisiøs sentralisert sekvensering pluss PCR-variantscreening som også andre land og ECDC/WHO drar nytte av, men som har et veldig høyt kostnadsnivå. Kapasitet på ca 15000 pr uke.
- Sverige ligger høyere i sekvenseringsomfang enn Norge; de har ukentlig ligget på 2500-3500 sekvenser pr. uke i sesongen, størstedelen av sekvenseringen skjer lokalt og har sagt at de nå tar mål av seg å sekvensere alle egnede prøver i lavsesongperioden vi går inn i.
- Tyskland sekvenserer mellom 10000 og 20000 pr. uke, fordelt på mange sekvenseringssentre. Kom for alvor i gang etter innføring av refusjonsordning.

Hvordan vi har oppfylt ECDC sine måltall så langt i pandemien

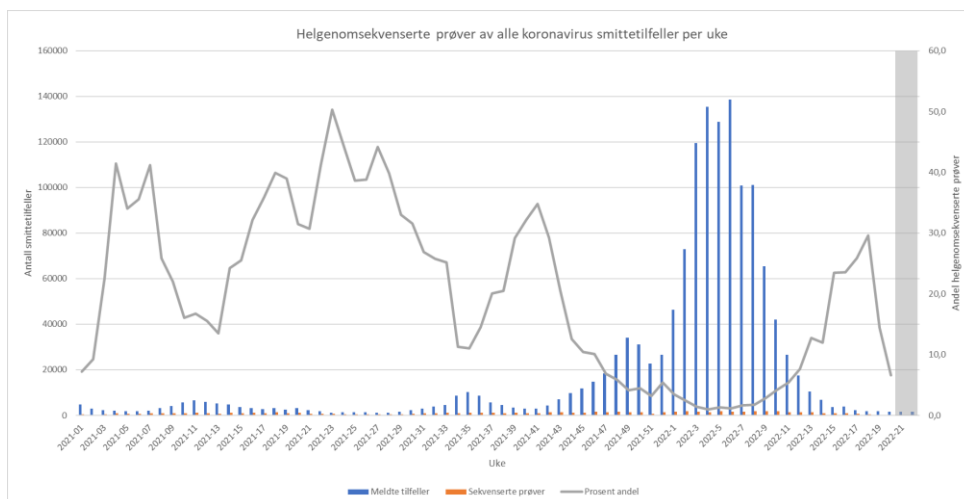
Vi har i stor grad innfridd minstekrav og i bestemte situasjoner høyere måltall enn ECDC har anbefalt f.eks. ved oppvekst av omikronvariant. Måloppnåelse har i stor grad vært styrket av midlertidige, men mer tidsriktige typingsresultater fra PCR-basert variantscreening, mens endelige variant-tall har kommet senere. Sekvensering hos primærlaboratorier har som regel gitt mer tidsriktige data enn når prøvene ble sendt i batch til FHI og måtte reprocesseres. De fleste laboratoriene har likevel sendt prøver til FHI for sekvensering til overvåkingsformål bl.a fordi metoden er ressurskrevende, den må kontinuerlig tilpasses nye varianter, og den krever betydelig bioinformatikkompetanse.

Hvilke faktorer er de viktigste som styrer behovet, inkl. smittetall og teststrategi

Antall prøver for sekvensering styres av valgt teststrategi og hvor mange smittetilfeller vi har i Norge. Økt behov ut over en grunnleggende virusovervåking på 1 % eller 2,5 % deteksjonsnivå har tidligere vært aktuelt når det har vært variantspesifikke tiltak rundt enkeltpersoner, noe som vil være mindre relevant framover basert på erfaringen vi har med dette så langt.

Kapasitet (for sekvensering og tilsvarende for variantscreening)

Omfang av sekvensering under pandemien er vist i figur 1. Grå linje angir prosentandel sekvenserte prøver.



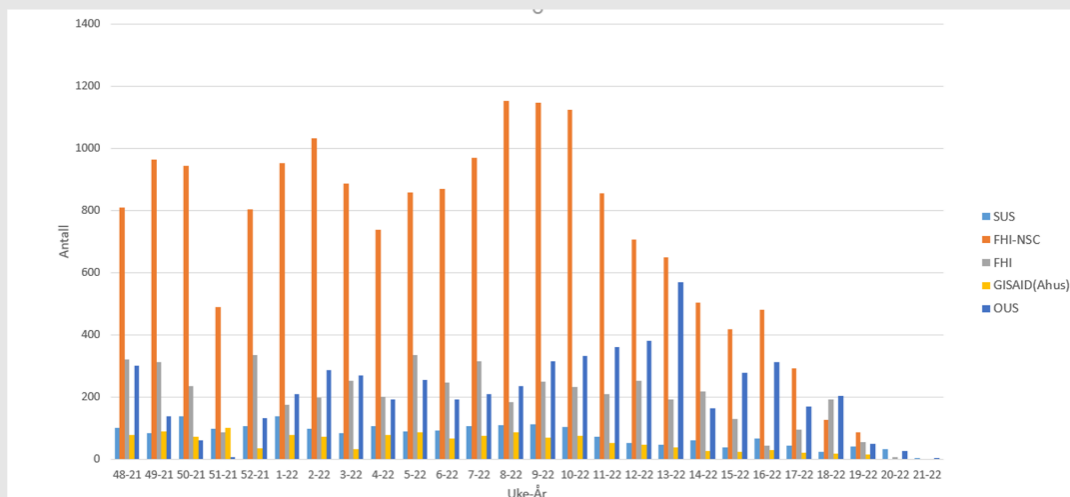
Figur 1. Andel sekvenserte prøver av smittetilfeller per uke

