

Innspill til den kommende «Handlingsplan for kliniske studier»

Til: Helse- og omsorgsdepartementet

Fra: Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn v/ NorPedMed

Oppsummert. Det formelle kunnskapsgrunnlaget for barns bruk av medisiner er mangelfullt på mange og viktige områder. Hovedsakelig skyldes dette at barn ikke har blitt tilstrekkelig fokusert i farmakologisk forskning og utvikling, og heller ikke i tilstrekkelig grad har blitt inkludert i kliniske utprøvinger. Den store kunnskapsutviklingen vi har sett innen legemiddelbehandling de senere årene, har derved ikke fullt ut kommet barn til gode. Dette kunnskapsgapet representerer en medisinske utfordring som har vist seg utfordrende å løse innenfor rammene av en fri markedsstruktur. Helsepolitisk er denne problembeskrivelsen anerkjent både i USA og EU, som derfor har gjort betydelige grep i sin lovgivning. Således vedtok EU i 2007 [Pediatric Regulation \(norsk: Barneforordningen\)](#), som ble innarbeidet i norsk lovgivning i 2017. Målsetningen med denne lovgivningen er: « *To improve the health of children in Europe by facilitating development and availability of medicines for children aged 0 to 17 years, ensuring that medicines for use in children are of high quality, ethically researched and authorised appropriately and improving the availability of information on the use of medicines for children.*».

Vi står altså overfor en viktig medisinsk utfordring hvor det er faglig enighet om problembeskrivelsen (kunnskapsmangel), og hvor man internasjonalt og i Stortinget har fattet politiske vedtak (Barneforordningen) som beskriver hva som forventes av involverte aktører. Regjeringen skal i 2020 skrive en «Handlingsplan for kliniske studier». Denne handlingsplanen må svare på de faglige og helsepolitiske utfordringene som er nedfelt i Barneforordningen.

Norge har gode forutsetninger for å gjennomføre kliniske studier blant barn, og vil kunne bli en viktig aktør ved hjelp av beskjedne regulatoriske grep og investeringer. Dette vil gagne syke barn, deres pårørende og involverte kliniske fagmiljø, og det vil gi økt innflytelse for våre forskningsmiljø, skape kunnskapsbaserte arbeidsplasser og et bedre helsevesen – alt ved hjelp av midler som i stor grad vil kunne komme fra eksterne industrielle aktører.

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn (Nettverket) kan fasilitere en slik utvikling gjennom datterstrukturen NorPedMed, som ble etablert i 2013 i samarbeid med Helse og Omsorgsdepartementet og Helsedirektoratet. NorPedMed samler landets «Klinisk Forskningspost for Barn» (KFPB) som nå finnes ved alle universitetssykehusene, dog noe ulikt strukturert. Nettverket kan dokumentere at strukturert riktig, så kan en KFPB ved hjelp av beskjedne investeringer utvikles til enheter som trygt og effektivt gjennomfører kliniske studier blant barn. Godt strukturerte KFPB produserer kunnskap av høy kvalitet som er etterspurt av betalingsvillige aktører som skaper produkter vi trenger og ønsker oss. Barneforordningen beskriver dette

samspillet som et «*public health assignment*», og utfordrer derved alle som er involvert i barns legemiddelbehandling, inkludert administrative og politiske beslutningstagere.

I 2020 bidrar NorPedMed til frikjøp av arbeidstid for pediater eller studiesykepleier ved alle universitetssykehusene. NorPedMed har gode systemer for samhandling, omfattende internasjonale relasjoner og partnerskap i to sentrale EU prosjekt som begge har som intensjon å øke legemiddelutprøving blant barn. De av NorPedMeds barneforskningsposter som er best strukturert har høy produksjon av kliniske utprøvinger. NorPedMed kan med beskjedne investeringer utvikles til et enda mer effektivt, og dessuten landsdekkende redskap som regjeringen bør etterspørre i den kommende handlingsplanen. Fornuftig utviklet vil NorPedMed bidra til at Norge leverer på de helsepolitiske utfordringene i EUs *Pediatric Regulation*, bekreftet av Stortinget i 2017 gjennom Barneforordningen.

