

Notat

Til: Helse- og omsorgsdepartementet **Stab forskning, innovasjon og utdanning**
 Fra: Oslo universitetssykehus HF
 Saksbeh.: Stab forskning, innovasjon og utdanning, forskningsledere i klinikkene ved OUS, Forskningsutvalget, Ledermøtet. v/LKJ
 Dato: 19.12.2019

Innspill til arbeidet med handlingsplan for kliniske studier

Høy klinisk forskningsaktivitet bidrar til bedre og tryggere pasientbehandling, gjennom gode og oppdaterte fagmiljøer med utbredt internasjonalt samarbeid. Det er derfor positivt at det utarbeides en nasjonal handlingsplan for kliniske studier. Oslo universitetssykehus HF (OUS) vil med dette gi følgende innspill til arbeidet med handlingsplanen, der innspillene er gruppert etter tema og hvilke aktører vi vurderer som hovedansvarlig for tiltak:

I. Tiltak i nasjonal regi (primært HOD):

Tema: Finansiering av studier og infrastruktur for studier	Kommentarer:
Bevilgninger til forskerinitierte programmer som understøtter kliniske studier må være større enn i dag og gi tilstrekkelig rom for å finansiere støttefunksjoner.	Økning i konkurranseutsatte midler til klinisk forskning representert ved BEHANDLING, KLINBEFORSK og Forskningscentre for klinisk behandling (FKB) har vært svært viktig. Kliniske studier er ressurskrevende, og bevilgningene bør derfor økes ytterligere for å bidra til å realisere målene om vekst i kliniske studier, ikke minst ønsket om flere forskerinitierte studier. Også post 78-bevilgningen bør vurderes, særlig bør denne skjermes for det årlige ABE-kuttet (Avbyråkratiserings- og effektiviseringsreformen). Søknadsmulighet for infrastruktur bør også inkluderes (se punkt II).
KLINBEFORSK bør støtte studier uten krav til deltakelse fra alle regioner, tatt den ulike regionstørrelsen i betraktning.	Det er i noen tilfeller uhensiktsmessig å kreve deltakelse fra alle regioner, ikke minst for fagområder med nasjonal funksjon, tidligfasestudier og for å imøtekomme behovene innen persontilpasset medisin, der utvalget av pasienter ikke nødvendigvis vil følge regionale inndelinger. I tillegg er det viktig å støtte nordisk og internasjonalt samarbeid, og flere slike studier vil ofte bare å involvere enkelte sentre i Norge.
Utvikle støtteordninger til kliniske studier som ledd i utprøvende behandling , herunder studier av off-label-medikamenter	Dette vil ofte være et pasientvolum som ikke vil kvalifisere for KLINBEFORSK eller BEHANDLING. Det er behov for systematisering av erfaringer fra utprøvende behandling, herunder, men ikke begrenset til, forskrivning basert på biologisk stratifisering av pasienter innenfor persontilpasset medisin. Hensikten er å øke kunnskapsgrunnlaget der det ellers ikke ligger til rette for store randomiserte studier.
Finansiere og styrke medisinske kvalitetsregistre som viktig grunnlag for kliniske studier	Arbeidet med å automatisere datauttrekk fra primærkilder bør intensiveres nasjonalt gjennom helsedataprogrammet og finansieringen av medisinske kvalitetsregistre styrkes, for å sikre god datakvalitet. Det er viktig å legge til rette for bedre systematisk tilgang til oppdaterte «real world-data», for eksempel gjennom datavarehusløsninger.