I Norge har det vært utført sekvensering ved FHI under hele pandemien, samt ved 3-4 av helseforetakene (OUS, SUS, AHUS og St. Olav) avhengig av kapasiteten ved HF, men tilsvarer ca. 50-100 prøver per uke pr. foretak. Kapasiteten ved FHI er 2-300 prøver pr. uke ved normal drift av andre analyser som FHI har referansefunksjon for. Fra mars 2021 har FHI inngått en avtale med Norsk sekvenseringssenter (NSC) for å øke kapasiteten ytterligere med opptil 1400 prøver pr. uke. Dette inkluderer prøver som sendes direkte til NSC fra OUS. Figur 2 viser antall sekvenserte prøver per uke under pandemien fordelt på HFene, FHI og NSC. Prøver som sekvenseres ved NSC krever en omfattende håndtering og logistikk rundt både forbehandling av prøvene (ekstraksjon, PCR og fortykning), samt håndtering av resultatene og tolkning. Analyse av alle sekvenser foregår ved FHI, og krever omfattende overføring av data fra NSC og HF via TSD, samt datahåndtering med kobling og innhenting av epidemiologiske data ved FHI. Videre utføres ulike sekvensanalyser, publisering i GISAID, samt tolkning av data. Denne datahåndteringen er svært ressurskrevende og man har innhentet ekstra ressurser fra andre avdelinger og fått inn midlertid ansatte for å kunne håndtere dette. Noen av ressursene har vært dekket via ekstern finansering (HERA-midler) som avsluttes 30.09.22.

Hvordan har vi møtt behovet så langt i pandemien, inkl. hvem har gjort hva

Figur 1 over viser andelen av prøver som er helgenomsekvensert i Norge under pandemien. Figur 2 under viser andel av sekvenser sekvensert i regi av FHI og ellers lokalt. Lokal helgenomsekvensering utgjør ca. en tredjedel av all nasjonal helgenomsekvensering og er et vesentlig bidrag til tidsriktig overvåking.

Uke 22 – antall sekvenser per uke fordelt på prøvetakningsdato



Figur 2. Andel sekvenserte prøver fordelt på lokalisasjon

Hvordan er sekvenseringen og variantscreening finansiert så langt

- Sekvensering utført ved FHI eller NSC, inkludert OUS-sekvenseringen, er blitt dekket over FHI sitt budsjett for utbruddshåndtering.
- Helgenomsekvensering og variantscreening utført ved landets mikrobiologiske laboratorier, både offentlige og private, er blitt dekket over refusjonsordning gjennom HELFO. Tabellen nedenfor viser antall variantpåvisningsanalyser som er dekket av HELFO i Norge fra januar 2021, inkluderer både hurtigscreening og helgenomsekvensering, estimerer at refusjon for helgenomsekvensering utgjør mindre enn 10% av refusjonene (Hdir kan spesifisere) .

Tabell 1: Antall regninger (prøver) – Screenet og ikke screenet

| Måned | Offentlige laboratorier | | Private laboratorier | | Samlet | |
|---------------|-------------------------|----------------|----------------------|---------------|------------------|----------------|
| | Ikke screenet | Screenet | Ikke screenet | Screenet | Ikke screenet | Screenet |
| jan.21 | 561 870 | 0 | 67 554 | 0 | 629 424 | 0 |
| feb.21 | 421 004 | 3 726 | 53 342 | 0 | 474 346 | 3 726 |
| mar.21 | 828 676 | 10 781 | 101 518 | 850 | 930 194 | 11 631 |
| apr.21 | 547 548 | 7 041 | 70 038 | 3 191 | 617 586 | 10 232 |
| mai.21 | 562 394 | 6 961 | 64 188 | 1 359 | 626 582 | 8 320 |
| jun.21 | 464 813 | 6 743 | 61 439 | 539 | 526 252 | 7 282 |
| jul.21 | 312 424 | 3 820 | 46 995 | 912 | 359 419 | 4 732 |
| aug.21 | 613 559 | 8 202 | 63 468 | 2 953 | 677 027 | 11 155 |
| sep.21 | 631 985 | 9 419 | 71 805 | 3 586 | 703 790 | 13 005 |
| okt.21 | 232 207 | 3 439 | 37 470 | 1 896 | 269 677 | 5 335 |
| nov.21 | 429 530 | 8 267 | 57 327 | 5 546 | 486 857 | 13 813 |
| des.21 | 741 002 | 99 197 | 89 726 | 10 989 | 830 728 | 110 186 |
| jan.22 | 771 470 | 54 020 | 106 960 | 12 905 | 878 430 | 66 925 |
| feb.22 | 705 747 | 7 073 | 70 403 | 8 657 | 776 150 | 15 730 |
| mar.22 | 198 340 | 7 446 | 28 234 | 2 569 | 226 574 | 10 015 |
| apr.22 | 41 347 | 2 944 | 8 450 | 303 | 49 797 | 3 247 |
| Totalt | 8 063 916 | 239 079 | 998 917 | 56 255 | 9 062 833 | 295 334 |

