

# Persontilpasset medisin på Oslo universitetssykehus HF

## - Utrednings- og konseptfaserapport

Versjon 1.0

Februar 2021



## Innhold

Sammenfatning og anbefalinger .....	2
1. Bakgrunn.....	4
2. Mandat og mål for prosjektet .....	7
3. Fremdriftsplan, arbeidsprosess og møtevirksomhet .....	7
4. Karlegging av pasientforløpene og innslag av PM.....	9
4.1. IDEF-0 som metode for prosesskartlegging .....	9
4.2. Oppbygging og nivå i prosesskartene.....	11
4.3. Overordnede funn fra kartleggingsarbeid.....	14
5. Fyrtårninitiativer innen persontilpasset medisin .....	17
6. Organisering av persontilpasset medisin ved OUS.....	41
7. IKT-Infrastruktur .....	47
9. Sambruk og grad av sentralisering av MTU.....	52
10. Abefalinger og implementering.....	53

## Sammenfatning og anbefalinger

Med persontilpasset medisin menes diagnostikk, behandling og oppfølging tilpasset biologiske forhold hos den enkelte. Fokus for arbeidet i denne rapporten har implementering av «omikk»-teknologier og dataverktøy for analyser av stordata innen persontilpasset medisin. Hensikten med persontilpasset medisin er å tilby pasientene mer presis og målrettet diagnostikk og behandling, og å unngå behandling som ikke har effekt. Utviklingen er allerede kommet langt, for eksempel innen arvelige sykdommer («sjeldenfeltet»), kreftbehandling og mikrobiologi. Det er betydelig overlapp mellom klinikk og forskning innen feltet. Persontilpasset medisin er et viktig område for innovasjon og næringsutvikling med muligheter og utfordringer for klinisk utprøving, godkjenningmekanismer og forretningsmodeller. Persontilpasset medisin krever investeringer i kostbar infrastruktur, og skaper behov for nye former for tverrfaglighet og oppbygning av nye typer kompetanse i helsetjenesten. Samlet skaper disse særtrekkene utfordringer for driften som OUS med dette prosjektet har søkt å utrede.

Sykehusets fagmiljø har gjennom prosjektet tatt utgangspunkt i pasientforløp med innslag av persontilpasset medisin, diskutert bruk av tilgjengelig teknologi, organisering av persontilpasset medisin, samarbeid på tvers av klinikkene og ulike former for klinikkovergripende forankring. I tillegg ble det i noe grad tatt høyde for ulike store lokale, regionale og nasjonale initiativer innen persontilpasset medisin.

Det foreligger følgende hovedfunn fra prosjektets kartleggingsfase:

1. Det er mange sterke fagmiljøer i OUS som allerede har utviklet gode initiativer og prosjekter innen presisjonsmedisin og flere av disse flytter seg raskt mot og inn i implementering. Dette er svært positivt og gir erfaringer og kompetanse som OUS kan trekke veksler på og kan overføre, men skaper også koordineringsbehov.
2. Persontilpasset medisin finnes i pasientforløp innen de fleste fagområder, men er med noen få unntak fortsatt fokusert rundt målrettede molekylære tester og billedanalyse, og i liten grad rundt bruk av storskala «globale» analyser av biologiske molekyler (f.eks. gener, proteiner, metabolitter osv).
3. Data og faglig representasjon fra persontilpasset medisin er i varierende grad gjennomført i dagens MDT-møter innen en rekke pasientforløp.
4. Det finnes en rekke ukoordinerte initiativer som i stor grad er «siloer» med liten grad av samhandling, ofte knyttet til forskningsprosjekter og forskningskompetanse med uklar grenseflate mot drift.
5. Erfaringer fra innovasjons- og forskningsprosjekter («fyrårnprosjekter») mangler implementeringsplaner og er i liten grad tatt inn i drift.

6. Infrastruktur for IKT, stordatalagring og tungregning for helsetjenesten er fragmentert og mangelfull.
7. Det mangler konsistente systemer for sambruk av dyre MTU'er med kort avskrivningstid.
8. Det mangler et overordnet koordinerende organ for persontilpasset medisin ved OUS.

Basert på diskusjoner og funn i kartleggingsfasen har prosjektgruppen følgende hovedanbefalinger:

1. Hovedsatsninger innen persontilpasset medisin bør organiseres som definerte satsnings- og teknologiutviklingsområder i form av klinikk- og avdelings-overgripende sentre med forankring i OUS linjestruktur.
2. Implementering av persontilpasset medisin ved OUS bør koordineres gjennom opprettelse av et «PM-utvalg» på Nivå 1.
3. OUS må prosjektere etablering av en effektiv, felles og enhetlig IKT-infrastruktur for stordatalagring og tungregning med en fagnær forvaltningsmodell, inkl. systemer for gjenbruk av data for å støtte forskning, kunnskapsutvikling og pasientbehandling.
4. Multidisiplinære team (MDT)-møter innen alle spesialiteter bør revideres mtp. kompetansesammensetning og tilgang på data og tolkninger som er relevant for persontilpasset medisin.
5. Den nye klinikken for medisinsk teknologi og innovasjon bør få en sentral rolle i å sikre at nødvendig infrastruktur for implementering av persontilpasset medisin etableres i OUS
6. Det må utarbeides tydelige rammer og regelverk for persontilpasset medisin i helsetjenesten generelt og OUS spesielt, inkludert helseøkonomi, personvern, sikkerhet, juss og etikk.
7. Pasientforløp med innslag av forskning innen persontilpasset medisin bør gjennomarbeides mtp. avgrensning av formelle, organisatoriske og økonomiske aspekter i gråsonen mellom forskning og klinisk pasientbehandling.
8. De foreslåtte sentrene bør utarbeide et enhetlig konsept for sambruk av dyre investeringer (slik som MTU) som ivaretar både kapasitetsutnyttelse, bruksområder, kostnadseffektivitet, nærhet til fag/forskning/tjeneste og kompetansebygging.
9. OUS bør styrke biobanksatsning både institusjonelt og opp mot nasjonale strukturer.

Prosjektledelsen anbefaler at funn fra denne konseptfasen og anbefalingene tas videre i en gjennomføringsfase med forankring og koordinering i foreslåtte «PM-utvalg» – se kapittel 10. Et betydelig ansvar for selve implementeringsarbeidet påhviler de foreslåtte senterstrukturer. IKT infrastruktur for stordatalagring og tungregning krever eget prosjekt med egen prosjektorganisasjon som foreslås forankret i den nye Teknologi og innovasjonsklinikken.

# 1. Bakgrunn

En rekke strategiske dokumenter legger føringer for implementering av persontilpasset medisin i helsetjenesten i Norge. Av særlig relevans for herværende arbeid er følgende:

- Persontilpasset medisin i helsetjenesten – Nasjonal utredning 2013/2014<sup>1</sup> (koordinert v/HSØ)
- Nasjonal strategi for persontilpasset medisin i helsetjenesten 2017-2021<sup>2</sup> (Helsedirektoratet)
- Handlingsplan for forskning og innovasjon innenfor persontilpasset medisin 2018-2021<sup>3</sup> (NFR)

OUS har vært godt representert i alle disse utredningene. Som et sentralt punkt oppfølgingen av rapportene fra utredningene ble det i oppdragsdokumentet for 2017, ved Helse- og omsorgsdepartementet gitt de regionale helseforetakene i oppdrag å etablere et nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin. Oppdraget har vært ledet av Helse Sør-Øst RHF, mens utredning av nettverksstruktur- og funksjon har foregått i en nasjonal arbeidsgruppe med representanter fra relevante fagområder (Godkjent utredning i regionalt fagdirektørmøte (sak 124-2018) og regionalt AD møte, sak 101-2018). Mandatet for nettverket ble godkjent av de regionale fagdirektørene i møte 13. mai 2019, og nettverket (NorPreM) er nå etablert med administrasjon og lederverv tillagt OUS. Det er også nylig kommet enkelte regionale oppdrag nylig innen feltet slik som opprettelse av infrastruktur for presisjonsdiagnostikk for kreft (InPreD) og infrastruktur for presisjonsdiagnostikk for mikrobiologi. På nasjonalt plan har regjeringen avsatt 30 mill NOK i Statsbudsjettet for 2021 til utredning av et nasjonalt genomsenter. Utredningen vil ledes av RHFene undertstøttet av Helsedirektoratet og ehelsedirektoratet. "Genomsenteret skal være diagnosenøytralt og baseres på kompetansemiljøer innenfor medisin, genetikk, patologi, bioinformatikk og IKT-sikkerhet. Senteret skal ha tilhørende nasjonale registerløsninger for lagring og bruk av genetiske opplysninger for helsehjelp,"<sup>4</sup> (ref: Handlingsplan for kliniske studier). Endringene i helsetjensten forutsetter lokale initiativer og tiltak ved OUS, i ulike miljøer (forskning, innovasjon, klinikk, næringsliv, IKT, utdanning, m.fl.).

Oslo universitetssykehus har hatt mangler, både på organisasjonssiden og hva gjelder ressurser for effektivt å kunne drive frem implementering av presisjonsmedisin.

---

<sup>1</sup> <https://docplayer.me/10205542-Persontilpasset-medisin-i-helsetjenesten.html>

<sup>2</sup> <https://www.helsedirektoratet.no/rapporter/strategi-for-persontilpasset-medisin-i-helsetjenesten>

<sup>3</sup> <https://www.forskningsradet.no/siteassets/publikasjoner/1254037733084.pdf>

<sup>4</sup> [https://www.regjeringen.no/contentassets/59ffc7b38a4f46fbb062aeca50e272d/207035\\_kliniske\\_studier\\_k6\\_b.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/59ffc7b38a4f46fbb062aeca50e272d/207035_kliniske_studier_k6_b.pdf)

Det er behov for:

- Oversikt over feltet og en strategi for organisering av kliniske applikasjoner innen det bredere feltet persontilpasset medisin
- Oversikt over investerings-, kompetanse- og ressursbehov for å styrke arbeidet innen persontilpasset medisin i årene som kommer

Denne situasjonen har laget utfordringer ifht. samkjøring av initiativer og utløsning av synergieffekter. Det har også oppstått uheldige konkurransesituasjoner knyttet til ressursfordeling innen feltet. Persontilpasset medisin er som angitt i **Boks 1** i stor grad teknologidrevet, men systemene/teknologien trenger integrering i eksisterende arbeidsprosesser for å tjene virksomheten på en effektiv måte.

#### **BOKS 1**

**Persontilpasset medisin** som begrep spinner i stor grad ut fra den genteknologiske utvikling vi har sett siden offentliggjøringen av det humane genom i 2001. Terminologien er ikke entydig, og andre benevelser som benyttes for feltet er presisjonsmedisin, individualisert medisin og stratifisert medisin. Begrepene har en overlappende betydning og representerer ingen ny innovasjon innen pasientbehandlingen: siden Hippokrates har leger ønsket å gi pasientene en skreddersydd behandling. Skal dette oppnås i praksis og ved å bruke ny muliggjørende teknologi, krever det at vi beveger oss bort fra systemer og prosesser som er basert på gjennomsnittsbetraktninger. *Ny teknologi omfatter «omikk»-teknologier - og dataverktøy for analyser av stordata.* Persontilpasset medisin handler i stor grad om implementering av disse to teknologiene i klinikken, og om organisering, prosesser og systemer som ligger rundt og støtter opp under en ny måte å jobbe på.

Omikk-teknologiene gjør det mulig med datainnhenting i form av komplette, eller i realiteten nær-komplette, målinger av ulike biologiske molekylgrupper. Implisitt i metodenes natur er at mesteparten av innhentede data irrelevante for den aktuelle problemstillingen, dette i motsetning til tradisjonelle, målrettede molekylære tester i medisinen. Storskala omikkteknologier blir bedre og enklere å applisere år for år, og særlig genomikk, proteomikk og metabolomikk er relevante for feltet persontilpasset medisin. I parallell har man sett fremveksten av datateknologi for lagring og analyser av stordata, dels drevet av ikke-medisinske applikasjoner. Slik datateknologi er nødvendig for å håndtere de store datamengdene som kommer fra omikk-teknologiene. Sammenstillingen av store datamengder har åpnet for maskinstyrte analyser i form av maskinlæring og bruk av kunstig intelligens til å predikere utfall, samt modellere og støtte kliniske behandlingsvalg.

Tradisjonelle pasientforløp, kliniske arbeidsprosesser og eksisterende infrastruktur er i liten grad tilpasset disse teknologiske nyvinningene. Man jobber fortsatt hovedsakelig med lav-oppløselige teknologier og enkeltanalyser heller enn å utnytte mulighetene som ligger i storskala analyser. Og IKT-systemene, med unntak av forskningsapplikasjoner, er i stor grad lite tilpasset utviklingen. **Dette prosjektet har derfor sitt hovedfokus rundt stordata og storskala analyser, med anerkjennelse av at andre aspekter ved persontilpasset medisin (eks. immunterapi og genterapi) vil ha særegne behov utover det som kommer frem av anbefalingene.**

Med dette som bakgrunn ble det opprettet et lokalt klinikkovergripende prosjekt ved Oslo Universitetssykehus. Som leder ble utpekt Tom Hemming Karlsen (Forskningsleder Klinikk for Kirurgi, inflammasjonsmedisin og transplantasjon). Prosjektleder fikk noe administrativ prosjektstøtte fra Stab medisin, helsefag og beredskap v/Matthias Baaske (Fagdirektør helsefag). Prosjektgruppen har vært sammensatt av representanter fra klinikker som i dag anvender persontilpasset medisin i den kliniske hverdagen og/eller som har forskningsaktivitet innen feltet (**Tabell 1**).

Prosjektet skulle gjennomføre en nåsituasjonsanalyse av feltet persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus. Basert på nåsituasjonsanalysen skulle det gjennom prosjektet identifiseres forbedringspotensial og foreslås forbedringstiltak som understøtter prosjektets effektmål.

Prosjektet gir med denne rapporten sine anbefalinger for ulike forbedringstiltak i form av konkrete forslag for videre implementering. Prosjektets anbefalinger må sees i sammenheng med regionale og nasjonale aktiviteter og arbeid innen feltet.

**Tabell 1: Sammensetning av prosjektgruppen**

Rolle	Navn	Klinikk/Stab
Prosjektleder	Tom Hemming Karlsen	KIT
Ass. prosjektleder	Matthias Baaske	Stab MH
Prosjektdeltager	Turid Vetrhus	KRN
Prosjektdeltager	Anette Ramm Pettersen	BAR
Prosjektdeltager	Are Martin Holm	HLK
Prosjektdeltager	Dag Erik Undlien	KLM
Prosjektdeltager	Hege Russnes	KLM
Prosjektdeltager	Kristoffer Watten Brudvik	KIT
Prosjektdeltager	Marte Lie Høivik	MED
Prosjektdeltager	Petter Andreas Ringen	PHA
Prosjektdeltager	Erik Fosse	AKU
Prosjektdeltager	Geir Erland Tjønnfjord	KRE
Prosjektdeltager	Kjetil Tasken	KRE
Prosjektdeltager	Sheraz Yaqub	KIT
Prosjektdeltager	Erlend Smeland	Stab FIU
Prosjektdeltager	Arve Kaaresen	Stab ØJI

## 2. Mandat og mål for prosjektet

Prosjektets mandat er vedlagt (**Vedlegg 1**). Prosjektet skal bidra til arbeidet med å posisjonere Oslo universitetssykehus som en ledende nasjonal aktør innen persontilpasset medisin. Prosjektet skal utrede dagens situasjon og forbedre arbeidsprosesser knyttet til persontilpasset herunder;

- Skaffe oversikt over dagens aktivitet innen persontilpasset medisin/presisjonsmedisin i OUS (diagnostikk og behandling)
- Foreslå diagnostiske prosedyrer som bør etableres eller utprøves ved OUS, basert på oppdragsdokument og sykehusets behov
- Vurdere infrastrukturbehov, inkludert IKT -infrastruktur
- Foreslå intern organisering av persontilpasset medisin, samt relasjon til regionale og nasjonale fora innen persontilpasset medisin
- Utarbeide forslag til prioriteringer, samt estimat over ressursbehov knyttet til prioriterte tiltak

## 3. Fremdriftsplan, arbeidsprosess og møtevirksomhet

Prosjektet ble igangsatt Q3 2019 etter en innledende prosjekteringsfase med oppstartsmøte juni 2019. På prosjektgruppens andre møte ble mandatet gjennomgått og arbeidsform (etablering av arbeids-/kartleggingsgrupper) bestemt.

**Tabell 2:** Oversikt over prosjektets kartleggingsgrupper og pasientforløp

Nr og navn	GR 1 - Kliniske barn/sjeldenfeltet	GR 2 - Klinisk hjerte/lunge	GR 3 - Klinisk diverse	GR 4 - Infeksjon
Koordinator	Dag Erik Undlien (KLM)	Are Martin Holm (HLK)	Marte Lie Høivik (MED)	Dag Henrik Reikvam (MED)
Medlemmer	<ul style="list-style-type: none"><li>• Yngve Thomas Bliksrud (KLM)</li><li>• Lasse Pihlstrøm (NVR)</li><li>• Elin Tønne (KLM)</li><li>• Anette Ramm-Pedersen (BAR)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kristina Haugaa (HLK)</li><li>• Michael Thomas Durheim (HLK)</li><li>• Åslaug Helland (KRE)</li><li>• Vilde Håkensen (KRE)</li><li>• Martin Prøven Bogsrud (KLM)</li><li>• Turid Vethrus (KRN)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hanne Flinstad Harbo (NVR)</li><li>• Vendel Kristensen (MED)</li><li>• Petter Andreas Ringen (PHA)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Torgun Wæhre (MED)</li><li>• Liv Hesstvedt (KLM)</li><li>• Marius Trøseid (KIT)</li><li>• Børre Fevang (KIT)</li><li>• Andreas Lind (KLM)</li><li>• Arne Taxt (KLM)</li></ul>
Pasientforløp	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arvelig metabolsk sykdom</li><li>• Forsinket utvikling</li><li>• Sjelden genetisk tilstand</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiomyopati</li><li>• Lungefibrose</li><li>• Lungekreft</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Multipel sklerose</li><li>• IBD</li><li>• Schizofreni</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• HIV</li><li>• Endokarditt</li><li>• Sepsis</li></ul>



Nr og navn	GR 5 - Kreftbehandling – klinisk rutine	GR 6 – re-analyse av pasientforløp etablert for kliniske studier KRE	GR 7 – Erfaringsoverføring fra relevante prosjekter
Koordinator	<b>Geir Tjønnfjord (KRE)</b>	<b>Hege Russnes (KRE)</b>	<b>Tom H. Karlsen (KIT) / Matthias Baaske (MHB)</b>
Medlemmer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arne Kolstad (KRE)</li> <li>• Marianne Guren (KRE)</li> <li>• Arild Nesbakken (KIT)</li> <li>• Kjetil Boye (KRE)</li> <li>• Bodil Bjerkehagen (KLM)</li> <li>• Monica Cheng Munthe-Kaas (BAR)</li> <li>• Lovse Mæhle (KLM)</li> <li>• Turid Vetrhus (KRN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bjørn Naume (KRE)</li> <li>• Elin Borgen (KLM)</li> <li>• Kjersti Flatmark (KIT)</li> <li>• Anne Renolen (KLM) ,</li> <li>• Kristina Lindeman (KRE)</li> <li>• Ben Davidson (KLM)</li> <li>• Turid Vetrhus (KRN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Organisering av genomikk i KLM</b> – kontaktperson: Klinikleder KLM</li> <li>• <b>BIGMED (NFR fyrårnprosjekt)</b> – kontaktperson: Vibeke Vallevik (AKU, DNVGL)</li> <li>• <b>DoMore! (NFR fyrårnprosjekt)</b> – kontaktperson: Haavard Danielsen (KRE)</li> <li>• <b>CRAI (KRN seksjon for AI og digital billedbehandling)</b> - kontaktperson: Atle Bjørnerud (KRN)</li> <li>• <b>NCGC</b> – kontaktperson: Ragnhild Lothe (KRE)</li> <li>• <b>OUS Biobankenhet:</b> Wenche Reed (stab)</li> </ul>
Pasientforløp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukemi og lymfom</li> <li>• Colorectal kreft</li> <li>• Sarkom</li> <li>• Barnekreft</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brystkreft</li> <li>• Pan-cancer studier</li> <li>• Gynekologisk cancer</li> </ul>	

For kartleggingsfasen var det i utgangspunktet planlagt to hovedaktiviteter: 1) innhenting av oppsummeringer av eksisterende aktivitet for persontilpasset medisin ved OUS, 2) beskrivelse av nåsituasjon om innslaget av PM i dagens pasientforløp (klinisk drift/rutine) med IDEF-0<sup>5</sup> som prosesskartleggingsmetode (se nedenfor). Det ble etablert 7 arbeidsgrupper for gjennomføring av disse aktivitetene (**Tabell 2**). Ved hjelp av etablerte kartleggingsgrupper ble det i prosjektet lagt opp til beskrivelse av kliniske arbeidsprosesser for 16 pasientforløp (for oversikt over kartlagte pasientforløp se kap. 4) med innslag av persontilpasset medisin. Grunnet ankomsten av Covid-19 ble kartleggingsarbeidet sterkt redusert i omfang og detaljeringsgrad. Prosjektgruppens tredje og fjerde møte ble avholdt hhv oktober og november 2019 med fokus på forankring av prosesskartleggingsmetode og kartleggingsgrupper samt rekruttering av deres medlemmer.

Mellom februar – april 2020 var det på grunn av Covid-19 ikke fremdrift i prosjektet. Dette var perioden avsatt for arbeidsprosesskartlegging. Prosjektet ble i mars tatt inn i sykehusets portefølje «Forbedring av drift» med tilhørende rapportering og oppfølging av porteføljekontor. Prosjektarbeidet ble re-startet i mai 2020 med fokus på gjennomgang av innspill til prosjektet fra de ulike referanseprosjektene. Sentralt har vært sammenstilling av implementeringsplan for persontilpasset medisin i Kreftklinikken og visjoner for et «Senter for presisjonsdiagnostikk» i KLM.

Prosjektgruppen begynte i juni 2020 en diskusjon på dens anbefaling til prosjekteier omkring:

- Organisering av persontilpasset medisin på Oslo universitetssykehus
- Implementering av persontilpasset medisin i pasientforløpene
- IKT-infrastruktur og relevant jus

<sup>5</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/IDEFO>

- Sambruk og grad av sentralisering av MTU

Høsten og vinteren 2020 ble benyttet til å diskutere prosjektgruppens anbefaling og sluttrapport i prosjektgruppen, hos utvalgte sentrale klinikker, og i prosjektets arbeidsgrupper.

## 4. Karlegging av pasientforløpene og innslag av PM

Prosjektgruppen valgte å etablere syv arbeidsgrupper. Seks av disse var kartleggingsgrupper som skulle gjennomføre dyp kartlegging av 16 pasientforløp ved bruk av IDEF-0 metoden for prosesskartlegging<sup>6</sup>. Fokus for kartleggingen var innslag av persontilpasset medisin i arbeidsprosessene. Kartleggingen ble avbrutt av Covid-19 og prosjektet har derfor begrenset innsikt knyttet til arbeidsprosessene. I noe grad ble kartleggingsutfallet benyttet som interne arbeidsdokumenter, og diskusjonen som ledd i prosjektkartleggingen i seg selv gav prosjektorganisasjonen verdifull innsikt.

Det ble utviklet et eget mandat for arbeidet i kartleggingsgruppene<sup>7</sup>. Et eksempel på prosesskartlegging for pasientforløp cholangiocarcinom er gitt i **Figurene 3-6**. Metoden kan være egnet for deler av virksomheten som senere ønsker å se i detalj på sine arbeidsprosesser knyttet til persontilpasset medisin, og beskrives derfor i det følgende, selv om potensialet som ligger i detaljert prosesskartlegging i dette prosjektet ikke ble utnyttet.

### 4.1. IDEF-0 som metode for prosesskartlegging

IDEF-0 (Integrated Definition Method). Metoden ble først utviklet på slutten av 1960-tallet, og er internasjonalt en av metodene som oftest brukes når man gjennomfører prosesskartlegging. IDEF0 er en av flere IDEF teknikker og brukes for å lage prosesskart som grafisk viser hvilke arbeidsprosesser og hvilken verdiskaping som foregår i en virksomhet. Prosesskartene beskriver arbeidsflyten i organisasjonen og kan gi et visuelt og oversiktlig bilde av aktiviteter i en komplisert virksomhet.

Prosessene som identifiseres vil ikke nødvendigvis falle sammen med virksomhetens organisering. Prosesskartleggingen sørger for en struktur som er uavhengig av enheter eller funksjoner i organisasjonen. Verdiskapingen foregår på tvers av fag- og funksjonsgrenser.

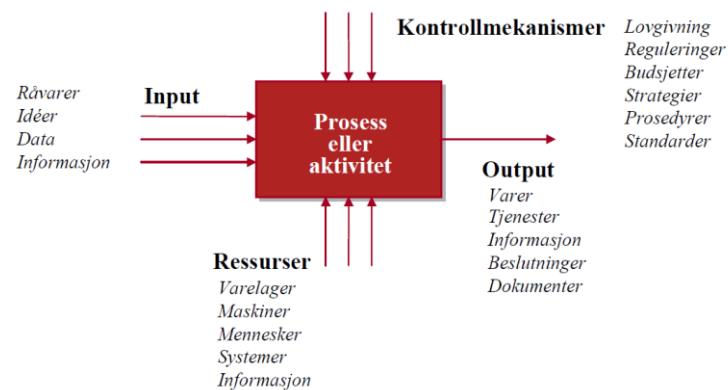
Prosesskartene viser hvordan man arbeider i praksis. De representerer et rammeverk for å diskutere effektivitet og kvalitet i enkeltprosesser, og for å diskutere hvordan samarbeidet fungerer på tvers av

---

<sup>6</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/IDEF0>

<sup>7</sup> Vedlegg 2: Mandat for kartleggingsgruppene

fagområder og avdelinger. Prosesskartene gir således innsikt og grunnlag for å identifisere mulige forbedringer og forenklinger i den daglige virksomheten



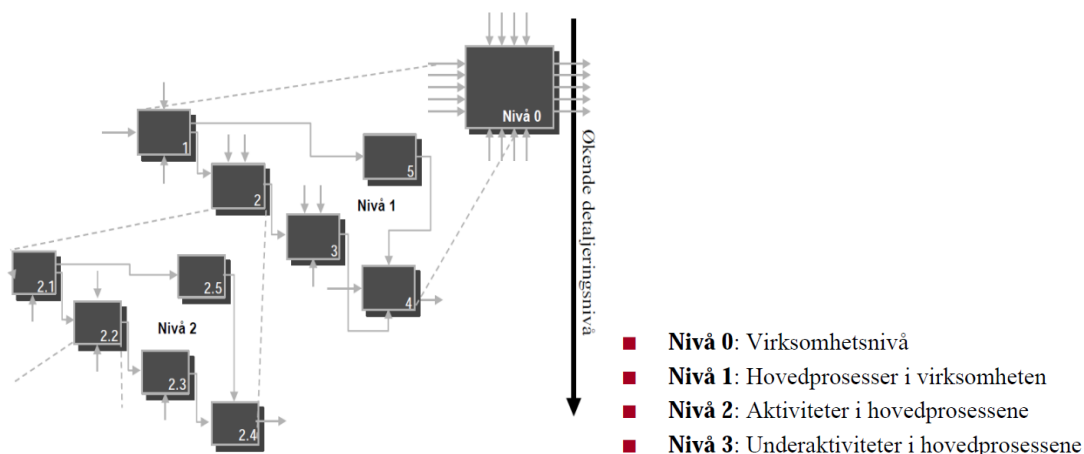
**Figur 1:** Hver boks i en IDEF0 prosesskartlegging illustrerer en arbeidsprosess/aktivitet, pilene illustrerer input, output, ressurser og kontrollmekanismer. Flere bokser forbindes i sammensatte arbeidsprosesser med piler

**Tabell 3:** Begrepsavklaring i IDEF0 arbeidsprosesskartlegging.

Begrep	Betydning
<b>Prosess eller aktivitet</b>	En konkret aktivitet eller prosess som gjennomføres, eller en sum av aktiviteter eller prosesser. Dette avhenger av hvilket nivå kartet er beskrevet på (se neste figur for utdyping av nivåbegrepet). For eksempel er arbeidsprosessen "Variantanalyse" på et «lavere» (mer detaljert) nivå enn "Genetisk testing av vevsprøve".
<b>Input</b>	Det som starter prosessen eller aktiviteten, eller det som er innspill til gjennomføring av prosessen eller aktiviteten. Figuren over gir generelle eksempler. Eksempler (ikke uttømmende) kan være henvisning, pasientinformasjon, prøve, data.
<b>Output</b>	Det som er resultatet av prosessen eller aktiviteten. Figuren over gir generelle eksempler. Eksempler (ikke uttømmende) kan være epikrise, beslutning, prøvesvar, dokumentasjon.
<b>Kontrollmekanismer</b>	Styrer eller legger rammer for hvordan prosessen eller aktiviteten gjennomføres. Eksempler (ikke uttømmende) kan være arbeidsrutiner, prosedyrer, kompetanse, juridiske føringer.
<b>Ressurser</b>	Det som medgår eller brukes i gjennomføringen av prosessen eller aktiviteten. Figuren over gir generelle eksempler. Eksempler (ikke uttømmende) kan være personale, utstyr, software, organisasjonsenhet.

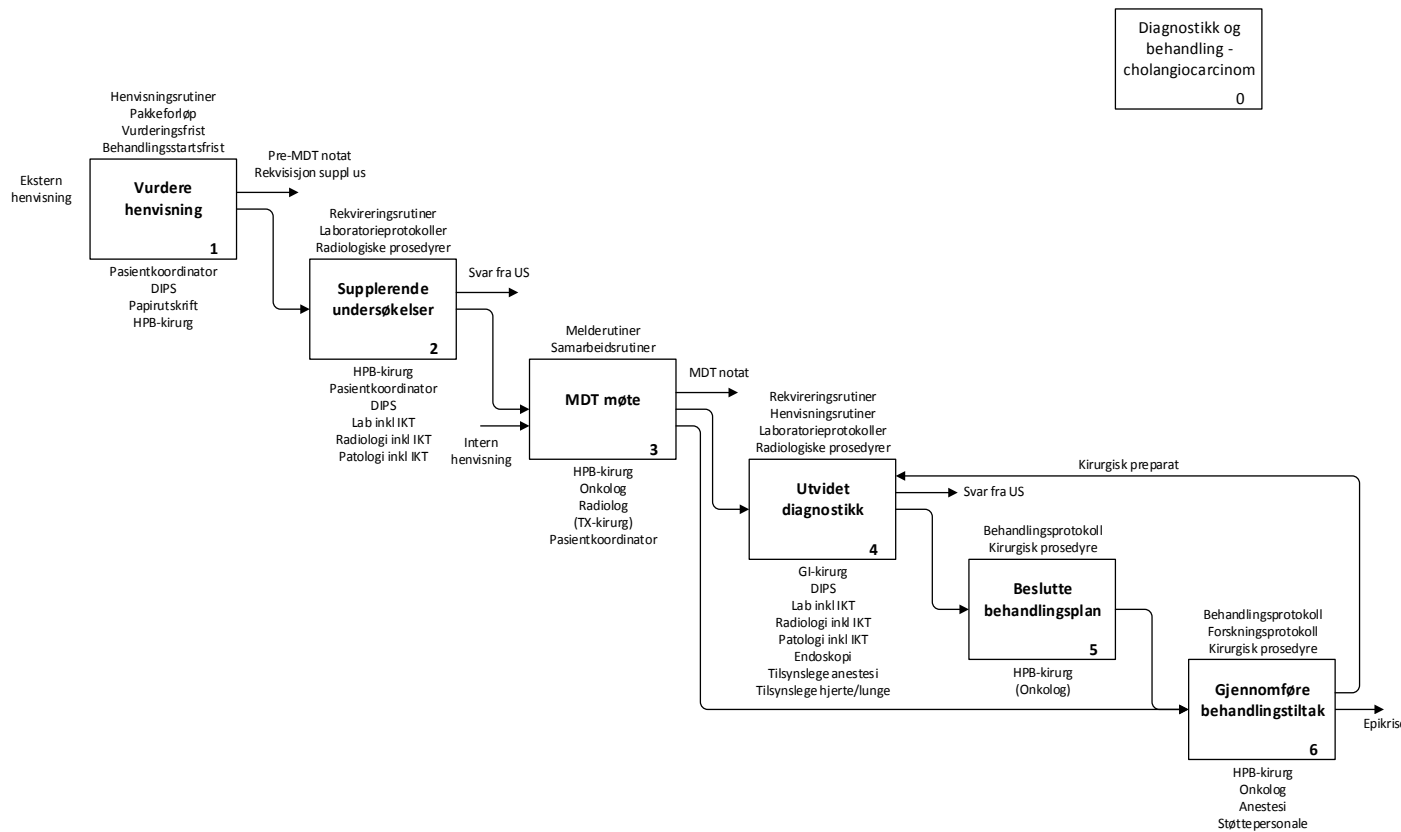
## 4.2. Oppbygging og nivå i prosesskartene

Figur 2 gir en generell illustrasjon av den hierarkiske oppbyggingen av prosesskartene med ulike nivåer. I nåværende prosjekt kom man ikke tilstrekkelig ned i kartleggingsnivå til å kunne detaljert bruke prosesskartene i anbefalingsfasen.

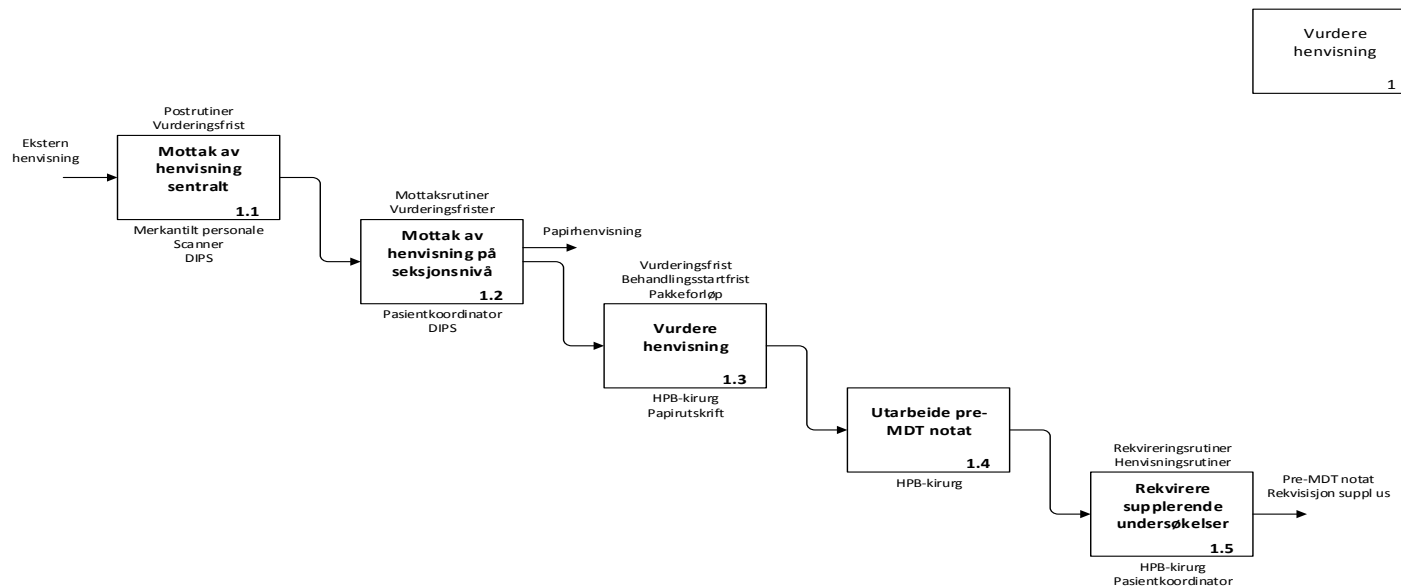


**Figur 2:** Går man nedover i detaljeringsnivå ser man hvordan arbeidsprosessen utføres. Går man oppover i detaljeringsnivå ser man hvorfor arbeidsprosessen utføres

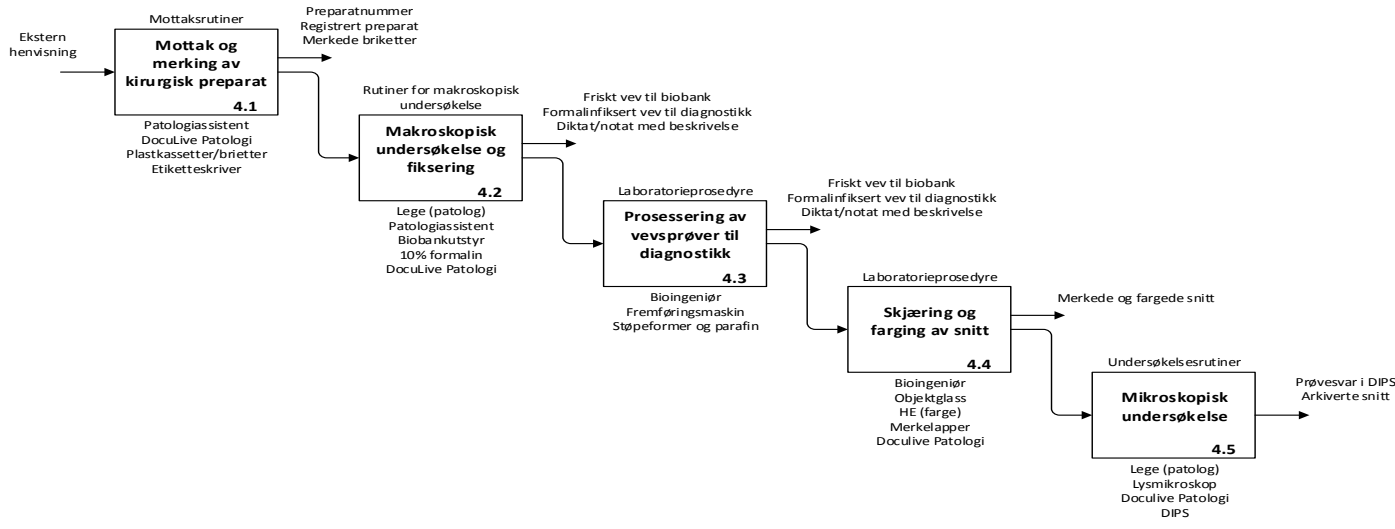
Nivå 0 for «Oslo universitetssykehus» i dette prosjektet er «Diagnostikk og behandling av pasient med gitt diagnose». Den videre detaljering skiller mellom aktiviteter i ulike fagområder, fordi dette gir best kvalitet og struktur på kartleggingen. I sykehussammenheng har IDEF-metoden seg velegnet til å kartlegge informasjonsflyt og identifisere informasjonsbruk, men det kan finnes relevante aspekter som ikke favnes og dermed må anføres som note til prosesskartene. Et eksempel på overordnet kartlegging av et pasientforløp ved bruk av IDEF0 metoden er gitt i **Figurene 3-6**.