	<p>Oppfølging av handlingsplan for persontilpasset medisin og utprøvende behandling, vil forutsette enklere tilgang til helsedata generelt og kvaliteten av medisinske kvalitetsregistre spesielt. Forskning ved bruk av medisinske kvalitetsregistre på effekter av klinisk behandling er ikke en del av det som nå måles nasjonalt (dvs. ikke omfattet av definisjonen kliniske behandlingsstudier). Utvikling i antall registerstudier om effekt av kliniske behandlingsmetoder burde også vært målt, finansiert og prioritert i like stor grad som eller i tillegg til kliniske behandlingsstudier. I tillegg er de medisinske kvalitetsregistrene viktig redskap for rekruttering av pasienter til kliniske studier og som verktøy for registerbaserte randomiserte kliniske studier (R-RCT). Antall utleveringer av data til kliniske studier kan også vurderes som en indikator på aktivitet.</p>
IKT- infrastruktur og registerverktøy	<p>Økt kvalitet og bedre utnyttelse av medisinske kvalitetsregistre vil også forutsette tilgang til bedre IKT-infrastruktur for sikker lagring og deling av data som ledd i multisenterstudier, samt i tiden fremover den datainnsamling man vil se muliggjort via digitale sensorsystemer tilknyttet pasienten (real-time) i forbindelse med kliniske studier.</p>
Satsingen og nasjonal finansiering av persontilpasset medisin og presisjonsdiagnostikk må intensiveres, og tiltak i handlingsplan for persontilpasset medisin og handlingsplan for kliniske studier må samordnes .	<p>Innen både kreft-, nevro- og andre områder kan mer avansert utstyr til gentesting/genpaneler bidra til økte muligheter for norske pasienter til å delta i kliniske studier, både forskerinitierte og industriinitierte (konkurransedyktig studiepartner internasjonalt). For å legge til rette for at norske sentre kan være aktive sentre i kliniske studier, er det behov for å etablere nye metoder, anskaffe ny teknologi og bygge opp nødvendig kompetanse og investere i infrastruktur til ulike molekylærbiologiske undersøkelser i alle helseregioner.</p> <p>Innen kreftområdet vil kostnadene ved å screene pasienter med avansert molekylær kreftdiagnostikk gå forut for og bestemme hvilke pasienter som vil kunne inkluderes i ulike kliniske studier. Dette kan dermed ikke faktureres studiene, men må finansieres separat i et offentlig-privat samarbeid (i hvert fall har det vært slik i alle de landene med offentlig helsevesen som så langt har kommet i gang med presisjonsmedisin innen kreft).</p>
Økt satsing fra HOD på biobanker og lagringsfasiliteter med høy kapasitet.	<p>Opprustning av biobankinfrastrukturen og større grad av integrering med rutinedrevet prøvetakning ved sykehusene er nødvendig for å ivareta framtidige behov for nødvendig biologisk materiale og for å oppfylle krav til sikker og standardisert håndtering av innsamlet materiale ifm kliniske studier, noe som er særlig viktig i samarbeid med legemiddelindustrien..</p>
Tema: Kliniske studier som integrert del av pasientbehandling - regelverk	Kommentarer:
En gjennomgang av lover og forskrifter er nødvendig for å tillate dokumentasjon av samtykke m.m. i pasientjournal ved deltagelse i forskningsbiobanker og registerstudier.	<p>De mange ulike regelverk, forskrifter og dokumentasjonskrav kompliserer gjennomføringen av kliniske studier og oppfølgingen av pasientene. På grunn av ulike rammebetingelser for pasientbehandling og forskning er pasientforløp som innebærer veksling mellom helsetjenesten og forskningsaktiviteter forbundet med en rekke barrierer. Juridiske ulikheter knytter seg til rett til helsehjelp versus mulighet til deltakelse i forskning, særlig i form av kliniske studier. Det er dessuten ulike lovbestemmelser om samtykke og om lagring og behandling av helseopplysninger. Selv om det er lov å dokumentere samtykke til kliniske studier som vil være en del av pasientbehandling, er det ikke mulig å registrere inn samtykke til andre typer forskningsprosjekter, inkl.</p>