Hva er FHIs kapasitet og hva er gjenstående kapasitetsbehov nasjonalt

- Prøvemottak på FHI gir kapasitetbegrensninger for den sentrale helgenomsekvenseringen. Maks kapasitet når alt annet er lagt til side og med ekstra bemanning har vært 1000-1200 prøver i uken når det stod på som verst og over et kortere tidsrom. Prøvemottaket er stort sett manuelt og basert på papir-rekvisisjoner og papir-prøvesvar. Pga GDPR og kvalitetssikring må overvåkingsprøver til sekvensering registreres på FHI, anonymiseres og prepareres før analyse hos ekstern sekvenseringspartner.

- I en normalsituasjon uten influensaepidemi har FHI kapasitet til å sekvensere 200 prøver på FHI per uke, samt håndtere prøver levert til NSC forutsatt dagens bemanning og ressurstilgang (dagens situasjon). Den kapasiteten vil være nok til å håndtere ECDCs minste måltall på 600 til 700 prøver i uka, samt målrettet overvåking.
 - Ved influensaepidemi vil ikke FHI ha kapasitet til å håndtere hele det nasjonale sekvenseringsbehovet ved en ny bølge av SARS-Cov-2, uten ekstra bemanning eller nedskalering av overvåking av det ene eller andre luftveisvirus, dersom annen aktivitet ved FHIs referanselaboratorier skal kunne opprettholdes. Dette er en situasjon vi må være forberedt på til høsten. For å nå minste måltall fra ECDC for SARS-CoV-sekvensering, samt den målrettede overvåkingen, vil vi ha behov for at den kapasiteten som er etablert ved enkelte mikrobiologiske laboratorier utfører helgenomsekvensering for å sikre tidsriktige resultater. Kapasiteten ved landets laboratorier bør totalt være på ca. 2-300 prøver i uka. Dette er ved minste måltall fra ECDC og utgjør grunnlaget for refusjon gjennom HELFO.
 - Sekvensering ved HF er mer tidsriktig, da man unngår tid til ekstra prøvehåndtering og transport, samt bidrar til å øke den totale sekvenseringskapasiteten i Norge. Sekvenseringskapasiteten ved HF forutsetter finansiering både under en normalsituasjon og under en pandemi, for å sikre kontinuiteten og forutsigbarheten ved eventuelt behov for oppskalering.

Utfordring nå (for sekvensering og tilsvarende for variantscreening)

- Planlagt avvikling av HELFO-takst
 - De regionale laboratoriene har gjennom pandemien hatt en refusjonsordning gjennom HELFO for påvisning og sekvensering av SARS-CoV-2 virusvarianter. Refusjonsordningen opphørte 1. mai 2022 for de private laboratoriene og utløper 1. juli 2022 for de offentlige laboratoriene.
- FHI kapasitetsutfordringer
 - Kapasitetsutfordringene på FHI er beskrevet ovenfor for sekvensering, men utfordringen vil også omfatte prøvemottak, ekstraksjon og PCR forut for selve sekvenseringen. For å møte behovet for overvåking av virusvarianter, enten med variantscreening eller sekvensering, vil det derfor være viktig å utnytte laboratoriekapasiteten i hele landet. Det er vesentlig at de mikrobiologiske laboratoriene skal fremdeles kunne helgenomsekvensere eller variantpåvise lokalt i perioder med økt beredskap, for tidsriktig virusovervåkingsdata som sikrer bl.a. hurtig iverksettelse av intensivert overvåking ved behov, eller råd om vaksinerings.

Mulige løsninger

- Dekning av ekstrautgifter til variantovervåking via finansieringsrammen til HFene
 - Variantovervåkingen ved HFene videreføres med tilleggsrammefinansiering, heller enn via HELFO-takst.
- Dekning av ekstrautgifter til variantovervåking ved HF over FHIs budsjett.
 - Det inngås avtaler mellom FHI og HFene om dekning av kostnadene for variantpåvisningen over FHIs budsjett. Dette vil innebære en ekstrakostnad for FHI som ikke er budsjettert per nå.
- Videreføring av HELFO-takster og evt. justeringer.
 - Som et strakstiltak for å sikre god kontinuitet i beredskapen i forbindelse med overvåking av virusvarianter bør *Forskrift om endring i forskrift om godtgjørelse for å yte poliklinisk helsehjelp i spesialisthelsetjenesten (poliklinikkforskriften)* på nytt forlenges og være i virkning så lenge regjeringens beredskapsplan med særskilt fokus på å kunne oppdage nye virusvarianter er i virkning, fram til juli 2023.