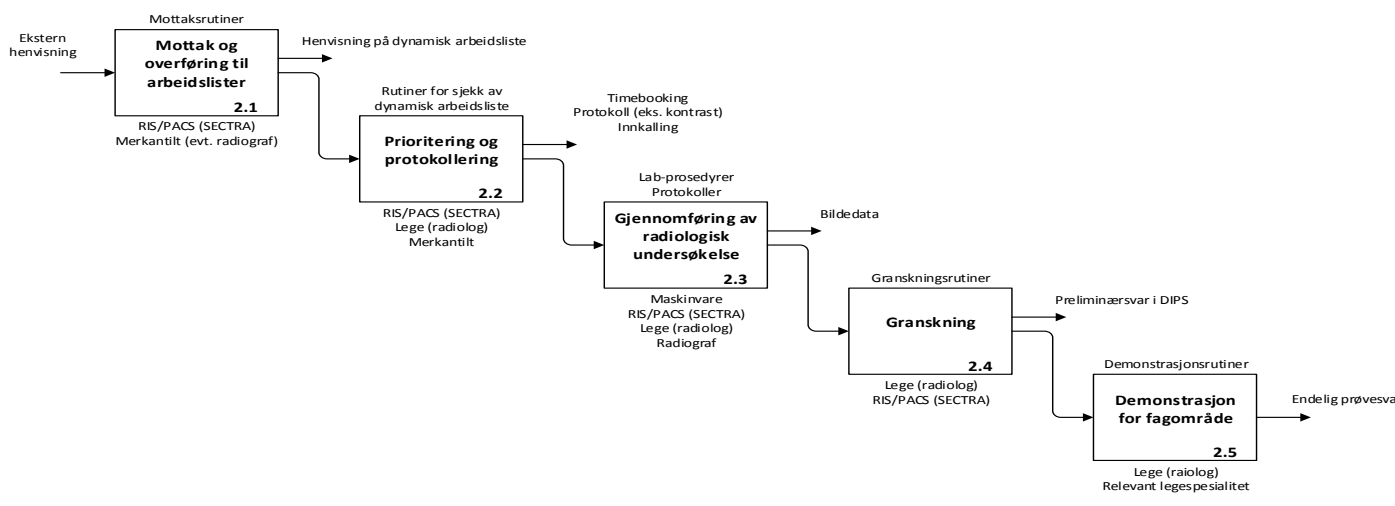
Figur 3: Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 1. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer



Figur 4: Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 2. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer



Figur 5: Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 2. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer



Figur 6: Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 2. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer

### 4.3. Overordnede funn fra kartleggingsarbeid

Den påbegynte prosesskartleggingen gir likevel noen overordnede inntrykk. Det finnes innslag av persontilpasset medisin i alle kartlagte pasientforløp. Komponenten av storskala diagnostikk og stordata er tydeligst for kreft og sjeldenfeltet. Innslaget av persontilpasset medisin er varierende, både mtp når de forekommer i pasientforløpet og i form av et oftest ustrukturert beslutningsunderlag. Et godt og tidlig beslutningsunderlag er avhengig av mange ressurser og et godt samarbeid mellom sykehusets ulike fagmiljøer, både på klinisk side og for forskning.

Det er mye bra persontilpasset medisin ved OUS. Prosjektet har hatt sitt hovedfokus på forbedringer, og har fokusert på barrierer og begrensninger i aktuelle pasientforløp for å kunne jobbe med de mulighetene som disse representerer. Oppsummerende funn omkring begrensninger med forbedringspotensiale:

- Innslag av molekylærdiagnostikk med preg av persontilpasning i de fleste pasientforløp.
- For en stor del sent innslag av disse elementene av persontilpasset medisin i pasientforløpene.
- Variabel og utydelig kobling mellom pasientforløp og forskningsprosjekter og biobank.
- Begrenset systematisk tilgang til data relevant for persontilpasset medisin i MDT møter.
- Sammensetningen av multidisiplinære team (MDT) møtene i de ulike pasientforløpene reflekterer sjelden behovet for kompetanse på ny metodikk.
- Kliniske IKT systemer er dissosiert fra systemene for behandling av storskala data og er ikke tilpasset bruk og demonstrasjoner i MDT-møtene.
- Det mangler sikre systemer for klinisk relatert stordatalagring og tungregning i OUS på tvers av fagområder noe som innebærer at data lagres i ulike siloer og ikke deles (noen miljøer bruker UIOs Tjeneste for sensitive data, TSD, og andre ulike lokale løsninger).

Mange pasientforløpene som involverer persontilpasset medisin har et multidisiplinært team-møte (MDT-møte) som en av hovedaktivitetene i sitt forløp. Tidspunkt, sammensetning, struktur, rutine og formalisering av MDT-møtene er imidlertid svært varierende. MDT-møtene er tydeligst formalisert i pasientforløp knyttet til kreftbehandling. Innen kreftområdet har man også en bevegelse mot inkludering av data fra domenet persontilpasset medisin i form av et molekylært tumor board (MTB), og det klinikkovergripende CCC-kreftstyret har nå besluttet å etablere et molekylært MDT-møte (Nasjonalt Mol-MDT, oppdrag gitt fra de fire RHF'ene ifbm oppretting av InPreD ved AD-møte vedtak). Når det ikke foreligger et godt beslutningsgrunnlag for MDT-møtene er dette et forsinkende element, og man finner uhensiktsmessige, repeterende sløyer av utvidet eller supplerende diagnostikk med behandling av

samme pasient i flere MDT-møter. MDT møtene fremstår som attraktive arenaer for klinikknær implementering av persontilpasset medisin innen ulike pasientforløp.

Mange aktiviteter i pasientforløpene er basert på manuelle rutiner som kombinerer ulike og dels dissosierte IKT verktøy. Flyten av informasjon og dokumentasjon er i liten grad automatisert. Dette fører til at aktivitetene til dels er avhengig av enkeltpersoner og deres kompetanse, er tids- og ressurskrevende og ofte hviler på ikke-akkrediterte strukturer opprinnelig etablert i forskningssammenheng. Særlig tydelig er mangelen omkring digital rekvirering og prøvesvar, kobling mellom kliniske IKT systemer og noen laboratoriesystemer mangler.

Arbeidsprosesser som initieres som følge av funn i PM, for eksempel molekulærgenetiske tester har ofte ringvirkninger som krysser fagområder og spesialiteter, til dels på uforutsette måter. Noen eksempler som alle er hentet fra faktiske hendelser ved OUS er gjengitt i **Boks 2**.

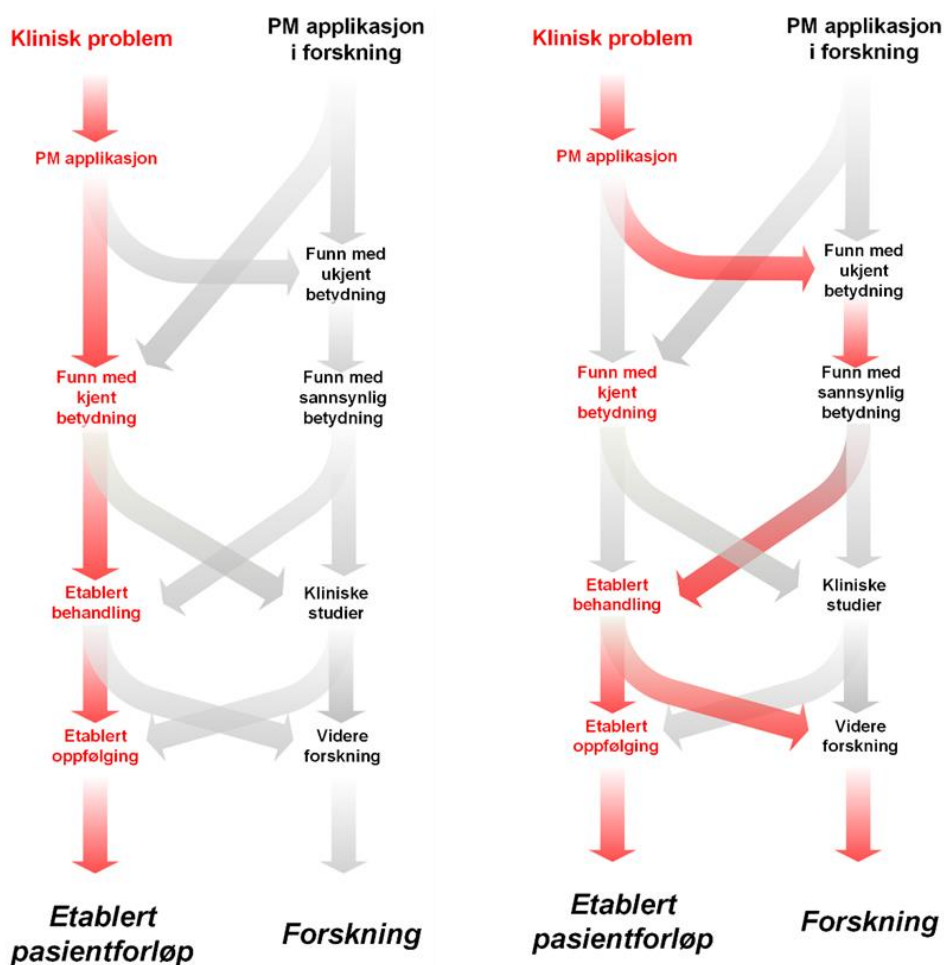
**Boks 2.** Eksempler på ringvirkninger av molekulærgenetisk testing innen PM.

- Etter som de genomiske analysene har blitt større og større har forekomsten av såkalte «utilsiktete funn» økt. Det kan innebære at gentester med spesifikke formål gir funn som ikke er relatert til aktuell problemstilling, men har stor betydning for andre tilstander som faller inn under annen spesialitet enn det rekvirenten innehar. Klinisk etikkomite har vært brukt til å vurdere to slike saker fra AMG siste året
- Sekvensering av tumor fra en pasient ved avdeling for patologi viste mutasjoner i tumor suppressorgenet TP53. Andelen av TP53 som var mutert ga mistanke om at det kunne være snakk om en medfødt (arvelig) mutasjon noe som potensielt vil ha store konsekvenser for pasientens familie. Prøve sendes til avdeling for medisinsk genetikk for analyse mtp arvelig mutasjon i genet. Dette er spørsmål om en genfeil hvor det er viktig å gi genetisk veiledning (flere personer fra slike familier velger å avstå fra prediktiv gentesting for dette genet pga mangel på effektive forebyggende tiltak). Det er uklart om veiledning har vært gitt.
- Etter etablering av genpanel for arvelig epilepsi ved avdeling for medisinsk genetikk ble det funnet genvarianter i et gen som ikke fører til epilepsi, men kan ha som mulig effekt at man utvikler leversvikt ved bruk av en bestemt form for medisin. Dette kom som en overraskelse som ikke var tenkt på. Farmakologisk avdeling som vanligvis er de som håndterer farmakogenetiske analyser hadde ikke vært involvert ved etableringen av genpanelet.
- Forskningsprosjekter med NGS har i flere tilfeller gitt diagnostiske funn som det ikke er noe system for at føres inn i journal. Det er flere eksempler på at klinikere ikke har hatt tilgang til denne typen informasjon som kan være avgjørende for videre utredning og behandling.



Eksemplene illustrerer at teknologiene har spesialitetsovergripende konsekvenser. Det er viktig for sykehuset å ha en ensartet praksis. Dette krever god koordinering på tvers av spesialiteter og at man ser på avgrensninger og avhengigheter mellom ulike avdelinger. Problemstillingene aktualiserer også tilgang til diagnostiske data på tvers av avdelinger som i liten grad er tilgjengelig ved OUS. Videre reiser det spørsmål om rutiner for å sikre at klinisk relevante forskningsfunn gjøres tilgjengelig for klinikere, gjerne i form av prosedyreføring for gråsonen mellom forskning og klinikk i pasientforløpene.

«Gråsoner» mellom forskning og klinisk pasientbehandling er ikke unikt for persontilpasset medisin (**Figur 7**). Feltet har imidlertid et stort utviklingstempo, og utfordrer tradisjonelle modeller for kliniske studier (f.eks. små studiepopulasjoner, i prinsippet n=1). «Gråsonen» har en rekke uavklarte aspekter som trenger avklaringer for at pasientforløpene skal få nødvendig flyt og bli tilgjengelig for alle pasienter (likhet). Finansieringsmekanismer (eks. takster, personalkostnader, sambruk av MTU), lovmessig regulering (f.eks. samtykkebasert/forskning, gjenbruk av data for trening i maskinlæring), overganger mellom forskningsprosjekt til utviklingsprosjekt (inkl. akkrediteringsmekanismer) osv.



Figur 7: Persontilpasset medisin opererer i en gråsoner mellom etablert pasientbehandling og forskning

## 5. Fyrtårninitiativer innen persontilpasset medisin

Prosjektets syvende arbeidsgruppe (**Tabell 2**) innhentet dokumentasjon fra sentrale initiativer innen persontilpasset medisin.<sup>8</sup> Oversikten er ikke uttømmende, men har fokusert på større aktiviteter med viktig modellerfaring for implementering av persontilpasset medisin ved OUS. Dette avsnittet gir en oppsummering av innspillene. Datagrunnlaget for oppsummeringen er gitt i angitte vedlegg.

1. BIGMED (NFR fyrtårnprosjekt)
2. DoMore! (NFR fyrtårnprosjekt)
3. CRAI - Computational Radiology and Artificial Intelligence
4. NCGC - Norwegian Cancer Genomics Consortium
5. NorSeq, Norwegian Consortium for Sequencing and Personalized Medicine
6. Nyfødtscreening og persontilpasset diagnostikk og medisin (BAR)
7. OUS Biobankenhet
8. Digital patologi
9. InPred – Infrastruktur for presisjonsdiagnostikk
10. IMPRESS-Norway
11. Draft - KLM Centre for Precision Diagnostics a vision statement
12. CLAIM - Clinical use of artificial intelligence in Medicine – prosjekt ved Intervensjonscenteret

### 1. **BIGMED (NFR fyrtårnprosjekt) – AKU – Intervensjonscenter – Vedlegg 3**

#### **Bakgrunn**

BigMed-prosjektet med sete på Intervensjonscenteret og med deltagelse fra AKU, HLK, KLM, KRE, Med Fak, Mat Nat Fak, Juridisk fak ved UiO, NTNU, Kreftforeningen, Landsforeningen for hjerte og lunge syke samt en rekke industripartnere, har som mål å «identifisere og adressere barrierer for klinisk implementering av presisjonsmedisin i Norge». Prosjektet har arbeidet med temaet siden 2017, og utga i februar 2018 en situasjonsrapport (2) som beskriver barrierene for presisjonsmedisin på et overordnet nivå. Samtidig har prosjektet samlet en rekke erfaringer, både fra egne arbeidspakker og gjennom bredt samarbeid med en rekke miljøer i og rundt OUS. Disse erfaringene kan oppsummeres som følger: OUS har mange gode forutsetninger, men det er et stykke igjen til sykehuset kan ta rollen som nasjonalt eller internasjonalt fyrtårn innen presisjonsmedisin.

---

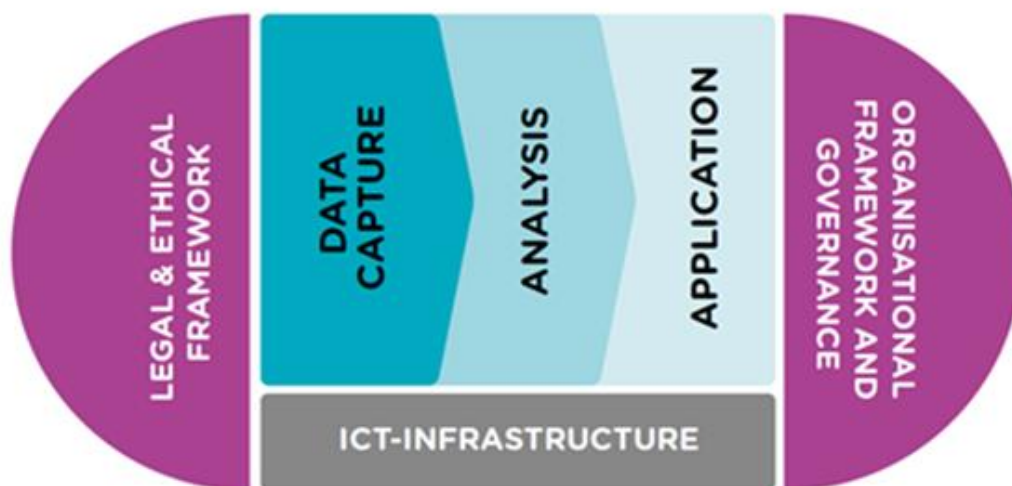
<sup>8</sup> Notater er vedlagt rapporten

## Hovedfunn

OUS er landets største og mest spesialiserte kliniske sykehus. Sykehuset har det største medisinske forskningsmiljøet, og er geografisk plassert i Oslo med tilgang til sterk kompetanse i en rekke fagfelt. Gapet mellom det potensialet og statusen beskrevet over, kan reduseres ved å gjennomføre konkrete tiltak. Tiltakene som beskrives er ikke utredet i detalj, men er basert på erfaring fra aktører som hver for seg har vist hvordan man kan akselerere arbeidet på dette feltet.

Tiltakene omhandler presisjonsmedisin i vid betydning, slik det i dag defineres internasjonalt. Det vil si en modell som legger til grunn en individuell tilpasning av helsehjelp der alle tilgjengelig data om pasienten legges til grunn (snarere enn diagnosegrupper). Datakilder er ikke begrenset til bare å omfatte genetik og biomarkører, men alle relevante data som kan bidra til å frembringe skalerbare digitale løsninger. En datadrevet tilnærming til pasientbehandling krever nye metoder og et nytt syn på data som ressurs.

## Teknologi som er nødvendig for presisjonsmedisin



**Figur 8: Komponenter i infrastruktur for gjenbruk av data**

Dagens teknologi er tilpasset klinisk behandling der de digitale verktøy primært er dokumentasjonsverktøy. Sekundærbruk av data er idag ofte begrenset til tradisjonell forskning og kvalitetssikringsarbeid. Den største gevinsten ved digitalisering kommer ved **gjenbruk av data**, og det stiller andre krav til både juridisk rammeverk, organisering og IKT-arkitektur. En strategi for bruk av data bør etableres

**Tabell 3: Anbefalinger fra BIGMED-prosjektet innen tre kjerneområder for bruk av data**

Datakilder og –tilgang	Analyse	Application
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Det bør utarbeides en datastrategi for OUS. En datastrategi bør være utgangspunktet for IT-strategien, da IT kun er verktøyet som skal legges til rette for bruk av data.</li> <li>• I dette inngår også en plan for kvalitetssikring av dataene, «master data management (MDM)» og harmonisering av data</li> <li>• Relevante analoge datakilder må digitaliseres</li> <li>• Øke gjennomføring av molekylærbiologiske og genetiske undersøkelser og bruk av resultatet i behandling. <b>Disse dataene bør derfor lagres i et format som tillater gjenbruk</b> som muliggjør søk på enkeltparametre for å finne statistikk på lignende pasienter som støtte til prediksjon og behandlingsbeslutninger.</li> <li>• Samordning og synkronisering med nasjonale tiltak (f.eks. Helsedataprogrammet)</li> <li>• Tett samarbeid med utviklerne av «Programmet Regional IKT for forskning (RIF)» og presisjonsmedisinaktørene på OUS er viktig i denne fasen for å sikre at vi får fremtidsrettede løsninger i hele regionen – Det bør etableres en møteplass mellom Sykehuspartner som utvikler løsninger og brukere ved OUS som har avanserte behov.</li> <li>• Dublett av alle data -Dublettene kan brukes til både utvikling og testing av maskinlæringsalgoritmer (Se: CLAIM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tungregningsplattform: Plattformer som utvikles må gi mulighet til å analysere ulike datakilder med moderne maskinlæringsmetoder som dyp læring</li> <li>• Utvikling av og fokus på infrastruktur for klinikknær utvikling av beslutningsstøtte</li> <li>• Infrastrukturen må tillate tilgang for eksterne partnere til å være med som utviklingspartnere i ulike deler av løpet. En slik plattform må ledsages av en forvaltning som sikrer at den enkelte gruppe eller person som ønsker å behandle dataene kan få støtte til tilgang og bruk på en enkel og trygg måte</li> <li>• Tilgang til et bredt og dynamisk utvalg av analyseverktøy, både open source og proprietær teknologi</li> <li>• OUS bør sikte på å tiltrekke seg verdensledende kompetanse innen kunstig intelligens-metoder som dyplæring. Dette innebærer blant annet å sikre tilgang til interessante datasett, gode arbeidsforhold og tilgang til tverrfaglige miljøer som inkluderer klinikere</li> <li>• Bygge kompetanse innen IVDR og MDR og gi støtte til brukere og utviklere ved OUS om hva som er mulig og ikke etter mai 2021.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utvikling av applikasjoner som i større grad er egnet for klinisk beslutningsstøtte – tilgjengeliggjøring av analytiske verktøy for sluttbrukere</li> <li>• Det er behov for å kunne kjøre to parallelle systemer i klinisk bruk samtidig, slik at man kan måle effekten av innføring av nye applikasjoner</li> <li>• For mange klinikere og pasienter er mobile løsninger det beste teknologiske svaret på den kliniske utfordringen. I OUS er det betydelige selvpålagte begrensninger i bruken av mobil teknologi som bør gjennomgås på nytt</li> <li>• Gjennomgå kliniske behov for flyt av data til støtte for prosessen og for å legge til rette for presisjonsmedisin, f. eks. dataflyt mellom ulike systemer for å tilrettelegge for automatiserte prosesser, persontilpasset statistikk fra kreftregisteret, automatiske kreftmeldinger mm.</li> <li>• Med presisjonsmedisin blir skillet mellom forskning/utvikling og klinisk bruk mindre tydelig. For å kunne henge med i den teknologiske utviklingen er sykehuset avhengig av å legge om til en mer fleksibel utrulling av del-systemer i sykehuset</li> </ul>

## **2. DoMore! (NFR fyrtårnprosjekt) – KRE - Institutt for Kreftgenetikk og Informatikk – Vedlegg 4**

### **Klinisk kreftdiagnostikk**

Institutt for Kreftgenetikk og Informatikk leverer diagnostiske og/eller prognostiske tjenester for om lag 4.000 kreftpasienter årlig, i hovedsak basert på karyotyping, FISH og DNA ploidi analyser, dvs de mer tradisjonelle genetiske metodene som gir grunnlag for persontilpasset medisin.

### **Maskinlæring og dyplæring i presisjonsmedisin.**

IKI har jobbet med utvikling og bruk av AI og maskinlæring i 15 år, i tett samarbeid med IFI, UiO, Oxford og UCL. Siden 2016 har IKI vært en del av fyrtårnprosjektet DoMore! med en særskilt satsning på *in silico* patologi. Her har IKI utviklet flere AI baserte prognose markører for presisjonsmedisin og har etablert selskapet DoMore Diagnostics AS for å få disse ut i bred klinisk bruk.

Gjennom DoMore! og andre prosjekter har IKI fått på plass en betydelig maskinpark for AI og dyplæring, med blant annet 62 GPU kort i forskjellige konfigurasjoner og en lagringskapasitet på 2 PB, alt over egne dedikerte servere og nettverk. IKI er nasjonal «Lighthouse partner» for NVIDIA (produsent av GPU systemer) innen medisin.

### **Digital patologi**

AI og dyplæring har så langt hatt sine største suksesser i forbindelse med billedanalyse. Innen medisin er det derfor også av denne grunn særlig aktuelt å satse innen bildediagnostikk. Potensialet for presisjonsmedisin er nok enda større innen patologi, men da er det selvsagt en forutsetning at virksomheten digitaliseres. Her ligger OUS langt etter de fleste andre man liker å sammenligne seg med internasjonalt, men dessverre også i forhold til de andre regionsykehusene.

### **Kjernefasiliteter og sentrale løsninger**

Ved vurdering av sentrale løsninger for AI bør en tenke på at det er flere brukernivåer med høyst ulike behov for regnekraft og spesialkompetanse:

- i. F&U innen AI og dyplæring (utvikler nye nevralt nett)
- ii. F&U innen bruk av AI (trener og tester i etablerte nett)
- iii. Appliserer etablerte løsninger (kjører inferens på nye prøver)

DoMore!'s anbefaling er at OUS bør etablere sentrale løsninger for gruppene ii og iii, mens AI-miljøer absolutt bør disponere og kontrollere egen AI-plattform. Det bør også for mange prosjekter (ii) vurderes å leie tid på kommersielle plattformer (Google, Microsoft, Amazon)

### **3. CRAI - Computational Radiology and Artificial Intelligence – KRN – Vedlegg 5**

CRAI (Computational Radiology and Artificial Intelligence) er en ny ressurs-enhet i Klinikk for Radiologi og Nukleærmedisin (KRN), opprettet sommeren 2019. Enheten ble opprettet med mål å kapitalisere på den raske utviklingen som nå skjer inne maskinlæring (ML), og særlig grenen av ML som kalles dyplæring (DL).

CRAI sine målsetninger kan oppsummeres som følger:

- Etablere et senter for forskning og programvareutvikling innen radiologi
- Fokus på maskinlæring (ML) og software engineering (SE).
- Forbedre-forskning innen beregningsorientert radiologi ved å ta i bruk ML, samt følge SE prinsipper
- Forskning og utvikling på CRAI skal være «reproducible, maintainable, readable and traceable».
- Utvikle et moderne ML-produksjonssystem
- Sørge for at gode forskningsresultater overføres til radiologisk nytteverdi ved å utvikle metoder for rask deployment av ML modeller i klinikken.
- Evaluere og implementere tredjeparts/kommersielle ML-produkter.
- Etablere nasjonale og internasjonale samarbeider innenfor radiologi/diagnostikk - forskning og ML-engineering.
- Være en kjernefasilitet for CRAI- og eksternt finansierte radiologi- og ML-forskere.

#### **CRAI som ML-Lab**

##### 1. Rasjonale

CRAI ønsker å stå sentralt i både utviklingen og produksjonssettingen av ML-modeller for klinisk bruk ved å bygge opp en ML-lab som spleiser forskning og programvareutvikling. Før å komme dit har vi begynt å utvikle systemer for både data science research og ML-engineering. Ved at CRAI blir en full-skala ML-lab kan vi effektivt ta ML-baserte løsninger fra forskningsstadiet og inn i radiologisk arbeidsflyt. Dette er en åpenbar forutsetning for at denne teknologien skal kunne bidra til bedre pasientbehandling generelt og som et ledd i presisjonsmedisin spesielt. Programvare utviklet på CRAI vil ta i bruk cloud native teknologi slik at vi enkelt kan implementere applikasjoner med kontainer-orkestrering som f.eks. Kubernetes clustere når dette blir tilgjengelig.

## 2. Modellutvikling og forskningsområder

CRAI jobber per i dag spesielt med utvikling av ML-baserte modeller med mål å forbedre diagnostikk og prognostikk av intrakranielle lesjoner, hjerneslag og (pre-) demens. Dette skjer i samarbeid med sterke kliniske og ML- miljøer nasjonalt og internasjonalt. Det er også et fokus på å etablere sikre og robuste metoder for rask integrasjon av trente modeller for testing i klinisk bruk (Pacs deployment). For ML-spesifikk forskning har vi spesielt fokus på lesjons-segmentering ved bruk av optimaliserte dyp læringsmodeller, samt metoder for evaluering av modell-usikkerhet og 'black-box' problematikken (manglende forklaringsmodell for modell output).

Egenutviklede ML-modeller kan trenes og re-trenes på sykehusets egne data. Dette vil gjøre OUS i bedre stand til å tilpasse modellene til kontinuerlige endringer i data-kvalitet (skanner oppgraderinger, nye opptaksmetoder etc.), samt iterativt å gjøre modellene bedre ved at brukerne utfører korreksjoner når resultatene er suboptimale. Kommersielle løsninger vil bestå av forhånds-trente modeller (på fremmede data), proprietær kode og dokumentasjon som ikke kan deles. Det vil gjøre en klinisk modell-deployment lite fleksibel og risikostyring veldig vanskelig. Det vil likevel være behov for å teste ut og på sikt implementere tredjepart ML-baserte løsninger i radiologisk drift og CRAI vil bistå i validering og implementering av tredjepart løsninger i de tilfellene der det er et klart radiologisk behov som ikke adresseres av interne prosjekter.

## 3. Database

CRAI utvikler nå en egen database-løsning som vi mener vil være et godt rammeverk for effektiv og standardisert modellutvikling i en ML-Lab. Fokuset i utviklingen av databasesystemet vil i stor grad ligge på brukervennlighet for forskere, ML-ingeniører og dataingeniører.

CRAI sin database-løsning baserer seg på en todelt arkitektur der meta-informasjon blir lagret i en relasjonsdatabase som har en kobling til en 'data lake' der alle bildene blir lagret i et generisk lesbart (og ML-kompatibelt) format og ikke i spesifikke filstandarder (som for eksempel DICOM eller NIFTI) . Et tilnærmet likt service-vilkår som det Google tilbyr vil bli brukt for å sikre datatilgang i tillegg til at alle identifikatorer i databasen blir anonymisert.

Formålet med en database er å ha en sentralisert lagringsplass for all data i bruk, effektiviserer utviklingsflyten i prosjekter og deployment samt å forbedre sporbarheten og vedlikeholdet for modellutviklingen/forskningen. Det er viktig at denne databaseløsningen (med nødvendige tilganger) kan etableres som en tjeneste på en sentral server som hostes av Sykehuspartner. Det vil også bli svært viktig å koordinere vår databaseutvikling med funksjonalitet og tilgjengelighet i det nye multi-medie arkivet som blir levert som del av det nye Pacs-systemet som nylig er bestemt innkjøpt på OUS.

#### 4. MLOps og Deployment

Modellutvikling/forskning og deployment kan bli kaotisk og ineffektivt hvis det ikke settes i ett eller flere systemer. Det er derfor CRAI vil utvikle sitt eget MLOps system for koordinering, kontroll og effektivitet. MLOps er metoden vi bruker for å strukturere alt det operasjonelle i CRAI, dvs. modellutvikling/forskning, deployment, programvareutvikling etc.

Prosjektene vil f.eks. struktureres via versjonskontroll, stil-guide for koder, standard dokumentering og sentral lagring av viktige filer i CRAI sin database. Alle CRAI prosjekter vil være compliant, lesbare, sporbare og lette å vedlikeholde ved bruk av et slikt system. MLOps fundamentet kommer til å være utformet av database-løsningen for lagring av viktig filer og dokumenter i tillegg til elementære software engineering prinsipper. Målet er å ha så god risikostyring og kontroll som mulig på forskning og alle produkter CRAI har som mål å få ut i klinisk bruk uten at det blir masse ekstra jobb.

Produksjonssatte modeller må valideres jevnlig og re-trenes når den prediktive kraften ikke lenger er akseptabel. CRAI vil bruke cloud native teknologi for dette i tillegg til ML pipelines som kan automatisk aktiveres etter behov («continuous integration / continuous deployment»).

#### **CRAI sine behov**

1. Server. Trening av store ML-baserte data-modeller krever betydelige dataressurser i form av dedikerte prosessorenheter som CPU, GPU og RAM. I tillegg er det viktig at CRAI og andre enheter som utøver maskinlæring kan være så fleksible som mulig i utviklingen av modeller. Det er derfor nødvendig at vi får en sentral server som kan gi tilgang på kortvarige store maskin-instanser for modelltrening som vil vare fra noen timer til noen dager. Det må ikke være spesielle forbehold knyttet til maskin-instansene slik at forskere kan helt fritt spesifisere sine egne utviklingsmiljøer på en eller flere instanser.

I tillegg er det viktig at CRAI får muligheten til å deploye applikasjoner til en server som har tilgang på de aller fleste sykehussystemer og mulighet for kontainer-orkestrering. Serveren kan da integrere applikasjonene med sykehussystemene via interne TCP porter. Om CRAI får tilgang på kontainer-orkestrering på serveren ved f.eks. konfigurering av ulike Kubernetes tjenester, så vil vi kunne enkelt skalere, monitorere og oppdatere applikasjoner i deployment.



2. Data. Hva slags data man har tilgang på og hvordan man tilgjengeliggjør den har en massiv betydning på hvor effektiv en ML-lab kan bli. Det er veldig mange ulike forskningsmiljøer med forskjellige behov så det er hensiktsmessig å kunne utvikle et databasesystem som kan tjenestegjøre mange ulike formål. Det betyr at systemet må være svært fleksibelt, både med tanke på at det vil være mange ulike brukere, men også hva fremtiden har i vente. Teknologi beveger seg lynraskt så det er viktig å kunne enkelt adaptere til endringene. Vi trenger en mer moderne løsnings-arkitektur i tråd med det CRAI utvikler nå.

#### **4. NCGC - Norwegian Cancer Genomics Consortium – KRE - Vedlegg 6**

##### **Presisjonsmedisin innen kreftområdet**

Kreft utgjør en viktig del av diagnostisk og klinisk presisjonsmedisin. Kompetansen og nettverket som dannet NCGC er også sentrale aktører i diagnostisk genomikk, hvor det pågår nasjonale initiativer/satsning.

Også flere av aktørene i NCGC er ledende i genomikk-drevne kliniske utprøvinger og i translasjonelle forskningsprosjekter. Mye av dette er blitt mulig pga kompetanseoppbygging innen genomikk hvor NCGC-prosjektet var sentralt.

Deltagerne i NCGC har også oppnådd nye store grants i form av sentertildelinger, som feks CoE- Cancer Biomarkers (Bergen) som startet 2013 KGJebsen senter for tarmkreft (start 2014), KGJebsen senter for genomrettet kreftterapi (start 2018), KGJebsen senter for B-cellekreft (start 2018)

##### **Kjernefasiliteter for genomikk og bioinformatikk for kreftsekvensering, ved Institutt for kreftforskning**

Begge kjernefasilitetene leder teknologiplattformene for Norwegian Cancer Genomics Consortium (NCGC), og har etablert i Norge storskala dyp eksomsekvensering av svulster og analyse-pipelines for identifisering av somatiske varianter. I dag ledes disse fasilitetene av hhv Dr. Leonardo A. Meza-Zepeda og prof Eivind Hovig. Begge er aktive forskere og leder egne grupper – noe som ansees som svært gunstig mtp oppdatering og utvikling innenfor kjernefasilitetenes service. Genomikkkjernefasiliteten ved KRF, KRE er en del av NorSeq nasjonale infrastruktur for sekvensering, finansiert av NFR og HSØ. Fasiliteten er en spesialisert node for kreftsekvensering, og leder aktiviteten rundt kreftanalyser som NorSeq-Cancer node. Bioinformatikkkjernefasiliteten er knyttet til den nasjonale teknologinfrastrukturen (ELIXIR Norge) for bioinformatikk, finansiert av NFR, UiO og HSØ.

Oppdaterte teknologiplattformer er plassert på NorSeq-Cancer-noden ved OUS, og her utføres analyser av genpaneler, RNA sekvensering, eksom- og fullgenom-sekvensering for vev og enkeltceller, samt for flytende biopsier. I tillegg har genomikkkjernefasiliteten stor kompetanse på andre omics-teknologier,

som Nanostring og mikromatriser, som også aktiv brukes i kreftforskning og diagnostikk. Noen brukere foretrekker sekvensrådata for å gjøre analyser selv, andre kan motta full pipelinestøtte gjennom bioinformatikk-fasiliteten.

Begge disse fasiliteter er i dag sentrale for forskningsgruppene på OUS, så vel som for HSØ-grupper og nasjonale grupper som benytter seg av kompetansen for sekvensering av kreftprøver. I tillegg er tilbudet og kompetansen essensiell for ytterligere oppbygging av presisjonsmedisin for kreftpasienter.

## **5. NorSeq – Norwegian Consortium for Sequencing and Personalized Medicine**

NorSeq ([www.norseq.org](http://www.norseq.org)) er en nasjonal forskningsinfrastruktur for DNA sekvensering finansiert av Norges Forskningsråds program for storskala forskningsinfrastruktur. NorSeq mottar i tillegg driftsstøtte fra diverse regionale/lokale finansieringskilder (bl.a. HSØ). Infrastrukturen er organisert som et konsortium og ledes av Dag Undlien ved avdeling for medisinsk genetikk, OUS. I tillegg til OUS er universitetene og helseforetakene i Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø konsortiepartnere. Utover DNA-sekvensering har infrastrukturen som uttalt mål å fasilitere innføring av persontilpasset medisin.

NorSeq er organisert som en nav-node struktur for å kombinere to hensyn: 1) Stordriftsfordeler og 2) Behovet for lokal og spesialisert kompetanseoppbygging. Navet, som har den størst utstyrskapasiteten og evnen til å håndtere større forskningsprosjekter utgjøres av avdeling for medisinsk genetikk, OUS og Institutt for Biovitenskap, UiO. Nodene, som alle har tilstrekkelig sekvenseringskapasitet til å utføre små og mellomstore prosjekter og sikre hands-on erfaring og kompetanse for teknologien er lokalisert ved Haukeland, St. Olav, UiT og ved Institutt for kreftforskning (KRF), OUS. Noden på KRF har spesialkompetanse rundt kreftsekvensering og andre kreft-relaterte genomiske analyser (se også avsnitt foran om NCGC).

NorSeq utfører DNA-sekvensering for forskere over hele Norge og har svært stor aktivitet. I 2019 utførte infrastrukturen sekvensering for 592 ulike prosjekter med 310 ulike brukere. Over 50% av prosjektene ble utført av de to nodene ved AMG og KRF i OUS. I tillegg arrangerer NorSeq årlige brukerkurs i sekvenseringsteknologi og tilhørende bioinformatikk, og har en omfattende foredragsvirksomhet.

### **Utvikling av diagnostisk bioinformatikk ved AMG**

Ved avdeling for medisinsk genetikk har man bygget opp et eget (bio-)informatisk utviklingsmiljø med >10 ansatte med informatikkbakgrunn som utvikler egne løsninger og implementerer disse og andre open source software løsninger for diagnostisk analyse av sekvensdata. Miljøet er delvis finansiert av ekstern innovasjonsfinansiering.

## **6. Nyfødtscreening og persontilpasset diagnostikk og medisin (BAR)**

Nyfødtscreeningen, som inngår i Barne- og ungdomsklinikken, OUS har et forskriftsfestet nasjonalt mandat for genetiske masseundersøkelser av alle nyfødte i Norge.

Historisk sett har testingen for medfødt, arvelig sykdom primært vært gjort biokjemisk, men dette har de senere årene endret seg betydelig, og genteknologiske metoder er nå stadig viktigere. Utviklingen skjer med stor fart internasjonalt. I 2018 utførte Nyfødtscreeningen nær 60 000 DNA analyser hvorav ca. 3000 med NGS instrumentering. Enheten har utviklet et eget Nyfødtscreening genpanel som per i dag inneholder 200 sykdomsgener for tilstander inkludert i screeningen og differensialdiagnoser.

Nyfødtscreening er et øyeblikkelig-hjelp program foreløpig for 25 alvorlige medfødte tilstander hvor avanserte biokjemiske analyser integreres med rask genetisk testing, datatolkning og medisinsk evaluering av alle kombinerte parametere. For å lykkes med dette er Nyfødtscreeningen avhengig av full tilgang til nødvendig teknologi innad i avdelingen som en samlet integrert tjeneste. Enheten er avhengig av å kontrollere sentrale trinn i sin analysepipeline og ha rask tilgang til behandling av store mengder data på servere i OUS/SP nettet. Nyfødtscreeningen leverer svar på biokjemiske analyser innen ett døgn etter mottak av prøven. Genetiske analyser basert på screeningprøven er ferdige innen 1-3 dager etter mottak av prøven. Avdelingen jobber for svartider innen 15- til 20 timer for alle genetiske analyser i sitt nasjonale mandat for å unngå at skade inntreffer før behandling er iverksatt.

Hvis det er nødvendig med bekreftende diagnostikk, gjøres det i samarbeid med KLM. Legene ved Nyfødtscreeningen deltar fra tidspunktet der sterk mistanke om konkret sykdom er etablert, og i behandling og oppfølging for å sikre et best mulig resultat. Best mulig resultat innebærer færrest mulig falske positive (enheten angir f.eks. per i dag 70 % positiv prediktiv verdi for den største gruppen av metabolske sykdommer), færrest mulig falske negative (svært få i praksis) og godt utkomme for de syke barna (det krever rask diagnose og god medisinsk oppfølging), alt dette som del av et samlet integrert program.