	<p>forskningsbiobanker. IT-løsningene er i liten grad kompatible med strukturert og detaljert datainnsamling som er nødvendig for å gjøre analyser for persontilpasset medisin. Det bør gjennomføres en utredning som kartlegger disse ulike rammebetingelsene for klinisk praksis og forskning, og som kan gi anbefalinger om hva som skal til for å standardisere og effektivisere vekselvirkningen mellom forskning og klinikk innenfor persontilpasset medisin.</p> <p>Med persontilpasset medisin blir grenseflaten mellom behandling og forskning utfordret på flere plan. Dette gjelder også det etiske og juridiske rammeverk for håndtering av stordata. En gjennomgang av lovverket er derfor avgjørende. Det vises til BigMed-prosjektet og det som der er gjort av utredninger på det legale området mht. utvikling av kunstig intelligens i diagnostisk øyemed.</p>
Avklaring av lover og regler vedrørende deling av data	Klinisk og translasjonell forskning er i stor grad samarbeidsprosjekter og krever en viss grad av deling av data. I dag er det til dels manglende harmonisering i tolkning av lovverket både nasjonalt og internasjonalt. Samarbeid med land utenfor EU, som USA, er svært krevende etter innføring av GDPR.
Tema: Mål, indikatorer og insentiver	Kommentarer:
<p>Målene bør ikke utelukkende fokusere på kvantitet (antall studier, antall pasienter) – nytte/kvalitet må mye mer frem.</p> <p>Realistisk målformulering er viktig.</p>	<p>Pasienter og samfunnet vil kunne ha varierende nytte av kliniske studier. Et større fokus må settes på at man utfører gode og viktige kliniske studier. I HODs presentasjoner om den kommende handlingsplanen er målet definert som «Flere kliniske studier, av god kvalitet og nytte». Det er viktig at dette nytte-begrepet også følges opp i oppdragsdokument og som supplement til vurdering av de kvantitative målene som pr i dag gjelder, samt unngå at kvantitet går på bekostning av kvalitet.</p> <p>OUS støtter at flere pasienter enn i dag skal få tilbud om å delta i kliniske studier. HOD har i presentasjoner av arbeidet med planen uttrykt et mål om at «Alle pasienter skal få tilbud om å delta...», senere nyansert (muntlig) til at alle <i>relevante</i> pasienter skal få tilbud om å delta i kliniske studier. Det er viktig at dette kommuniseres på en realistisk måte overfor pasientene og helsetjenesten. Det er viktig å lære av klinisk praksis, og man har ønske om at flere pasienter inkluderes i studier. Det er likevel viktig å ha en bredde av type studier, og at man er klar over at kliniske behandlingsstudier per definisjon innebærer en usikkerhet om utfallet.</p>
Datagrunnlag for telling av pasienter/studier må forbedres (fra SPREK/ Cristin) og definisjonen for målet om vekst i antall kliniske studier må bli tydeligere kommunisert.	HOD er i ferd med å ta i bruk en indikator som bare omfatter kliniske <i>behandlingsstudier</i> , dvs. bare de studiene som kan påvirke pasientforløpet for de aktuelle pasientene. Forskere selv koder og klassifiserer det de regner som kliniske studier litt forskjellig, og det er mange viktige kliniske problemstillinger som kan/må belyses uten intervensjon eller at studien har direkte betydning for behandling av pasienten. Også ikke-terapeutiske studier med potensial for forbedring av fremtidig pasientbehandling, herunder diagnostisering og forebygging, må sorteres og synliggjøres for å gi et riktig bilde av omfanget av kliniske studier med stor nytteverdi. Det er derfor viktig at HOD gjennom RHF-ene støtter arbeidet med å sikre tilstrekkelig integrering av relevante og strukturerte Sprek/REK-data inn i Cristin prosjektkatalog.
Indikatoren for kliniske studier må gi reelle insentiver for utprøvermiljøene til endret	Eventuelle omfordelinger mellom RHF-er kommer ikke de som utfører studier til gode, med mindre RHF-ene pålegges å videreføre midler direkte til utprøvermiljøene som øremerkede midler. Den