BAKGRUNN

Fra *Pediatric Regulation* til Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn til NorPedMed

EUs *Pediatric Regulation* (Barneforordning) fra 2007 løftet fram legemiddelutprøvinger blant barn som faglig og helsepolitisk viktig. Bakgrunnen var erkjennelsen av en bekymringsfull kunnskapsmangel om barns bruk av medisiner. Terapianbefalinger var hovedsakelig erfaringsbasert, og forskningsbasert evidens bygget i stor grad på data ekstrapolert fra voksne eller dyr. Historisk vet vi at dette har utløst en rekke medisinske katastrofer som langsomt og smertelig har lært oss at barn ikke er «små voksne». Dette ønsket EU å gjøre noe med.

Pediatric Regulation har blitt beskrevet som et helsepolitisk «public health assignment» hvor EU gjennom påbud og insentiver utfordrer egne medlemsland og legemiddelindustrien til å arbeide for bedre kvalitet rundt alle forhold knyttet til barns bruk av medisiner, med spesielt fokus på forskning. Dette har utløst behov for effektivisering av kliniske legemiddelutprøvinger blant barn i nasjonale helsetjenester i Europa, forsøkt løst gjennom store EU finansierte prosjekt hvor NorPedMed er partner.

I Norge medførte *Pediatric Regulation* at Haukeland universitetssykehus (HUS) opprettet «Klinisk Forskningspost for Barn» (KFPB) i 2007, og at Stortinget initierte de prosessene som ledet fram til etablering av «Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn». Nettverkets opprinnelige mandat handlet primært om barns legemiddelsikkerhet og ikke om forskning. Dette ble endret fra 2012 gjennom Strategidokumentet '[Kliniske studier, legemidler og barn](#)', som skisserte hvordan Norge kunne rigge sine systemer for bedre å kunne ivareta intensjonene i *Pediatric Regulation*. Fra 2013 ble Nettverkets tildelinger på Statsbudsjettet økt med 1 million kroner, øremerket et «sekretariat for et nasjonalt nettverk for kliniske utprøvinger blant barn». Samme år registrerte Nettverket domenenavnet www.NorPedMed.no og startet arbeidet for økt legemiddelutprøving blant barn i Norge.

Nettverket har benyttet oppdraget og den økonomiske støtten til å stimulere vekst og utvikling av KFPB-strukturer ved hvert av universitetssykehusene. KFPB Haukeland ble delvis brukt som mal med hensyntagen til lokale forhold. Målsetningen er at en KFPB gjennom sitt helseforetak skal ha tilgang til bred pediatrik ekspertise, pедиатriske studiesykepleiere, administrativ forskningsstøtte og ledelse, samt kompetanse innenfor GCP og datahåndtering. Det ønskes tilgang til lokaler i nær tilslutning til foretakets barneavdeling, samt laboratoriepersonell og annet støttepersonale som kan ivareta behov hos barn og deres familier involvert i pediatrik legemiddelutprøving. KFPB skal være sykehusets «one-stop-shop» for kliniske studier blant barn. Disse KFPBene bindes sammen gjennom et sekretariat og en nettverksstruktur. Samlet utgjør denne totaliteten NorPedMed. NorPedMed er ikke en selvstendig juridisk enhet, men en del av Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn som juridisk er underlagt Helse Bergen. Samarbeidet i NorPedMed er basert på et interessefelleskap mellom klinikere, og er i stor grad bygget gjennom *bottom-up* prosesser. Dette interessefelleskapet bygger på en erkjennelse av faglige behov, det har vist seg å være effektivt, og det har bidratt til en betydelig vekst i kliniske studier blant barn i Norge. *Bottom-up* prosesser vil etterhvert profittere på *top-down* støtte. Vi nærmer oss en slik situasjon.