Gjennom dette arbeidet har enheten oppnådd høy nasjonal tillit og ligger internasjonalt faglig i front innen nyfødtscreening og rask oppfølging av pasienter med alvorlig medfødt sykdom. Dette må ivaretas og stadig forbedres og videreutvikles; dette inngår som sentralt premiss i forskriften som styrer enhetens nasjonale oppdrag.

## **7. OUS Biobankenhet – Vedlegg 7**

### **Bakgrunn**

Biobanker er en vesentlig infrastruktur for vitenskapelige gjennombrudd innen persontilpasset medisin. Forskning innen presisjonsmedisin er basert på klinisk materiale koblet opp mot kliniske data, og siden assosiasjoner ofte er svake, kreves storskala innsamlinger.

OUS har i dag en fragmentert biobankvirksomhet:

- Enkeltstående prosjekter uavhengig av hverandre samler inn, registrerer og lagrer materiale dedikert til sine spesifikke forskningsformål
- Ingen overordnet oversikt over tilgjengelig materiale for fremtidig forskning,
- Sikrer ikke i tilstrekkelig grad enhetlig overholdelse av formelt regelverk
- Gir varierende kvalitet på materialet, og
- Sikrer ikke synergier i forhold til ressursbruk
- Ingen enhetlig håndtering av lagring av frysere

Det kreves et løft innen biobankinfrastruktur for å kunne møte kravene til persontilpasset medisin.

### **Lagringsarealer**

OUS planlegger en stor oppgradering av sine lagringsarealer og har satt av totalt 150 MNOK til moderne lagringsarealer på Radiumhospitalet, Rikshospitalet og Aker.

Som et ledd i biobanksatsingen har OUS siden 2011 vært del av Biobank Norge konsortiet en nasjonal infrastruktur, først som del av HSØ, fra 2018 som selvstendig partner. Biobank Norge har i flere omganger blitt tildelt store infrastrukturmidler fra Norges forskningsråd (Biobank Norge 1 og Biobank Norge 2) . I 2018 sendte Biobank Norge inn en ny søknad til Forskningsrådet (Biobank Norge 3) og denne fikk nylig innvilget 35 MNOK, inkl. delfinansiering av en automatisert -80 lagringsrobot for OUS. Dette vil bidra til nødvendig kvalitet og harmonisering av innsamlingene.

### **Biobankenhet**

Det er et behov for å legge til rette for en kostnadseffektiv og kvalitetssikret logistikk for prøveinnsamling til forskning, når det gjelder blod, vev og annet biologisk pasientmateriale. Både nasjonale og internasjonale trender peker i retning av at det er hensiktsmessig å bygge opp moderne, sentrale servicefasiliteter for biobankvirksomheten, inkludert fasiliteter og ressurser for prosessering og alikvotering for å sikre enhetlig og kvalitetssikret håndtering av biobankmateriale, og sporing. Dette

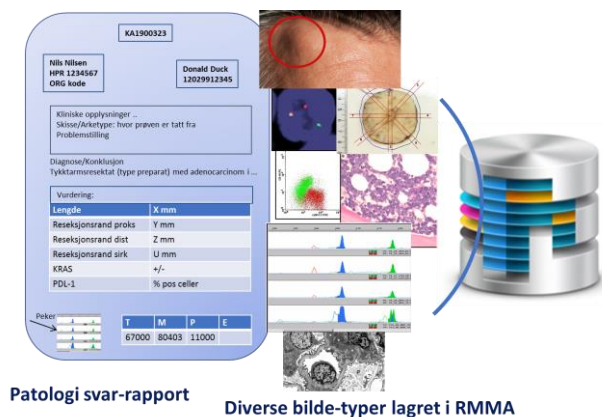
innebærer etablering av en sentral mottaksenhet for alle spørsmål og henvendelser vedrørende forskningsbiobanker, hva gjelder innsamling, materiale, kvalitetssikring, prøveprosessering, osv. En ny biobankenhet skal derfor etableres i Klinik for laboratoriemedisin i 2021, med gradvis opptrapping i 2021-2022. Biobankenhetens oppgaver/støttefunksjoner vil være følgende oppgaver bl.a

- Prøvehåndtering - rådgivning, mottak av prøver, lagring og uttak
- Ansvar for alle fellesarealer for lagring av forskningsmaterialet, dvs. fellesarealer for ultrafrysere ved Rikshospitalet, Radiumhospitalet, Ullevål, Aker og Myrens verksted. Enheten vil ha en sentral rolle i arbeidet med å prosjektere og realisere nødvendige nye sentrale lagringsfasiliteter, inkl. anskaffelse og installering av automatisert -80 °C lager, i samarbeid med OSS
- IT-oppgaver knyttet til springssystemet for biobanker, rekvirering av biobankprøver i DIPS og lokal LIMS, drift av automatiserte lagre
- Kvalitetsarbeid- kvalitetssikring av prøver og akkreditering

For å kunne legge til rette for presisjonsmedisin kreves en institusjonell forankring av biobankinfrastrukturen, en tett kopling mellom sentrale prosesser og forskningsinitiativer, og tidsplan

## 8. Digital patologi – KLM - Vedlegg 8

*Ambisjon for patologi i HSØ: «tryggere, enklere, raskere»*



**Figur 9: Mål for digital patologi.**

- Regional løsning fordi mye samhandling om pasientprøver er nødvendig
- mange pasienter henvises OUS og vi vil unngå tungvinte innkallingsrutiner, merarbeid og misforståelser

## Bakgrunn

Digitalisering av patologi-diagnostikk, som i hovedsak innbefatter ”å gå fra mikroskop til skjerm”, er i økende grad ønsket innen HSØ og nasjonalt. En såkalt full-digitalisering innebærer å også lagre bilder tatt av operasjonspreparater, eksemplifisert i arbeidsflyten for cholangiocarcinom. Slike makrobilder med annotering for funn og snitt-uttak er meget verdifulle i kommunikasjonen med klinikere innen operative fag men også for eventuelle forskningsprosjekter som utledes fra preparatene.

I målbildet er illustrert at et multi-medielager (RMMA) kan inneholde alle slags bilder generert fra en patologiavdeling; makrobilder, digitale vevssnitt (eller celler på glass) og bilder fra andre resultater som FISH, flow cytometri og elektroni mikroskopi. Målbildet er at alle patologer, radiologer og klinikere/revirenter og pasienter skal kunne finne aktuelle svar-rapporter med tilhørende bilder fra de prøver de har ansvar for; tilsvarende for forskere. En forutsetning for at bildelageret skal kunne fungere på en slik måte, er at det finnes tilgangsstyring og kriterier (metadata) for å kunne se bildene.

### Pågående/aktuelle prosesser

1. Nasjonalt prosjekt for digital patologi har pågått i snart 5 år. Det har som mål å tilrettelegge for nasjonal samhandling gjennom å
  - a. Etablere nasjonale strukturer for samhandling (nasjonal strukturert svar-rapport, faglige nettverk for etablering av laboratoriefaglige standarder, billedelingsløsning, forvaltning)
  - b. Gi anbefalinger for en del praktiske forhold som varighet av lagring for ulike objekter (blokker, glass og digitale snitt), innføring av digital arbeidsplass (levert)
2. Prosjekt Regional lab, fase 3 og 4
  - a. Innføring av laboratoriedatasystemet LVMS (LabVantage Medical Suite) for patologi i HSØ, planlagt ferdigstilt ultimo 2022
  - b. OUS innfører LVMS fra 1. Juni 2021
3. Regionalt prosjekt for digital patologi HSØ 2016
  - a. Anbefaling levert. Prosjektet pauset i påvente av LVMS innføring.
4. Regionalt prosjekt for anskaffelse av radiologiløsning og multimedia-arkiv (RMMA). Leverandør for dette er nå valgt (Sectra), og et innføringsprosjekt for radiologi er i startfasen.
5. Forprosjekt (HSØ) for å sikre tilgang til bilder mellom aktuelle aktører i regionen (og nasjonalt?) er i gang. Ambisjonen er å levere et egnet sett av metadata.

## Status januar 2021

LVMS-innføring anses som et nødvendig «trinn 1» for å få god effekt av digitalisering («trinn 2»). Erfaring viser at separate bildelagre som ikke er integrert i IT-systemet man jobber i, gir langt mindre effekt av digitalisering enn om digitale snitt er integrert i arbeidsflyten. Dette gjelder også gjenfinning av digitale snitt for forskningsformål. For OUS betyr dette at full-digitalisering først kan skje etter at LVMS er innført, men fortrinnsvis snarlig etter innføring.

Radiologi ved OUS er prioritert for å ta i bruk det regionale bildelageret. Patologimiljøet i regionen er utålmodige etter å komme i gang med digitalisering og det jobbes med en strategi, foreløpig i regi av Regional Lab, for å planlegge mer konkret når og hvordan innføring av digital patologi kan skje.

Den største utfordringen for innføring av digital patologi i OUS er "eierskap på høyt nok nivå til å prioritere dette", da der er mange avhengigheter

- RMMA vil bli tilgjengelig for patologi-bilder, men arbeidsvektøyet som patologen skal bruke ("Patologens PACS") er ikke med i kontrakten; den dekker ikke "spesialist-systemer"
- LVMS innføring (hvis forsinkelser oppstår)
- Det er foreløpig uklart når patologi vil kunne begynne å lagre bilder i regionalt multimedia-arkiv; kostnader, lagringsbetingelser er ikke avklart
- Ressurser hos Sykehuspartner, som skal drifte arkivet
- Metadata-prosjektet

## Anbefalinger fra prosjektgruppen som arbeider med digital patologi hittil

1. OUS må få LVMS så fort som mulig
2. Digitalisering kan tidligst skje når RMMA har kommet så langt at patologi-bilder kan lagres
3. Det bør sees på alternativ løsning for OUS

## **9. Infrastruktur for presisjonsdiagnostikk, kreft (InPreD) – (KLM) - Vedlegg 9**

Molekylær patologi har fått en økende betydning for implementering av presisjonsmedisin innen kreftområdet, og feltet har hatt stor nytteverdi av forskningsaktivitet. OUS oppnådde CCC-akkreditering i 2018, og dette muliggjorde økning av klinikkovergripende samhandling. CCC sitt Driftstyre for kreftområdet har identifisert satsningsbehov og fulgt opp pilotering og oppstart av en egen seksjon for utprøvende diagnostikk og forskningsstøtte (UDF) ved avdeling for patologi, OUS. Høsten 2019 avsatte HSØ RHF strategiske midler for å etablere en «infrastruktur for presisjonsdiagnostikk for kreftområdet» (InPreD), denne er klinikkovergripende og koordineres fra UDF. Hovedformålet er å tilby skreddersydde løsninger for kreftdiagnostikk for kliniske studier med mål om å implementere ny diagnostikk og nye behandlingsprinsipper for kreftpasienter. Aktiviteten skal bidra til økt mulighet for norske pasienter å delta i kliniske studier og til at norske forskingsmiljø raskere og enklere kan få etablert eller delta i både forsker-initierte og i industrisponsede studier (nasjonalt og internasjonalt). InPreD fungerer dermed som «brobygger» mellom klinikk, diagnostikk og forskning innen kreft-feltet og involverer miljø/personell/MUT og annen infrastruktur ved både kreftklinikken (KRE) og klinikk for laboratoriemedisin (KLM). Stillinger og drift er finansiert av tildelingen fra HSØ, samt allokering av noen interne ressurser. I tillegg mottok InPreD øremerkede midler fra HSØ til kjernefasilitetene for kreftsekvensering (genomikk) og bioinformatikk. InPreD driftes av en tverrfaglig arbeidsgruppe med personer fra fagdisipliner som reflekterer de viktigste områder av aktivitetene, både fra patologi, onkologi, molekylærbiologi og informatikk. Juni 2020 besluttet det interregionale AD-møtet å avsette 50 mill. NOK til etableringen av et nasjonalt nettverk av InPreD-miljøer, ledet av OUS-noden. OUS tildels særskilt støtte også for å etablere nasjonalt molekylært tumorboard etter modell fra flere andre land inkl. Danmark og Nederland (nasjonalt Mol-MDT møte). InPreD-miljøet har nå bygget opp molekylær diagnostikk for flere kliniske studier og har overført kompetanse og teknologi til etablert drift: genprofil-testen for brystkreft ble overført til seksjon for molekylær patologi sommeren 2020 etter etablering og bruk i klinisk studie, samt STA-vurdering og Nye Metoder-beslutning. InPreD slutfører nå etablering av utvidet molekylær diagnostikk for presisjonsmedisin studien IMPRESS (inkludert «flytende biopsier», helgenom- og eksom sekvensering av pasienter som inngår i behandlingsstudien), og skal overføre protokoller, logistikk, dataverktøy og IKT løsninger ved alle universitetssykehusene i Norge. Se eget vedlegg (status og fremdriftsplan for InPreD sendt fra OUS til HSØ RHF desember 2020).



## 10. IMPRESS - (KRE) – Vedlegg 10

IMPRESS-Norway er en stor nasjonal studie for utvikling av presisjonsmedisin innen kreftbehandling. Studien er finansiert med særskilt bevilgning på 50 millioner kroner fra Program for klinisk behandlingsforskning (KLINBEFORSK) drevet av RHFene og med 16 mill kr fra Kreftforeningen samt industribidrag (Roche første inn og har signert kontrakt per 28.1.2021). Studien er godkjent i SLV og REK og starter opp i løpet av første halvår 2021 tett koblet til InPreD nasjonalt mol-MDT møte (se vedlegg 9). Dette er et stort løft innen norsk kreftbehandling og innebærer både en økt tilgjengelighet til moderne genetiske analyser i helsevesenet og at mange pasienter uten annet behandlingstilbud kan tilbys mer målrettet kreftbehandling for sin sykdom. Dette skjer innenfor rammen av en klinisk studie som innebærer at økt kunnskap også vil komme framtidige pasienter til gode. Alle norske sykehus som behandler kreftpasienter er invitert til å delta og studien vil være åpen for pasienter med avansert kreftsykdom i hele Norge. Aktuelle pasienter vil få gjennomført en detaljert genetisk analyse av sin kreftsvulst og behandling vil rettleides av denne analysen og pasientens krefttype. Studien er et offentlig/privat samarbeid og legemiddelindustrien vil bidra med medikamenter til pasientene i studien. IMPRESS-Norway vil være en del av et omfattende internasjonalt samarbeid og innebærer at en kan samle data på en raskere måte også for svært sjeldne kreftformer.

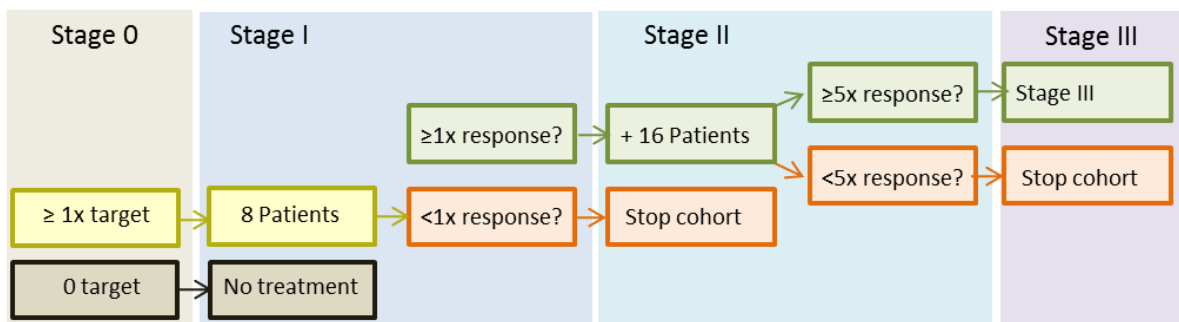
Studien er en del av den pågående satsningen på presisjonsmedisin med målrettede bevilgninger fra Helse- og omsorgsdepartementet som også omfatter helseforetakenes nylige støtte av oppbygning av en nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk (InPreD, vedlegg 9) og er omtalt i Nasjonal handlingsplan for kliniske studier (side 48-49), Helseministerens sykehustale med mer (se også <https://impressnorway.com>)

### Om OUS sin rolle

- *«IMPRESS-NORWAY er en nasjonal studie. Samtidig illustrerer prosessen det ansvaret og rollen OUS bør ha i denne type store nasjonale satsninger. Både i etableringen av InPreD infrastrukturen og IMPRESS-studien har OUS-medarbeidere gjennom sin kompetanse vært helt sentrale og tildelt mye ansvar og samtidig tilstrebet en bred nasjonal deltagelse for både å sikre både kvalitet i prosessene og lik tilgjengelighet for pasientene når tilbudet blir etablert. Dette illustrerer at organisering av persontilpasset medisin i OUS er en nasjonal anliggende og at vi må organisere virksomheten slik at vi kan ta hovedansvar i tilsvarende nasjonale prosesser for sentrale fagområder.»*
- Sigbjørn Smeland, KRE klinikkleder, Leder OUS Kreftsenter (CCC)

## Internasjonalt nettverk av presisjonsmedisin-studier

Målet er å tilby målrettet behandling til flere norske kreftpasienter gjennom å bruke legemidler som allerede er godkjent for bestemte kreftdiagnoser for nye krefttyper, basert på genetiske forandringer (molekylær profil). Pasienter med utbredt kreftsykdom som har fått standard behandling, og som ikke har andre åpenbare behandlingsvalg, er aktuelle for å delta i IMPRESS-Norway. Det forventes at ca. 250 – 500 pasienter i året kan delta i studien. Pasientene vil bli inkludert i behandlingsgrupper (kohorter) basert på molekylær profil, kreftdiagnose og legemiddel. Hver kohort vil inkludere først åtte pasienter og dersom en eller flere pasienter har effekt av behandlingen vil ytterligere seksten pasienter bli inkludert. En kohort er positiv dersom fem eller flere av totalt tjuefire pasienter oppnår effekt (se figur 1). Det er også aktuelt med ekspansjonskohorter på opp til 150 pasienter (stage III) der det er god effekt i de 24 første pasientene, og det er diskusjon med myndighetene om mulighet for overgang til refusjon etter tidlige HTA vurderinger inne i studien i stadium III kohorter.

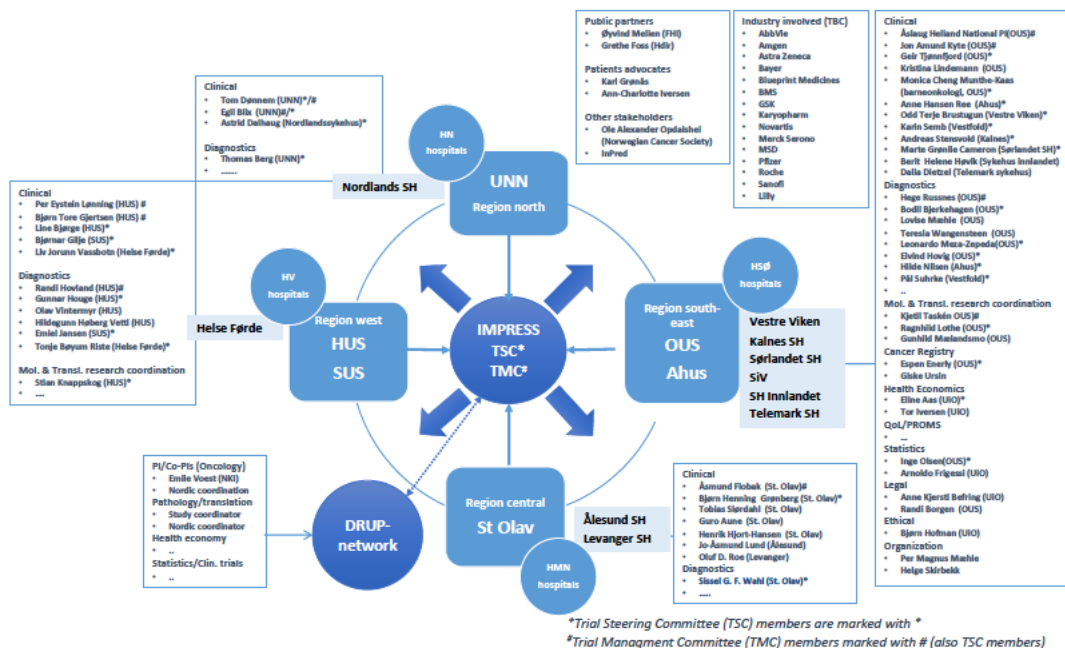


**Figur 10: Pasienter med en molekylærendring som kan behandles med et legemiddel i IMPRESS-Norway blir inkludert i en molekylær profil, diagnose og legemiddel spesifikk kohort.**

Et internasjonalt nettverk av presisjonsmedisinstudier med samme design som IMPRESS-Norway er satt i gang eller planlegges startet i en rekke land i Europa, inkludert Nederland (DRUP), Danmark (ProTarget), Sverige (MEGALIT), og Finland (FINPROVE). Det planlegges nå et utvidet samarbeid for å kunne samle kliniske effektdata på tvers av studiene. På den måten vil vi få vite mer om effekt av behandling også på krefttyper med sjeldne mutasjoner.

### Lik tilgang for alle pasienter

IMPRESS-Norway er åpen for alle sykehus som behandler kreftpasienter og foreløpig planlegger femten sykehus å åpne for inklusjon (se Figur 2, status pr 15.12.20, Helse Fonna også inkl. etter det.). Alle de fire helseregionene er representert og studien vil rekruttere pasienter fra hele landet.



Figur 11: IMPRESS – status 15.12.2020

Lik nasjonal tilgang til presisjonsdiagnostikk og behandling er sentralt for helsevesenet. Vi planlegger derfor å bruke sosioøkonomisk informasjon fra ulike registre inkludert kreftregisteret, norsk pasientregister og SSB for å undersøke behandlingstilbudet i hele Norge (eget prosjekt kalt INSIGHT).

### Kompetanseløft for kreftleger og fagpersoner over hele landet

Den molekylære profilen til alle pasienter som vurderes for IMPRESS-Norway vil bli diskutert i et nasjonalt molekylært kreftpanel (nasjonalt mol-MDT møte, etableres som en del av InPreD). Her vil spesialister fra ulike fagfelt som bioinformatikk, molekylærbiologi, onkologi og patologi samles for å diskutere behandlingsalternativene for hver enkelt pasient og inklusjon i kliniske studier inkludert IMPRESS. Dette vil også være en viktig nasjonal arena for å kompetansen til fagpersoner ved alle norske sykehus som behandler kreft.

### Offentlig-privat samarbeid er nødvendig for å få til innføring av presisjonsmedisin

IMPRESS-Norway vil velge legemidler som synes å være et godt alternativ for hver enkelt pasient basert på molekylær profil og ut i fra et sett med regler (beslutningsalgoritmer). For at dette skal virke er studien avhengig av at farmasøytiske selskaper bidrar med legemidler kostnadsfritt for studien. Vi er i dialog med 15 selskaper om dette. Roche er første selskap inn, vil bidra med 8 medikamenter (drug specific amendments godkjent av SLV), legger inn i første omgang finansiering av per-pasient kostnader for 168 pasienter i ulike kohorter og et stort prosjekt med Roche Diagnostics på Ct-DNA samt sammenligning av InPreD diagnostikk flyt mot den fra Foundation Medicine. Det lages også et offentlig privat samarbeid for å observere og diskutere denne satsningen (CONNECT prosjektet, avtale inngått

desember 2020 med 23 partnere, inkl alle universitetssykehusene, FHI, HDIR, OCC, Kreftforeningen, LMI, 10 farma-selskaper og 2 biotek/IT selskaper).

**Kreftbehandling for fremtiden.** Økt forståelse av de biologiske endringene som driver kreftsykdommen fører til at stadig flere kreftdiagnoser deles opp i mindre undergrupper. Dette utfordrer våre nåværende metoder for å ta nye behandlingsmuligheter inn i helsevesenet. Det langsiktige målet med IMPRESS-Norway er å etablere et kunnskapsgrunnlag og modell for hvordan presisjonsmedisin kan se ut i Norge. Vi inviterer derfor både private og offentlige aktører til å diskutere IMPRESS-Norway og fremtiden for norsk kreftbehandling.

**I Helse Sør-Øst vil følgende sykehus delta:** Oslo universitetssykehus (leder studien), Akershus universitetssykehus, Vestre Viken sykehus, Kalnes sykehus, Sørlandet sykehus, Sykehuset i Vestfold, Sykehuset Innlandet, Telemark sykehus (se også figur 2). Totalt, deltar 17 sykehus i alle fire helseregioner, dvs alle norske sykehus som behandler kreftpasienter.

#### **11. Draft - KLM Centre for Precision Diagnostics - a draft vision statement - Vedlegg 11**

Massively parallel sequencing (MPS) has opened up the possibility to provide precision diagnostics enabling individualized treatment to a large number of patients, even whole populations. The technology generates an unprecedented amount of data, requires building new competencies in health care (e.g. bioinformatics), and necessitates the establishment of advanced ICT infrastructure and systematic data sharing for quality assurance and cost efficiency. To implement MPS in diagnostics in a way that assures quality and patient safety is very complex and demanding and is difficult to achieve for many individual departments on their own. The technology transcends traditional medical specialties and its successful implementation requires a highly multidisciplinary approach. Taken together, this provides the rationale for organizing this in a trans-departmental centre. The KLM Centre for Precision Diagnostics will:

1. Assure that all departments in KLM will build up the necessary competence in the technology to drive the implementation of novel diagnostics within their respective areas. A particular focus will be to develop bioinformatic competence in all relevant domains.
2. Establish a common ICT infrastructure for MPS diagnostics allowing data to flow seamlessly between departments and to allow sharing of ICT tools, data, and bioinformatics expertise.
3. Coordinate relevant activities in research, innovation and diagnostics within and across departments to streamline and accelerate the process from discovery through translation to clinical implementation.

4. Establish economically viable models minimizing cost and perform health economy studies to prove the cost effectiveness of novel precision diagnostics.
5. Establish clinical – lab interphases in all domains to efficiently capture the clinical needs for precision diagnostics and to transfer knowledge on the technology and its potential to clinicians.
6. Have the highest possible focus on quality assurance and patient safety with a goal that all analyses should be accredited.

The initial focus of the centre will be to develop and implement diagnostics within the following areas: rare genetic disorders including inherited cancers, somatic mutations in cancer, pharmacogenetics and microbial genetics. The centre will stimulate research in the area of common multifactorial disease, and once considered having reached clinical maturity, such diagnostics will also be included in the centre. The core elements of the centre will be organized as follows:

**Sequencing:** A centralized unit will be responsible for large scale production of sequence data in routine diagnostics to provide maximum cost efficiency. This will be supplemented by smaller distributed sequencing units when needed. The centralized unit will coordinate sequencing both in the central hub and the distributed smaller units. The Steering group of the KLM Precision diagnostic centre will determine which sequencing activities that shall be done centrally and which should be done in the small distributed units. The centre will follow the technology development closely and adjust organization of diagnostic sequencing when needed.

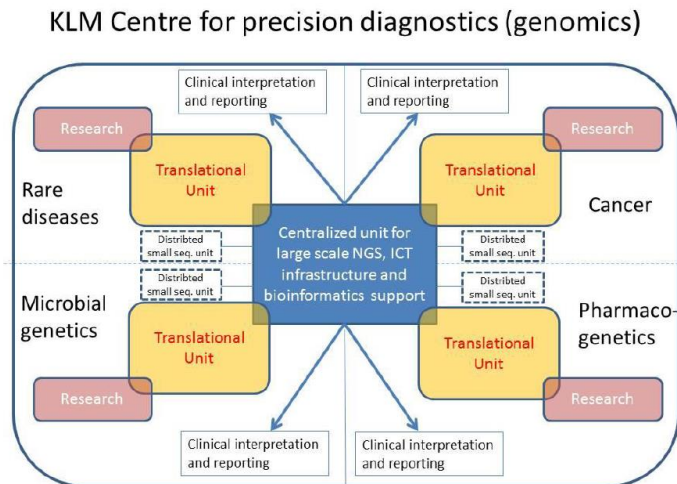
**Bioinformatics:** will be organized as a hub and spoke structure with a centralized hub with critical mass that will be responsible for coordination of activities and assuring compatibility between the different solutions as well as with the ICT infrastructure. The hub will work closely with domain specific nodes covering tumor sequencing, pharmacogenetics, microbial genetics and rare disorders, respectively.

The individual departments will be responsible for identifying novel diagnostic needs within their areas, clinical interpretation of sequencing data and the communication and interaction with the referring physicians.

Multidisciplinary groups forming translational units within rare disorders, tumor sequencing, pharmacogenetics and microbial genetics respectively, will be established and tasked with the responsibility of developing diagnostics. These groups should include people working with diagnostics, researchers and clinicians in relevant fields.

The organization of the centre is schematically depicted below. The Centre will include existing sections/units in the individual departments involved. Coordination of the centre activities will be done

by a leader group consisting of representatives from each area and from the centre units and will be led by the KLM Head of Division.

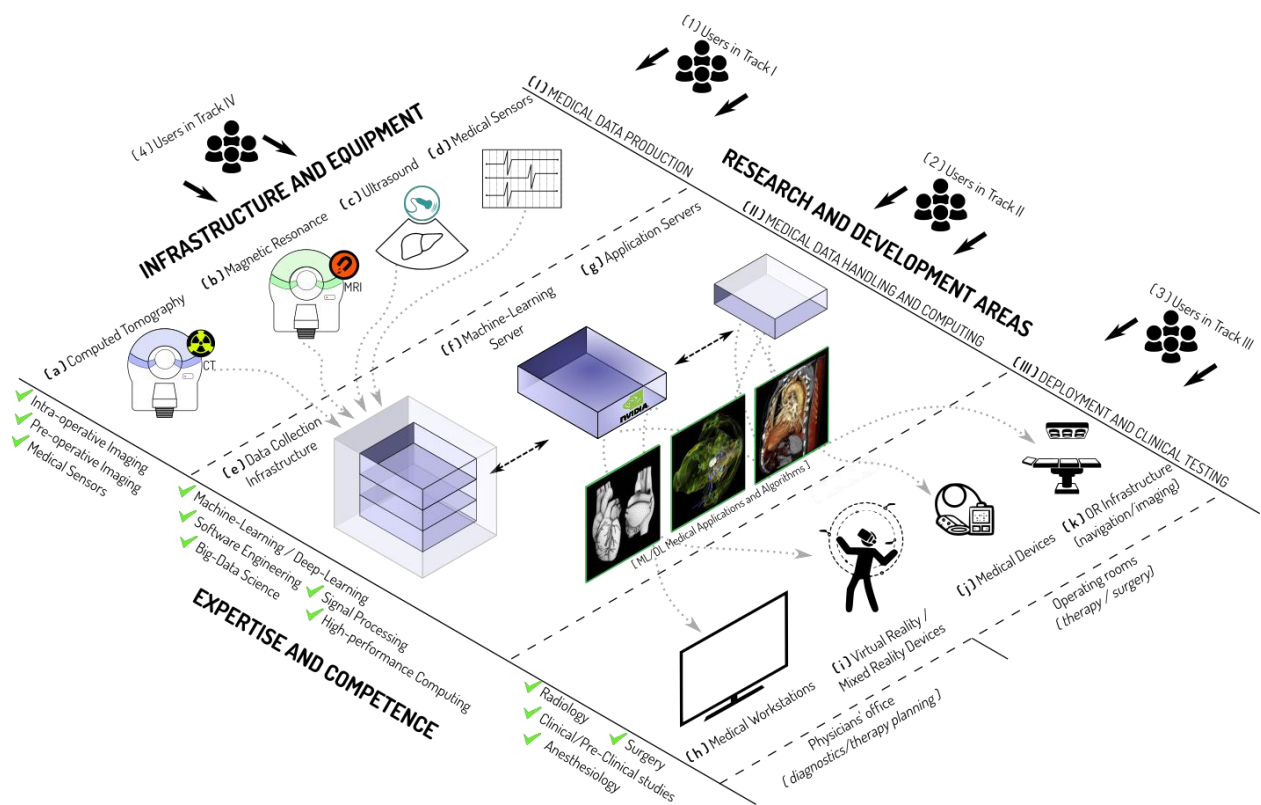


**Figur 12: KLM Centre for precision diagnostic (genomics).**

Although the centre initially is focused on genomics, we will use this model to gain experience of relevance to other large scale omics technologies that we foresee will start reaching clinical maturity in the years ahead and which are likely to face many of the same challenges.

## **12. CLAIM – Clinical Use of AI in Medicine – Intervensjonsenteret, AKU**

Kunstig intelligens (AI) endrer måten forskere og klinikere kan løse virkelige problemer på. AI har fått økende relevans det siste tiåret, spesielt med utviklingen av algoritmer for bruk i maskinlæring. (ML) og såkalt dyp Læring (DL). Programmer som bruker disse algoritmene kan oppdage mønstre mennesker ikke kan og har vist seg spesielt godt egnet til oppgaver som krever gjenkjenning og klassifisering av bilder, Begge deler er avgjørende for presisjonsmedisin. Ved å lage såkalte digitale tvillinger (en digital kopi av pasienten) kan kunstig intelligens utvikle algoritmer basert på pasientens unike egenskaper og patologi. Et mål for senteret er å samle nok data i den digitale tvillingen slik at systemet kan forutsi pasientforløp og foreslå intervensjon før pasienten får symptomer. Behandling og profylakse vil da kunne settes inn før alvorlige tilstander manifesterer seg.



**Figur 13: CLAIM infrastrukturen ved Intervensjonssenteret etablert i 2019 som brukes bl a av forskningsgruppen CRAI ledet av Atle Bjørnerud og bildeforskningsmiljøene ved Intervensjonssenteret**

### AI i medisinen: Behov og utfordringer

Forskning og utvikling av ML/DL-applikasjoner for presisjonsmedisin, krever et spesielt miljø med dedikert infrastruktur på ulike områder.

- I. **Innhenting av medisinske data (fig. 1.I).** Maskinlæringsalgoritmer er dataintensive. Algoritmenes ytelse er avhengig av store, forklarte (anoterte) datasett spesielt laget for det problemet algoritmen skal løse. Innhenting av data av høy kvalitet krever derfor både nær forbindelse med det medisinske utstyret som innhenter dataene (Fig. 1.a-d) og med de medisinske spesialistene som kan forklare hva dataene betyr (anotering).
- II. **Håndtering og databehandling av medisinske data (fig. 1.II).** Medisinske data er sensitive. Behandling av medisinske data utenfor sykehusets infrastruktur innebærer en sikkerhetsrisiko. Sky-løsninger som Google, Amazon og Microsoft Azure har den nødvendige databehandlingsinfrastrukturen, men er i dag bare et alternativ når dataene er fullstendig anonymisert. Fullt anonymiserte datasett mister ofte klinisk verdi da de må behandles for å fjerne eventuell kobling til det opprinnelige datasettet (maskering, støytillegg fjerning av deler av dataene b. a.); Alvorlighetsgraden av tapet varierer avhengig av behandlingen som trengs for å fjerne koblingen til det opprinnelige datasettet fullt ut og nivået av sensitiv databevaring som

trenings. For tiden er Tjenester for sensitive data (TSD) ved USIT i UiO den eneste eksterne tjenesten som er godkjent av OUS for håndtering av medisinske sensitive data. Bruken av TSD innebærer overføring av dataene til USIT-infrastrukturen for behandlingen. Selv om dette kan være et alternativ for prosjekter der dataene kan isoleres fra det medisinske miljøet, er det fortsatt mange prosjekter som er tett integrert med medisinsk utstyr og klinisk infrastruktur som krever lagring og behandling internt ved OUS (fig. 1.e,f). I tillegg krever det medisinske domenet spesifikk ekspertkunnskap om maskinlæring, programvareutvikling og stordatabehandling, skreddersydd til detaljene i medisinske data.

- III. **Klinisk implementering og testing (Fig1.III).** Innovasjoner i medisin og medisinsk teknologi må til slutt anvendes klinisk hvis de skal ha verdi for pasientene. Dette gjelder for eksempel automatiske segmenterings-algoritmer, navigasjon og er spesielt viktig i forbindelse med bildeveiledet intervensjon og kirurgi. Det er derfor avgjørende å ha et system (senter) der ML/DL algoritmer kan testes og valideres både i prekliniske og kliniske studier som involverer applikasjonsservere, medisinske arbeidsstasjoner med mer som demonstrert i Fig1. g-k. Utviklingen krever at ML/DL ekspertisen samarbeider intimt med den kliniske kompetansen innen radiologi, kirurgi og anesthesiologi og andre. Et slikt miljø er etablert ved Intervensjonssenteret og må skaleres opp.

Medisin er nå et av de største områdene for utvikling av ML/DL applikasjoner og mange institusjoner investerer store ressurser i slik utvikling. Mange institusjoner, ikke nødvendigvis kliniske har tilgang til spesialisert databehandlingsinfrastruktur og disse samarbeider og har tilgang til viktige datasett. Medisinsk ML/DL har blitt et konkurranseutsatt arbeidsområde. OUS er kjent for å være teknologisk avansert og tar ofte i bruk nye metoder på et tidlig tidspunkt og med avansert testing og videreutvikling av slik teknologi. På tross av dette er datagenerering og prosessering i klinisk forskning ikke kommet like lang ved OUS sammenlignet med andre store sykehus. For bedre integrasjonen av slike aktiviteter må det etableres en spesialisert infrastruktur.

### **1. CLAIM infrastruktur**

I Intervensjonssenterets behandlingsrom er avansert bildeutstyr som CT, MR, røntgen, ultralyd og videskopi rack integrert i avanserte operasjonstuer. I dette miljøet genereres store datamengder som må analyseres i sanntid, under operasjonen. Intervensjonssenteret har derfor, i samarbeid med Sykehuspartner og It-avdelingen etablert en dedikert infrastruktur som lagrer (figur 1.e) og behandler store mengder medisinske data ved hjelp av AI-applikasjoner (figur 1.f). Denne infrastrukturen er tilgjengelig for alle miljøer ved OUS og har til nå vært brukt av CRAI gruppen ved KRN og



Intervensjonssenteret forskergrupper. Infrastrukturen består av en server for lagring og aniterin(forskaling av data) en NVIDIA server for utvikling av algoritmene og en server for testing av algoritmene før de integreres som applikasjoner i klinikken. Det kliniske miljøet ved IVS fungerer som en plattform for distribusjon og testing av nye medisinske applikasjoner. I tillegg til det den teknologiske infrastrukturen, har Intervensjonssenteret personale som kan utføre algoritmeutvikling og forberede kliniske prosjekter.

Gitt betydningen av AI i moderne medisin, har IVS utviklet og tatt i bruk unike fasiliteter som er anerkjent internasjonalt. Kompetansen ved IVS er godt egnet til å etablere CLAIM Core Facility, som vil være av stor betydning for sykehuset. CLAIM-kjernefasilitet er designet for å operere i individuelle forsknings- og utviklingsspor): Spor I - for brukere som trenger data som skal produseres for ML / DL-algoritmer; Spor II - for brukere som har egne data, men som trenger spesialisert infrastruktur og kunnskap for å utvikle ML / DL-algoritmer; Spor III - for brukere som har utviklet en ML / DL-algoritme og trenger distribusjon, testing og validering av algoritmen i reelle kliniske scenarier; Spor IV - for brukere som har behov i mer enn ett av de nevnte sporene (f.eks. Brukere med egne datasett som trenger å bruke CLAIM for å utvikle og validere ML / DL-algoritmene i virkelige kliniske scenarier).