<p>adferd – det gjør ikke den foreslåtte modellen (en mindre komponent i det resultatbaserte systemet for forskning til RHF-ene, til søkbarbar pott). Det bør vurderes om indikatoren bør inngå i systemet for kvalitetsbasert finansiering (KBF) istedenfor som del av forskningsindikatoren.</p>	<p>resultatbaserte modellen er per i dag slik at midlene ender i en pott søkbare midler i RHF-et, som like gjerne kan bli mindre som større fra år til år, selv om antall kliniske studier øker i regionen (relative omfordelinger mellom regioner innenfor en lukket pott). Innvilgsgrad i den søkbare potten i HSØ er p.t. <20%. Den foreslåtte poenggivningen i indikatoren er simulert fra NIFU og består av ulike elementer. OUS er største aktør for kliniske studier, men modellen gir per i dag et relativt tap for OUS. Før en slik modell innføres, bør det grundig vurderes om dette er basert på riktige premisser. Det bør vurderes å etablere insentiver som er direkte innrettet mot de miljøer som leverer kliniske studier og som ikke er del av en lukket pott. Særkoder bør vurderes som en mulighet. Betaling dette utløser må videreføres direkte fra RHF-ene til utførende HF og videre til utprøvende klinikk. Som alternativ til forskningsindikatoren, kan det vurderes om pasienter inkludert i kliniske studier/antall studier er bedre egnet i systemet for kvalitetsbasert finansiering (KBF) istedenfor i forskningsindikatoren.</p>
<p>Målkonflikter i oppdragsdokumentet må erkjennes fra både politisk hold og fra RHF-et som eier av HF. Flere mål legger hardt press på de samme ressursene, og hvor ikke alt kan oppnås uten bemanningsøkning.</p>	<p>Eksempelvis gjelder dette viktige støttefunksjoner innen radiologi og laboratoriefunksjoner, som også er essensielle for å greie kravene til pakkeforløp for en rekke pasientgrupper. Bemanningsøkning er krevende for HF som skal realisere innsparinger og økt bemanningskontroll, og bemanningsutvikling følges ekstra kritisk opp fra eiers side. I noen tilfeller er bemanningsøkning heller ikke mulig selv om det tilføres ressurser, fordi det mangler kompetanse – eksempelvis innen patologi. Radiologi og laboratoriefunksjoner er ofte en flaskehals og begrensede faktor for gjennomføring av kliniske studier generelt, og et hinder for oppdragsstudier spesielt.</p>

II. Tiltak i lokal regi (RHF og/eller HF):

<p>Tema: Finansiering av studier, støttefunksjoner og infrastruktur</p>	<p>Kommentarer:</p>
<p>Bevilgninger fra RHF-ene må gi større rom for å finansiere kliniske studier og støttefunksjoner.</p>	<p>RHF-er kan også øremerke en del av post 78-midlene til forskerinitierte kliniske behandlingsstudier. Det bør også være mulig å søke midler til støttefunksjoner for kliniske studier generelt, eksempelvis miljøstøtte til kliniske forskningsposter, uten at det er knyttet opp mot evaluering av et konkret forskningsprosjekt. Det er også viktig å opprettholde støtte til regionale forskningsstøttefunksjoner</p> <p>Forskerinitierte studier baseres i hovedsak på ekstern finansiering, men det kreves i forkant mye ekstra tidsbruk til utforming av prosjektbeskrivelse, protokoll til SLV og REK-godkjenninger. Det er svært vanskelig å prioritere dette i sykehusenes budsjetter pga. driftsutfordringer og tidspress ved de fleste sykehus. RHF-ene bør derfor avsette noe midler til frikjøp/oppstartsmidler for kliniske studier, gjerne gjennom en kort søknadsprosess.</p> <p>Et annet tiltak kan være å styrke det strategiske samarbeidet mellom RHF-ene og Forskningsrådet om etablering av sentre for klinisk behandlingsforskning. Dette er en viktig nasjonal satsing som trenger ytterligere finansiering. Her kan et spleiselag mellom HOD/RHF-ene og Forskningsrådet bidra til å styrke satsingen.</p>