NorPedMed

Helse og Omsorgsdepartementet har gjennom de siste årenes oppdragsdokumenter understreket helseforetakenes ansvar for å tilrettelegge og gjennomføre kliniske legemiddelutprøvinger. Nettverket, NorPedMed og KFPBene har vært pådrivere i disse prosessene på vegne av barna.

Det er avgjørende for NorPedMeds suksess at den administrative ledelsen i helseforetakene forstår at dersom kliniske utprøvinger organiseres riktig, vil en stor del av kostnadene dekkes gjennom inntekter. Dette gjelder også studier blant barn, selv om disse ofte er mer krevende enn studier blant voksne. Nettopp derfor har kliniske utprøvinger blant barn blitt spesifikt fokusert i egne reguleringer både i USA, EU og Norge (*Barneforordningen*). Et helseforetak bør se kliniske utprøvinger som avansert produksjon av etterspurt og viktig kunnskap, bygget gjennom høyteknologisk virksomhet i eget hus. Det finnes kjøpesterke internasjonale aktører som vil omsette slik kunnskap i produkter vi trenger, en virksomhet som er stimulert og regulert gjennom separat lovgivning (blant annet *Pediatric Regulation*).

NorPedMed mener helseforetakene bør profesjonalisere denne virksomheten. Norge må møte industrielle aktører på en enhetlig, ryddig og effektiv måte, slik at kontraktsforhandlinger, prising av tjenester, og intern pengeflyt foregår transparent og oversiktlig, og aller helst på *én* måte. Vi trenger blant annet mer ensartede systemer for kontrakter og prising av tjenester. Ulik administrativ håndtering innenfor samme land av samme studie kan framstå lite hensiktsmessig for den som skal betale. Bedre regional administrativ samhandling er forhold NorPedMed vanskelig kan påvirke, men er noe som NorCRIN arbeider med. NorPedMed forsøker å påvirke der det er mulig. For eksempel har NorPedMed fremmet disse synspunktene i flere møter med «RHFenes strategigruppe for forskning». Et sterkere engasjement fra RHFene ville bety bedre kapasitet ved universitetssykehusenes KFPB, og derved bidra til at Norge leverer på intensjonene i *Barneforordningen*.

Gode kliniske nettverksstrukturer bidrar til ryddighet og symmetri i maktbalansen mellom sponsor og utprøvende enheter, og åpner for innflytelse over hvilke spørsmål som reises i forskningsprotokoller og forskningsbaserte behandlingsprotokoller, noe barneonkologi er et godt eksempel på. Norge kan derved bli en proaktiv og ikke kun en responsiv aktør. Forskningsbaserte behandlingsprotokoller gir kostnadsfri, tidlig og ofte gratis tilgang til nye medikamenter og behandlingsmetoder. Dette kan bli enda viktigere i årene som kommer. NorPedMed mener statlige myndigheter bør engasjere seg sterkere og mer synlig i dette, og at en oppsplittet regionalisert tilnærming kan virke hemmende.

Utvikling av trygge og effektive legemidler til barn er et samfunnsoppdrag. Norge har spesielt gode forutsetninger for å bidra. Legemiddelutprøvinger gir bedre pasientbehandling og skaper kunnskapsbaserte arbeidsplasser i landet vårt. 'Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn' og NorPedMed ønsker at sentrale myndigheter forstår denne sammenhengen, og foretar fornuftige praktiske grep.

NorPedMeds forankring

- Faglig forankring er [Pediatric Regulation](#) og [Barneforordningen](#) som igjen er forankret i Strategidokumentet [Kliniske studier, legemidler og barn](#), utarbeidet av Nettverket i 2011/2012. Dokumentet beskriver hvordan NorPedMed skal omsette Barneforordningens helsepolitiske føringer til praktisk handling.
- Administrativ forankring går gjennom Nettverkets styringsgruppe via Helse Bergen til Helsedirektoratet og HOD. NorPedMed styres av et sekretariat (se under), men viktige vedtak må forankres i Nettverkets styringsgruppe. NorPedMed er ingen selvstendig juridisk struktur