CLAIM-kjernefasilitet vil ikke bare være viktig for å utnytte data fra miljøene i sykehuset, men kan også tiltrekke et økende antall private selskaper, eksterne institusjoner og ved UiO eller internasjonale institusjoner.

## 6. Organisering av persontilpasset medisin ved OUS

Flere klinikker har i dag pågående initiativer innen persontilpasset medisin både i helsetjenesten og/eller sterkt forskningsrelaterede – flere av disse kan regnes som presisjonsmedisin. Forskningsprosjekter har stått sentralt i å drive satsningen fremover. Noen av initiativene er regionale og/eller nasjonale. De største av de foretaksinterne prosjektene er omtalt som del av rapportens faktagrunnlag i kapittel 5. Som en følge av forskningsprosjektene vokste det frem «kraftsentre» av ulik størrelse og med ulik forankring, f.eks. i Kreftklinikken (KRE) som følge av satsningen rundt kreftgenomikk (bl.a. NCGC, Nor-Seq Cancer, IMPRESS, InPreD og CONNECT), ved Barne- og ungdomsklinikken (BAR) som ringvirkning av nyfødtscreeningen og ved Avdeling for medisinsk genetikk ved Klinik for laboratoriemedisin (KLM) som følge av nasjonal kjernefasetet for sekvensering (NorSeq; norseq.org) og flere IKT-innovasjonsprosjekter, deriblant BIGMED. Infeksjonssykdommer har også sterke forskningsmiljøer innen persontilpasset medisin knyttet til det mikrobiologiske fagmiljøet (KLM) og driver det foretaksovergripende satsningsområdet for antibiotikaresistens. Til dels er det etablert samarbeid mellom disse kraftsentre og med andre klinikker, dels er det overlapp og tidvis konkurranse.

Det finnes i dag ingen samlende organisasjonsstruktur omkring disse kraftsentrene ved OUS (eller ved Universitetet i Oslo). Flere av de nevnte prosjektene i Kap. 5 har sine prosjektbeskrivelser og løpetid. Tilsvarende finnes det også strategidokumenter for ulike satsninger på klinikk- og prosjektnivå. Innen enkelte felt har det også vært stor fremgang uten eksplisitte satsninger (eks. mikrobiologi), mens på andre områder har fremdriften vært dominert av nasjonale og/eller regionale satsninger fremfor lokale initiativer. Videre finnes det på foretaksnivå i dag ingen samlet strategi for implementering og organisering av persontilpasset medisin. Et sentralt element av mandatet for herværende utredning er å få frem mulige modeller for samordning og håndtering av satsningene på et overordnet nivå.

Genomikken representerer et eksempel når det gjelder å finne løsninger som sikrer effektiv gjenbruk av data. For noen problemstillinger kan genomet sees på som statisk informasjon. For arvelige sykdommer innebærer at har man sekvensert en persons genom en gang, trenger man i prinsippet ikke gjenta dette da dataene man får vil være uendret. En genomsekvensering vil inneholde data som det per i dag er ulike avdelinger som har ansvaret for å tolke (f.eks. gener som fører til arvelige sykdommer – AMG, farmakogenetiske varianter – FAR, HLA-gener - IMM). På sikt må man regne med at mange av disse dataene vil fremskaffes ved en og samme genomsekvensering. Hvis data er tilgjengelig bør man ikke sekvensere på nytt, men i stedet gå tilbake til de samme dataene når nye medisinske problemstillinger oppstår. Per i dag foregår sekvensering og datalagring på ulike steder i sykehuset og vi har ikke en organisering som legger til rette for en slik datagjenbruk på tvers av avdelinger. En felles IKT-infrastruktur vil være et viktig skritt for å legge til rette for denne typen gjenbruk, men også

organisasjonsendringer som sikrer god koordinering må vurderes, samt en tydelig avklaring av juridiske forutsetninger for gjenbruk av data.

Prosjektgruppen mener det er avgjørende for OUS å få på plass en koordinert organisering av de ulike kraftsentrene som per i dag jobber på hvert sitt utmerkede vis med ulike aspekter av persontilpasset medisin. Denne organiseringen må omfatte både kliniske miljøer, diagnostiske miljøer og forskningsmiljøer som jobber med felles pasientgrupper/problemstillinger og/eller har metodefellesskap for å sørge for at disse miljøene koordinerer sin innsats på en måte som gjør at man raskere får etablert nye pasienttilbud innen persontilpasset medisin ved OUS. En slik transdisiplinær organisering må også omfatte relevant infrastruktur, i første rekke IKT-infrastruktur, men også MTU, både opp mot klinisk drift og forskning.

Prosjektgruppen har diskutert ulike organisasjonsformer av de største områdene/kraftsentrene innen presisjonsmedisin gjennom flere møter. Linjestrukturen ble i utgangspunktet funnet lite egnet som hovedstruktur, siden flere av aktivitetene har aktører fra ulike seksjoner, avdelinger og klinikker. Ett eksempel er medisinsk genomikk, hvor det er etablert flere miljøer med kompetanse, utstyr og aktivitet i en rekke klinikker. Dette har utviklet seg gjennom tett samhandling mellom forskning og diagnostikk og hvor klinikk-nær samhandling har vært avgjørende. Likeledes har bioinformatikk og IKT løsninger samt infrastruktur utviklet seg parallelt, hovedsakelig drevet frem av lokale behov og muligheter. For å styrke interaksjon, samhandling og satsninger innen presisjonsmedisin er en forankring av valgt organisasjonsform i linjestrukturen likevel nødvendig. Mer uformelle strukturer som utvalg, fagråd eller referansergrupper er funnet uegnet gitt de betydelige økonomiske og juridiske ansvarsområder knyttet til virksomheten.

En senterlignende struktur oppfattes av prosjektgruppen som hensiktsmessig organisasjonsform, men senterbegrepet har også vært problematisert i den forstand at det forstås som en fysisk struktur som vil hemme klinikkovergripende aktiviteter. Andre begreper har vært diskutert, som f.eks. satsningsområder og teknologiutviklingsområder, men er i liten grad compatible med organisasjonens øvrige bruk av disse begrepene. For enkelhets skyld vil strukturene omtales som sentre videre for denne rapportens vedkommende, og så kan endelig nomenklatur fastsettes på et evt. implementeringstrinn. Slike sentre bør være tematisk spisset i en slik grad at de kan drive både forskning og den faglige utviklingen innen et felt – med tett samhandling på tvers av sykehusets ordinære linjestrukturer.

Strukturen må ansees dynamisk, og teknologisk utvikling eller særskilt utvikling innen bestemte kliniske områder kan skape behov for justeringer i form av nye sentra eller nedleggelse av gamle. Når det gjelder sentre knyttet til kliniske fagområder er disse foreslått som prototyper fra fagområder med nødvendig kritisk masse og aktivitet innen feltet. Prosjektgruppen ser at det også innen andre

fagområder/pasientgrupper er eller vil kunne oppstå behov for å styrke arbeidet med persontilpasset medisin, men prosjektet vurderer de nevnte områdene som viktige å få med initialt. Tilsvarende er andre storskala analyseteknologier aktuelle, f.eks. metabolomikk og proteomikk, men prosjektgruppen anbefaler å starte innføringen med tre prototyper for teknologiområder knyttet til genom-baserte analyser og storskala billedanalyser.

I en først implementeringsfase bør det ikke opprettes så mange sentre at satsningen blir ukoordinert og med sentre som har lav kritisk masse. I første omgang anbefaler prosjektet å etablere seks sentre for persontilpasset medisin ved OUS. Tre av sentrene har sin satsning omkring teknologiutvikling (teknologiutviklingsområder), mens tre vil være knyttet til kliniske fagområder der utviklingen innen presisjonsmedisin har særlig stort moment og der det er behov for å koordinere aktiviteten rundt pasientforløp (behandlingsorienterte satsningsområder). Sentrene bør være knyttet til gjeldende linjeorganisering i OUS på N2 nivå, og vil ha forskning, strategiutvikling, innsatskoordinering og klinisk implementering som sine viktigste oppgaver.

### **Behandlingsorienterte sentre (satsningsområder knyttet til pasientforløp og behandling)**

De tre behandlingsorienterte sentrene som foreslås etablert er:

1. Senter for presisjonsmedisin innen kreft (KRE)
2. Senter for presisjonsmedisin innen infeksjonssykdommer (MED)
3. Senter for presisjonsmedisin innen sjeldne sykdommer (BAR)

Prosjektgruppens foreløpige forslag til sentrenes oppgaver er listet nedenfor. Oppgavene er ikke uttømmende og det kan i implementeringsfase tilkomme justeringer som bedre er tilpasset til virksomheten.

- Bidra til og selv initiere og lede forskning innen persontilpasset medisin innen sitt fagfelt.
- Koordinere sykehusets innsats for klinikk, diagnostikk, forskning og innovasjon innen sine respektive fagområder på tvers av gjeldende linjeorganisering.
- Fremme implementering av persontilpasset medisin i relevante pasientforløp.
- Utarbeide strategi og konkrete handlingsplaner for utvikling av sine respektive fagområder.
- Gi råd til linjestrukturen om prioritering av investeringer knyttet til sine respektive fagområder.

- Etablere kompetansehevende utdanningsprogrammer for klinikere innen persontilpasset medisin.
- Etablere kompetansehevende utdanningsprogrammer for helsepersonell og for ikke-helsepersonell innen persontilpasset medisin.
- Fungere som bindeledd mot nasjonale aktiviteter innen persontilpasset medisin.

### **Teknologiorienterte sentre (teknologiutviklingsområder)**

1. Senter for medisinsk genomikk (KLM)
2. Senter for avansert, radiologisk billedanalyse (KRN)
3. Senter for in silico patologi (KLM)

Prosjektgruppens foreløpige forslag til sentrenes oppgaver er listet nedenfor. Oppgavene er ikke uttømmende og det kan i implementeringsfase tilkomme justeringer som bedre er tilpasset til virksomheten.

- Utvikle teknologiområdet i henhold til presisjonsmedisinfeltet på internasjonalt nivå
- Fasilitere implementering av ny teknologi i forskning og pasientforløp på tvers av gjeldende linjeorganisering.
- Bidra til og selv lede forskning innen persontilpasset medisin innen sitt fagfelt.
- Utarbeide strategi og konkrete handlingsplaner for utvikling i henhold til kliniske behov
- Gi råd til linjestrukturen om prioritering av investeringer knyttet til feltet
- Etablere kompetansehevende utdanningsprogrammer for helsepersonell og for ikke-helsepersonell innen persontilpasset medisin.
- Sikre effektiv deling og gjenbruk av relevante storskala-data på en måte som minimerer unødig dublisering av analyser og sikrer kostnadseffektivitet.
- Fasilitere interaksjon med regionale og nasjonale aktiviteter innen persontilpasset medisin.

## **Intern organisering av hvert enkelt senter for persontilpasset medisin**

Hvert senter bør ha en ansvarlig senterleder fortrinnsvis knyttet til sykehusets linjestruktur. Den videre organiseringen bør ha en viss fleksibilitet for å ivareta pågående moment, tverrfaglig interaksjon og fagspesifikke hensyn, men sikre stringens i en slik grad at man over tid beveger seg mot en enhetlig senterstruktur i sykehuset. Prosjektet anbefaler at sentrene blir organisert med en ledergruppe («styre») med representanter med faglig spisskompetanse innen alle relevante områder innen klinikk, diagnostikk og FoU. For teknologisentrene kan det være naturlig å etablere arbeidsgrupper som jobber opp mot ulike kliniske spesialiteter og diagnosegrupper. Sentrene bør ha en første løpetid på 3 år hvoretter ordningen evalueres. Det er opp til hvert senter å spesifisere sitt navn i den grad det ikke affiserer det tematiske innholdet.

Prosjektet anser det som viktig at sentrene fremmer koordineringen av aktiviteter innen medisin på en inkluderende måte. Utviklingen av PM er drevet fram av muliggjørende teknologier som virker på tvers av tradisjonelle spesialitetsgrenser, og det er viktig at sentrene ikke blir «seg selv nok», men virker å skape en positiv og engasjert kultur innen sine respektive fagområder. Prosjekgruppen har derfor utarbeidet følgende prinsipper for drift av sentre for persontilpasset medisin:

- 1) Forankring i OUS linjestruktur, men skal være klinikkovergripende.
- 2) Sentrene skal være utadvendte og fremme positivt samarbeid innen sitt felt.
- 3) Intern organisering bør tilpasses særskilte forhold men må forankres i PM utvalget.
- 4) Forskningsmiljø fra hele organisasjonen bør i størst mulig grad involveres i relevante aktiviteter.
- 5) Sentrenes organisering må være dynamisk og kunne ta opp i seg utvikling innen ulike kliniske spesialiteter.
- 6) Finansiering er gjennom ordinære budsjettprosesser i linjestrukturen.
- 7) De to ulike akser av sentre, som utgjør en matrisestruktur, dvs. behandlingsmessige satsningsområder og teknologiutviklingsområder, skal samstemmes seg i mellom gjennom PM-utvalget.
- 8) Sentrene plikter å dimensjonere innsatsen innen de ulike sykdomsgruppene på en rettferdig og transparent måte til pasientens beste.
- 9) Sentrene skal operere i tråd med regionale og nasjonale satsninger og relevant regelverk.

## Overordnet organisering av sentre for persontilpasset medisin ved OUS

Det vil være overlapp mellom sentrenes aktiviteter og behov, og det er viktig at sentrenes aktiviteter koordineres. De teknologisentrerte sentre / teknologiutviklingsområdene vil ha ulike grad og type interaksjon med de behandlingsorienterte sentrene / satsningsområdene og danner delvis en matrise. Matrisestrukturen er likevel ikke perfekt, og behovet for interaksjon mellom de behandlingsorienterte satsningsområdene og teknologiutviklingsområdene vil variere.. F.eks. vil kreftområdet ha behov knyttet til både genomikk, digital patologi og avansert radiologisk billedanalyse, mens infeksjonsområdet i all hovedsak vil ha berøringspunkter med genomikk. Eksisterende strukturer bør søkes ivaretatt så langt som mulig, f.eks. vurdere å koble infeksjonsaktivitetene til pågående satsningsområde innen antimikrobiell resistens. Viktige felles behov som de ulike sentrene vil ha gjelder for infrastruktur, særlig innen IKT, tungregning, datalagring, informasjonsflyt, forskningsstøtte, helseøkonomi, jus og etikk, som i størst mulig grad bør samstemmes for sykehuset som helhet og som krever overordnet håndtering for implementering. Her er det stor enighet i prosjektgruppen.

Prosjektgruppen anbefaler at det opprettes et utvalg på OUS stabsnivå etter modell for lignende utvalg (f.eks. OUS Forskningsutvalget). Utvalget for persontilpasset medisin («PM utvalget») ledes av Direktør Medisin og Helsefag og driftes med sekretær for utvalget. PM utvalget er et rådgivende organ for Administrerende Direktør med stab. Utvalget overordnes sentrene og som vil ha som sine hovedoppgaver:

- Gi innspill til prosesser som sørger for etablering av infrastruktur som det er behov for i alle sentrene. Sentralt vil være en IKT infrastruktur for dataflyt, stordatalagring og tungregning, samt behov knyttet til integrasjon av løsninger.
- Gi innspill til prosesser som sørger for ivaretagelse og utvikling av juridiske og etiske aspekter av særlig relevans for persontilpasset medisin.
- Foreta avveininger om fordeling av oppgaver og prioriteringer mellom de ulike sentrene, heri inngår også vurdering av økonomiske konsekvenser.
- Vurdere og prioritere innmeldte budsjettbehov knyttet til investeringer.
- Overvåke den faglige utviklingen i de seks foreslåtte sentrene basert på rapporter fra sentrenes leder/styre.
- Foreslå justeringer i senterstrukturen, herunder nedleggelse og opprettelse av nye satsnings- og teknologiutviklingsområder i form av nye sentre.

## PM utvalgets sammensetning

Administrerende Direktør er overordnet eier av sykehusets systemer og strategi for persontilpasset medisin. Prosjektgruppen er ikke entydig i sin beskrivelse av deltakere i PM utvalget, men personer sentralt plassert i OUS-ledelsen. I tillegg er det viktig at utvalget har tilstrekkelig domenekompetanse som ivaretas av senterlederne. Prosjektgruppen foreslår at utvalget får følgende sammensetning:

- Medisinsk direktør (Leder av utvalget)
- Administrativ koordinator for PM-feltet (Sekretær for utvalget)
- Senterledere for pågående satsnings- og utviklingsområder
- Klinikkledere for alle klinikker som har linjeansvar for en PM senterstruktur
- Klinikkleder for Teknologi og innovasjonsklinikken
- Forskningsdirektør
- Representant fra juridisk avdeling

## 7. IKT-Infrastruktur

Det er enighet i prosjektgruppen om behovet for etablering av en ny IKT infrastruktur ved OUS for avansert databehandling. Hensikten med denne infrastrukturen er å tilby stordatalagring og tungregning og andre spesialiserte systemer for avansert analyse. Videre skal infrastrukturen tilby en sky-lignende plattform hvorpå fagnær IKT kan forvalte og kjøre mange og skiftende typer programvare som kontinuerlig oppdateres, og en separat sikker sone hvor det er mulig for leverandører og fagnær IKT å teste ut nyheter og innovasjoner innen rammen av gjeldende personvernlovgivning uten å ødelegge for normal sykehusdrift.

- Infrastrukturen må bestå av tungregneanlegg med køsystem, skalerbar lagring med IO-kapasitet beregnet for HPC-clustere og backup, høykapasitetsnettverk, og rigg for virtuelle maskiner. Som andre skytjenester bør plattformen tilby selvbetjeningsløsninger for brukere (i hovedsak fagnær IKT) innenfor et overordnet kontrollert administrativt rammeverk.

- Infrastrukturen skal være felles for alle sentrene og bygges for å støtte ulike kategorier av stordatatyper (eks. genomikldata, digitale billedfiler og sensordata).
- Data for diagnostikk og data for forskning (som i stor grad også vil genereres fra diagnostikk) bør lagres i samme infrastruktur. Dataenes tilgjengelighet for forskning skal ikke avhenge av hvor de er lagret, men i stedet styres automatisk via standardiserte maskinlesbare metadata som også



kan bestemme detaljerte betingelser for forskningen. For forskning er kildedata read-only og kapasitetsbegrensninger for forskning kontra prioritert diagnostikk kan styres via QoS (quality of service) på disk, nettverk og prosess/maskinnivå, og via prioritering i kø-systemer. (Det skal ikke være nødvendig å lage kopier av kildedata for å kunne bruke dem til forskning).

- Alle data bør i utgangspunktet være tilgjengelig via API-er, også for sekundærbruk ("data lake"). Det må være "løse koplinger" mellom data, tjenester og applikasjoner slik at enkeltkomponenter kan byttes ut og man unngår lock-in og leverandøravhengige kompliserte integrasjoner. (Tilgjengelighet av data via tilgangskontroll-styrte API-er er helt fundamentalt for å sikre funksjonelle velfungerende tjenester; det finnes ingen enkeltapplikasjoner som alene løser alle problemer).
- Det skal være mulig med full nettverkskommunikasjon (HTTPS) mellom infrastrukturen og annen OUS-infrastruktur, slik at web-baserte API-kall kan gå mellom kliniske systemer og analysesystemer. Det er ikke nok med filsluse. Det bør være et mål at data som går inn i analyser skal kunne leses direkte fra API-er til kliniske systemer (f.eks. journal), og resultatdata fra analyser skal kunne leveres direkte til kliniske systemer. Infrastrukturen bør kobles til sentrale katalogtjenester (AD) for autentisering og tilgangskontroll. Infrastrukturen må ha kontrollert tilgang til Internett for API-oppslag i ikke-nedlastbare referansedata (feks Kreftregisteret), kjøring av datadelingstjenester og innlastning av feks sensordata. Infrastrukturen må også være tilgjengelig fra alle landets sykehus for å fasilitere datautveksling og MDT-møter, for eksempel for molekylære tumor boards (Mol-MDT).

To tilsendte notater fra Dag Undlien – «Behov for felles infrastruktur» (Vedlegg 12) og Hege Russnes – «Infrastruktur for presisjonsdiagnostikk» (Vedlegg 13) dannet sammen med datainnsamlingen referert i kapittel 5 bakgrunn for denne diskusjonen. Etableringen må samstemmes med tilsvarende systemer ved Universitetet i Oslo. Det bør være et mål at all forskning innen persontilpasset medisin med behov for stordatalagring og tungregning ved OUS migreres fra lokale, særegne løsninger til ny felles infrastruktur med mindre utvikling av ny IKT infrastruktur er et innebygget aspekt ved forskningen (metodeutvikling).

Etableringen av infrastruktur for stordatalagring og tungregning utløser en diskusjon omkring forvaltningsstrukturen for IKT ved OUS. Etableringen krever gjennomgang av problemstillinger knyttet til leveransekapasitet hos Sykehuspartner for svært spesialiserte tjenester som krever spesialisert og klinikknær kompetanse, og som går utover dokumentasjonsverktøy og enkel IKT. Ved etablering av en slik infrastruktur ved OUS må man sikre at løsningen tilfredstiller krav fra Helseanalyseplattformen (HAP) som utvikles av direktoratet for e-helse for å bli en «godkjent infrastruktur» slik at registerdata kan søkes om og lastes ned sømløst til plattformen.

BigMed-prosjektet har de siste fire år fungert som et tverrfaglig forum for diskusjoner mellom de som planlegger og utvikler infrastruktur hos Sykehuspartner og brukere med spesielle IT-behov innen presisjonsmedisin. Å ha en slik åpen prosess utenom det tradisjonelle «bestillingssystemet» muliggjør gjensidig kompetanseheving slik at infrastrukturen kan bygges og utvikles for morgendagens helsetjenester. Infrastrukturen CLAIM som vil ligge i den nye klinikken for medisinsk teknologi og innovasjon vil være en videreføring av forumet og kan danne grunnlaget for den tverrgående infrastrukturen.

- Kompetansen som her kreves er vesentlig forskjellig fra annen klinisk drift (stikkord er Linux, regneklynge-drift, GPU/FPGA-prosessering, skiftende ikke-standard programvare og avhengigheter, kontinuerlig endring, uttesting og monitorering med DevOps, LIMS for automatisert databehandling, etc). Hoveddelen av arbeidet er ikke å vedlikeholde maskinvaren, men det kontinuerlige endringsarbeidet på programvaresiden for å drifte operativsystem, mellomvare, utrulle nye applikasjoner og referansedata, automatisere flyt etc. Evt bruk av skytjenester vil bare delvis bidra til å redusere dette arbeidet. Man bør vurdere å opprette mer formelt samarbeid mellom eksisterende kompetansmiljøer ved OUS og organisere kontaktpunkter og støtte fra UiO USIT/Uninett Sigma2 AS og Sykehuspartner. I planleggingen bør man vurdere innleie av spesialiserte ressurser (enterprise arkitekter?) for å bidra til riktig organisering og utforming av infrastrukturen.
- Man bør vurdere å ta ut synergier ved å samarbeide med eller outsource mer til UiO, som besitter kompetansen og allerede kan levere de fleste nødvendige forskningstjenester og annen innovasjon via Tjeneste for sensitive data (TSD). Da må det jobbes med måter å flytte data sømløst mellom systemene slik at det oppleves som ett system på brukers hånd.

Prosjektgruppen fremholder behovet for fagnær forvaltningsstruktur for denne type IKT-infrastruktur. Dette ses analogt med diskusjoner om fagnærhet for forvaltning av relevant MTU for å sikre dynamikk i et felt i rask utvikling. Løsningene må imidlertid være felles for hele OUS. Kompatibilitet mot samarbeidende helseforetak er relevant, ikke minst sett i lys av oppdraget «*Etablering av nasjonal infrastruktur for persontilpasset medisin*»<sup>9</sup> gitt til OUS av HSØ 25. september 2020. Prosjektgruppen er likevel tydelig på at slik kompatibilitet ikke må bli en barriere for at OUS raskt får på plass egne løsninger for å kunne håndtere utviklingen innen persontilpasset medisin for egen del.

Andre teknikaliteter, f.eks. knyttet til samtykkeløsninger/reservasjon, rekvireringsinterface (sensasjonelt nok rekvireres stordataanalyser både innen kreft- og sjeldenfeltet i dag på papir), svaroverføring til kliniske systemer, arbeidsprosedyrer, og mer fagspesifikke softwarebehov er viktige, men faller inn

---

<sup>9</sup> Brev fra Helse Sør-Øst RHF, 20. september 2020

under generiske diskusjoner omkring IKT, og er ikke særegne for PM-feltet. Prosjektgruppen mener derfor slike behov trenger tiltak, men at slike tiltak må frikobles fra håndteringen av behovene knyttet til infrastruktur og stordatalagring og tungregning som særskilt og viktigste initiativ. Det bør defineres et generisk krav om at man må kunne automatisere dataflyt ut og inn av plattformen slik at disse behovene kan løses.

Det er behov for infrastruktur for testing og validering av ny teknologi. Infrastrukturen må støttes med tilhørende organisering og prosesser for innføring av ny teknologi. Det bør være en klar organisatorisk løype som muliggjør inkrementell forbedring og kontinuerlig oppdatering etterhvert som ny kunnskap er tilgjengelig på disse områdene.

## 8. JUS

EU Medical Device Regulativet (Mai 2021) og In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) (Mai 2022) holder stor relevans for persontilpasset medisin. De nye regulativene vil også omfatte software, ikke kun fysiske systemer<sup>10</sup>. IVDR er spesielt viktig pga den utstrakte bruken av egenutviklede tester, software og algoritmer i den tette koblingen mellom persontilpasset medisin i klinisk rutine og forskning. Blant annet vil det ligge et krav i nye IVDR om at man ikke kan velge å implementere hjemmelagde løsninger (for klinisk bruk) der det CE-merkede er kommersielt tilgjengelig. Vi anbefaler å etablere en task force som skal støtte avdelingene ved sykehuset med å forstå endringene som kommer og å etablere en strategi for å møte kravene. Håndteringen av dette krever løpende juridisk støtte. Generelt blir det viktig å beholde og videreutvikle kompetansen som er bygget opp gjennom ulike prosjekter, inkl. BIGMED, i relevant struktur knyttet til organiseringen av persontilpasset medisin.

Spesielt relevant for presisjonsmedisin er at det finnes mange uavklarte områder rundt bruk av helsedata, både for kunstig intelligens og beslutningsstøtte men også for gjenbruk og deling av data som er spesielt viktig for genomikk. Uklare juridiske områder må avklares og kommuniseres for beslutningstakere i organisasjonen for å kunne bli allmenn praksis. Konkrete veiledere bør utarbeides i jussfagmiljøet. Juridisk seksjon bør fortsette sitt arbeid med å støtte myndighetene i å utvikle lovverket for å muliggjøre fremtidens medisin sammen med partnere i fagmiljøet. En faglig sterk juridisk seksjon er viktig for at OUS skal kunne være en driver i utviklingen innen presisjonsmedisin – både for å definere juridiske problemstillinger som må løses men også for å bidra til å definere løsningene.

---

<sup>10</sup> [https://bigmed.no/assets/Reports/clinical\\_decision\\_support\\_software.pdf](https://bigmed.no/assets/Reports/clinical_decision_support_software.pdf)

Disse forhold er bakgrunnen for forslaget om juridisk representant i PM-utvalget. Det kan også være relevant med juridisk bistand på senternivå. Erfaringer fra BigMed viser verdien i å ha et sterkt juridisk miljø som er integrert i teamene der oppgavene skal løses, og som selv er en del av løsningen.

Prosjektgruppen poengterer viktigheten av at juridiske utredninger og betraktninger ikke blir barrierer gjennom for høyt ambisjonsnivå på oppstartstidspunktet for sen. Prosjektgruppen oppfordrer videre arbeid til å skille mellom a) kort sikt - "nødvendig juridiske hensynstaken for å komme i gang", b) mellomlang horisont - innspill til lovendringer, forskrifter etc. som vil gjøre arbeidet lettere (analogien vs. pasientjournalloven som nå endres), c) lang sikt - mer omfattende utredninger og politisk arbeid.

Prosjektgruppen gikk gjennom innspillet omkring "dublering" som kommer både informasjonsinnhenting fra CRAI og BIGMED. Prosjektgruppen støtter det prinsipielle rundt ulike former for datatilgang, men anbefaler annen terminologi. Det trengs "soner" i form mekanismer for datatilgang til a) helsetjeneste, b) utvikling av helsetjenester, c) forskning og innovasjon. Både a) og b) omfatter "klinisk sone", men med ulike behov (også for klinikknær utvikling og kvalitetssikring trengs "testsoner"). Grenseoppgangen mellom disse systemene og praktisk gjennomføring trenger en juridisk utredning.

## 9. Sambruk og grad av sentralisering av MTU

Diskusjonen i prosjektgruppen omhandler hvordan finne rette kompromiss mellom økonomi/kritisk masse/stordriftsfordeler på den ene siden, og på den andre siden fagærhet inkl. koblingen til forskning og kompetansegevinster knyttet til drift av MTU. Fysisk nærhet og omorganiseringer i nye OUS er også relevant - eks. muligheter knyttet til nytt livsvitenskapsbygg.

Prosjektgruppen trenger mer informasjon om det som planlegges omkring teknologistab/teknologiklinikk. Konseptet "teknologiavdelinger" ble diskutert. Bekymring luftes rundt engasjement og involvering av medisinsk personale på den andre siden. Brytningen medisinsk genetikk vs. genomikk og kreftgenetikk vs. genomikk er naturlige substrat for diskusjonen, som eksempel diskuteres trinnene - prøvehåndtering, maskinhåndtering, datahåndtering, der viktigheten av midterste lokalt utfordres.

Det er flere eksempler på sambruk av MTU og samarbeid om analyser på tvers av avdelinger i OUS (se Boks 4), men det mangler en systematisk organisatorisk tilnærming til temaet og den spredte geografiske lokaliseringen av laboratoriemiljøer framheves som et viktig hinder for at slike løsninger er mer omfattende. Det er forventet at KLM vil jobbe mye med denne tematikken i månedene framover som følge av planlagt samlokalisering i Livsvitenskapsbygget, som krever gjennomgang av eksisterende MTU og samstemming av videre innkjøpsstrategi med relevante miljøer ved Universitetet i Oslo.

### **Boks 4.** Eksempler på sambruk av MTU og samarbeid om analyser på tvers av avdelinger.

- Det er sambruk av utstyr mellom forskning og diagnostikk innen sekvensering både ved kjernefasiliteten for sekvensering AMG, Ullevål og DNR KRF/Radiumhospitalet (sistnevnte er samlokalisert med PAT som benytter flere av sekvenseringsinstrumentene)
- IMM utfører genomisk HLA typing på apparaturen til AMG-Ullevål
- SARS-CoV-2 sekvensering gjøres som et samarbeid mellom AMG og MIK hvor sitnevnte gjør prøveregistrering, RNA ekstraksjon og tolkning/utsvaring mens AMG står for sekvenseringen.
- PAT benytter InPreD sitt Nanostring utstyr for multigentest for brystkreft
- MIK utfører sine NGS analyser (diagnostikk og forskning) på apparaturen til AMG-Ullevål
- PAT og AMG samarbeider om BRCA-tumorsekvensering ved ovarialcancer. PAT vurderer biopsi og gjør DNA ekstraksjon, AMG står for sekvensering og utsvaring.
- MR utstyr deles mellom KRE og KRN for flere problemstillinger (eks. doseplanlegging versus regulær diagnostikk).

## 10. Abefalinger og implementering

Utviklingen av persontilpasset medisin i helsetjenesten er strategisk forankret i «Nasjonal strategi for persontilpasset medisin» (Helsedirektoratet, 2017) og har de siste årene blitt et sentralt satsningsområde lokalt, regionalt og nasjonalt. Helseforetakene har fått strategiske øremerkede midler for å sørge på fremdrift innen persontilpasset medisin. OUS er definert av AD-ene (sak 070-2020) sammen med Helse Bergen HF som Nivå 1 sykehus for etablering av infrastruktur for presisjonsdiagnostikk. Sammen med andre lokale og regionale initiativer, inkludert en viss finansiell støtte, gir dette OUS gode muligheter til å utvikle løsninger for persontilpasset medisin både i klinisk pasientarbeid og forskningsmiljøer. En sentral ambisjon for herværende prosjekt var å bidra til å posisjonere OUS som en ledende nasjonal aktør innen persontilpasset medisin.

Kartleggingsdelen av prosjektet har avdekket et stort forbedringspotensial for hvordan persontilpasset medisin i dag er inkludert i behandlingsforløpene når det gjelder tilgang til presisjonsdiagnostikk. Dagens organisering av satsningsområdet persontilpasset medisin for OUS fragmentert og er avhengig av lokalt engasjement og fokus i klinikker og avdelinger. Området er i hovedsak forskningsdrevet, med uklare grenseoppganger mellom forskning og klinikk og med potensiale for tydeligere og raskere implementering av resultater fra forsknings og innovasjonsprosjekter til klinisk drift.

I lys av kompleksiteten, de udekkede behovene for intern prioritering og samkjøring mot regionale og nasjonale føringer med tilhørende samarbeidsflater anbefales det videreføring av anbefalingene fra herværende arbeid til en gjennomføringsfase. Å uendret la utviklingen fortsette i vanlig styringslinje etter dagens modell vurderes ikke som fremtidsrettet og bærekraftig. Et ordinært gjennomføringsprosjekt vil etter prosjektledelsens sin mening har en høyere risiko en normalt. Dette gjelder både risikoer knyttet til gjennomføring av prosjektet og risiko for oppnåelse av definerte (forventete gevinster). Risikoene har økonomiske implikasjoner, gitt kobling til investeringer (MTU/IKT).

Basert på diskusjoner og funn i kartleggingsfasen har prosjektgruppen følgende hovedanbefalinger:

1. Hovedsatsninger innen persontilpasset medisin bør organiseres som definerte satsnings- og teknologiutviklingsområder i form av klinikk- og avdelings-overgripende sentre med forankring i OUS linjestruktur.
2. Implementering av persontilpasset medisin ved OUS bør koordineres gjennom opprettelse av et «PM-utvalg» på Nivå 1.

3. OUS må prosjektere etablering av en effektiv, felles og enhetlig IKT-infrastruktur for stordatalagring og tungregning med en fagnær forvaltningsmodell, inkl. systemer for gjenbruk av data for å støtte forskning, kunnskapsutvikling og pasientbehandling.
4. Multidisiplinære team (MDT)-møter innen alle spesialiteter bør revideres mtp. kompetansesammensetning og tilgang på data og tolkninger som er relevant for persontilpasset medisin.
5. Den nye klinikken for medisinsk teknologi og innovasjon bør få en sentral rolle i å sikre at nødvendig infrastruktur for implementering av persontilpasset medisin etableres i OUS
6. Det må utarbeides tydelige rammer og regelverk for persontilpasset medisin i helsetjenesten generelt og OUS spesielt, inkludert helseøkonomi, personvern, sikkerhet, juss og etikk.
7. Pasientforløp med innslag av forskning innen persontilpasset medisin bør gjennomarbeides mtp. avgrensning av formelle, organisatoriske og økonomiske aspekter i gråsonen mellom forskning og klinisk pasientbehandling.
8. De foreslåtte sentrene bør utarbeide et enhetlig konsept for sambruk av dyre investeringer (slik som MTU) som ivaretar både kapasitetsutnyttelse, bruksområder, kostnadseffektivitet, nærhet til fag/forskning/tjeneste og kompetansebygging.
9. OUS bør styrke biobanksatsning både institusjonelt og opp mot nasjonale strukturer.

Prosjektledelsen anbefaler at funn fra denne konseptfasen og anbefalingene tas videre i en gjennomføringsfase med forankring og koordinering i foreslåtte «PM-utvalg» – se kapittel 10. Et betydelig ansvar for selve implementeringsarbeidet påhviler de foreslåtte senterstrukturer. IKT infrastruktur for stordatalagring og tungregning krever eget prosjekt med egen prosjektorganisasjon som foreslås forankret i den nye Teknologi og innovasjonsklinikken.

Gjennomføringsfasen bør etter prosjektledelsens oppfatning forankres i foreslåtte «PM-utvalg» som vil fatte beslutning om endelig gjennomføringsformat. Gjennomføringen kan gjøres for foretaket som helhet sentralisert til PM-utvalget, eller delegeres til foreslåtte senterstrukturer, under koordinasjon av PM-utvalget. Sistnevnte fremstår for prosjektledelsen som et attraktivt alternativ som vil ivareta det lokale moment som finnes innen feltet. Begge implementeringsmodellene fordrer at PM-utvalget formelt oppnevnes, inkl. aktuelle senterledere. Begrunnelse for valg av oppstartssentre er gitt i **Tabell 4**.

Det er svært viktig for prosjektgruppen å trekke frem at OUS har store mangler og betydelig fragmentering for IKT infrastruktur for stordatalagring og tungregning, inkl. relevante aspekter for gjenbruk av data. Prosjektgruppen er omforent om behovene innen IKT feltet og det er også stor enighet omkring de utfordringer som ligger i nåværende driftsmodell for IKT opp mot Sykehuspartner. Prosjektgruppen har i liten grad gått inn i generiske behov knyttet til IKT systemene, som f.eks. det store

innslag av manuelle og papirbaserte rutiner i rekvirering og svarrutiner, med forventning om at dette vil bli tatt tak i på generelt grunnlag i organisasjonens løpende forbedringsarbeide.

Gitt dybden og omfanget av utfordringer innen IKT-feltet (se Kapittel 7), inkl. behovene for samkjøring med Universitetet i Oslo opp mot samlokalisering i nytt Livsvitenskapsbygg, samt de betydelige økonomiske implikasjonene, anbefaler prosjektledelsen av «OUS IKT infrastruktur for stordatalagring og tungregning» tas videre til eget prosjekt med dedikert prosjektorganisasjon og prosjektledelse, samstemt mot PM utvalget, og forankret i den nye Teknologi og Innovasjonsklinikken.

**Tabell 4: Begrunnelse for valg av sentre i første implementeringsfase**

<b>PM senter</b>	<b>Begrunnelse for utvelgelse til første implementeringsfase</b>
Kreft	Velutviklet satsning innen persontilpasset medisin med forankring i senterstruktur (CCC) med prototyperelevans / «modellerfaring» for andre satsningsområder.
Infeksjon	Velutviklet implementering av persontilpasset medisin i kliniske pasientforløp. Viktige satsninger (eks. antibiotikaresistens), nylig aktualisert omkring kapasitetsspørsmål, logistikk og organisering av bestemmelse av SARS-CoV-2 «mutanter».
Sjeldne sykdommer	Velutviklede satsninger i flere avdelinger og klinikker (f.eks. medisinsk genetik, pediatri og nevrologi) med behov for samkjøring og koordinering.
Genomikk	Modent teknologiområde med applikasjoner i alle 3 utvalgte behandlingsrettede satsningsområder. Betydelige implikasjoner opp mot IKT infrastruktur. Organisering har vært utfordrende og å «omgå» vanskelige diskusjoner ved å utelate vil utsette viktige beslutninger med negative implikasjoner for andre teknologiområder.
In silico patologi	Svært umodent område ved OUS med betydelig utviklingstempo internasjonalt. Digital patologi trenger en OUS intern satsning utover det som har latt seg realisere i rammen av pågående HSØ prosjekter. Betydelige implikasjoner for IKT infrastruktur.
AI og radiologi	Pågående satsning (CRAI) med vesensforskjellige aspekter fra patologi, stor grenseflate mot MTU industri, og betydelig utviklingstempo. Implikasjoner for IKT.