<p>Tid til klinisk forskning må avsettes lokalt, og kliniske studier planlegges som en integrert del av behandling</p>	<p>HF-ene må i større grad prioritere tid og driftsmidler til viktige forskerinitierte kliniske studier innen egne rammer og planlegge kliniske studier som en integrert del av pasientbehandlingen. Det må vurderes flere insentivordninger for enheter som bidrar til kliniske studier, i særlig grad tidkrevende multisenterstudier som ofte vil være kostnadseffektive tiltak for å bedre kvaliteten på både forskning og pasientbehandling.</p> <p>Oppdragsforskning bør være kostnadsdekkende, slik at ledere som skal avse ressurser har reelt insentiv for dette.</p>
<p>En del støttefunksjoner bør være integrert i vanlig drift</p>	<p>En del av oppgavene relatert til kliniske studier bør være en naturlig del av drift, og det vil si som del av oppgavene personell på sykehus skal utføre. Dette omfatter for eksempel strukturerte radiologibesvarelser, og mottak av vevsbiter og blodprøvetaking, slik at rutinene følges for disse aktivitetene uavhengig av om det er studierelatert eller ikke. Et parallelt system for studierelaterte oppgaver er sårbart og kostnadsdrivende.</p> <p>Støttefunksjoner som integrert del av drift må sees i sammenheng med de målkonflikter som er omtalt ovenfor.</p>
<p>Kliniske forskningsposter og andre støttefunksjoner må fortsatt styrkes ved HF-ene, og det må aksepteres at dette skjer ved bemanningsøkning, som hovedsakelig vil være finansiert av studiebudsjetter.</p>	<p>Det bør etableres ordninger med søkbare midler til miljøer/infrastruktur for oppbygging og drift av kliniske forskningsposter. Dette vil bidra til stabile rammevilkår, kapasitet og opprettholdelse av kompetanse over tid.</p> <p>Samarbeid med industri bør være en forutsetning for en forskningspost slik at forskningspostene har en god balanse mellom akademiske og industriinitierte studier.</p>
<p>Tema: kultur og samarbeid</p>	<p>Kommentarer:</p>
<p>Kultur og entusiasme blant lederne for å drive frem kliniske studier, herunder oppdragsforskning.</p>	<p>Kunnskap og forståelse for klinisk forsknings rolle i behandlingen er forutsetninger for det å etablere kultur og entusiasme. Det er viktig at ledere på alle nivåer har fokus på dette. Herunder må det utvikles en god kultur for industrielt samarbeid. Dette forutsetter blant annet et godt rammeverk, slik at ledere gis trygghet i å inngå avtaler med industrien - ikke minst i prosjekter der ansatte har egeninteresser i samarbeidet (regelverk for habilitet og bierverv).</p> <p>Én vesentlig faktor for oppdragsstudier er tiden det tar å gjennomføre en studie. Det er derfor viktig at HFene har tidseffektive prosesser for å vurdere gjennomførbarhet, kontraktsinngåelse med mer. En annen vesentlig faktor er at pasientinkludering, dvs. antall pasienter som inkluderes og tiden det tar å inkludere pasientene, gjennomføres som avtaleregulert ved oppstart. For mange legemiddelselskaper er pasientinkludering viktigere enn kostnadene per pasient.</p> <p>Deltagelse i oppdragsstudier har andre spin-off-effekter enn økonomi. Dette gjelder både muligheter for pasienter til å få tilgang til utprøvede behandling og som kompetansebygging om kliniske studier iht. GCP. En del av den økonomiske vurderingen bør være de reelle besparelser ved at sykehuset avlastes for medikamentkostnader som følge av oppdraget.</p>
<p>Profesjonalitet i møtet med industripartnere – søke hjelp fra TTO-er.</p>	<p>Rask respons fra HF og gode interne rutiner er nødvendig overfor industripartnere.</p> <p>Oppfølging av planer for en NEXT-modell (basert på ordning fra Danmark), bør prioriteres. Det er viktig i den sammenheng med aktiv deltagelse fra industri og at man samtidig drar nytte av nettverk</p>