Et underbehandlet aspekt i herværende rapport er implementeringsaspektene til kliniske pasientforløp. Det ansees viktig for å skape engasjement og moment blant kliniske aktører at fremtidige aspekter poengterer et klinisk, pasientnært fokus. Fra klinikere i prosjektgruppen har det vært uttrykt skuffelse over stort teknologifokus i møtene i prosjektgruppen, og denne skuffelsen er viktig å ta høyde for i fremtidig implementeringsarbeid. For å kunne utvikle gode løsninger i klinikkene er det avgjørende at det fristilles ressurser i tilstrekkelig omfang som i tillegg vil kunne sørge for effektiv forankring av



foreslåtte løsninger i egen linje. Det er også viktig å holde tydelig fokus på pasientforløp og pasientbehandling som de viktigste premissleverandørene for både teknologi og organisering.

Pasientforløpskartleggingen som ble avbrutt pga. Covid-19 kan med fordel gjentas og utdypes innen viktige «cases». Et eksempel er «forsinket utvikling», som innen OUS har to ulike pasientforløp avhengig av innfallsport. Den modellen som var planlagt brukt i prosjektet, IDEFO, er beskrevet i rapporten som et mulig verktøy som har mange av de nødvendige kvaliteter. Metoden er imidlertid arbeidskrevende og fordrer involvering av støttepersonale med nødvendig kompetanse i arbeidsprosesskartlegging. Endelig valg av metodikk kan påhvile de kliniske senterstrukturene/satsningsområdene. Mange har underveis snakket om «pakkeforløp for persontilpasset medisin». Det kan representere en pragmatisk tenkemåte.

Som Kapittel 5 løfter frem har OUS betydelig og fremragende forskningskompetanse innen persontilpasset medisin. Mange av utfordringene i grenseflaten mellom forskning og klinisk pasientbehandling kan ikke løses på nivå av OUS (eks. juridiske og økonomiske aspekter, inkl. refusjonsordninger), men krever avklaringer fra nasjonale helsemyndigheter. OUS har imidlertid et ansvar for å lage mekanismer for håndtering av «gråsonen», fortrinnsvis gjennom avklaringer gjennom revisjon av behandlingsprosedyrer for implementering av forskningsaspekter. Dette må påhvile nevnte senterstrukturer å jobbe frem, og er nødvendig for å få likhet for alle pasienter ved OUS. Alle pasienter ved OUS bør være sikret et behandlingstilbud som ligger på høyde med den internasjonale forskningsfronten. En implementering av denne rapportens anbefalinger vil være et skritt i riktig retning.

Tabell 1: Sammensetning av prosjektgruppen.....	6
Tabell 2: Oversikt over prosjektets kartleggingsgrupper og pasientforløp.....	7
Tabell 3: Anbefalinger fra BIGMED-prosjektet innen tre kjerneområder for bruk av data .....	19
Tabell 4: Begrunnelse for valg av sentre i første implementeringsfase .....	55
Figur 1: Hver boks i en IDEF0 prosesskartlegging illustrerer en arbeidsprosess/aktivitet, pilene illustrerer input, output, ressurser og kontrollmekanismer. Flere bokser forbindes i sammensatte arbeidsprosesser med piler .....	10
Figur 2: Går man nedover i detaljeringsnivå ser man hvordan arbeidsprosessen utføres. Går man oppover i detaljeringsnivå ser man hvorfor arbeidsprosessen utføres .....	11
Figur 3:Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 1. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer .....	12
Figur 4: Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 2. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer .....	12
Figur 5: Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 2. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer .....	13
Figur 6: Eksempel kartlegging pasientforløp Cholangiocarcinom - IDEF-0 nivå 2. Først ved høyere detaljeringsgrad fremkommer nødvendige detaljer .....	13
Figur 7: Persontilpasset medisin opererer i en gråsoner mellom etablert pasientbehandling og forskning .....	16
Figur 8: Komponenter i infrastruktur for gjenbruk av data.....	18
Figur 9: Målbilde digital patologi. ....	28
Figur 10: Pasienter med en molekylærendring som kan behandles med et legemiddel i IMPRESS-Norway blir inkludert i en molekylær profil, diagnose og legemiddel spesifikk kohort. ....	33
Figur 11: IMPRESS – status 15.12.2020.....	34
Figur 12: KLM Centre for precision diagnostic (genomics). ....	37
Figur 13: CLAIM infrastrukturen ved Intervensjonssenteret etablert i 2019 som brukes bl a av forskningsgruppen CRAI ledet av Atle Bjørnerud og bildeforskningsmiljøene ved Intervensjonssenteret .....	38

## **Vedlegg**

1. Prosjektmandat - Persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus
2. Mandat til kartleggingsgrupper - klinisk rutine og kliniske studier
3. Notat – BigMed
4. Notat - DoMore!
5. Notat – CRAI
6. Notat – NCGC
7. Notat Biobank\_persontilpasset medisin FIU
8. Digital patologi HSØ\_OUS
9. Skisse 2021-2023\_InPreD OUS
10. IMPRESS-Norway - Posisjonsnotat -v3
11. Draft - KLM Centre for Precision Diagnostics a vision statement

## Vedlegg 1 – Prosjektmandat

I



Prosjektmandat:

### **Persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus**

Tom Hemming Karlsen (Prosjektleder – Forskningssjef KIT)

## **Innhold**

1.	Overordnet prosjektfinformasjon.....	2
1.1	Beskrivelse av prosjektet .....	2
1.1.1	Bakgrunn for prosjektet.....	2
1.1.2	Forventning til prosjektet .....	2
1.1.3	Beskrivelse av prosjektet.....	2
2.	Mål for prosjektet.....	3
2.1	Effekt mål.....	3
2.2	Resultatmål.....	3
3.	Prosjektets planer og leveranser.....	4
3.1	Overordnet prosjektplan.....	4
3.2	Hovedmilepælplan .....	4
3.3	Risikoanalyse for gjennomføring av prosjektet .....	4
4.	Organisering.....	5
4.1	Deltagere.....	5
4.2	Møtestruktur og arbeidsform.....	6
4.3	Rapportering.....	6

# 1. Overordnet prosjektinformasjon

Beskrivelse	
Prosjektnavn	Persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus
Prosjekteier	Morten Reymert – Administrerende direktør (konst.)
Prosjektleder	Tom Hemming Karlsen (Forskningsjef KIT)
Startdato	September 2019
Sluttdato	Juni 2020
Total budsjettamme	

## 1.1 Beskrivelse av prosjektet

### 1.1.1 Bakgrunn for prosjektet

I oppdragsdokumentet for 2017, har Helse- og omsorgsdepartementet gitt de regionale helseforetakene i oppdrag å etablere et nasjonalt kompetansenettverk innen persontilpasset medisin. Oppdraget har vært ledet av Helse Sør-Øst RHF, mens utredning av nettverksstruktur- og funksjon har foregått i en nasjonal arbeidsgruppe med representanter fra relevante fagområder (Godkjent utredning i regionalt fagdirektørmøte (sak 124-2018) og regionalt AD møte (sak 101-2018)). Mandatet for nettverket ble godkjent av de regionale fagdirektørene i møte 13. mai 2019.

European Science Foundation understreker at persontilpasset medisin representerer et skifte fra reaktiv medisin til proaktiv og preventiv helsetjeneste. Et slikt skifte forutsetter lokale initiativer og tiltak i ulike miljøer (forskning, innovasjon, klinikk, næringslivet, IKT, utdanning, m.fl.) som må koordineres regionalt og nasjonalt.

Persontilpasset medisin er i stor grad teknologidrevet, men systemene/teknologien trenger integrering i eksisterende arbeidsprosesser for å tjene virksomheten på en effektiv måte.

Oslo universitetssykehus mangler en strategi for organisering av arbeidet innen persontilpasset medisin og det er konkurrerende miljøer med ulike initiativer, tiltak og prioriteringer

Det mangler en oversikt over dagens aktiviteter og initiativer innen persontilpasset medisin

Det mangler en oversikt over investerings-, kompetanse- og ressursbehov for å styrke arbeidet innen persontilpasset medisin i årene som kommer.

Med dette som bakgrunn opprettes det et lokalt klinikkovergripende prosjekt i henhold til dette mandatet.

### 1.1.2 Forventning til prosjektet

Det forventes at prosjektet skal gjennomføre en nåsituasjonsanalyse av ulike initiativer, organisering, prioritering og arbeidsprosesser innen persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus. Basert på nåsituasjonsanalyse skal det gjennom prosjektet identifiseres forbedringspotensial og utvikles forbedringstiltak som understøtter prosjektets effektmål.

Prosjektet skal i sin rapport gi anbefalinger på prioritering av de ulike forbedringstiltak samt forslag til implementeringsplan. Dette innebærer også at prosjektet gir innspill til investeringer,

kompetansebygging, utdanning og rekruttering på foretaksnivå og fordelt mellom klinikkene. Når det gjelder investeringer bør prosjektet kunne komme med overordnede innspill i budsjettprosessen for 2020 og detaljert innspill i budsjettprosessen for 2021.

### **1.1.3 Beskrivelse av prosjektet**

Utredning og forbedring av arbeidet med persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus organiseres som et klinikkovergripende med representanter fra klinikker som i dag anvender persontilpasset medisin i den kliniske hverdagen og/eller som har forskningsaktivitet innen feltet.

Prosjektet bør sees i sammenheng med regionale og nasjonale aktiviteter og arbeid innen feltet og prosjektets anbefalinger og leveranser vil bidra regionalt og nasjonalt.

## **2. Mål for prosjektet**

### **2.1 Effektmål**

Prosjektet skal bidra til å posisjonere Oslo universitetssykehus som en ledende nasjonal aktør innen persontilpasset medisin.

### **2.2 Resultatmål**

Prosjektet skal utrede dagens situasjon og forbedre arbeidsprosesser knyttet til persontilpasset herunder;

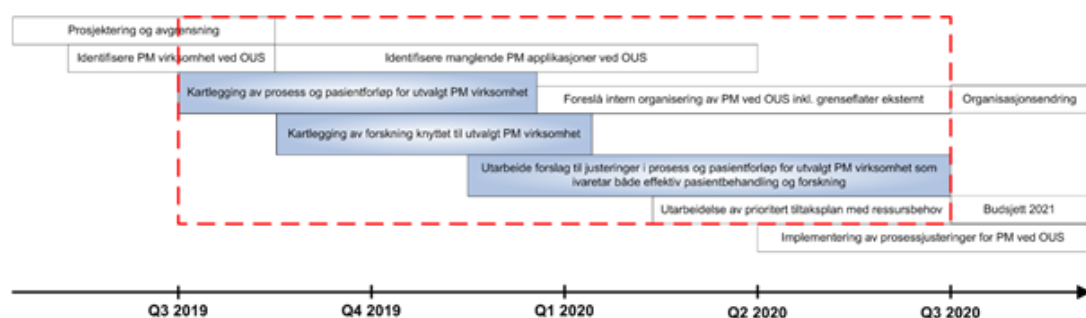
- Skaffe oversikt over dagens aktivitet innen persontilpasset medisin/presisjonsmedisin i OUS (diagnostikk og behandling)
- Foreslå diagnostiske prosedyrer som bør etableres eller utprøves ved OUS, basert på oppdragsdokument og sykehusets behov
- Vurdere infrastrukturbehov, inkludert IKT-infrastruktur
- Foreslå intern organisering av persontilpasset medisin, samt relasjon til regionale og nasjonale fora innen persontilpasset medisin
- Utarbeide forslag til prioriteringer, samt estimat over ressursbehov knyttet til prioriterte tiltak



### 3. Prosjektets planer og leveranser

#### 3.1 Overordnet prosjektplan

Prosjektet tar sikte på oppstart Q3 2019 etter innledende prosjekteringsfase med oppstartsmøte juni 2019. OUS ledermøtet forespør identifisering av evt. prekære investeringsbehov allerede for budsjett 2020, og parallelt med prosjekteringsfasen og oppstart av hovedprosjekt vil det i regi av prosjektgruppen bli gjort en usystematisk kartlegging av investeringsbehov nødvendig for utvalgt virksomhet innen persontilpasset medisin allerede før offisiell prosjektstart Q3 2019.



Slik det fremkommer av figuren ovenfor deles prosjektet inn i tre faser med oppstart i Q3 og sluttleveranse sommer 2020.

Prosjektet starter med en prosjektering eller mobiliseringsfase som er en pre-prosjektfase.

Persontilpasset medisin ved Ous	Prosjektering		Kartlegging			
	2019	2019	2019	2019	2019	2019
	Juni	August	September	Oktober	November	Desember
<b>Formål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avklaring av terminologi, definisjoner og rammebetingelser i prosjektet</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nåsituasjonsbeskrivelse av aktiviteter, pasientforløp, infrastruktur og forskningsvirksomhet innen persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus</li> <li>• Initiere identifikasjon av forbedringspotensialet og -områder</li> </ul>			
<b>Aktivitet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forankring av prosjektmandat, fremdriftsplan i PG</li> <li>• Forankring av valgt tilnærming og metode i prosjektet</li> <li>• Gjennomgang og forankring av terminologi og definisjoner</li> <li>• Eventuell opprettelse av arbeidsgrupper</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifisere dagens aktivitet innen persontilpasset medisin/presisjonsmedisin i OUS (diagnostikk og behandling)</li> <li>• Kartlegging av prosess og pasientforløp, inkl. involvert infrastruktur, for utvalgt virksomhet</li> <li>• Kartlegging av forskningsvirksomhet knyttet til de utvalgte prosessene og pasientforløpene</li> <li>• Overordnet utredning av investeringsbehov og prioritering for 2020</li> </ul>			
<b>Leveranse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prosjektmandat</li> <li>• Fremdriftsplan</li> <li>• Møteplan</li> <li>• Beskrivelse av tilnærming og metode</li> <li>• Beskrivelse av terminologi og definisjoner</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nåsituasjonsbeskrivelse</li> <li>• Overordnet investeringsbehov og prioritering for 2020</li> <li>• Overordnet kartlegging av forbedringspotensialet og -områder</li> </ul>			
<b>Milepæl</b>			★			★
<b>Møter</b>	14/6	23/8	13/9	18/10	8/11 (22/11)	13/12

Prosjektet starter formelt med en kartleggingsfase av aktivitet, pasientforløp, prosesser og forskningsvirksomhet innen persontilpasset medisin. I kartleggingsarbeid anvendes *idef0 metodologi* for begrenset prosesskartlegging.

Etter kartlegging av nåsituasjon skal det gjennom prosjektet identifiseres forbedringsområder og tiltak innen arbeidet med persontilpasset medisin på Oslo universitetssykehus.

Prosjektet avsluttes med en prosjektrapport som inkluderer prosjektgruppens anbefalinger på prioriterte forbedringsområder og tiltak inkludert forslag for implementering (handlingsplan) og

behov for investering, kompetansebygging, organisering, samhandling (intern/ekstern), koordinering opp mot regionale og nasjonale initiativer, m.m.

Prosjektrapporten legges frem og forankres i styringsgruppen.

Persontilpasset medisin ved Ous	Identifikasjon og utvikling		Diskusjon og forankring			
	2020					
	Januar	Februar	Mars	April	Mai	Juni
<b>Formål</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avklaring av terminologi, definisjoner og rammebetingelser i prosjektet</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Diskusjon, prioritering og forankring av forbedringstiltak, -aktivitet og behov for investering, kompetansebygging, organisering, samhandling og koordinering, m.m.</li> </ul>			
<b>Aktivitet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identifisere manglende aktivitet innen persontilpasset medisin (med fokus på diagnostiske prosedyrer) som bør etableres eller utprøves ved OUS, basert på oppdragsdokument/behov</li> <li>Utvikle forbedringstiltak basert på identifiserte forbedringsområder</li> <li>Identifisere behov for investering, kompetansebehov, utdanning, rekruttering, samhandling, prosesser og koordinering</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Foreslå intern organisering av persontilpasset medisin, samt relasjon til regionale og nasjonale fora og aktører (inkl. andre helseforetak og UIO) innen persontilpasset medisin</li> <li>Foreslå justeringer til prosess og pasientflyt i utvalgt virksomhet som ivaretar både effektiv pasientbehandling og forskningsvirksomhet</li> <li>Foreslå virksomhet som bør etableres, med tilhørende forslag til prosess og pasientforløp</li> <li>Vurdere infrastrukturbehov, inkludert IKT –infrastruktur</li> <li>Forankring i prosjektgruppen</li> <li>Prosjektrapport og presentasjon</li> <li>Forankring i styringsgruppen</li> </ul>			
<b>Leveranse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oversikt over manglende aktivitet</li> <li>Oversikt over forbedringsområder</li> <li>Forslag til forbedringstiltak (uprioritert)</li> <li>Oversikt over behov for investering, kompetansebehov, utdanning, rekruttering, samhandling, prosesser og koordinering</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Prosjektrapport</li> <li>Handlingsplan inkl. prioritert tiltaksplan</li> <li>Investeringsbehov 2021</li> <li>Kompetanseplan</li> <li>Implementeringsplan eventuell med forslag til organisasjonsendring</li> </ul>			
<b>Milepæl</b>						
<b>Meter</b>	16/1	14/2	13/3	17/4	8/5 (22/5)	12/6

## 3.2 Milepælplan

Milepæler	Antatt start	Antatt slutt	Beskrivelse
Prosjektgruppen er mobilisert og prosjektet er forankret i linjen	Juni 2019	August 2019	Godkjent prosjektmandat
Nåsituasjon er beskrevet og forbedringsområder er overordnet identifisert	September 2019	Desember 2019	Delrapport med nåsituasjonsbeskrivelse foreligger
Forbedringsområder er identifisert og det foreligger en uprioritert oversikt over forbedringstiltak	Januar 2020	Februar 2020	Uprioritert oversikt over forbedringstiltak med tilhørende behov for investering, kompetanse, organisering, mm.
Forbedringstiltak er prioritert og det er utviklet en handlings- og implementeringsplan	Mars 2020	Mai 2020	Utkast til prosjektrapport
Prosjektrapport med prosjektgruppenes anbefalinger foreligger	Mai 2020	Juni 2020	Prosjektrapport er presentert og sendt styringsgruppen
Prosjektrapport er godkjent	Juni 2020	Juni 2020	

### **3.3 Risikoanalyse for gjennomføring av prosjektet**

Oslo universitetssykehus mangler en strategi for organisering av arbeidet innen persontilpasset medisin og det er konkurrerende miljøer med ulike initiativer, tiltak og prioriteringer. De konkurrerende miljøer må vurderes opp mot hverandre og prosjektet må vurdere hvordan arbeidet på foretaksnivå skal utvikle seg (Strategi). Prosjektet vil måtte belyse dette.

Arbeidet involverer flere enheter og nivåer i OUS og det kreves en god forankring og involvering. Prosjektet og tiltakene som skal utvikles anses til å ha stor betydning både for pasientbehandling, pasientsikkerhet, arbeidsmiljø, de enkelte ansatte og økonomien.

I tillegg vil prosjektets anbefalinger og leveranser ha betydning for det regionale og nasjonale arbeidet innen persontilpasset medisin.

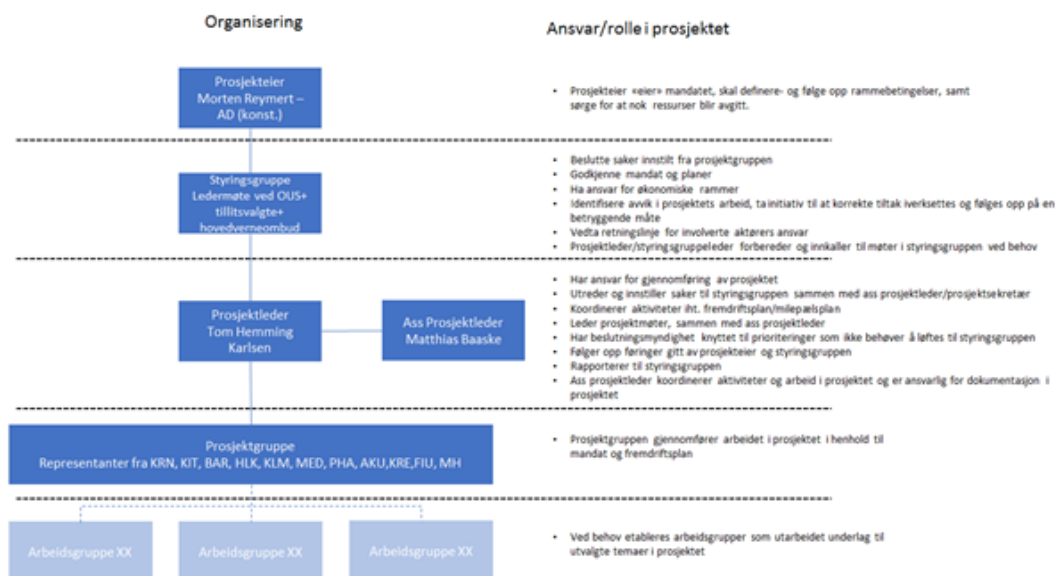
Prosjektets risiko vurderes derfor som «høyere enn normalt». Med risikominimerende tiltak relatert til kompetansekrav til prosjektleder og ass prosjektleder, sammensetning av prosjektgruppen, spilleregler for prosjektgruppen og god prosjektledelse vil risiko kunne reduseres til «normal».

## 4. Organisering

Prosjektet eies av administrerende direktør og sykehuset ledergruppe med foretakstillitsvalgte samt brukerrepresentanter er styringsgruppe for prosjektet.

Prosjekt ledes av **Tom Hemming Karlsen – Forskningsjef KIT** i en 20 % stilling (frikjøp til prosjektet). Prosjektleders får støtte av en ass prosjektleder fra stab medisin og helsefag.

Organisering av prosjektet med rollebeskrivelse og ansvar fremkommer av figuren nedenfor.



### 4.1 Deltagere

Rolle	Navn	Klinikk/Stab	Stilling
Prosjektleder	Tom Hemming Karlsen	KIT	
Ass. prosjektleder	Matthias Baaske	Stab MH	
Prosjektdeltager	Turid Vetrhus	KRN	
Prosjektdeltager	Anette Ramm Pettersen	BAR	
Prosjektdeltager	Are Martin Holm	HLK	
Prosjektdeltager	Dag Erik Undlien	KLM	
Prosjektdeltager	Hege Russnes	KLM	
Prosjektdeltager	Kristoffer Watten Brudvik	KIT	
Prosjektdeltager	Marte Lie Høivik	MED	
Prosjektdeltager	Petter Andreas Ringen	PHA	

Rolle	Navn	Klinikk/Stab	Stilling
Prosjektdeltager	Thomas Smedsrud	AKU	
Prosjektdeltager	Geir Erland Tjønnfjord	KRE	
Prosjektdeltager	Kjetil Tasken	KRE	
Prosjektdeltager	Erlend Smeland	Stab FIU	
Prosjektdeltager	Arve Kaaresen	Stab ØJI	
Prosjektdeltager	NN	Personvern	
Prosjektdeltager	NN	Stab ØJI – Jus	
Prosjektdeltager	NN	Informasjons-sikkerhet	

## 4.2 Møtestruktur og arbeidsform

Prosjektgruppen møtes månedlig i prosjektperioden. Ved fravær vil 2 konsekutive møter prosjektgruppedeltager bli erstattet. Prosjektgruppen vil opprette arbeidsgrupper knyttet til tematiske områder innen persontilpasset medisin og selve prosesskartleggingen vil foregå i regi av disse arbeidsgruppene. Arbeidsgruppene møtes med den frekvens og varighet som leveransene tilsier. Arbeidsgruppene kan kun ledes av prosjektgruppedeltager.

Ass prosjektleder er ansvarlig for gjennomføring og referat fra alle møter i prosjektet, samt detaljering av arbeidsprosesskartleggingen. Prosjektleder er overordnet ansvarlig for fremdrift og rapporterer månedlig til styringsgruppen med bistand fra ass prosjektleder.

Styringsgruppen justerer prosjektets omfang og retning basert på månedlige rapporter fra prosjektleder. Uenighet i prosjektgruppen om prioriteringer og anbefalinger skal dokumenteres og fremgå av prosjektrapport, og prinsippavgjørelser omkring uenighet knyttet til prioritering i endelig tiltaksplan gjøres av styringsgruppen. Prosjektleder og ass prosjektleder er felles ansvarlig for utarbeidelse av sluttrapport fra prosjektgruppen til styringsgruppen og AD.

## 4.3 Rapportering

Arbeidsgruppeleder -> Prosjektgruppe -> Prosjektleder -> Styringsgruppe

## **Vedlegg 2 – Mandat for Kartleggingsgruppene**



Mandat til kartleggingsgrupper i prosjektet

# **Persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus**

## Innhold

1. Overordnet informasjon om kartleggingsgruppene.....	2
1.1 Bakgrunn for kartleggingsgruppen.....	2
1.2 Forventning til kartleggingsgruppene (klinisk rutine og kliniske studier).....	2
1.3 Forventning til kartleggingsgruppe infrastruktur og logistikk.....	3
2. Mål for arbeidet i kartleggingsgruppen.....	4
2.1 Effektmål.....	4
2.2 Resultatmål.....	4
3. Arbeidet i kartleggingsgruppene (klinisk rutine og kliniske studier).....	5
3.1 IDEF-0 som metode for prosesskartlegging .....	5
3.1.1 Sentrale begreper i metoden.....	5
3.1.2 Oppbygging og nivå i prosesskartene.....	6
4. Organisering.....	7
4.1 Møtestruktur og arbeidsform.....	7
5. Eksempel prosesskartlegging pasientforløp «cholangiocarcinom» ved bruk av IDEF-0.....	8



# 1. Overordnet informasjon om kartleggingsgruppene

## 1.1 Bakgrunn for kartleggingsgruppene

Prosjektet «Persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus» skal i sin første fase kartlegge dagens situasjon mtp bruk av persontilpasset medisin i utvalgte pasientforløp. For mer informasjon om prosjektet, se vedlegg. Prosjektgruppen har kommet med forslag til aktuelle kategorier av pasientforløp som vil kunne belyse prinsipielle aspekter ved aktiviteten ved OUS. De foreslåtte pasientforløpene er fordelt mellom fem kliniske kartleggingsgrupper. I tillegg vil en kartleggingsgruppe se særskilt på pasientforløp knyttet til utprøvende kreftbehandling. Prosjektgruppen ønsker i tillegg at en gruppering av arbeidsgrupper gjør en organisatorisk kartlegging med fokus på diagnostiske laboratorie- og radiologi-tjenester inn mot feltet persontilpasset medisin.

Kartleggingsgruppene vil kunne konsulteres under prosjektgruppens senere utarbeidelse av anbefalinger om fremtidige arbeidsprosesser og organisering basert på kartleggingen, men er i utgangspunktet oppnevnt som en informasjonskilde for status per kartleggingstidspunktet.

Følgende arbeidsgrupper for kartleggingsfasen er etablert i prosjektet:

- 1. Kliniske barn/sjeldenfeltet – Koordinator: Dag Erik Undlien (KLM)**
  - a. Arvelige metabolsk sykdom
  - b. Forsinket utvikling
  - c. Sjelden genetisk sykdom
- 2. Klinisk hjerte/lunge – Koordinator: Are Martin Holm (HLK)**
  - a. Kardiomyopati
  - b. Lungefibrose
  - c. Lungekreft (bevisst for å få annet perspektiv)
- 3. Klinisk diverse – Koordinator: Marte Lie Høvik (MED)**
  - a. Multippel sklerose
  - b. Crohn's sykdom
  - c. Schizofreni
- 4. Klinisk infeksjon/mikrobiologi – Koordinator: Dag Henrik Reikvam (MED)**
  - a. HIV
  - b. Endokarditt
  - c. Sepsis
- 5. Klinisk kreftbehandling – Koordinator: Geir Tjønnfjord (KRE)**
  - a. Leukemi og lymfom
  - b. Colorectal kreft
  - c. Sarkom
- 6. Utprøvende kreftbehandling – Koordinator: Hege Russnes (KLM)**
  - a. Brystkreft
  - b. Pan-cancer studier
  - c. Gynekologisk cancer
- 7. Arbeidsgruppe organisatoriske forhold – Koordinator: Tom H. Karlsen (KIT)**
  - a. Organisering av genomikk – subgruppeleder n.n.
  - b. Organisering av stordata billedbehandling og AI – subgruppeleder n.n.
  - c. Erfaringsoverføring BigMed (organisering jus / IKT) – TBD

Listen over aktuelle pasientforløp er ikke uttømmende og hver kartleggingsgruppe kan velge å kartlegge flere pasientforløp enn oppgitt. Innen angitt kategori, kan det være relevant for



kartleggingsgruppen å prioritere en nkeltdiagnose som best illustrerer de prinsipielle sidene som kreves belyst.

## **1.2 Forventning til kartleggingsgruppene (klinisk rutine og kliniske studier)**

Det forventes at kartleggingsgruppene beskriver dagens kliniske rutine for anvendelse av persontilpasset medisin i form av pasientforløp. Metoden for prosesskartlegging som er valgt er IDEF-0. Metoden vil bli forvaltet ved assisterende prosjektleder som deltar i alle kartleggingsgruppemøtene. Dybden av kartleggingen kan variere noe mellom ulike pasientforløp og for ulike deler av pasientforløpene.

For de kliniske kartleggingsgruppene starter kartleggingen ved mottak av henvisningen til OUS og det skal kartlegges alle steg i utredningsforløpet frem til relevant endepunkt (vil variere for de ulike pasientforløp). Optimalt sett følger kartleggingsgruppen utprøvende kreftbehandling samme mal som de ordinære forløpsanalysene, men det kan for denne gruppen være akseptabelt å starte kartleggingen senere i pasientforløpet.

## **1.3 Forventning til arbeidsgruppe organisatoriske forhold**

Kartleggingsgruppen forventes å beskrive dagens organisering av enheter som er tjenesteleverandør innen sentrale aspekter for persontilpasset medisin. Av praktiske årsaker og etter ønske fra involverte instanser er det besluttet å gjennomføre dette i 3 undergrupper som hver belyser et «prototypeaspekt» av relevans for persontilpasset medisin. Som for pasientforløpene er kartleggingen således ikke uttømmende, men fokusert på momenter av stor prinsipiell verdi.

Den første undergruppen vil bruke organisering av genomikk (teknologi/metode) som substrat for sin kartlegging. Den andre undergruppen vil bruke organisering av storskala billedanalyse (inkl. AI/kunstig intelligens) som substrat for sin kartlegging. Den tredje undergruppen skal sikre erfaringsoverføring fra BigMed-prosjektet (som avsluttes 2020/2021) inn mot aktuelle prosjekt med hovedvekt på organisering av jus/IKT inn mot persontilpasset medisin ved OUS i forlengelsen av begge prosjekter.

Kartleggingen skal fokusere på organisatoriske aspekter, inkl. samarbeidsformat, men innebefatte relevant medisinsk teknisk utstyr, infrastruktur for IKT og regulerende føringer (institusjonelle og overordnede vedtak av relevans for aktiviteten, samt rutiner, prosedyrer og lovgivning). Det tilligger subgruppeleder gjennomføringsmessig større frihet enn i arbeidsprosesskartleggingen, men det forventes å foreligge en nåbeskrivelse sammen med evt. fremoverrettede innspill.

## 2. Mål for arbeidet i kartleggingsgruppene

### 2.1 Effektmål

Kartleggingen i kartleggingsgruppene skal bidra til å skaffe et overordnet bilde av dagens anvendelse og bruk av persontilpasset medisin i ulike pasientforløp på tvers av klinikkene samt i kliniske studier. Prosesskartleggingen vil danne grunnlag for systematisk beskrivelse av dagens situasjon hva gjelder klinisk implementering av persontilpasset medisin ved OUS, og derav grunnlag for realitets-basert diskusjon om anbefalinger fra prosjektgruppen hva gjelder fremtidig logistikk og organisering ihht. prosjektets mandat. Prosjektet og prosjektgruppen har i seg selv ikke beslutningsmyndigheter.

### 2.2 Resultatmål

Bakgrunnen for metodevalget er å få en enhetlig beskrivelse på tvers av kartleggingsgruppene. Kliniske kartleggingsgrupper og kartleggingsgruppe for kliniske studier skal

- kartlegge alle *aktiviteter* i dagens pasientforløp etter en felles metode (IDEF-0) med fokus på:
  - Input (eks. henvisning, pasientinformasjon, prøve, data)
  - Ressurser (eks. personale, utstyr, software, organisasjonsenhet)
  - Kontrollmekanismer (eks. arbeidsrutiner, prosedyrer, kompetanse, juridiske føringer)
  - Output (eks. epikrise, beslutning, prøvesvar, dokumentasjon)

Arbeidsgruppe organisatoriske forhold skal kartlegge

- dagens organisering av genomikk opp mot relevante fagområder
- dagens organisering av aktiviteter innen storskala billedbehandling og kunstig intelligens
- erfaringer fra BigMed-prosjektet knyttet til jus/IKT for persontilpasset medisin i OUS

### 3. Arbeidet i kartleggingsgruppene (klinisk rutine og kliniske studier)

#### 3.1 IDEF-0 som metode for prosesskartlegging

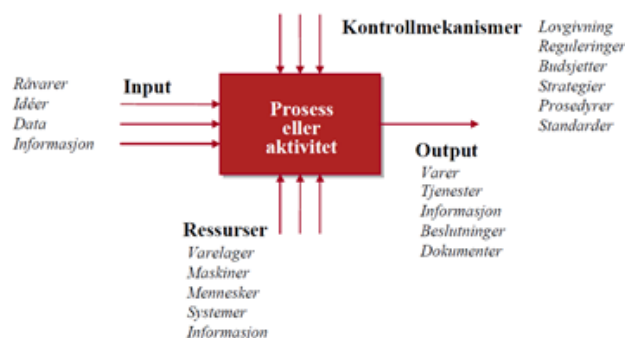
Kartleggingsgruppene skal kartlegge dagens pasientforløp ved hjelp av metoden IDEF-0.

IDEF-0 (Integrated Definition Method). Metoden ble først utviklet på slutten av 1960-tallet, og er internasjonalt en av metodene som oftest brukes når man gjennomfører prosesskartlegging. IDEF0 er en av flere IDEF teknikker og brukes for å lage prosesskart som grafisk viser hvilke arbeidsprosesser og hvilken verdiskaping som foregår i en virksomhet. Prosesskartene beskriver arbeidsflyten i organisasjonen og kan gi et visuelt og oversiktlig bilde av aktiviteter i en komplisert virksomhet.

Prosessene som identifiseres vil ikke nødvendigvis falle sammen med virksomhetens organisering. Prosesskartleggingen sørger for en struktur som er uavhengig av enheter eller funksjoner i organisasjonen. Verdiskapingen foregår på tvers av fag- og funksjonsgrenser.

Prosesskartene viser hvordan man arbeider i praksis. De representerer et rammeverk for å diskutere effektivitet og kvalitet i enkeltprosesser, og for å diskutere hvordan samarbeidet fungerer på tvers av fagområder og avdelinger. Prosesskartene gir således innsikt og grunnlag for å identifisere mulige forbedringer og forenklinger i den daglige virksomheten

##### 3.1.1 Sentrale begreper i metoden



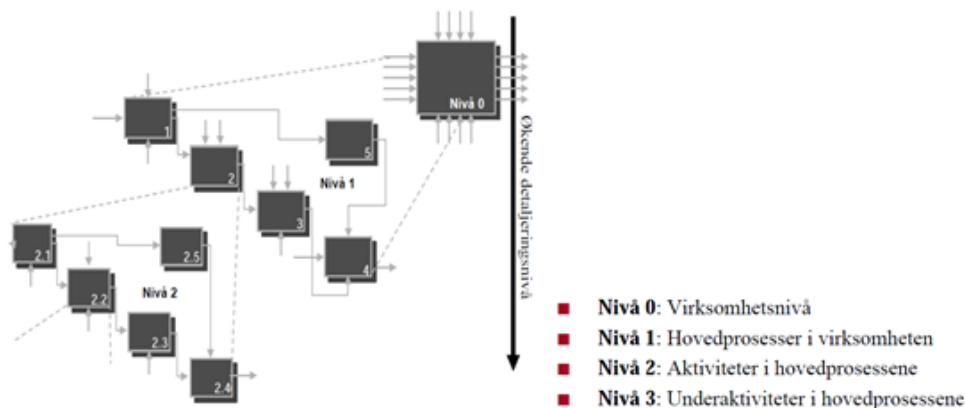
Boksen illustrerer en arbeidsprosess/aktivitet, pilene illustrerer input, output, ressurser og kontrollmekanismer. Flere bokser forbindes i sammensatte arbeidsprosesser med piler.

Begrep	Forklaring
<b>Prosess eller aktivitet</b>	En konkret aktivitet eller prosess som gjennomføres, eller en sum av aktiviteter eller prosesser. Dette avhenger av hvilket nivå kartet er beskrevet på (se neste figur for utdyping av nivåbegrepet). For eksempel er arbeidsprosessen "Variantanalyse" på et «lavere» (mer detaljert) nivå enn "Genetisk testing av vevsprøve".
<b>Input</b>	Det som starter prosessen eller aktiviteten, eller det som er innspill til gjennomføring av prosessen eller aktiviteten. Figuren over gir generelle eksempler. Eksempler (ikke uttømmende) kan være henvisning, pasientinformasjon, prøve, data.

<b>Output</b>	Det som er resultatet av prosessen eller aktiviteten. Figuren over gir generelle eksempler. Eksempler (ikke uttømmende) kan være epikrise, beslutning, prøvesvar, dokumentasjon.
<b>Kontrollmekanismer</b>	Styrer eller legger rammer for hvordan prosessen eller aktiviteten gjennomføres. Eksempler (ikke uttømmende) kan være arbeidsrutiner, prosedyrer, kompetanse, juridiske føringer.
<b>Ressurser</b>	Det som medgår eller brukes i gjennomføringen av prosessen eller aktiviteten. Figuren over gir generelle eksempler. Eksempler (ikke uttømmende) kan være personale, utstyr, <u>software</u> , organisasjonsenhet.

### 3.1.2 Oppbygging og nivå i prosesskartene

Figuren under gir en generell illustrasjon av den hierarkiske oppbygningen av prosesskartene med ulike nivåer. Går man nedover i detaljeringsnivå ser man hvordan arbeidsprosessen utføres. Går man oppover i detaljeringsnivå ser man hvorfor arbeidsprosessen utføres.



Det felles nivå 0 for «Oslo universitetssykehus» i dette prosjektet er "Diagnostikk og behandling av pasienter med persontilpasset medisin". Den videre detaljering skiller mellom aktiviteter i ulike fagområder, fordi dette gir best kvalitet og struktur på kartleggingen. I sykehussammenheng har IDEF-metoden seg velegnet til å kartlegge informasjonsflyt og identifisere informasjonsbruk, men det kan finnes relevante aspekter som ikke favnes og dermed må anføres som note til prosesskartene.

Et eksempel på kartlegging av et pasientforløp ved bruk av metoden er under utarbeidelse (cholangiocarcinom som prototypeforløp).

## 4. Organisering

Kartleggingsgruppene er underlagt prosjektet «Persontilpasset medisin ved Oslo universitetssykehus» og det rapporteres til prosjektgruppen.

Hver kartleggingsgrupper skal sammensettes med personale som er aktivt involvert i angjeldende prosesser fra relevante klinikker, dvs. deltakerne må være i stand til å beskrive i detalj reelle forhold ved dagens rutiner og praksis for de respektive pasientforløpene. Antall medlemmer i hver arbeidsgruppe må ikke overstige 7-10 og er ideelt 5 eller mindre. Heller enn store grupper kan evt. ytterligere personale konsulteres for enkeltpunkter uten å delta i selve den detaljerte kartleggingen. Kartleggingsgruppedeltakerne utnevnes av prosjektgruppen og det forventes at prosjektgruppedeltakerne besørger intern forankring av foreslåtte kartleggingsgruppedeltakerne.

### 4.1 Møtestruktur og arbeidsform

Det foreslås at hver kartleggingsgruppe har 2-4 fysiske møter á maks 2 timer i form av workshops. Workshopene vil fasiliteres og støttes av ass. prosjektleder, som også kommer til å visualisere kartlegging i henhold til IDEF-0 metoden i de ulike prosesskartene.

Arbeidsgruppe organisatoriske forhold vil få også få støtte fra ass. Prosjektleder, men koordineres i hovedsak av prosjektleder. Disse tre arbeidsgruppene kan selv velge sin møtestruktur, arbeidsform og metode, men forventes å levere en nåbeskrivelse sammen med evt. fremoverskuende innspill.

Innlendingsvis vil prosjektleder og ass. prosjektleder gå gjennom metoden og viser eksempel på kartlegging av et pasientforløp. Ass. Prosjektleder vil stå for rapporteringen fra kartleggingsgruppene og kvalitetssikrer output fortløpende med prosjektleder.

Under utarbeidelsen av anbefalinger for fremtidig logistikk og organisering kan det være aktuelt for prosjektgruppen å konsultere de respektive kartleggingsgruppene.

## Vedlegg 3 – BidMed

# OUS som fyrtårn for presisjonsmedisin

Vibeke Binz Vallevik, Thomas Smedsrud, Erik Fosse (Prosjektledelsen BigMed)

Notatet er en beskrivelse av hvordan vi, i siste år av BigMed-prosjektet, vil oppsummere status på presisjonsmedisin-området på OUS og komme med innspill til presisjonsmedisin-strategi.

### Bakgrunn

BigMed-prosjektet med sete på Intervensjonssenteret og med deltagelse fra AKU, HLK, KLM, KRE, Med Fak, Mat Nat Fak, Juridisk fak ved UiO, NTNU, Kreftforeningen, Landsforeningen for hjerte og lunge syke samt en rekke industripartnere, har som mål å «identifisere og adressere barrierer for presisjonsmedisin i Norge». Prosjektet har arbeidet i tre år, og utga i februar 2018 en situasjonsrapport (2) som beskriver barrierene for presisjonsmedisin på et overordnet nivå. Samtidig har prosjektet samlet en rekke erfaringer, både fra egne arbeidspakker og gjennom bredt samarbeid med en rekke miljøer i og rundt OUS. Disse erfaringene kan oppsummeres som følger: OUS mange gode forutsetninger, men det er et stykke igjen til sykehuset kan ta rollen som nasjonalt eller internasjonalt fyrtårn innen presisjonsmedisin

### Muligheter

OUS er landets største og mest spesialiserte kliniske sykehus. Sykehuset har det største medisinske forskningsmiljøet, og er geografisk plassert i Oslo med tilgang til sterk kompetanse i en rekke fagfelt. Gapet mellom det potensialet og statusen beskrevet over, kan reduseres ved å gjennomføre konkrete tiltak. Tiltakene som beskrives er ikke utredet i detalj, men er basert på erfaring fra aktører som hver for seg har vist hvordan man kan akselerere arbeidet på dette feltet.

Tiltakene omhandler presisjonsmedisin i vid betydning slik det i dag defineres internasjonalt<sup>11</sup>. Det vil si en modell som legger til grunn en individuell tilpasning av helsehjelp. Der alle tilgjengelig data om pasienten legges til grunn (snarere enn diagnosegrupper). Datakilder er ikke begrenset til bare å omfatte genetik og biomarkører, men alle relevante data som kan bidra til å frembringe skalerbare digitale løsninger. En datadrevet tilnærming til pasientbehandling krever nye metoder og et nytt syn på data som ressurs.

Følgende komponenter beskrives i notatet:

- Teknologi som er nødvendig for presisjonsmedisin
  - Datakilder, Analyse, Applikasjoner og infrastruktur
- Andre tjenester som fremmer presisjonsmedisin
  - Juridisk, økonomisk, organisasjon og roller, pasientsikkerhet

Avgrensning: Tiltakene fokuserer i liten grad på den delen av presisjonsmedisinen som omhandler utvikling av legemidler og nye behandlingsmetoder utover det som drives av egen forskning.

### Teknologi som er nødvendig for presisjonsmedisin

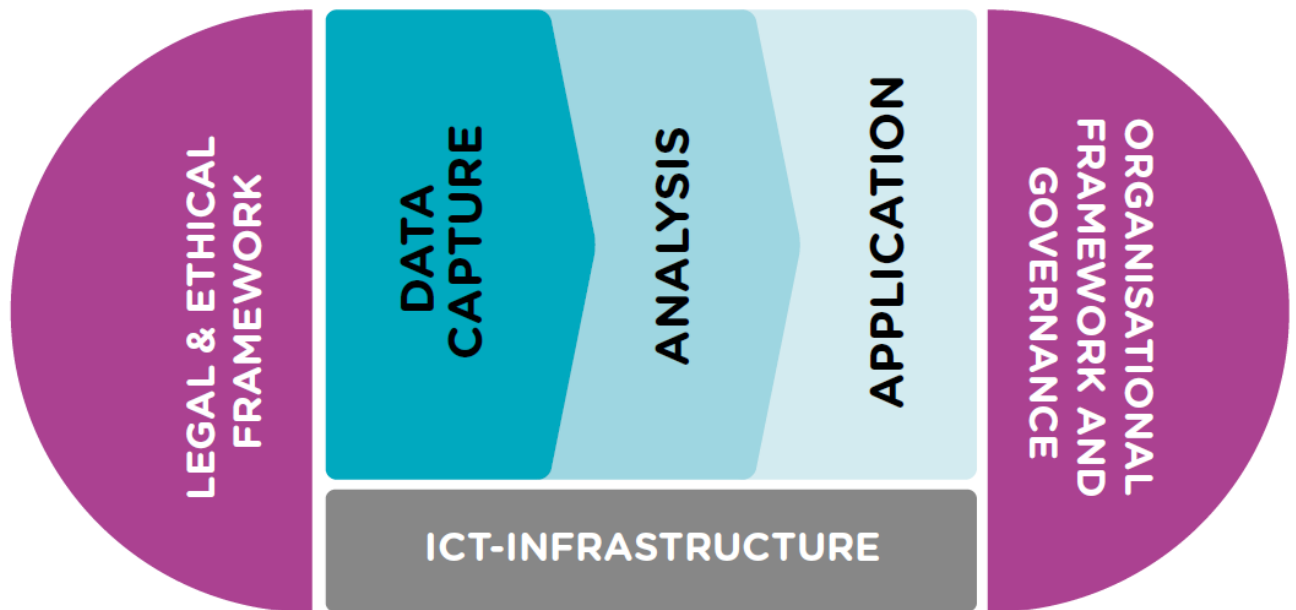
---

<sup>11</sup> DEFINITION OF PRECISION MEDICINE: Precision medicine is a medical model that proposes the customisation of healthcare, with medical decisions, practices, or products being tailored to the individual patient [1].

Customisation of medicine to individuals means taking into account all relevant sources of information, from biomarkers to social attributes.



Den teknologiske plattformen som er nødvendig for presisjonsmedisin er beskrevet i BigMeds situasjonsrapport fra februar 2018 (2). Figuren viser elementer som må være på plass for å kunne etablere datadrevet beslutningsstøtte for presisjonsmedisin.



**Figur 1. Komponenter i infrastruktur for gjenbruk av data**

Dagens teknologi er tilpasset klinisk behandling der de digitale verktøy primært er dokumentasjonsverktøy. Sekundærbruk av data er begrenset til tradisjonell forskning og kvalitetsarbeid. Den største gevinsten ved digitalisering kommer ved **gjenbruk av data**, og det stiller andre krav til IKT-arkitektur.

### **Datakilder og -tilgang**

Ulike datakilder for presisjonsmedisin er beskrevet i situasjonsrapporten (2). I OUS er data i dag bundet til den applikasjonen der de oppstår og det er vanskelig å knytte sammen informasjon på tvers. Dette gjelder ikke bare for sekundærbruk av data til kvalitetssikring og forskning. På enkelte områder er tilgang til data om primærpatient også begrenset, for eksempel har man kun tilgang til bilder og ikke journal i MDT-møtene for colorectalkreft på radiumhospitalet (2). Dette er et av de områdene der gapet mellom beste praksis og status på OUS er størst.

Når mer data skal tilgjengeliggjøres sentralt for enklere tilgang, stiller dette krav til innebygget personvern og -sikkerhet. BigMed har jobbet med løsninger for pseudonymisering av fritekst som kan bygges videre på. Rammeverk og system rundt disse prosessene må være på plass for å muliggjøre trygg og sikker dataflyt i sykehuset og på tvers av virksomheter.

Anbefalte tiltak:

- Det bør utarbeides en datastrategi for OUS som staker ut kursen for hvordan man skal jobbe med data. Hva har man behov for og til hva? Hva skal lagres og hvordan? Roller og ansvar må defineres. En datastrategi bør være utgangspunktet for IT-strategien, da IT kun er verktøyet som skal legges til rette for bruk av data.
- Datagrunnlaget.
  - Relevante analoge datakilder må digitaliseres. Digital patologi er den mest åpenbare kandidaten, men også f.eks. praksis med å skrive ut digitalt EKG for deretter å skanne den inn igjen i pdf-format er direkte uhensiktsmessig i denne

- sammenhengen.
- I økende grad gjøres molekylærbiologiske og genetiske undersøkelser. For blant annet syke nyfødte, sjeldne sykdommer og flere krefttyper er det vist at slike analyser gir gevinst for pasienten. Samtidig kan informasjonen fra disse analysene gi nytte utover primær analyseårsak, for eksempel innen farmakogenetikk. Disse dataene bør derfor lagres i et format som tillater gjenbruk.
  - Når man skal basere pasientbeslutninger direkte på data, blir kvaliteten på dataene viktig. Det er et betydelig arbeid å både sikre kvalitet i eksisterende datasett og, enda viktigere, drive «master data management (MDM)» som sikrer høyere kvalitet også i fremtidig datafangst. Data må være «fit for purpose». Harmonisering av data er en stor og kostbar jobb, derfor må en datastrategi prioritere mellom områder.
- OUS bør engasjere seg ytterligere og mer synkronisert i arbeidet med Helsedataprogrammet og andre nasjonale tiltak for å sikre klinikkens og spesialisthelsetjenestens interesser, blant annet i mulighetene til å importere registerdata fra nasjonale løsninger som tillegg til egne data i forsknings- og presisjonsmedisinformål.
  - Programmet Regional IKT for forskning (RIF) som er organisert under Regionale IKT-prosjekter i Helse Sør-Øst har som formål å gi forskere i helseregionen en forbedret IKT-støtte gjennom verktøy og infrastrukturtjenester og tilrettelegge for en fungerende IKT-forvaltningsorganisasjon.  
 Programmet inneholder 3 prosjekter;
    - Forskningsportalen Helse Sør-Øst
    - Verktøy og tjenester
    - Forskningstjenester
 Prosjektet «Forskningsportalen Helse Sør-Øst» planlegger å gå til anskaffelse av en intern skytjeneste (private cloud). Det skal tilrettelegges for selvbetjening av verktøy og maskinkonfigurering innenfor regulerte sikkerhetsmekanismer. Programmet vil videre tilføre tjenester til Forskningsportalen Helse Sør-Øst gjennom øvrige prosjekter frem til 2022.  
 Programmet skal etablere løsninger som på en god måte understøtter prosessene for gjennomføring av forskningsprosjekter. OUS har til nå brukt universitets plattform TSD. I fremtiden må OUS forskning og utvikling knyttes til RIF. Da må det sikres kapasitet til high performance computing for gensekvensering og spesialtilpasset prosessorkapasitet (GPU/TPU) for maskinlæring. Et tett samarbeid med utviklerne av RIF og presisjonsmedisinaktørene på OUS er viktig i denne fasen for å sikre at vi får fremtidsrettede løsninger i hele regionen.
  - Det bør videre etableres en bred plattform som legger til rette for gjenbruk av alle typer data med strukturerte prosesser for uthenting basert på lovlig tilgang.
    - Enkelte strukturerte data er snart tilgjengelig på klinisk datavarehus, og dette kan være et startpunkt
    - Plattformen må inneholde alle typer billedata. Dette bør være en viktig føring ved anskaffelse og implementering av nytt multimediaarkiv (VNA) og nytt RIS/PACS.
    - Videre må man sikte på å inkludere andre datakilder, der blant annet fritekstjournal og også molekylærbiologiske og genetiske data bør ha høy prioritet.
    - I tiden fremover vil det bli behov for funksjonalitet for innhenting av data fra MTU og pasientgenererte data fra bærbart utstyr (wearables). Informasjon fra slike kilder er i ferd med å bli en viktig kilde for både forskning, kvalitetssikring og presisjonsmedisin.
  - Ideelt sett bør sykehuset etablere en dublett av alle data, slik vi har gjort for et begrenset antall pasienter i BigMed, der en fullstendig kopi av journalen er lagret i forskningssonen. Dublettene kan brukes til både utvikling og testing av maskinlæringsalgoritmer. Dette krever at sykehuset utvider avtalene med leverandørene som DIPS slik at den omfatter drift og vedlikehold av dubletten.
  - BigMed-prosjektet har gjennom det regionale RIF-programmet og Sykehuspartner med OUS IKT etablert en innovasjonssone som tillater tekstutttrekk, og arbeidet fortsetter for å



muliggjøre innhenting fra andre datakilder. BigMed vil starte arbeidet med å vise hvordan en beskrevet datalake kan se ut. Det er imidlertid viktig at dette arbeidet også forankres i linjen og fortsetter sin utvikling etter BigMed.

### **Analyse – skape meningsfull informasjon av datagrunnlaget**

Analysedelen av presisjonsmedisin er i rask utvikling, der nye maskinlæringsteknikker bedrer presisjonen i analysene og mulighetene til å analysere komplekse og heterogene datasett på en effektiv måte. Spesielt innen billedbehandling går utviklingen raskt, og de beste algoritmene er i dag på høyde med eller overgår eksperter innen patologi og radiologi for begrensede oppgaver. For å bidra i utviklingen og bruk av slike analysemetoder er det nødvendig å etablere møtearenaer mellom teknologi og kompetanse.

Anbefalte tiltak:

- Tungregningsplattform: Plattformer som utvikles må gi mulighet til å analysere ulike datakilder med moderne maskinlæringsmetoder som dyp læring. Behovet for regnekraft vil øke betraktelig ettersom datadrevne analyseverktøy blir mer utbredt.
- Infrastruktur for klinikknær utvikling av beslutningsstøtte: Behovene knyttet til infrastruktur for presisjonsmedisin går i retning av klinikknær IT. Dette innebærer en annen modell enn den tradisjonelle sentralstyrte IT-modellen med liten brukerkontroll lokalt og all kontroll hos Sykehuspartner sentralt. Det er behov for høy IT-kompetanse også lokalt i klinikken, og superbrukere trenger mulighet til å utvikle og teste sin tilpassede teknologi før implementering i produksjonsmiljøet. Veien fra uttesting til implementering må være smidigere inn i dagens system. Erfaring fra BigMed peker i retning av soner med ulik grad av frihet for ulike typer brukere. Utviklet i samarbeid med Sykehuspartner slik at løsningene kan skaleres opp til drift.
- Analysekompetansen er i dag primært plassert i næringslivet og i academia uten tilgang til data. Feltet er i rask utvikling og man bør hente nyttig erfaring fra utlandet og private aktører. Infrastrukturen må tillate tilgang for eksterne partnere til å være med som utviklingspartnere i ulike deler av løpet. En slik plattform må ledsages av en forvaltning som sikrer at den enkelte gruppe eller person som ønsker å behandle dataene kan få støtte til tilgang og bruk på en enkel og trygg måte. Data må tilgjengeliggjøres i pseudonymisert form for tredjepart der man har kontroll over tilgangsstyring.
- Forskere og utviklere innenfor dette området må ha tilgang til et bredt og dynamisk utvalg av analyseverktøy, både open source og proprietær teknologi. Forsøk på å standardisere og begrense denne verktøykassen vil være til hinder for utviklingen. Datasikkerhet og personvern må sikres på andre måter enn gjennom standardisering av disse tjenestene.
- OUS bør sikte på å tiltrekke seg verdensledende kompetanse innen kunstig intelligens-metoder som dyp læring. Dette innebærer blant annet å sikre tilgang til interessante datasett, gode arbeidsforhold og tilgang til tverrfaglige miljøer som inkluderer klinikere. Datatilgang er et knapphetsgode internasjonalt og dermed den viktigste faktoren. Her vil OUS med sin størrelse ha et naturlig fortrinn som kan utnyttes. Intervensjonscenteret har allerede bygget opp både en infrastruktur og personale, men dette må utvikles og utvides.

### **Applikasjon – bruk av kunnskapen i klinikk**

Med applikasjon menes her bruk av den kunnskapen som er skapt av analysene beskrevet over. For at presisjonsmedisin skal bli en klinisk rutine må analyseresultater være løpende tilgjengelig for klinikere og pasienter, for eksempel som klinisk beslutningsstøtte eller automatiserte tjenester.

Anbefalte tiltak:

- Dagens applikasjoner er ikke egnet for klinisk beslutningsstøtte, og analytiske verktøy er i beskjedne grad tilgjengelig for sluttbrukere. Leverandørene av DIPS Arena og andre eksisterende kliniske verktøy må prioritere denne funksjonaliteten i sitt utviklingsarbeid.
- Radiologi og patologi vil være de områdene der datadrevet klinisk beslutningsstøtte

først kommer på markedet. OUS bør sikre at man har kompetanse til å ta imot og evaluere slike løsninger på en effektiv og trygg måte.

- Innføring av slik funksjonalitet vil kreve fleksibilitet i test- og innføringsmuligheter. Det innebærer at man har behov for mulighet til å teste løsninger for få klinikere uten å måtte oppdatere tunge systemer. Det er behov for å kunne kjøre to parallelle systemer i klinisk bruk samtidig slik at man kan måle effekten av innføring av nye applikasjoner.
- Innføring av klinisk beslutningsstøtte har tradisjonelt sett ikke vært forsket på i samme grad som innføring av annen teknologi i klinikken. OUS bør gå foran å etablere et miljø for bevisbasert medisin innen slik forskning.
- For mange klinikere og pasienter er mobile løsninger det beste teknologiske svaret på den kliniske utfordringen. I OUS er det betydelige selvpålagte begrensninger i bruken av mobil teknologi som bør gjennomgås på nytt.
- Med presisjonsmedisin blir skillet mellom forskning/utvikling og klinisk bruk mindre tydelig. For å kunne henge med i den teknologiske utviklingen er sykehuset avhengig av å legge om til en mer fleksibel utrulling av del-systemer i sykehuset. Den tradisjonelle sonetenkningen omkring IT-sikkerhet med «skallsikring» og brannmurer blir utfordret av fremtidens IT-behov, der data må kunne flyte friere ut og inn av sykehuset, og sikkerhet istedenfor må bygges direkte inn i applikasjonene og i utvekslingsgrensesnittene.

## Andre tjenester som fremmer presisjonsmedisin

### *Juridiske problemstillinger*

BigMed-prosjektet har en juridisk arbeidspakke som ser på dagens rettsgrunnlag for temaer innen presisjonsmedisin. Arbeidspakken har spesielt tatt for seg det juridiske grunnlaget for gjenbruk av data til pasientbehandling samt ulike aspekter ved genetiske analyser. Arbeidspakken ledes av juridisk direktør på OUS med deltakelse fra Institutt for offentlig rett ved UiO. Juristene jobber tett med de tekniske arbeidspakkene i prosjektet. Basert på konkrete juridiske flaskehalsen vi møter i prosjektet, har gruppen utviklet juridisk metode innen feltet. Våre jurister har gjennom disse erfaringene beskrevet hvordan dagens regelverk 1) ikke er tilpasset den «nye» virkeligheten der digitale data kan gjenbrukes til bedre behandling av pasienter og 2) i praksis har blitt tolket forskjellig og ofte med en ensidig vektlegging av enkelt-lovverk (personvern fremfor helselovgivning, forsvarlig helsehjelp)).

Arbeidet følger derfor hovedsakelig to spor: behov for endring av dagens lovverk og presisering av fortolkninger innenfor dagens lovgiving der dette er hensiktsmessig. Dette er meddelt lovavdelingen i Helsedepartementet som har startet lovarbeid om presisjonsmedisin.

BigMed har etablert et juridisk nettverk for aktører innen feltet - academia, forvaltningen og helseforetakene. Deltakerne samles jevnlig for å diskutere temaer relevant for presisjonsmedisin og dele sine vurderinger. Vi ser en verdi av å bringe disse partene sammen for å utfordre hverandre. Som landets ledende sykehus og med det etablerte tette samarbeidet med Institutt for offentlig rett, bør OUS ta en lederrolle i å løse disse to utfordringene både på kort og lang sikt. En slik lederrolle bør kunne innebære å i større grad utfordre eksisterende praksis med tanke på å få avklart viktige problemstillinger i avveiningen mellom best mulig pasientbehandling og personvern. Med den teknologiske utviklingen som står på trappene ser vi et stort behov for en videreføring av det juridiske nettverket i en varig struktur.

### *Økonomiske problemstillinger*

DRG-finansiering er en barriere for utvikling av presisjonsmedisin. Når refusjon er knyttet til diagnosen istedenfor resultatet for pasienten, resulterer det i perverse incentiver for

behandlingsvalgene. For å gjøre presisjonsmedisin kostnadseffektivt, bør det innføres differensierte behandlingstilvalg ved å basere finansieringen på andre endepunkter. Hvis mulig bør resultatet av behandlingen være bestemmende for refusjon. Dette vil forde at det innhentes en utgangsvurdering av livskvalitet og sykdomsspesifikk funksjon før behandling startes og ved en til to faste tidspunkter etter behandling. Forskningsprosjekter i Trondheim og ved Intervensjonssenteret tyder på at ved å utarbeide nettbaserte løsninger der pasienten besvare på et skjema for livskvalitet f. eks EQ5D, samt et panel sykdomsspesifikke funksjonelle endepunkter kan være en måte å løse dette på. Forskning omkring dette temaet bør prioriteres i sykehuset.

### **Kompetanse og roller**

BigMed-prosjektet har vist at det er behov for å utvikle ny kompetanse og nye roller innenfor feltet presisjonsmedisin. Som et fyrtårnprosjekt med mye midler har både prosjekteier og prosjektledelsen forsøkt å ta dette ansvaret ved å blant annet representere OUS i et økende antall eksterne fora der disse temaene tas opp; både formelt som f.eks. som representanter i referansegruppen i Helsedataprogrammet, som medlem av Teknologirådets ekspertpanel for kunstig intelligens i medisinen og uformelt som foredragsholdere på dette temaet nasjonalt og internasjonalt. Videre har vi forsøkt å fungere som interne kompetanseleverandører til andre miljøer som i økende grad har bruk for forståelse innenfor tematikken rundt analyse, gjenbruk og personvern. Det er prosjektledelsens syn at dette er oppgaver og roller som etter hvert burde vært forankret i linjen i OUS. I andre land ser vi at de fleste store sykehus har funksjoner som f.eks. CMIO (Chief Medical Information Officer) med oppgave om å forvalte medisinske data på best mulig måte. I dag faller dette ansvaret mellom flere stoler, blant annet forskningsdivisjonen, personvernombudet og den tradisjonelle IT-avdelingen. En slik funksjon i linjen vil også i større grad være en nødvendig kompetansemessig supplement til personvernombudet so vil sikre en balanse i vurderingene slik at alle sider ved gjenbruk av data blir avveid.

### **Pasientsikkerhet – trygge og sikre løsninger**

EUs ekspertgruppe for AI har definert «Trustworthy AI» til å ha tre komponenter (3):

- Lovlig - i henhold til eksisterende lover og reguleringer
- Etisk - sikre overholdelse av samfunnets prinsipper og verdier
- Sterk - fra både et teknisk og et sosialt perspektiv, vurdere ikke-planlagte konsekvenser

I likhet med innføring av annen teknologi som vil påvirke behandlingen av pasienter, krever I innføring av AI som beslutningsstøtte en systematisk tilnærming for å ivareta pasientsikkerheten. AI innfører i tillegg en rekke nye utfordringer som går utover det som vil ivaretas gjennom regulatorisk etterlevelse, og der helseforetakene selv må finne gode systemer. OUS bør ta en ledende rolle i arbeidet med å etablere kunnskap omkring dette og finne en systematisk tilnærming som muliggjør trygg og sikker utrulling av AI-løsninger som vil komme pasienten til gode.

Ny lovgivning i EU som trer i kraft i april med CE merking i henhold til Medical Device Regulatory (MDR) vil inkludere programvare som har konsekvenser for pasientbehandling, og dermed dekke AI for beslutningsstøtte. I veldig korte trekk regulerer CE-merking at en produsent kan dokumentere at produktet gjør som påstått. En CE-merking vil dermed garantere at et produkt har en gitt ytelse for en gitt gruppe basert på et gitt datasett. Det betyr at når et produkt skal anvendes i en annen setting enn den ble utviklet, kan dette havne utenfor «intended use» og det blir brukers ansvar å garantere at den fungerer som den skal. Man har behov for en tidlig verifikasjon av verktøyet validert på et relevant datasett, samt en risikovurdering av applikasjon. Er det menneskelig intervensjon eller et lukket system? Hvem skal bruke det når og til hva, hva slags ytterligere støtte eller hvilke informasjon og opplæring har disse personene behov for? Ved bruk av maskinlæring med selv-lærende algoritmer er det også behov for en livstids-monitorering der man kontinuerlig validerer effekten. Man må sikre at verktøyet gjør det det skal gjøre, men også at man ikke får uønskede effekter av sikkerhetsmessig eller etisk karakter. Manglende forklaringsmodeller

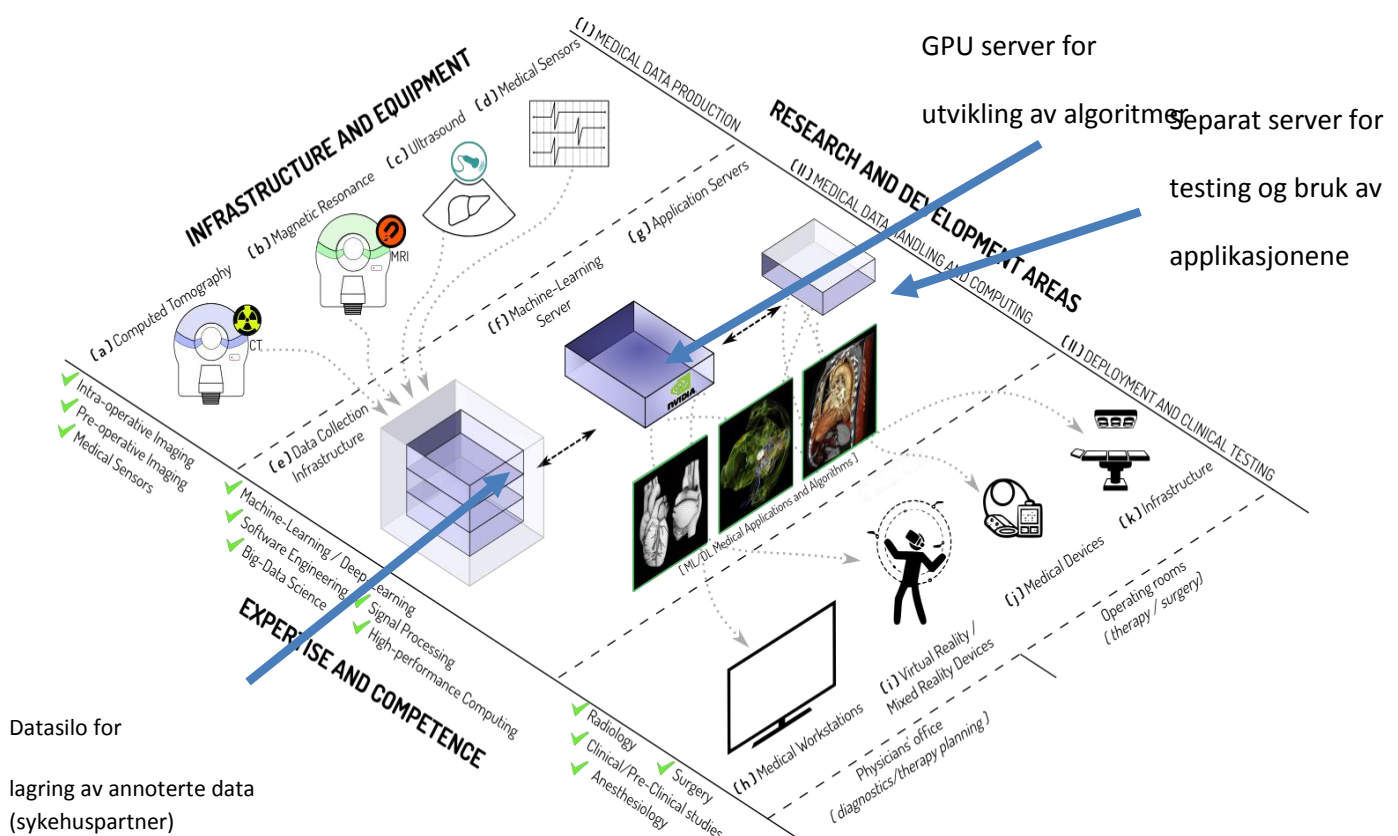
(explicability) gir økte krav til sikring av resultater. En rent regulatorisk tilnærming vil ikke være tilstrekkelig, og bruk av disse løsningene fordrer at sykehusene tar et større ansvar.

OUS bør bygge opp et kompetansenettverk og et system rundt dette som kan støtte virksomheten ved innføring av ny teknologi som AI. Dette kan gjøres ved å skalere opp det arbeidet som allerede er gjort ved Intervensjonscenteret.

## Arbeid som er gjort gjennom Intervensjonscenteret og BigMed og ved andre miljøer i OUS

Intervensjonscenteret har sammen med IT-avdelingen etablert en infrastruktur for maskinlæring. IVS er nå i dialog med Sykehuspartner for å gjøre dette tilgjengelig via OUS/HSØ-sonen. GPU-serveren som er knyttet til denne infrastrukturen vil oppgraderes og suppleres slik at sykehuset får en kraftig struktur for maskinlæring og nevralt nett i 2020. Denne strukturen må vedlikeholdes og utvikles videre knyttet til RIF slik at dubletter av pasientdata kan brukes til maskinlæring.

Systemet som i dag er utviklet av miljøet ved Intervensjonscenteret har blitt testet og tilpasset slik at løsningen fungerer godt til formålet. Denne er nå klar for å kunne bygges ut og drives som en fellesressurs for OUS og evt hele HSØ. Vi mener det er hensiktsmessig å bygge på de erfaringer som er gjort og de løsninger man har kommet frem til etter lang tids samarbeid med aktørene.



**Figur 2 System omkring GPU-server (NVIDIA) for trening og validering av algoritmer**

Intervensjonscenteret har bygget opp en stab som har kompetanse til å både utvikle algoritmer og bistå andre miljøer til å ta i bruk Deep learning. Senteret kan sammen med IT-avdelingen og Sykehuspartner drive en AI-infrastruktur for OUS/HSØ.

KRN har etablert en egen gruppe som utforsker hvordan Kunstig intelligens kan benyttes i tolkning av radiologiske undersøkelser.

DoMoreprosjektet ved Kreftklinikken har etablert egnet infrastruktur i prosjektfasen og har staket ut en kurs for digital patologi som må knyttes sammen med sykehusets infrastruktur. AMG ved KLM har stadig økende behov for tungregning og for rask prosessering av sekvenseringsdata. Prosesseringen gjøres i dag i hovedsak i TSD (bl.a. på dedikert maskinvare i regneklyngen), men det er også investert i noe lokal infrastruktur med bl.a. et Dragen-system, som vil muliggjøre hurtig-sekvensering for hastesaker, som kritisk syke spedbarn.

## Etiske og juridiske problemstillinger som ikke har vært vurdert i BigMed

Kunstig intelligens, enten det brukes som tolkningen av medisinske bilder, gensekvenser eller som beslutningsstøtte vil måtte betraktes som en medisinsk teknologi. Sykehuset har i dag ingen retningslinjer for hvordan denne typen teknologi kan benyttes, verken etisk, juridisk eller regulatorisk. Intervensjonssenteret har utviklet et prosjekt «Trusted reliable artificial intelligence in medicine» som vil adressere disse spørsmålene. Hvis ikke vi oppnår finansiering fra forskningsrådet, er det allikevel viktig at OUS fortsetter denne forskningen sammen med de riktige akademiske partnere. Disse spørsmålene må avklares for å få næringslivet til å interessere seg for å etablere kommersielle løsninger og bruk av AI i medisinen.

## Veien videre

En fornuftig tilnærming til dette vil derfor være å utvikle og vedta en felles OUS-strategi for presisjonsmedisin som kan kommuniseres på tvers av organisasjonen og sikre at alle aktørene vet hvilken retning foretaket ønsker å gå i. Dette vil bidra til å gi en overordnet retning når en rekke større og mindre beslutninger skal tas. Det vil også hjelpe toppledelsen i å kunne ta flere og bedre strategiske beslutninger, noe som vil bidra til høyere hastighet på utviklingen og dermed bedre, tryggere og mer effektiv pasientbehandling.

## Referanser

1. *Precision medicine*. [cited 2017; Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Precision\\_medicine](https://en.wikipedia.org/wiki/Precision_medicine).
2. *Big Data management for the precise treatment of three patient groups* <https://bigmed.no/assets/bigmed-paper.pdf>
3. *Ethics guidelines for trustworthy AI – European commission* <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/ethics-guidelines-trustworthy-ai>

## Vedlegg 4 – DoMore!

### Litt om presisjonsmedisin sett fra Institutt for Kreftgenetikk og Informatikk

#### **Bakgrunn**

Klinisk kreftdiagnostikk utgjør om lag 30% av aktiviteten ved IKI, den øvrige virksomheten er forskning og utvikling. En betydelig del av denne handler om å utvikle og etablere nye diagnostiske tjenester (herunder også prognose og prediksjon) basert på retrospektive og prospektive forskningsstudier. All virksomhet drives i krysningsfeltet mellom kreftgenetikk, patologi og informatikk. Om lag 40% av IKIs personell er informatikere, og vi har en betydelig utstyrsark med egne nettverk og egenutviklede løsninger som driftes lokalt og uavhengig av SP.

#### **Klinisk kreftdiagnostikk**

Vi leverer diagnostiske og/eller prognostiske tjenester for om lag 4.000 kreftpasienter årlig, i hovedsak basert på karyotyping, FISH og DNA ploidi analyser, dvs de mer tradisjonelle genetiske metodene som gir grunnlag for persontilpasset medisin. Vi har også en godt utviklet molekylær lab som frem til i fjor leverte om lag 1000 kliniske prøvesvar, særlig innen nevro. Denne tjenesten ble nedlagt og delvis overført til patologen da vi ikke ble finansiert for denne aktiviteten (i hovedsak inneliggende pasienter). Det er et tankekors at dette ble gjort i en tid med skrikende etterspørsel etter slike tjenester, og at man nå sliter med å bygge opp tilsvarende tjenester for disse pasientgruppene andre steder.

#### **Maskinlæring og dyplæring i presisjonsmedisin.**

IKI har jobbet med utvikling og bruk av AI og maskinlæring i 15 år, i tett samarbeid med IFI, UiO, Oxford og UCL. Siden 2016 har vi vært en del av fyrtårnprosjektet DoMore! med en særskilt satsning på *in silico* patologi. Her har vi utviklet flere AI baserte prognose markører [Ann. Oncol. 2018;29(3):616-623], [Lancet Oncol. 2018; 19(3):356-369], [J Natl Cancer Inst. 2018;110(12): 1400-1408], [Lancet, 2020;395(10221): 350-360] for presisjonsmedisin og samarbeider nå med Inven2 for å få disse ut i klinisk bruk.

Gjennom DoMore! og andre prosjekter har vi fått på plass en betydelig maskinpark for AI og dyplæring, med blant annet 62 GPU kort i forskjellige konfigurasjoner (5x8, 2x4 og 14x1) og en lagringskapasitet på 2 PB, alt over egne dedikerte servere og nettverk. Vi er ellers NVideo sin nasjonale medisinske partner i Norge.

#### **Digital patologi**

AI og dyplæring har så langt hatt sine største suksesser i forbindelse med billedanalyse. Innen medisin er det derfor også av denne grunn særlig aktuelt å satse innen bildediagnostikk. Her har radiologi en stor styrke med lang erfaring i behandling av digitale

bilder. Potensialet for presisjonsmedisin er nok enda større inne patologi, men da er det selvsagt en forutsetning at virksomheten digitaliseres. Løsningene for dette har vært på markedet i over 20 år nå, og det er vel på høy tid at patologi, i likhet med det meste innen medisin, nå blir digital. En skal da vokte seg vel for å la det beste bli det godes fiende ved å ønske å samtidig standardisere og omorganisere hele fagfeltet. Dette er vel en av grunnene til at patologien har blitt sittende på gjerde i alle disse årene. Det er absolutt mulig å begynne i det små og gjøre dette trinnvis, ved for eksempel å ta en diagnosegruppe om gangen. En skanner som produserer høyoppløselige bilder av hele vevsprøven tar nå typisk 400 prøver om gangen og bruker fra ½ - 2 minutter per prøve. En kan dermed få en betydelig start ved å installere en enkelt enhet til en pris av mellom 2-4 millioner kroner. I DoMore prosjektet arbeider DIPS sammen med oss og integrerer slike skann direkte i Dips Arena, og det er mange leverandører som nå tilbyr integrering mellom skannere og laboratoriesystemer.

#### **Kjernefasiliteter og sentrale løsninger**

Ved vurdering av sentrale løsninger for AI bør en tenke på at det er flere brukernivåer med høyst ulike behov for regnekraft og spesialkompetanse:

- i) F&U innen AI og dyplæring (utvikler nye nevralt nett)
- ii) F&U innen bruk av AI (trener og tester i etablerte nett)
- iii) Appliserer etablerte løsninger (kjører inferens på nye prøver)

Vi var nødt til å etablere vårt eget dyplæringsnettverk tilpasset våre problemstillinger for å få tilfredsstillende resultater (i), mens når dette nå skal anvendes på nye pasienter så er det en enkel oppgave som krever svært lite datakraft eller spesialkompetanse (III).

Når for eksempel Intervensjonssenteret nå har etablert en plattform for felles bruk med 4 GPU kort (1x4), så er det nok mest aktuelt å ha brukere tilsvarende iii) ovenfor. Vi har som sagt totalt 21 maskiner med i alt 62 GPU kort, og disse kjøres bokstavelig talt 24/7. Vår anbefaling er at OUS gjerne bør etablere en sentral løsning (kjernefasilitet) for de «lette» brukerne, mens AI-miljøer absolutt bør disponere og kontrollere egen AI-plattform. Det bør også for mange prosjekter (ii) vurderes å leie tid på kommersielle plattformer (Google, Microsoft, Amazon) fremfor å bygge opp store plattformer ved OUS. Denne teknologien forandrer seg så raskt at store investeringer fort blir bortkastet om de ikke gjøres i forbindelse med helt konkrete prosjekter.

23.04.20

Håvard E Danielsen

Institutt for Kreftgenetikk og Informatikk

Kreftklinikken



## Vedlegg 5 – CRAI

### Kort om CRAI – bakgrunn / plan

CRAI (Computational Radiology and Artificial Intelligence) er en ny ressurs-enhet i Klinikk for Radiologi og Nukleærmedisin (KRN), opprettet sommeren 2019. Enheten ble opprettet som for å prøve å kapitalisere på den raske utviklingen som nå skjer innen kunstig intelligens (KI), og særlig grenen av KI som kalles dyp læring (DL). KI har vist seg særlig nyttig innen bildediagnostikk, hvor KI-baserte analysemetoder allerede har vist seg å prestere likeverdig eller bedre enn erfarne radiologer innen f.eks. tolkning av data fra mammografi-screening.