	etablert gjennom NorCRIN. I dag håndteres rundt 75 % av all oppdragsforskning i Norge gjennom Inven2. En Next-modell med «en dør inn» for industrien mener vi bør bygge videre på den kompetanse og infrastruktur som over mange år er bygd opp i Inven2.
Tema: Infrastruktur for kliniske studier	Kommentarer:
Gode IKT-plattformer for forskning	<p>Et viktig arbeid for RHFene er å sikre at IKT-løsninger som støtter registerforskning og kliniske multisenterstudier (regionale og nasjonale) kommer på plass. En eCRF-løsning for kliniske studier, som møter GCP-krav, bør være tilgjengelig på en slik plattform. En slik løsning vil gjøre det enklere å starte kliniske studier, samtidig som kvaliteten i mange studier blir bedre enn i dag.</p> <p>Stadig nye IKT-løsninger tas i bruk for effektiv gjennomføring av industristudier og det vil også være et behov for at nye IKT-løsninger som del av behandlingsoppfølgingen blir testet ut i kliniske studier. Det er viktig at HFene har effektive og tydelige prosesser for godkjenning av denne typen løsninger slik at vi både kan delta i studier og få denne typen utprøvinger til Norge.</p>
Personvern og IT-sikkerhet i forskning	Internt i og mellom RHFene må det etableres mer harmoniserte fortolkninger av lovverk og forskrifter for personvern og tillatte IT-løsninger, slik at det blir enklere å gjennomføre multisenterstudier (regionalt, nasjonalt, internasjonalt). Det er viktig at det handlingsrom som GDPR gir for samordning og harmonisering av regelverket utnyttes slik at man sikrer effektive og trygge prosesser rundt formalisering og gjennomføring av multisenterstudier.

III. Tiltak i regi av legemiddelindustrien/næringsliv:

Tema:	Kommentarer:
Betaling i oppdragsstudier	<p>Den viktigste kostnadsdriveren i oppdragsstudier er for HF-ets del de arbeidstimer som involverte forskere og støttepersonell legger inn i prosjektet. Det er derfor viktig med gode estimeringsverktøy for budsjettering av oppdragsstudier og derav forhandlingsgrunnlaget med industrien. Basert på et godt budsjettgrunnlag må oppdragsstudier være fullfinansierte, der de deltakende HF får dekket sine kostnader, gjerne også med en viss fortjeneste. Det er en økende kompleksitet i studiedesign og behandling, samt at flere oppgaver legges over på HF-ene. Det er viktig at det økte arbeidet knyttet til administrasjon og logistikk er reflektert i budsjetttilbudet og betalingen for gjennomføringen av studien.</p> <p>For mange legemiddelselskaper, kanskje spesielt relativt nyoppstartede selskaper, eller selskaper som utvikler nye substanser, vil tilgangen til medisinsk spisskompetanse og infrastruktur for å gjennomføre tidligfasestudier være helt avgjørende. Denne type studier vil ofte ha stor interesse for HF å kunne delta i og bør derfor tas med i vurderingen når budsjettet fremforhandles med industrien.</p> <p>For å sikre at oppstartsselskaper basert på innovasjoner fra HF kan gjennomføre kliniske studier lokalt, er det viktig at selskapet også har tilgang til risikovillig kapital gjennom blant annet det offentlige virkemiddelapparat.</p>

Forpliktende samarbeid	En «Next-modell» vil fordre at industrien inngår et mer langsiktig og forpliktende nasjonalt samarbeid om forskning utført ved ulike sentre/HF. Fra et HF-perspektiv er det viktig at økt beredskap for gjennomførbarhet blir finansiert. En del forespørsler vil ikke resultere i nye studier, men beredskap for å kunne svare ut raskt må finansieres. HF og industri må samle seg om hvilke indikasjoner eller pasientgrupper som skal prioriteres innenfor rammen av et slikt samarbeid. Dette bør inngå som en del av oppdraget/mandatet for en «Next-modell».
-------------------------------	---