CRAI-enheten har følgende hovedoppgaver:

- Etablere nødvendig infrastruktur og teknologi for radiologisk stordata-analyser.
- Være en kjernefasilitet for CRAI- og eksternt finansierte KI-forskere.
- Utvikle KI-løsninger for klinisk bruk.
- Være oppdatert på KI-relaterte regulatoriske og juridiske krav.
- Evaluere tredjeparts/kommersielle KI-produkter.
- Bidra til KI-undervisning for KRN sine medarbeidere.
- Etablere nasjonale og internasjonale samarbeider innenfor KI.

Gruppen er foreløpig kun finansiert med en permanent stilling (Prof. A Bjørnerud) og et toårig engasjement (Dr. IR Groote). Det er videre sikret ytterligere midler for to dedikerte programvareutviklere/dataforskere og to PhD-stillinger gjennom eksternt finansierte forskningsprosjekter. I tillegg er det etablert syv KI-relaterte Master-prosjekter i samarbeide med UiO/NMBU. Det etableres fortløpende samarbeidsprosjekter med nasjonale og internasjonale forskningsmiljøer, og det søkes kontinuerlig om ytterligere midler via en rekke utlysninger.

### Prosess/strømformering opp mot implementering

Et hovedmål for CRAI er å ta KI-baserte løsninger fra forskningsstadiet og inn i radiologisk arbeidsflyt. Dette er en åpenbar forutsetning for at denne teknologien skal kunne bidra til bedre pasientbehandling. CRAI ønsker å satse på egenutviklede KI-løsninger, i tillegg til å kontinuerlig evaluere tredjeparts kommersielle løsninger, da dette bedre kan utnytte OUS sin unike egenproduserte radiologiske bildedatabase. Med egenutviklede modeller kan KI-modellene trenes og re-trenes på sykehusets egne data. Dette vil gjøre OUS i bedre stand til å tilpasse modellene til kontinuerlige endringer i data-kvalitet (skanner oppgraderinger, nye opptaksmetoder etc.), samt iterativt å gjøre modellene bedre ved at brukerne utfører korreksjoner når resultatene er suboptimale. Kommersielle systemer vil være forhånds-trente (på fremmede data) og modell-oppdateringer vil være langt mindre dynamiske.

Implementering av egenutviklede KI-metoder krever muligheten til å integrere egen kode inn mot det klinisk-radiologiske pasientarkivet (PACS). Dette integrasjons-leddet kan best håndteres av tredjeparts aktører, siden det krever spesiell domene-ekspertise. CRAI har



derfor i lengre tid hatt samarbeid med et norsk IT-selskap (NordicNeuroLab, NNL) som lager løsninger for denne type integrasjon. Dette samarbeidet er også formalisert gjennom ImTECH, som er del av avdeling for diagnostisk fysikk (ADF) ved KRN.

Proessen med å få implementert og godkjent NNLs programvareløsning ved OUS har vært en lang og til dels smertefull prosess, og vi mener at OUS må bli mer fleksible og profesjonelle i denne type samarbeider for at vi skal kunne forbli en interessant samarbeidspartner for IT-selskaper som tilbyr avanserte KI-løsninger. Kort oppsummert har prosessen med å få godkjent denne løsningen tatt over 18 måneder. Den største utfordringen, både for oss og for samarbeidspartner, har vært det nærmest endeløse mengden med skjemaer og dokumentasjoner som må på plass, hvor hele prosessen fra OUS sin side har fremstått som særdeles rotete og lite koordinert. Det kreves løsningsdesign, risiko-og-sårbarhets (ROS) analyse, tilrådning fra personvern, databehandleravtale, skjema for fjernaksess (som trengs for hver person individuelt og for selskapet), taushetsklæringer etc. Som et konkret eksempel på systemsvikt, så kreves det at utviklerne hos IT-leverandør også står som eksterne ansatte i OUS før mange av de obligatoriske skjemaene kan fylles ut. Når dette er opprettet, sendes all informasjon (svar på søknader etc.) til de eksterne personenes OUS-mail, som de ikke har tilgang til! Denne type systemsvikt fører til mange unødvendige forsinkelser, misforståelser og irritasjon. Videre opplever leverandør at OUS sine rutiner for IT-selskapenes tilgang til egne systemer er svært tungvinte og gammeldagse. Sykehuspartner (SP) har etablert en såkalt 'filsluse' som leverandøren har tolket dithen at de skal kunne oppdatere egne IT-systemer på OUS-servere på en sikker måte uten å behøve å involvere SP. Systemet er imidlertid satt opp slik at IT-leverandør må ringe opp SP (og ofte sitte 30 minutter i telefonkø) for å få en engangskode før filoverføring (oppdateringer) kan gjennomføres. Dette fremstår som komplett uforståelig for moderne IT-bedrifter, og OUS har allerede pådratt seg et rykte for å være et absolutt 'worst case' når det gjelder å integrere ekstern programvare mot sykehusets PACS (NNL har erfaring fra en rekke av de største universitets-sykehusene i Europa og USA, så et solid sammenlikningsgrunnlag).

Alle har forståelse for at det kreves en del grunnleggende dokumentasjon (i form av løsningsdesign/ROS analyse) før tredjeparts programvare kan godkjennes for bruk i OUS, men organisasjonen må bli mye bedre på effektiv saksbehandling, færre 'sirkulære' prosesser og helst etablere standardiserte 'oppskrifter' som tredjeparts leverandører kan forholde seg til på en ryddig måte.

#### **Tilgang til radiologiske data for bruk i KI-forskning**

Tilgang til stordata for trening av modeller er kritisk for at KI-baserte løsninger skal fungere. Her vil OUS være bedre stilt enn de aller fleste, dersom de får på plass systemer som gjør det mulige å bruke egne radiologiske (og tilhørende kliniske) data på en effektiv måte. OUS sine eksisterende PACS-løsninger er ikke egnet for effektiv ekstraksjon av spesifikke datasett for

KI-trening, og det kreves mye manuelt arbeid. Videre, ved uttak av store datamengder kreves det per i dag bistand fra PACS-leverandør eller SP, noe som tar mye tid og koster penger (SP gjør ikke dette gratis). Det utarbeides i disse dager kravspesifikasjoner knyttet til anbudsutsetting til et nytt felles PACS for OUS. Her legges det betydelig vekt på mulighet for å speile produksjons-PACS med en forsknings-databaseløsning (eventuelt et komplett forsknings-PACS) som vil muliggjøre effektiv stordata-håndtering. Valg av en ny PACS-løsning med god støtte for forskningsbruk av data vil være svært viktig for at OUS effektivt skal kunne dra nytte av de enorme radiologiske dataressurser opp mot KI og persontilpasset diagnostikk i årene som kommer.

#### **Organisering av KI ved OUS (struktur) og samarbeidsflater (eks. Kreftregisteret)**

Trening av store KI-baserte data-modeller krever betydelige dataressurser i form av dedikerte prosessorenheter (grafikkprosessorer; GPU). Grafikkprosessorer er kostbare i forhold til standard CPU-baserte arbeidsstasjoner, og en god GPU-server vil typisk koste mellom 100.000 og 1 M NOK. Det finnes i dag mange miljøer på OUS (og på UiO) som trenger tilgang til GPU-basert regnekraft, og mange har investert i egne GPU-servere. Det er et åpent spørsmål om det er hensiktsmessig at det skal etablere mange 'lokale' GPU-ressurser eller om OUS hadde vært bedre tjent med å etablere en sentral ressurs-enhet som betjente alle grupper som trenger GPU-tilgang for KI-basert forskning. Det er for tiden mange 'rykter' om at det etableres GPU-løsninger hos Sykehuspartner og på Tjenester for Sensitive Data (TSD) ved UiO, som skal gjøres tilgjengelig for OUS-forskere, men det er lite konkret informasjon som når ut til 'sluttbrukere' om status på disse etableringene, og brukere er derfor tvunget til å investere i enkle (men ikke nødvendigvis optimale) løsninger for å komme i gang. Vi mener derfor at OUS hadde vært tjent med å etablere en mer helhetlig tjeneste for tungregning opp mot KI-basert modellering, da dette er en tjeneste som mange grupper på tvers av fagområder og klinikker vil ha behov for i årene som kommer, og hvor det er lite hensiktsmessig at hver gruppe investerer i egne systemer, både grunnet investeringskostnader samt nødvendige ressurser for systemdrift.

## Vedlegg 6 – NCGC

NCGC- Norwegian Cancer Genomics Consortium. 2012-2018.

Norsk kreftgenomikkonsortium (kreftgenomikk.no). Dette forskningsprogrammet ble ledet av professor Ola Myklebost.

Det er viktig å fremheve at dette var et vellykket NASJONALT nettverk og samarbeid innenfor et utvalg kreftsykdommer, en viktig bidragsyter til oppbygging av infrastruktur for bioinformatikk og sekvenseringsfasiliteter, og til implementeringen av genomikk i diagnostikk og i klinikk.

### **Bakgrunn.**

En nasjonal skrivegruppe (Stein Kvaløy OUS-HSØ, leder, Stein Kaasa (St.Olav H-Midt), Ragnhild A Lothe (OUS- HSØ), Per E Lønning (Haukeland, H-Vest), Roy Bremnes (U i Tromsø,H-Nord), nedsatt av Nasjonal samarbeidsgruppe innen medisin og helsefag (NSG) foreslo «Individuell kreftbehandling basert på genprofilen av egen svulst» som et nasjonalt satsingsområde. Nasjonalt Råd anbefalte forslaget og prioriterte dette som temaområde for «offentlig initierte kliniske studier» utlyst gjennom Forskningsrådet 2011.

NCGC mottok et grant på 40 mil NOK og senere 30 mill NOK fra en annen utlysning.

Det henvises til prosjektrapport: rapport.kreftgenomikk.no

Samtidig ble «Nasjonal kreftsatsning» (leder Per E Lønning, nestleder Ragnhild A Lothe) finansiert for å bidra til etablering av et nasjonal nettverk for kreftgenomikk. Tre Losbykonferanser ble avholdt 2014-2016 (kreftsatsing.no)

### **Infrastruktur kjernefasiliteter for bioinformatikk og for sekvenseringsfasiliteter**

De to første nestgenerasjonssekvenseringsmaskiner operative på Institutt for kreftforskning var GAI (2009) og HiSeq (2012), begge finansiert av Radiumhospitalets legater etter søknad fra kjernefasiliteter for genomteknologi, Inst Kreftforskning, IKF (Ola Myklebost) og Senter for kreftbiomedisin, CCB (RA Lothe). Leder av dypsekvenseringsplattformen for CCB, Rolf Skotheim, bygget sammen med post doc Gard Thommassen den første mottager maskinen for storskalasekvensdata. Senere ble GT leder for TSD, U i Oslo, og bygget denne opp til en service. Leder for bioinformatikkkjernefasiliteten på IKF (Eivind Hovig) bygget opp tilbudet for håndtering av rådata såvel som nedstrømsanalyser av store genomikk datamengder. De bidro også til den nasjonale oppbygging av slik kompetanse gjennom NCGC (Bergen og Trondhjem). Leonardo Meza-Zepeda var ansvarlig for sekvenseringsplattformen og bygget opp gjennom NCGC et godt service tilbud til brukerne, og samhandlet med tilsvarende enheter i de andre byene.

### **Biobanker / sykdomskompetanse**

NCGC ble dannet som et nasjonalt nettverk av sterke translasjonelle forskningsgrupper som allerede administrerte store forskningsbiobanker- til dels optimalt designet for slike studier. I tillegg var det en betydelig klinisk ekspertise tilknyttet hvert prosjekt/sykdom som tilsa at analysedelen kunne gjøres med innsikt i de enkelte kreftsykdommer. Det er viktig å påpeke kompleksiteten i somatisk genomikk til sammenligning med kimbanegenomikk, noe som ga utfordringer i valg av analyseverktøy såvel som tolkning av komplekse data. Den tverrfaglige kompetansen var styrken til dette konsortiet, og høyprofilerte vitenskapelige artikler har blitt produsert (herunder nevnes med 1ste og sisteforfatter

fra NCGC og ulike kreftsykdommer: **Lymfom**: Wise et al. Holthe. Blood 2015; **Tarmkreft**: Sveen et al. Lothe. Genome Medicine 2017; **Multipel myelom**: Rustad et al. Waage, Hematologica 2017; **Melanom**: Birkeland et al. Lønning. Nature Comm 2018; **Prostata cancer** Løvf et al. Skotheim Eur Urol 2019. (se webside for mer info).

*ELSA gruppe. Ethical, legal and societal aspects.*

Denne gruppen ble ledet av prof Jan Helge Solbakk og stipendiater i etikk, jus og helseøkonomi ble utdannet. NCGC fremmet her både tidlig og veldrevet ELSA initiativ innen translasjonell genomikkforskning og bl.a publisert høyaktuelt om GDPR (Bentzen & Høstmælingen Ann Intern Med 2019; Mascalonzi et al., Ann Intern Med 2019)

**Nåsituasjonen:**

**Presisjonsmedisin innen kreftområdet**

Kreft utgjør majoriteten av diagnostisk og klinisk presisjonsmedisin. Kompetansen og nettverket som dannet NCGC er også sentrale aktører i diagnostisk genomikk, hvor det pågår nasjonale initiativer/satsning. Også flere av aktørene i NCGC er ledende i genomikk drevne kliniske utprøvinger og i translasjonelle forskningsprosjekter. Mye av dette er blitt mulig pga kompetanseoppbygging innen genomikk hvor NCGC prosjektet var sentralt. Deltagerne i NCGC har også oppnådd nye store grants i form av sentertildelinger, som feks CoE- Cancer Biomarkers (Bergen) som startet 2013 (Lars Akslen er leder og NCGC deltager Bjørn Tore Gjertsen er meddirektør), KGJebsen senter for tarmkreft (start 2014, ledes av Ragnhild A Lothe), KGJebsen senter for genomrettet kreftterapi (start 2018 ledet av Per E Lønning), KGJebsen senter for B-cellekreft start 2018, ledes av Ludvig Munthe og NCGC deltager Erlend Smeland er PI).

**Kjernefasiliteter i bioinformatikk of sekvensering for kreft**

I dag ledes disse fasilitetene av hhv prof Eivind Hovig og Dr Leonardo Meza –Zepeda. Begge er aktive forskere og leder egne grupper – noe som ansees som svært gunstig mtp oppdatering og utvikling innenfor kjernefasilitetenes service. Oppdaterte teknologiplatformer er plassert på Radiumhospital site i OUS, og her utføres analyser av genpaneler, RNA seq, eksom og fullgenom. Noen brukere foretrekker sekvensrådata for å gjøre analyser selv, andre kan motta full pipelinestøtte gjennom bioinformatikk fasiliteten. Begge disse fasiliteter er i dag sentrale for OUS forskergrupper såvel som HSØ grupper og nasjonale som benytter seg av sekvensering av kreftprøver. I tillegg er tilbud og kompetansen essensiell for ytterligere oppbygging av presisjonsmedisin for kreftpasienter. Det henvises til innspill fra kjernefasilitetslederne for mer detaljer.

11.03.2020

Ragnhild A Lothe og Kjetil Tasken, Institutt for kreftforskning

## Vedlegg 7 – Biobank

### Tilrettelegging av biobankvirksomheten for presisjonsmedisin

#### Bakgrunn

Biobanker er en vesentlig infrastruktur for vitenskapelige gjennombrudd innen presisjonsmedisin. Forskning innen presisjonsmedisin er basert på klinisk materiale koblet opp mot kliniske data, og siden assosiasjoner ofte er svake, kreves storskala innsamlinger<sup>12</sup>. Biobank Norge er en nasjonal infrastruktur som i flere omganger er blitt tildelt store infrastrukturmidler fra Norges forskningsråd (Biobank Norge 1 og Biobank Norge 2). I 2018 sendte Biobank Norge inn en ny søknad til Forskningsrådet (Biobank Norge 3) og denne fikk nylig innvilget 35 MNOK. I denne runden valgte Biobank Norge å løfte frem behovet for å styrke sykehusbiobankenes infrastruktur : *Both in BN1 and BN2, we have invested in fully automated, large-scale freezers for population biobanks mainly. In BN3, investments will be directed towards improvement of the clinical biobank infrastructure for three university hospitals to strengthen their role and contribution in biobank driven research and precision medicine* (fra Biobank Norge 3 søknaden). Dette stiller store krav til kvalitet og harmonisering av innsamlingene<sup>13</sup>. Det stiller også krav til bærekraft og sikker finansiering. For å kunne håndtere biobankvirksomheten på OUS på en kostnadseffektiv måte kreves en institusjonell forankring av virksomheten.

På OUS ser vi at institusjonelle biobanker tiltenkt et spesifikt forskningsprosjekt utnytter ikke alene godt nok verdien i materialet fordi godkjenningen og varigheten er for snever. I fremtidens OUS bør alle prøver som samtykkes til helseforskning samles på en mest mulig effektiv måte. En sentralisering av lagringsfasilitetene er et viktig ledd i en institusjonell biobankinfrastruktur. Etablering og drift av generelle, prosjektuavhengige innsamlinger som samler pasientmateriale i stor skala over lang tid, basert på brede samtykker er et annet virkemiddel. Det vil alltid være behov for egne løsninger for enkelte forskningsprosjekter, men selve prøvelogistikken vil effektiviseres betydelig hvis den følger prøveflyten til analysene ved Klinikk for laboratoriemedisin (KLM), og integreres med øvrig rutinedrift.

Det vil i nærmeste fremtid være mest hensiktsmessig med en samlokalisering av både diagnostisk materiale, som frosset materiale fra avdeling for patologi og forskningsmateriale i én automatisk fryselagringsenhet, og det blir da viktig at både diagnostiske- og forskningsbiobanker følger samme sikkerhetskrav for å benytte Biobank OUS. En samling av støttefunksjonene som er nødvendig for en institusjonell håndtering av biobankvirksomheten for forskning, dvs. innsamling, prosessering, analysering og lagring av biobankprøver gjennom en biobankenhet organisatorisk underlagt Klinikk for laboratoriemedisin. Etablering av tilstrekkelige felles lagringsfasiliteter er vesentlig og ansvaret for dette

---

<sup>12</sup>Precision medicine and biobanking: Future directions <https://www.openaccessgovernment.org/precision-medicine-and-biobanking/51731/>

The digital revolution of biobanks: what role is precision medicine playing? <https://www.healtheuropa.eu/biobanks-precision-medicine/90687/>

<sup>13</sup> ISBER Best practices 4.th Edition <https://www.bbmri-eric.eu/news-events/isber-best-practices-4th-edition/>

Biobank Norge Beste praksis <https://bbmri.no/>

ISO 20387:2018 Biotechnology — biobanking — general requirements for biobanking <https://www.iso.org/standard/67888.html>

bør også ligge til en slik biobankenhet. En slik biobankstruktur bør også omfatte sykehusets diagnostiske biobanker slik at lagring av alt biologisk materiale håndteres i samme regime.

Det er viktig å videreføre erfaringene fra forskningsbiobanken for kreft i OUS mtp. personvernvennlige løsninger for samtykkeinnhenting og prospektiv innsamling til forskning av blod- og vevsprøver med standardisert prøvepakke. Prøvetaking må foregå der pasientene møter opp til diagnostikk og behandling. Prøveprosesseringen må skje i tilknytning til Avdeling for medisinsk biokjemi (MBK) og ekstraksjon av DNA i tilknytning til Avdeling for medisinsk genetikk (AMG) og Avdeling for patologi (PAT). Lagringsarealet til biobanken må ligge i nærheten av avdeling for patologi (PAT). Biobankens informasjons- og sporingssystem blir benyttet når biobankprøvene kommer til lagringsenheten, og systemet skal styre plasseringen av prøver i de automatiske fryselagringsenhetene og innhente informasjon.

07.05.19, Sak 133/2019 vedtok ledermøtet:

- Ledermøtet støtter igangsetting av et forprosjekt for lagringsfasilitet på RAD (planalternativ 1)
- Ledermøtet støtter videre utredning av én enhet, Biobank OUS, organisert under KLM, med ansvar for drift av den institusjonelle biobankvirksomheten
- Begge utredninger må inneholde belysning av finansieringsmodeller

Vedtaket baseres på to utredninger *Rapport: Infrastruktur og arealbehov for diagnostiske biobanker og forskningsbiobanker*, jf. OUS ledermøtet 18.09.18, Sak 234/2018, og *Utredning 2019 Biobankinfrastruktur ved OUS*. Ønsket om en felles biobankenhet fremgår også av *Utviklingsplan 2035*<sup>14</sup> og har vært spilt inn som ønske fra KLM.

### Tiltak

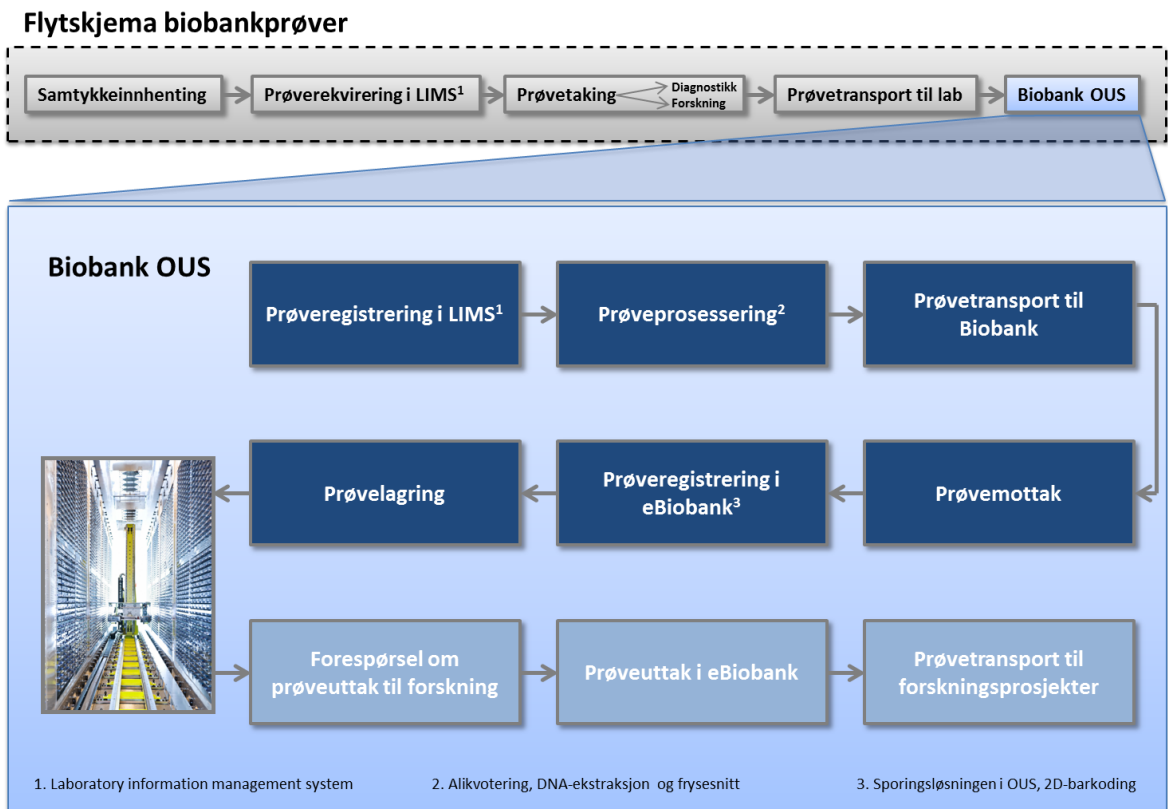
For å skaffe en oversikt over støttefunksjonene som er nødvendig ved for en institusjonell håndtering av biobankvirksomheten ved OUS har vi kartlagt prosessen knyttet til innsamling, prosessering, analysering og lagring av biobankprøver, se *Utredning 2019 Biobankinfrastruktur ved OUS*. Et tilleggsmoment er betydningen av å ha robuste funksjoner med nødvendig back-up løsninger både når det gjelder personell og utstyr. Vi ser det som hensiktsmessig å samle disse støttefunksjonene i en enhet som vi har kalt Biobank OUS. I flytskjemaet nedenfor angir vi hvordan støttefunksjonene vil kunne bli koblet til Biobank OUS.

Nedenfor er skissert en mulig modell for en institusjonell organisering av prøvelogistikken i en enhet kalt Biobank OUS

---

<sup>14</sup> *Utviklingsplan 2035*, s. 104, *Organisering av laboratoriemedisin: En ny «forskningsbiobankavdeling»* bør opprettes, med ansvar for alle prospektive biobanker ved sykehuset, og som samler materiale fra klinikkens prøvetilganger.

**Figur 4. Forslag til prøveflytmodell for fremtidens Biobank i OUS**



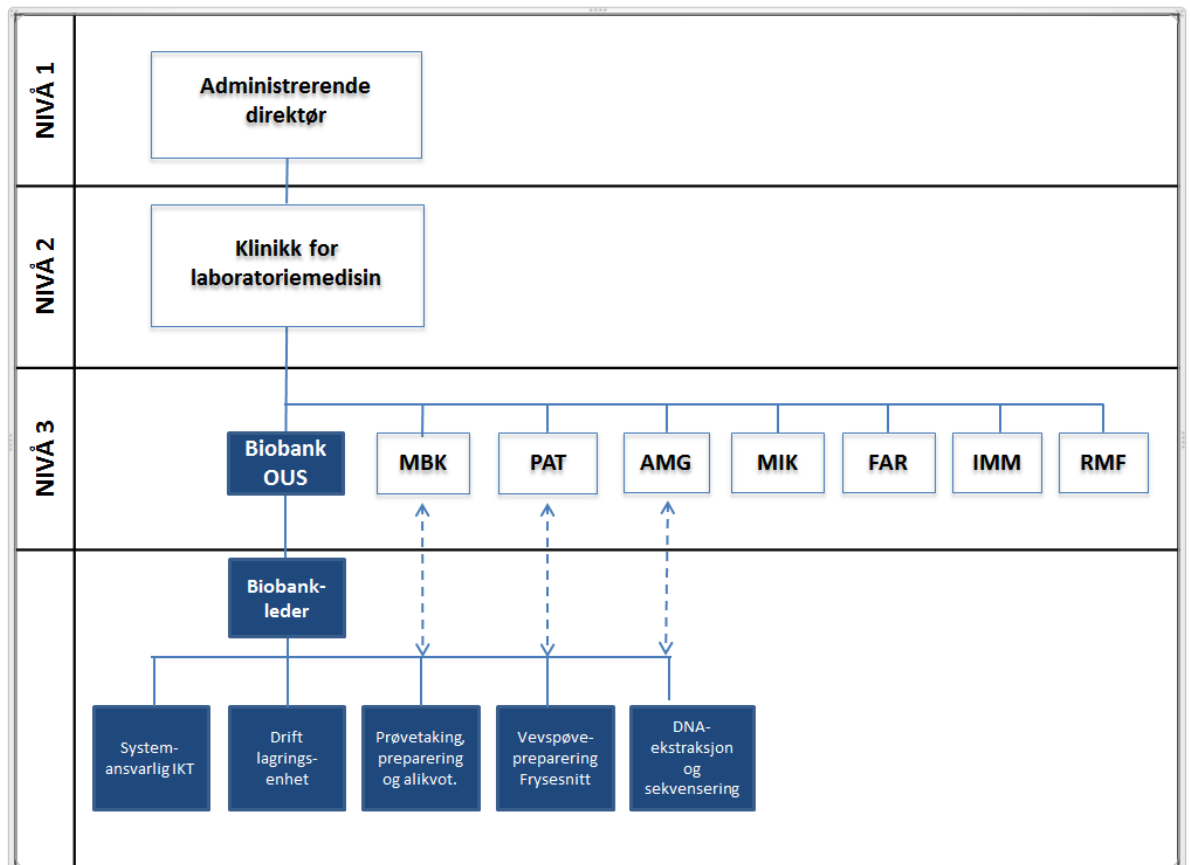
Biobank OUS vil ha behov for ulike typer kompetanse og ressurser for å håndtere biobankens oppgaver, se tabell 6. Oppbygging av støttefunksjoner, inkludert tilbud om automatisert alikvotering og evt. ekstraksjon av biobankprøver, vil avlaste personell i forskningsmiljøene og bidra til mer effektiv ressursbruk.

**Tabell 6. Kompetansebehov**

Oppgave	Kompetanse	Ressurser
Ledelse, administrativt ansvar,	Ledelse- og administrativ erfaring	1 stilling
Prøvehåndtering (prøvetaking, preanalyse, automasjon, uttak)	Bioingeniør Patologiassistent/patolog	2 stillinger MBK 4 stillinger PAT
IKT/integrasjon (eBiobank/LIMS/annet)	IT- kompetanse	1 stilling
Rådgivning og uttak	Erfaring fra biobankarbeid	1 stilling

En samlet organisering av disse støttefunksjonene har vært diskutert i ledergruppen i Klinikk for laboratoriemedisin (KLM). Det er enighet i ledergruppen om at det er hensiktsmessig å samle ressursene for en overgripende biobankvirksomhet i en enhet, lokalisert til KLM. Biobank OUS, må være av en viss størrelse for at den skal kunne organiseres som en egen avdeling. Det er viktig i den videre prosess å avklare hvilket ansvar og oppgaver som skal legges til Biobank OUS.

**Figur 5. Organisasjonell plassering av Biobank OUS**



## 2. Driftsmodell

Å bygge opp en solid prospektiv forskningsbiobank krever en betydelig grunnfinansiering. Det er kostnadsdrivende å bygge opp infrastruktur og logistikk for innsamlingen, og det tar gjerne flere år før man har et prøvolum som er stort nok til betydelig forskning. Prospektive storskala innsamlinger krever en langsiktig og forutsigbar finansiering.

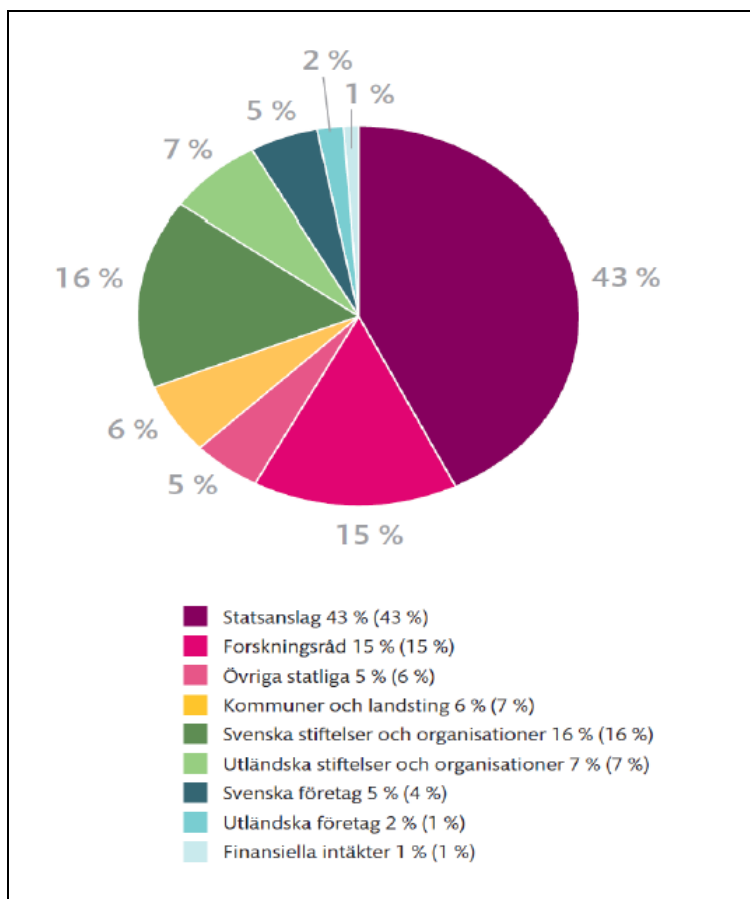
Selv internasjonalt finnes det svært få (om noen) selvfinansierende storskala innsamlinger, det vil si at alle trenger eksternt tilførsel av drifts- og investeringsmidler. De fleste større biobanksatsinger er både internt og eksternt finansiert. Brukerbetaling dekker delvis kostnader forbundet med innsamling, prosessering og utlevering av prøvemateriale, men det finnes også inntektsmodeller bygget på alternative forretningsidéer. Biobank Graz i Østerrike har som forretningside definert innsamling og håndtering av prøvemateriale med tilhørende data til forskning som sin primærnæring og analysering av



prøvemateriale som sin sekundærnæring. Dette er ikke nok til at det blir dekkende for drifts- og investeringskostnader, slik at de har etablert en tertiærnæring bestående av konsulentvirksomhet i forbindelse med implementering av biobanksystemer andre steder. Biobank Graz genererer således egne inntekter fra tertiærnæringen, men er likevel i hovedsak statlig finansiert gjennom øremerket tildeling til Det medisinske universitetet i Graz. Tertiærnæringen ble etablert som en respons på mindre statlig finansiering, og dekker i dag gapet mellom tidligere statlige tildelinger og dagens tildelinger

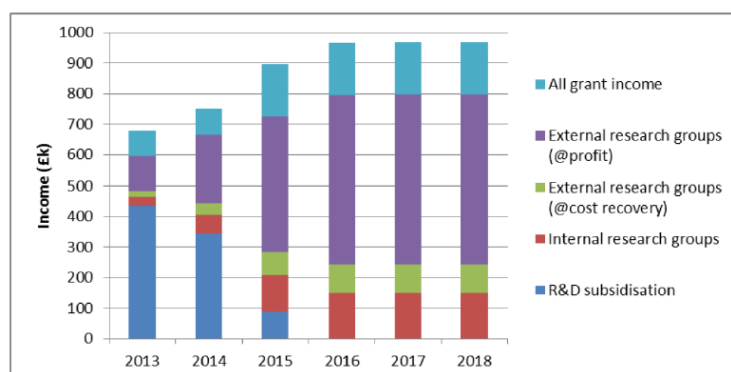
KI Biobank ved Karolinska institutet i Stockholm tilbyr en rekke biobanktjenester som er priset i henhold til tidsbruk og håndteringskostnader som for eksempel innskudd og alikvotering av prøver. De har satt opp en oversikt over alle inntektskilder, og her står egne inntekter for kun om lag 1 % av finansieringen (Figur 6). Resten av inntektene kommer fra offentlige bevilgninger og finansiering fra næringsliv og ideelle organisasjoner.

**Figur 6. Fordeling av inntektskilder for KI Biobank, Stockholm**



Nottingham Health Science Biobank (NHSB) har satt opp en finansieringsmodell for gradvis selvfinansiering (Figur 7). Forretningsmodellen har estimert at NHSB vil gå i 0 etter 4 år. Figuren viser en gradvis overgang fra å være finansiert hovedsakelig av interne forsknings- og innovasjonsmidler til å motta støtte fra næringslivet (external research groups @profit). Interne forskere betaler kun for reelle kostnader i forbindelse med uttak.

**Figur 7. Finansieringsmodell for gradvis selvfinansiering (Nottingham Health Science Biobank)**



Dansk CancerBiobank og Reuma Biobank har statlig tilskudd på henholdsvis 15 mill og 14 mill DKK årlig. Innsamlingssettene i Danmark får betalt per innregistrering av data og prøvemateriale, og noe av disse utgiftene tas inn på håndteringskostnadene for utlevering av data og materiale (Tabell 7).

Dersom vi ser til norske storskalainnsamlinger er HUNT innsamlingen i Midt-Norge et godt eksempel. Innsamlingen har pågått siden 1984, og fra 2017 igangsettes HUNT4. Budsjett for HUNT4 er stipulert til 140 mill NOK (drift, personell og evaluering for en 4 års periode). Finansieringen er gitt av Helse- og omsorgsdepartementet (45 mill), NTNU (44 mill), helse Midt-Norge (44 mill) og Nord-Trøndelag fylkeskommune (7 mill). HUNT innsamlingen har noe driftsinntekter på utlevering og prosessering av materiale (Tabell 7).

**Tabell 7. Tjenesteprising**

Biobank	Tjenesteprising	Inntekt
Dansk CancerBiobank	Utlevering 1 fraksjon vev/ blod	150 DKK/204 NOK
HUNT	Utlevering 1 enhet ≤100 µl plasma, serum, urin	75 NOK
Biobank1	Utlevering og forsendelse av prøver, per time	530 NOK
KI Biobank	Innsetting og alikvotering av 1 prøverør	115 SVK/ 113 NOK
Biobank1	Lagring 1 rack per år i -80 °C	2500 NOK

Kun en liten andel av driftskostnadene dekkes av brukerbetaling på utlevering av forskningsprøver. I tillegg kan man sette opp brukerbetaling for 1) lagring, sporing og uttak av prøvemateriale fra andre prosjekter internt og regionalt og 2) egne takster for eksterne aktører som ønsker tilgang til den

prospektive innsamlingen (næringsliv). Det vil ikke være aktuelt å sette opp en inntektsmodell basert på rådgivning/ konsulentvirksomhet, da dette er funksjoner som allerede er ivaretatt av organisasjonen.

Det er innhentet kostnadsestimat fra Avdeling for Medisinsk Biokjemi ved OUS vedrørende prøveinnsamling og prosessering for forskningsprøver. Avdelingen priser tjenester til

forskning i forhold til tidsbruk, og kostnadene utgjør 600 NOK per arbeidstime. Gjennomsnittspris for håndtering av 1 prøve ligger på 750 NOK.

En driftsmodell må baseres på et basistilskudd fra det offentlige, dvs. fra OUS (og evt. HSØ), eventuelt også fra næringslivet og fra ideelle organisasjoner, samt på både direkte og indirekte investeringer fra næringsliv/industri, dette fordi biobankmateriale kan gjøres tilgjengelig for samarbeidsprosjekter med industri. Overskudd er ikke generert ved noen av innsamlingene som er benyttet som eksempler.

### **Anbefaling**

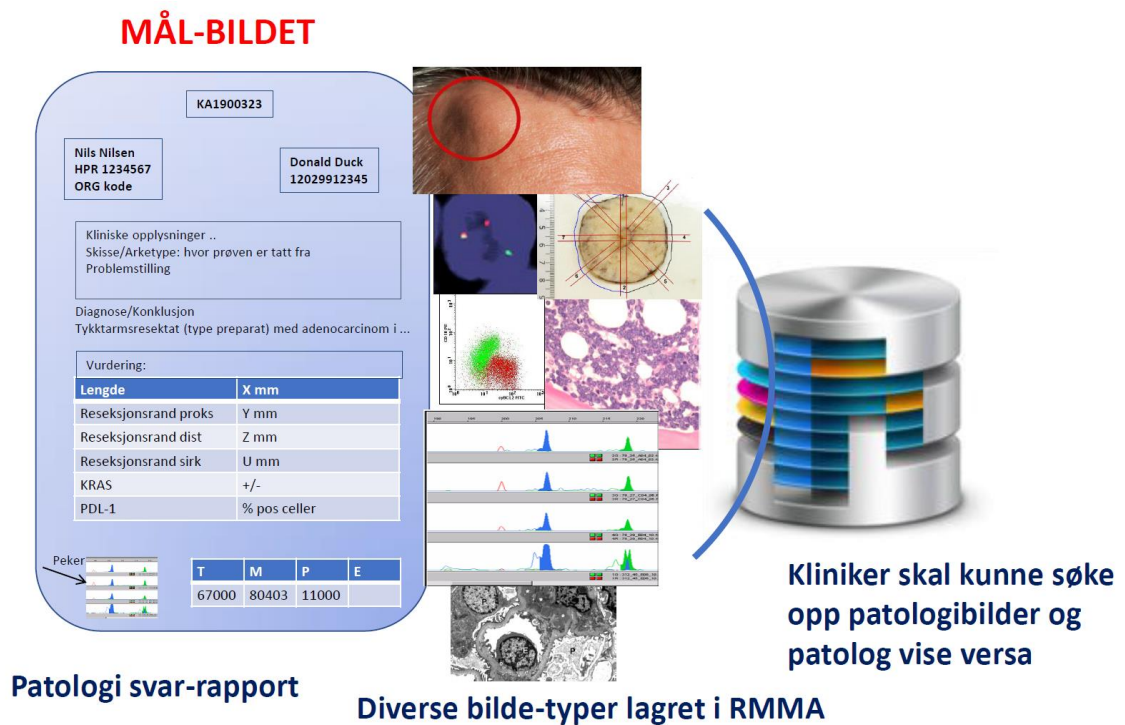
Både nasjonale og internasjonale trender peker i retning av at det er hensiktsmessig å bygge opp moderne, sentrale kjernefasiliteter for biobankvirksomheten, inkludert fasiliteter og ressurser for blodprøvetaking, prosessering og alikvotering av blod/serum/plasma for å sikre enhetlig og kvalitetssikret håndtering av biobankmateriale, inkludert sporing. Selv om det er ulike strategier for innsamling (prospektivt versus innsamling til multiple spesifikke prosjekter av varierende størrelse og karakter) ser vi at det legges til rette for storskalainnsamlinger med moderne infrastruktur. Dette gjør at materialet som samles inn har en dokumenterbar, høy kvalitet. En mer sentralisert innsamling vil ikke være til hinder for prosjektbaserte innsamlinger der hvor dette er hensiktsmessig. De senere årene har flere og flere institusjonelle satsninger på storskalainnsamlinger med tilhørende moderne infrastruktur kommet til. For å kunne legge til rette for presisjonsmedisin kreves en institusjonell forankring av biobankinfrastrukturen.

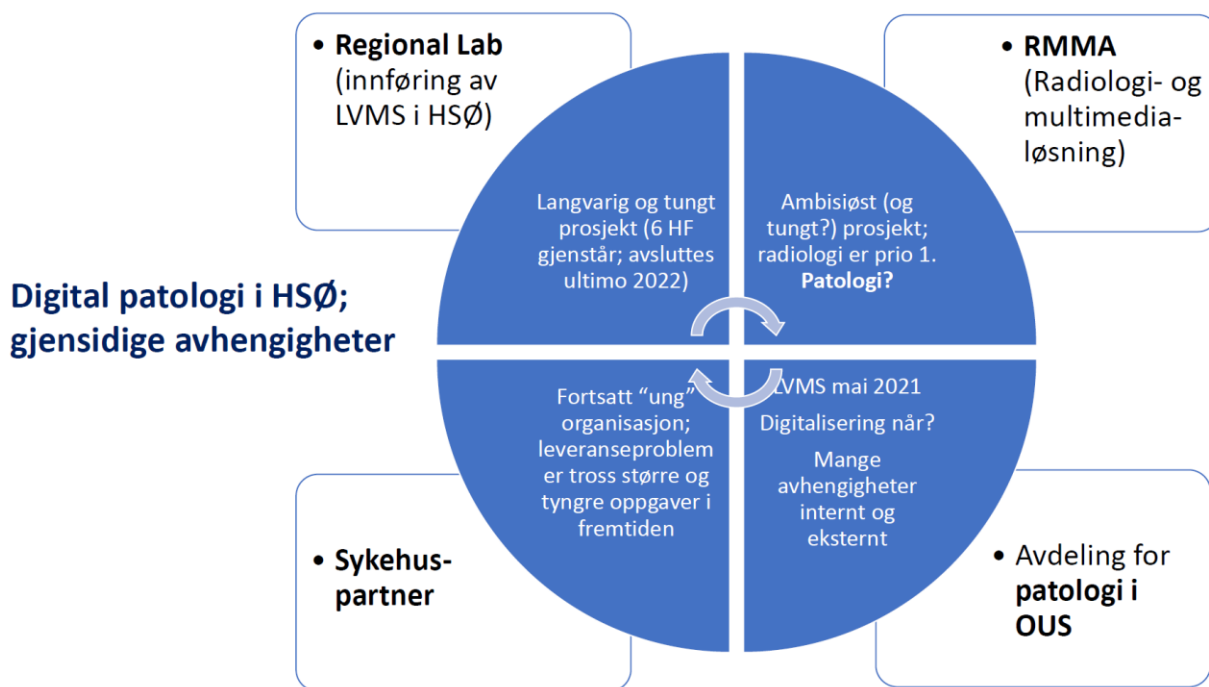
12.2.2020 Wenche Reed

## Vedlegg 8 – Digital patologi

# Ambisjon for patologi i HSØ: «tryggere, enklere, raskere»

- Regional løsning fordi mye samhandling om pasientprøver er nødvendig
  - mange pasienter henvises OUS og vi vil unngå tungvinte innkallingsrutiner, merarbeid og misforståelser
- LVMS er et nødvendig «trinn 1» for å få god effekt av digitalisering («trinn 2»)
  - Erfaring viser at separate bildelagre som ikke er integrert i IT-systemet man jobber i, gir langt mindre effekt av digitalisering enn om digitale snitt er integrert i arbeidsflyten
  - Dette gjelder også gjenfinning av digitale snitt for forskningsformål
- LVMS er innført i Østfold og Vestfold
  - Ahus november 2020
  - OUS mai 2021 (hvis vi klarer det)
  - Drammen, Kr sand, Skien og Lillehammer 2021-22





## Utfordringer I

### Regional Lab

- Opprinnelig bestilling: ett felles system for alle lab i HSØ (kontrakt 2012)
- SØ har LVMS for alle fag (kjemi/mikro og patologi)
- Pt: kun fokus patologi, men grunnet endringer i beslutninger underveis blitt dyrt og tidkrevende
  - Kjemi/mikro og patologi har ulike behov
  - Skaper en del utfordringer

### RMMA

- Tidligere prosjekt uten radiologi kjørt inntil 2018
- Fra 2019 med radiologi i «førersetet»; leverandør velges i 2020
- Dekker patologis lagringsbehov (forhåpentlig)
- Dekker IKKE «patologens PACS»; dvs nødvendige integrasjoner med brukervennlig arbeidsflate for patologene
  - Usikkert når og hvordan det vil skje

# Utfordringer II

## Sykehuspartner

- Mange ambisiøse IKT prosjekter kjøres i regionen
- Regional Lab erfarer velvilje, men kompetanseoppbygging tar tid
  - Ressurser herfra har vært mangelfulle under det meste av prosjekttiden
- Lagringsløsning (RMMA) skal driftes, også for patologi
  - Kompetanseoppbygging ...

## OUS

- Stor avdeling med drift på 3 steder
- STORT behov for digitalisering uavhengig av regionale prosesser
- MEN: dette er ingen quick fix
  - Lagringsbehov må være dekket
  - «IKT-kapasitet» må være god nok
    - Lokal PC-kraft
    - Svært mange tekniske integrasjoner
    - God lokal support (SP og superbrukere)

# Tidsaspekter

- OUS må få LVMS så fort som mulig, mai 2021 er det tidligst mulige
  - Løsningen vil kreve videreutvikling etter innføring, særlig knyttet til molekylær patologi
- Digitalisering kan tidligst skje når RMMA prosjektet er kommet så langt at patologibilder kan lagres der
  - Behovene knyttet til digitalisering må kartlegges godt nok til at det kan legges konkrete planer
    - Pt skannes all diagnostikk i Trondheim; 2 GB per objektglass; krever mye mer lagringskapasitet enn planlagt for (OUS lager pt 520000 objektglass per år)
    - Regional Lab får nå 25% ressurs til å påbegynne denne kartleggingen; vil øke etter hvert
- Alternativ mulighet for OUS
  - Anskaffe skannere og lagre bilder i OUS' bildelager
  - Det er teknisk mulig per i dag, men krever også mye kartlegging og planlegging lokalt, parallelt med innføring av LVMS som må gjøres uansett

# Vedlegg 9 – InPreD

## Infrastruktur for presisjonsdiagnostikk, Oslo universitetssykehus

Skisse, fremdriftsplan 2021-2023

Avdeling for patologi, seksjon for utprøvende diagnostikk og forskningsstøtte ved Oslo universitetssykehus (OUS) koordinerer oppbygningen av «infrastruktur for presisjonsdiagnostikk – kreft» (InPreD) som brobygger miljø mellom klinikk, diagnostikk og forskning innen kreft feltet og involverer miljø ved kreftklinikken (KRE) og klinikk for laboratoriemedisin (KLM). Dette er i hovedsak finansiert av tildelingen av «strategiske forskningsmidler til infrastruktur for presisjonsdiagnostikk» avsatt fra HSØ, og øremerkede midler fra HSØ til kjernefasilitetene for kreftsekvensering (genomikk) og bioinformatikk samt bidrag fra OUS.

### Formål:

Hovedformålet er å tilby skreddersydde løsninger for kreftdiagnostikk for kliniske studier med mål om å implementere ny diagnostikk og nye behandlingsprinsipper for kreftpasienter.

Dette skal sørge for gjennomførbarhet, forutsigbarhet og sikre diagnostiske rutiner for ikke-etablert diagnostikk man trenger i kliniske kreftstudier. Aktiviteten skal bidra til økt mulighet for norske pasienter å delta i kliniske studier og til at norske forskningsmiljø raskere og enklere kan få etablert eller delta i både forsker initierte studier og i industrisponsede studier (nasjonalt og internasjonalt).

Infrastrukturen er komplementær til eksisterende aktiviteter og støttefunksjoner rettet mot kliniske studier, og vil være avhengig av tett interaksjon med disse (klinikkovergrepene aktivitet). Den vil i tillegg bygge opp ikke-eksisterende teknologi/metoder samt sørge for en betydelig styrking av analysering, håndtering og lagring av data.

Miljøet skal ta sikte på å være sentral i et regionalt og nasjonalt miljø som kan stimulere og bidra til oppbygging av tilsvarende infrastruktur flere steder i Norge ved behov og medvirke til god samhandling mellom disse. Miljøet vil også arbeide aktiv for deling av kompetanse, protokoller og logistikk-løsninger til andre miljø ved OUS og ved andre sykehus. Det vil også være viktig å bidra sterkt til økt nasjonal samhandling og interaksjon mot pasientforeninger, helsemyndigheter, kommersielle aktører og tilsvarende miljø i utlandet med fokus på Norden spesielt.

## 1: Organisering ved OUS

InPreD miljøet ble startet opp september 2019 ved OUS og leverte første statusrapport/plan oktober 2019 til HSØ. Den er etablert med hovedaktiviteten på Radiumhospitalet, og driftes av en arbeidsgruppe som består av Hege G. Russnes (koordinator, KLM og KRE), Leonardo A. Meza-Zepeda (KRE, regional kjernefasilitet), Eivind Hovig (KRE, regional kjernefasilitet, UiO), Tormod Guren (KRE), Anne Renolen (KLM), Susanne Lorenz (KRE, regional kjernefasilitet). Arbeidsgruppen representerer personer fra fagdisipliner som reflekterer de viktigste områder av aktivitetene i InPreD, både patologi, onkologi, molekylærbiologi og informatikk. Det er ansatt fem personer i full stilling og 4 personer i 50% stilling, se figur 1 for oversikt og linjetilhørighet (personer med \* er finansiert av tildelte midler til KLM og KRE/regional kjernefasilitet). Hege Russnes er den eneste i arbeidsgruppen som finansieres av øremerkede midler (50%), de andre finansieres av interne midler (OUS).

Miljøet har dedikerte laboratoriefasiliteter ved enhet for studierelatert diagnostikk (PAT) med noe utstyr (QiaCube, NCounter, CellSearch). Har tilgang til utstyr og kompetanse både ved enhet for forskningsstøtte (vevshåndtering, snitting, biobank mm) og ved seksjon for molekylærpatologi (hele spekteret av instrumentering for molekylære analyser). Samarbeid med den regionale kjernefasilitet for kreft genomikk og bioinformatikk er av vesentlig betydning både for tilgang til utstyr og kompetanse spesielt innen sekvensering, bioinformatikk og IT.





Det er etablert et fagråd som består av følgende: *Kristina Lindemann, Yngvar Fløisand, Monica Munthe-Kaas, Jon Amund Kyte, Åslaug Helland, Mohsen Shadidi, Leonardo A. Meza-Zepeda, Beate Skinningsrud*

## 2: Aktivitet

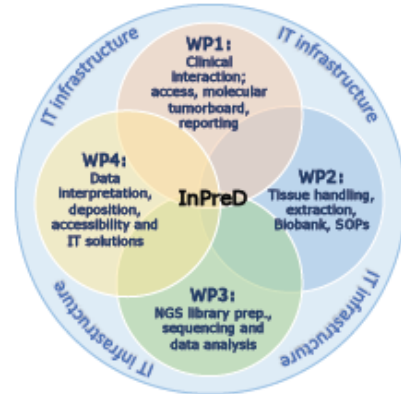
Det arbeides nå innenfor 4 hovedarbeidsområder (figur 2). Ingen av områdene er separate aktiviteter, men avhenger av tett interaksjon og de fleste ansatte arbeider med oppgaver på tvers. Hovedformålet er å få etablert en robust tjeneste for studierelatert diagnostikk som spenner fra pasient inklusjon til svar rapportering og behandlingsbeslutning:

**WP1:** Klinisk interaksjon, tilgang, molekylært tumor board, rapportering

**WP2:** Vevshåndtering, ekstraksjon, biobanking, standardisering (SOP)

**WP3:** NGS bibliotekspreparering, sekvensering, data analyse

**WP4:** Data tolkning, lagring, tilgang, IT løsninger



Figur 2: Oversikt over aktivitetene i InPreD OUS

Disse områdene er spesielt viktig å etablere for å dekke behovet for diagnostikk bl.a. for den nasjonale IMPRESS studien som planlegges oppstart Q2 2021. Det nasjonale aspektet gjør at det er fokus på å etablere

tjenester/tester/dataløsninger som kan overføres til andre universitetssykehus (se også pkt. 4).

Egen rapport med detaljer på aktivitet og erfaringer ferdigstilles i november/desember 2020 (årlig rapportering til HSØ RHF).

## 3: Fremdriftsplan og behov, 2021-2022

Den nasjonale IMPRESS studien har planlagt oppstart og pasient inklusjon i løpet av første kvartal 2021, og InPreD må da være operativ og spesielt kunne tilby utvidet genpanelsekvensering. InPreD OUS har siste året etablert dette (TSO500, data analyse og tolkning), og dette åpnes som et tilbud ved OUS fra 01.01.2021. Oppstartsfasen til IMPRESS forventes å være noe gradert slik at antall inkluderte pasienter som henvises til utvidet molekylær testing vil gradvis øke. Det er estimert at ca. 500 pasienter vil henvises i 2021 (forsiktig estimat 350 pasienter – utvidet estimat 700), dette tallet vil sannsynligvis være betydelig høyere i 2022. Samtidig vil man tilby nasjonalt molekylært tumorboard møte (virtuelt). InPreD har etablert samarbeid mellom alle universitetssykehusene slik at flere InPreD miljø blir etablert, dette sikres nå ved at alle fire helseregioner har øremerket finansiering mot dette. OUS må være forberedt på å kunne levere den utvidede genpanel diagnostikken for hele landet i 2021, men vil jobbe aktivt for at flere av InPreD nodene kommer i gang i løpet av året, parallelt med forventet etterspørsel (se figur 3).

For pasienter som inkluderes i behandlings-kohortene i IMPRESS vil det genereres helgenom- (WGS) og

transkriptom sekvensering (WTS) fra ferskfrosset vevsbiopsi før oppstart av behandling. Utgifter til dette dekkes av IMPRESS studiefinansiering, men dataene vil analyseres med tanke på re-inkludering i studien dersom pasienten får sykdomsprogresjon. InPreD vil være involvert i dette arbeidet fordi analysesvaret skal diskuteres i Molekylært tumor board – og det har behandlingskonsekvens. Dette gir samtidig InPreD muligheten til å utvikle og effektivisere dataanalyse- og tolkningsverktøy med henblikk på å gå

WP	Aktivitet	2021	2022	2023
1	Molekylært tumor board, oppstart	■	■	■
	Øke kompetanse, MTB	■	■	■
	Standardisering av bestilling og rapporter	■	■	■
2	Autom. ekstraksjon vev	■	■	■
	Liquid biopsies	■	■	■
	Standardisering av SOP'er, logistikk, samhandling	■	■	■
	Vevsfilsering	■	■	■
3	Autom. ekstraksjon liquid biopsies	■	■	■
	Forberede annen type studierelatert diagnostikk	■	■	■
	Test flyt, TSO500, opplæring til andre InPreD	■	■	■
	Etablere flere genpanel	■	■	■
	Automatisering, NGS pipeline	■	■	■
4	Standardisering av SOP'er	■	■	■
	Oppstart, WES, WGS, WTS	■	■	■
	WES, WGS, WTS som tilbud	■	■	■
	Bygge robust IT struktur, dataanalyse	■	■	■
4	Kommunikasjon mellom HF	■	■	■
	Øke kompetanse og støtte, IT og bioinformatikk	■	■	■
	Utvikle data analyse og tolkning, WES, WGS, WTS	■	■	■
	Implementere data analyse og tolkning, WES, WGS, WTS	■	■	■

Figur 3: Oversikt over aktivitetene i InPreD OUS



over fra TSO500 til enten WES eller WGS samt WTS når det er behandlingsmuligheter tilstede som krever bredere analyser enn TSO500 (se aktivitet i WP3, WP4).

Under beskrives planlagt aktivitet samt kostnad/investeringsbehov i 2021-2023. Se figur 3 og eget excel ark for detaljer.

**WP1 aktivitet: Klinisk interaksjon, tilgang, molekylært tumor board, rapportering:**

**2021:**

Organisere kontrollert tilgjengelighet til testing, nasjonalt (rekvisisjons skjema og logistikk). Etablere og koordinere nasjonalt molekylært tumorboard (NMTB): onkolog, patolog, bioinformatiker, molekylærbiolog og tilgang til medisinsk genetiker og andre spesialister ved behov. System for virtuelle møter der dette personellet møtes, samt sikre tilgang for en bredere gruppe for å bygge kompetanse nasjonalt. Etablere format og standarder for rapportering, digitale løsninger.

**WP1, 2021:**

Frikjøp av tverrfaglig personell, i 2021 vil nøkkelpersonell ha hoved ansettelse ved OUS men tilrettelegging for bisittere fra andre sykehus. IT løsninger. Tverrfaglige møter.

**WP1, 2022:**

Styrke bemanning i NMTB, opplæring av personell ved andre institusjoner. Tverrfaglige møter.

**WP1, 2023:**

Videreføring av aktiviteten. Tverrfaglige møter, etablere andre typer logistikk/diagnostikk for studier.

**WP2 aktivitet: Vevshåndtering, ekstraksjon, biobanking, standardisering (SOP):**

**WP2, 2021:**

Økt automatisering av ekstraksjon av DNA og RNA fra solide svulster (MTU for automatisering av ekstraksjon, robot, QC instrumenter). Protokoller for ekstraksjon for hematologiske kreftformer. Testing og etablering av «flytende biopsier» (ctDNA). Standardisering og av SOP'er inkludert logistikk. Det er sentralt å jobbe opp gode rutiner for nasjonal samhandling, standardisering og harmonisering, dette vil gjøres i samarbeid med Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin. LIMS system.

**WP2, 2022:**

Teste alternative vevsfiksering og transportløsninger som kan sikre optimal DNA og RNA kvalitet. Økt automatisering av ekstraksjon av nukleinsyrer fra blod (liquid biopsies).

**WP2, 2023:**

Videreføring av aktiviteten. Tverrfaglige møter, etablere andre typer logistikk/diagnostikk for studier.

**WP3 aktivitet: NGS bibliotekspreparering, sekvensering, data analyse.**

**WP3, 2021:**

Justering av testflyt og data analyse for TSO500, opplæring og overføring av hele prosedyren til andre InPreD miljø. Etablere noen andre NGS genpanel (særlig RNA genpanel fra Archer). Uttesting av målrettet sekvensering for ctDNA og andre paneler (f.eks. harmonisere mot paneler etablert i andre nordiske land). Automatisering av bibliotekspreparering (MTU: to Hamilton instrumenter). Skalering for å kunne ta imot opptil 2x24 prøver per uke. Automatisere så mye av dataflyt og analyse som mulig, dvs. fra sekvenserings start til generering av tolkede variantrapporter.

**WP3, 2022:**

Standardisert «pipe-line» for TSO500, vurdere ISO-akkreditering av SOP-er. Sekvensering, liquid biopsies. Starte uttesting av WES og WGS for vurderingen av pasienter for seleksjon til kliniske studier (søker annen finansiering). Planlegge harmonisering av andre tilsvarende panel.

**WP3, 2023:**

Vurdere å desentralisere TSO500 dersom dette er i henhold til nasjonale retningslinjer, øke fokus på tilbud av bredere sekvenseringsanalyser.

**WP4 aktivitet: Data tolkning, lagring, tilgang, IT løsninger.**

**WP4, 2021:**

IT infrastruktur er et helt sentralt behov både for logistikk håndtering (LIMS system mm), datakapasitet for analyse og samhandling mellom ulike system og institusjoner.

Det er bygget opp en tjenermaskin som kan speiles ved andre helseforetak slik at programvare blir tilgjengelig for flere. Det må i 2021 investeres ytterligere for å få tjenermaskin til skalert til 1500 prøver (genpanelbasert analyse TSO500 tumor/normal) med rådata og analysedata samt fall-back-tjenermaskin for helkontinuerlig drift. I tillegg trenger man tjenermaskin for fusjonsgen analyse (Archer), et samlet tillegg av disk (64TB), som utgjør til sammen om lag 100TB Tier1 disk samt Isilon Tier2 disk 100TB, se figur 4.

I tillegg vil denne arbeidspakken arbeide for at IT kommunikasjonsløsninger fungerer mellom helseforetakene, dette vil skje i samarbeid med Nasjonalt kompetansenettverk for persontilpasset medisin.

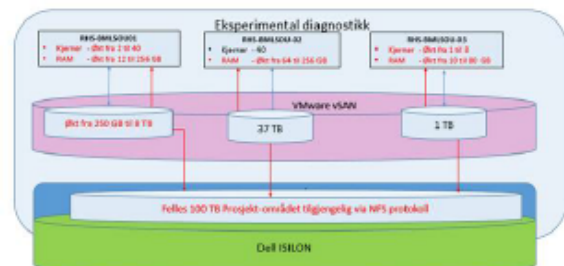
#### **WP4, 2022:**

Øke kompetanse og støtte innen IT/data analyse til de andre InPreD miljøene, fasilitere spesielt IT håndtering inn mot nasjonalt molekylært tumor board. Behov for ytterligere bemanning og regnekapasitet for å utvikle data analyse og tolkningsverktøy for liquid biopsies mm. Dataverktøy og IT for WES, WGS og WTS (søker annen finansiering).

#### **WP4, 2023:**

Styrke bioinformatikk og IT kompetanse nasjonalt. Vurdere implementering av data analyse og tolkning for WES, WGS og WTS tidligere i diagnostikk kjeden for studier.

Eksperimental diagnostikk – VM Utvidelse + ny prosjekt området



Figur 4: Oversikt over umiddelbart IT behov i InPreD

## **4: Nasjonal og regional samhandling**

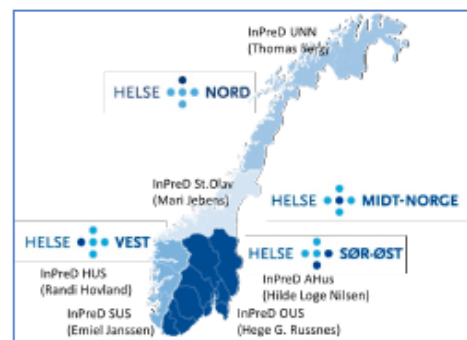
### **Nasjonale infrastrukturer**

InPreD OUS har tatt initiativ ovenfor alle universitetssykehusene og etablerer nå et nasjonalt InPreD nettverk (figur 5). Kontaktpersonene for hvert sted arbeider nå med å få både diagnostikk, klinikk og forskningsmiljøene innenfor kreft engasjert inn mot dette. Det sendes også en søknad til NFR for å vurderes som «Nasjonalt forskningsinfrastruktur» som tar sikte på å etablere mer robust rammeverk og infrastruktur for å tilpasse forskningsmetoder inn mot diagnostisk bruk i studier.

I tillegg bygges det nå opp et nasjonalt undernettverk i det Nasjonale kompetansenettverket for persontilpasset medisin for alle sykehus miljøene som utfører NGS i patologi. Det vil være viktig med tett samhandling mellom disse to nettverkene for å sikre kompetanseoverføring og raskere standardisering og harmonisering av genpaneltester.

Oslo, 11.11.2020, Hege G. Russnes, Leonardo A. Meza-Zepeda, Eivind Hovig, Tormod Guren, Susanne Lorenz, Anne Renolen.

Figur 5: Oversikt over kontaktpersonene ved de andre InPreD miljøene nasjonalt



## Vedlegg 10 – IMPRESS

IMPRESS-Norway – Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway

Introduction: Implementation of new drugs and treatment strategies demands rigorous testing of safety and efficacy. Increased knowledge of the biology driving cancer development and progression in the individual patient has led to sub-stratification of previous large patient groups. This biological diversity is the fundament for precision cancer medicine (PCM) and challenges the established system for clinical trials and of treatment recommendations, and demands new and innovative ways to ensure safety and efficacy before implementation into the public health care system.

In order to implement PCM which is the overall objective, precision cancer diagnostics needs to be established as a pipeline where mapping of molecular alterations in the tumor is performed at sufficient detail and within a short time frame to allow patient stratification into clinical trials. This includes tissue verification, processing, analyses and interpretation. Next, molecular and clinical tumor boards will be set up for PCM clinical decision-making. Furthermore, new models for clinical trials must be established in parallel to standard-of-care treatment of cancer patients. In addition to safety and efficacy of PCM we need a better system for evaluating cost-benefit of such treatment. Such a national initiative for PCM will also ensure equal access for patients in need of new and potentially effective treatments.

Aim: The main aim is to initiate a National PCM program in the form of a clinical trial based on the DRUP-protocol from the Netherlands<sup>1</sup> and in parallel to the studies being implemented in Denmark (ProTarget) and Sweden (MEGALiT). Such a study will be set up as Public-Private Partnership (PPP) where public funding pays for national screening efforts, stratification and monitoring of the trial and private partners provide a set of drugs (approved for at least one indication) that cover all cancer pathways with actionable targets and pay per patient included. Competence from all partners in the PPP will be utilized to accelerate implementation.

The short-term aims are:

- i) To build a collaborative effort including all diagnostic laboratories performing NGS based analyses of cancer patients for identification of biomarkers identifying patients eligible for clinical trials. This will both facilitate nationwide accessibility for participation in all molecular biomarker-based clinical trials and also form basis for recruitment to a national trial for patients without any efficient line of treatment.
- ii) To establish a DRUP-like trial with an adequate set of drugs, a selection of relevant diagnoses and the DRUP system for response (initial cohort 8 patients, if response in  $\geq 1/8$  expansion with 16 new patients and if total response  $\geq 5/24$ , proceed to further studies).
- iii) To facilitate a system to rotate the use of drugs in the DRUP trial as well as progress selected patient cohorts to phase IIa and RC trials. An aim would be to evaluate between 250 to 500 patients annually for inclusion in such a DRUP-like study (expecting approx. 50% inclusion rate depending on available drugs and selected indications).
- iv) To design the Norwegian study so that it aligns with the international DRUP protocol for transfer value, yet is complementary to the Dutch, Danish and Swedish studies and thus with added value

---

<sup>1</sup> <https://www.nki.nl/topmenu/about-the-nki/news/the-drup-study-in-nature-taking-stock-of-the-first-three-years/>



to the collective experience. A broad international collaboration will also facilitate proceeding to phase III trials.

The long-term aim is to integrate PCM-clinical studies within the standard-of-care programs for cancer patients in Norway, which will secure a more continuous development of cancer diagnostics and treatment. A secondary aim is to develop a protocol that allows for aggregation of unique multilevel data including registry data (national). With the international collaboration we will aim for data to be aggregated to increase the information of efficacy even within small patient groups. In addition, a national consensus on molecular testing of cancer patients will provide testing opportunities for additional cancer patient groups, making it possible to facilitate recruitment of patients to other clinical trials as well (both investigator-initiated and industry sponsored).

Participants: A network of diagnostic labs in all regions in Norway can perform initial testing. For patients identified and included in a DRUP-like program an extensive diagnostic pipeline will be provided by Oslo University Hospital (OUH) and Haukeland University Hospital (HUS)) for more detailed molecular characterization including whole genome sequencing and RNA sequencing (and with the possibility to leverage experience and pipeline to other Level 1 labs as they are being established and as the project proceeds). Advanced data analyses and interpretation will be performed and discussed at weekly virtual tumor board meetings where all participating hospitals can be present across Norway. Trial-cohorts will be defined based on EMA-approved drugs relevant combined with tumor type and identified biomarker. OUH will coordinate the trial which will have nation-wide participation at the diagnostic and clinical side and function as a co-venture with PPP partners as well as other public stakeholders.

R&D questions: The feasibility of PCM has been demonstrated in clinical trials by many cancer centres, but the integration with HTA, regulatory approval and implementation into standard-of-care is a challenge and generally lacking. The protocol will have defined R&D milestones, clear definitions of cohorts versus other studies and regular updates on diagnostic pipeline, drugs and portfolio will be conducted as defined by EMA and FDA approvals. All partners will have access to data (ref INSPIRE). The protocol should include exit strategies for cohorts that show efficacy including further study in separate phase IIa and RCT-trials. To ensure alignment with national procedures, we will involve the Norwegian Medicines Agency, HTA and reimbursement bodies (NyeMetoder, Beslutningsforum). Furthermore, a path towards reimbursement should explore innovative risk-sharing models (pilots), for example by a pay-for-performance model or a phase IV study addressing clinical and societal value could ensure limited approval of new drugs, regulation for follow up and a price-reduction agreement. Such a protocol should build on the experience and system developed in INSPIRE<sup>2</sup> for monitoring and long-term follow up.

Material and data sharing: To be included in the program, patients will have consented to data sharing according to the research plan including collaborations with international groups. Biological data will be stored in a program biobank at OUH. Anticipating that all molecular data will be generated by the public health care system, they will be regarded as a national data resource with the restrictions put forward by personal data protection regulations, the Cancer Registry of Norway regulations and the consent given by the patient. The patients will have a clinical follow-up according to the study protocol (defined response criteria) and with patient-reported outcomes (PROs). Data

---

<sup>2</sup> <https://www.kreftregisteret.no/Forskning/Prosjekter/inspire2/>

on diagnostics and treatment will be reported to the Cancer Registry of Norway for long-term follow-up (RWE). National impact:

This program represents a close cooperation between the public health care system, with its research and innovation and a consortium of private partners. This will be reflected both by funding but also by the impact of the program. By such a start on implementing precision cancer medicine in Norway, we will:

- Increase harmonization with regard to molecular testing of cancer patients across Norway
- Provide equal standard of care within PCM and access to clinical trials across Norway
- Share competence between diagnostic, clinical and research groups in all regions of Norway
- Provide continuous education of health personnel in PCM related topics
- Negotiate pricing of diagnostic tests at a national level
- Increase the number of Norwegian patients which will have access to new treatment options
- Use the clinical registry infrastructure at the Cancer Registry of Norway as a basis for expanding registration to novel molecular tests, treatment and response to treatment and for long term-follow up data.
- Provide drug efficacy and health economy data for STA/HTA assessments
- Be at the forefront of knowledge within cancer diagnostics and treatment, providing a sustainable system for always being up-to-date and ready for next level of precision medicine
- Strengthen cancer research in Norway by increased number of clinical trials and extensive biobanking and data generation
- Strengthen the health innovation potential in Norway by increased research and the need for new infrastructure, technology and management systems
- Minimize the demand from patients to retrieve their cancer biopsies from the public health care for testing within private vendors
- Minimizing the demand for “off-label” use outside protocol
- Reduce the number of “expert panel” consultations

#### Funding:

- Public funding: Infrastructure for extensive testing, clinical and diagnostic procedures (reimbursement?) to stratify patients into trials and characterize the cancer. Dedicated funding for sub-studies.
- Pharma Partners: Drugs (in a stepwise model) and per patient trial costs to finance the DRUP trial system.
- Diagnostic industry partners: Contributions to infrastructure for extensive testing

National cooperation: A trial steering committee will be appointed after the January 20 meeting. The TSC will continue discussions with: i) HSØ and other health regions on design and public funding; ii) With industry partners on design and participation; iii) With the Cancer Registry for registration, consolidation with other data and data sharing; iv) With the Norwegian Medicines Agency on design/monitoring; v) With Nye Metoder on exit models; and vi) Follow up the meeting from 11/6-2019 for PCM and discuss a national PCM protocol with all relevant stakeholders to have national consensus and participation in such a protocol.

## Vedlegg 11 – Draft - KLM Centre for Precision Diagnostics a vision statement

### Draft - KLM Centre for Precision Diagnostics – a vision statement

Massively parallel sequencing (MPS) has opened up the possibility to provide precision diagnostics enabling individualized treatment to a large number of patients, even whole populations. The technology generates an unprecedented amount of data, requires building new competencies in health care (e.g. bioinformatics), and necessitates the establishment of advanced ICT infrastructure and systematic data sharing for quality assurance and cost efficiency. To implement MPS in diagnostics in a way that assures quality and patient safety is very complex and demanding and is difficult to achieve for many individual departments on their own. The technology transcends traditional medical specialties and its successful implementation requires a highly multidisciplinary approach. Taken together, this provides the rationale for organizing this in a trans-departmental centre. The KLM Centre for Precision Diagnostics will:

1. Assure that all departments in KLM will build up the necessary competence in the technology to drive the implementation of novel diagnostics within their respective areas. A particular focus will be to develop bioinformatic competence in all relevant domains.
2. Establish a common ICT infrastructure for MPS diagnostics allowing data to flow seamlessly between departments and to allow sharing of ICT tools, data, and bioinformatics expertise.
3. Coordinate relevant activities in research, innovation and diagnostics within and across departments to streamline and accelerate the process from discovery through translation to clinical implementation.
4. Establish economically viable models minimizing cost and perform health economy studies to prove the cost effectiveness of novel precision diagnostics.
5. Establish clinical – lab interphases in all domains to efficiently capture the clinical needs for precision diagnostics and to transfer knowledge on the technology and its potential to clinicians.
6. Have the highest possible focus on quality assurance and patient safety with a goal that all analyses should be accredited.

The initial focus of the centre will be to develop and implement diagnostics within the following areas: rare genetic disorders including inherited cancers, somatic mutations in cancer, pharmacogenetics and microbial genetics. The centre will stimulate research in the area of common multifactorial disease, and once considered having reached clinical maturity, such diagnostics will also be included in the centre. The core elements of the centre will be organized as follows:

**Sequencing:** A centralized unit will be responsible for large scale production of sequence data in routine diagnostics to provide maximum cost efficiency. This will be supplemented by smaller distributed sequencing units when needed. The centralized unit will coordinate sequencing both in the central hub and the distributed smaller units. The Steering group of the KLM Precision diagnostic centre will determine which sequencing activities that shall be done centrally and which should be done in the small distributed units. The centre will follow the technology development closely and adjust organization of diagnostic sequencing when needed.

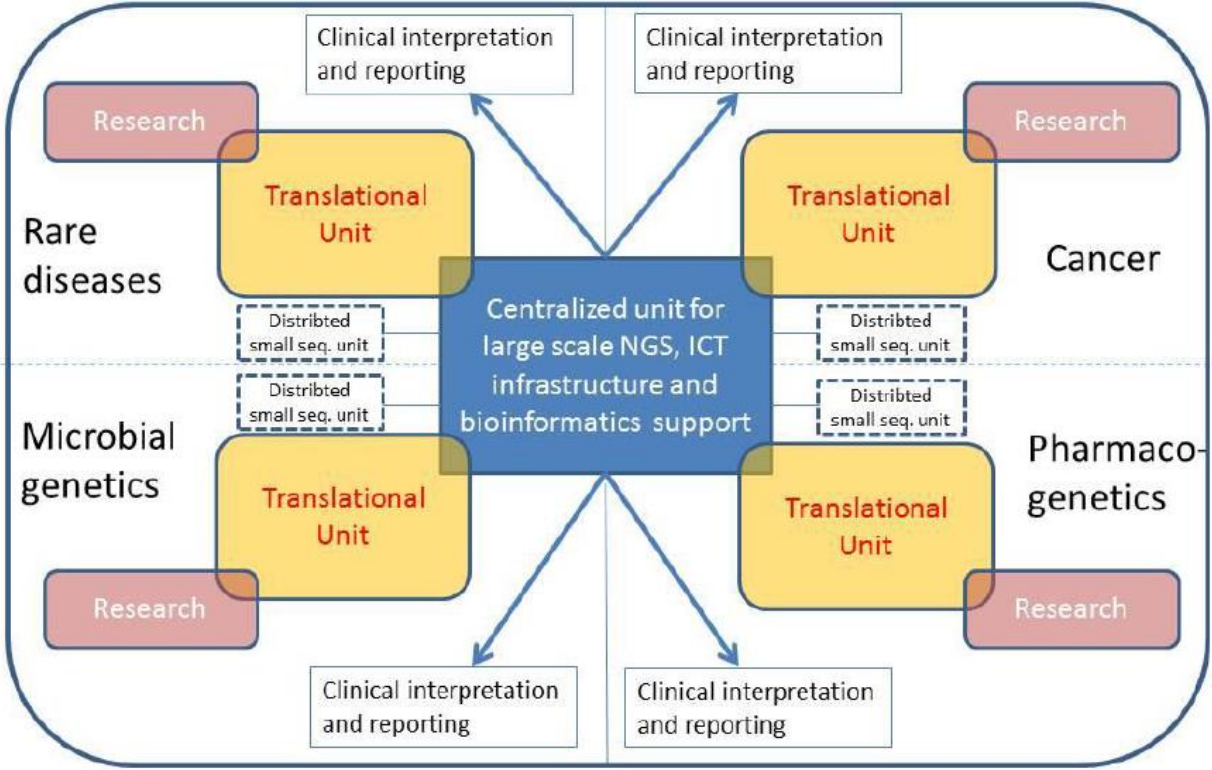
**Bioinformatics:** will be organized as a hub and spoke structure with a centralized hub with critical mass that will be responsible for coordination of activities and assuring compatibility between the different solutions as well as with the ICT infrastructure. The hub will work closely with domain specific nodes covering tumor sequencing, pharmacogenetics, microbial genetics and rare disorders, respectively.

The individual departments will be responsible for identifying novel diagnostic needs within their areas, clinical interpretation of sequencing data and the communication and interaction with the referring physicians.

Multidisciplinary groups forming translational units within rare disorders, tumor sequencing, pharmacogenetics and microbial genetics respectively, will be established and tasked with the responsibility of developing diagnostics. These groups should include people working with diagnostics, researchers and clinicians in relevant fields.

The organization of the centre is schematically depicted below. The Centre will include existing sections/units in the individual departments involved. Coordination of the centre activities will be done by a leader group consisting of representatives from each area and from the centre units and will be led by the KLM Head of Division.

## KLM Centre for precision diagnostics (genomics)



Although the centre initially is focused on genomics, we will use this model to gain experience of relevance to other large scale omics technologies that we foresee will start reaching clinical maturity in the years ahead and which are likely to face many of the same challenges.

7.5.2020

Andreas Matussek