NorPedMeds sekretariat

Sekretariatet består av Nettverkets leder (pediater) og daglig leder (farmasøyt), samt pediatrik ansvarlig ved alle KFPB. Ved årsskiftet 2019/2020 bestod sekretariatet av Margrete Einen og Thomas Halvorsen fra Nettverket, og Camilla Tøndel (HUS), Heidi Glosli (OUS-Rikshospitalet), Håvard Skjerven (OUS-Ullevål), Christopher Inchley, (AHUS), Henrik Døllner (St. Olav), Knut Øymar (SUS) og Knut Helge Kaspersen (UNN). Samantha Scarlett og Sigrun Margrethe Hjelle er frikjøpt til arbeid med internasjonale spørsmål, betalt gjennom EU-midler (PedCRIN og C4C). Ved alle universitetssykehusene frikjøper NorPedMed primært én (to ved OUS) pediater (subsidiært en studiesykepleier) i 20 % stilling. For pediatere finansieres halvparten av NorPedMed og den andre halvparten av lokal barneavdeling, mens for studiesykepleiere har NorPedMed tatt hele kostnaden. Unntaket er Haukeland som selv betaler frikjøp av pediatere. Gjennom disse samarbeidsmodellene har det nå blitt skapt et pediatrik miljø ved universitetssykehusenes forskningsposter slik beskrevet i Strategidokumentet.

Arbeidsprosesser i NorPedMed

Konkret samarbeider NorPedMed gjennom telefonkonferanser minimum månedlig og oftere ved behov, samt 1-2 årlige fysiske møter. Telefonkonferansene varer én time, hvorav ½ time til

diskusjon av strukturell utvikling av KFPBene og av NorPedMed, og ½ time til diskusjon av studier.

Det er viktig for NorPedMed å skape en følelse av fellesskap og intern lojalitet. Derfor blir det jevnlig arrangert seminarer for alle involverte, sist gang i Bergen november 2019. Disse seminarene har hovedsakelig latt seg finansiere via midler utløst av deltagelse i EU prosjekter.

NorPedMed startet i 2018 arbeidet med å skaffe norsk akkreditering fra «Innovative Therapies for Children with Cancer» (ITCC) for Fase I-II utprøvinger innen barnekreft. Søknaden ble sendt i 2019, og er basert på en to-senter modell fra OUS og Haukeland. NorPedMed klarte ikke å skaffe overordnet («over-regional») administrativ støtte på vegne av Norge, noe vi beklager. Søknaden ligger nå 'på vent' hos ITCC. Mangel på ITCC-akkreditering betyr at norske barn med kreft må utenlands for å delta i denne type utprøvende behandling.

Et annet innsatsområde for NorPedMed har vært å stimulere til utvikling av felles nasjonale templatere for administrativ drift av kliniske studier blant barn; dette i tett samarbeid med NorCRIN. Arbeidet er vanskelig fordi norsk helsevesen styres gjennom regionale beslutninger hvor hvert helseforetak velger egne modeller med liten mulighet for nasjonal styring. Et fragmentert inntrykk av Norge kan bidra til at industrielle aktører kanskje heller søker mer samkjørte og større partnere.

NorPedMed på den internasjonale arena

Pediatric Regulation har utløst en serie initiativer, og NorPedMed er involvert i de viktigste:

- **[ECRIN–NorCRIN](#)**: Camilla Tøndel som leder KFPB Haukeland, er styremedlem i NorCRIN, og representerer NorPedMed i NorCRIN og vice versa. Dette er en viktig og velfungerende samarbeidsmodell, anerkjent av alle involverte parter.
- **[European Network of Paediatric Research at European Medicines Agency \(EnprEMA\)](#)**: EnprEMA er European Medicines Agency's organ for kvalitetssikring av nettverk som gjennomfører kliniske legemiddelstudier blant barn. NorPedMed ble anerkjent som et EnprEMA nettverk i 2016. Thomas Halvorsen deltok ved det årlige EnprEMA i Amsterdam oktober 2019.
- **[NordicPedMed](#)**: Sammen med FinPedMed var NorPedMed initiativtaker til NordicPedMed, som samler alle nordiske nettverk som arbeider med legemiddelutprøving blant barn. NordicPedMed har mottatt støtte fra Nordic Trial Alliance (NTA) siden 2013. Pirkko Lepola fra FinPedMed som også leder EnprEMA, er frikjøpt én dag per uke. NordicPedMed har blant annet etablert en database over forskningsinteresserte nordiske pediatere. Det avholdes jevnlig telefonkonferanser, og ett fysisk møte hvert år, i 2019 i Reykjavik med deltagelse fra Heidi Glosli og Thomas Halvorsen. Heidi Glosli er «deputy chair» i NordicPedMed. NordicPedMed ble beskrevet i en artikkel publisert i Acta Paediatrica 2019. Det arbeides med et dokument som skal beskrive de nordiske lands mulighet for kunne å

produsere «Real World Data» ved hjelp av blant annet sine respektive helseregistre.

- [European Pediatric Clinical Trial Initiative \(EPCTRI\)](#) er et konsortium med utspring fra EnprEMA, med ambisjon om å bygge en europeisk infrastruktur for kliniske legemiddelutprøvinger blant barn. EPCTRI søkte om ESFRI status i 2015. Søknaden ble positivt mottatt og EPCTRI ble i 2016 bedt om å innlede et samarbeid med ECRIN under nytt navn: **PedCRIN** (se under).
- [PedCRIN](#) mottok EU midler i januar 2017. For NorPedMed har partnerskapet resultert i midler til ca. 20 % stilling som koordinator i fem år. Samantha Scarlett har via denne stillingen vært NorPedMeds europeiske koordinator. Hun utformet blant annet søknaden som ledet til at den St. Olav-initierte legemiddelutprøvningsstudien på barn med cerebral parese; [We-studien](#), kunne rulles ut europeiske land. Norge deltar i to PedCRIN studier; hvorav [We-studien](#) er en, og POPART er en annen, en studie som tester peroral distribusjon av surfactant til premature nyfødte initiert av nyfødtleger i Dublin. General Assembly i PedCRIN ble i 2019 arrangert i Amsterdam, der Thomas Halvorsen deltok.
- [Collaborative Network for European Clinical Trials for Children](#), forkortet **CONNECT4Children** eller **C4C** er et europeisk konsortium som springer ut fra EPCTRI og PedCRIN, og består av Europeiske forskningsnettverk med relativt ulike grunnstrukturer, og som i 2017 vant [EC IMI2 call no. 10](#). Det er et industrisponset initiativ som startet mai 2018, hvor det skal investeres EUR 140 mill. for å bygge en bedre og mer bærekraftig infrastruktur for kliniske legemiddelutprøvinger blant barn i Europa. NorPedMeds partnerskap betyr tilførsel av midler basert på Norges befolkning, det vil si ca. 0,7 årsverk i 6 år, dedikert til å løse oppgaver i C4C som NorPedMed har påtatt seg. Samantha Scarlett har hatt denne rollen, og fra september 2019 overtok Sigrun Margrethe Hjelle. Samantha Scarlett har gjort en betydelig innsats i flere av arbeidspakkene. I samarbeid med NorCRIN og HUS har hun blant annet utviklet et forslag til nasjonale elektronisk baserte budsjettmaler (e-budget). Et kompliserende element for nasjonal utrulling er mangel på samordning av administrative systemer mellom helseforetakene. Felles løsninger er vanskelig å implementere uten innsats fra en aktiv statlig eier, noe som utfordrer bildet av et enhetlig Norge - sett utenfra. General Assembly i C4C ble arrangert i Amsterdam, med deltagelse fra Heidi Glosli, Line Raad, Sigrun Margrethe Hjelle og Thomas Halvorsen.

Videre tildelinger i C4C vil følge studier som allokteres til enheter etter leveringsevne. Fire akademisk initierte studier har til nå blitt distribuert, hvorav Norge har fått to, begge gikk til KFPB ved OUS.

Utvikling av NorPedMed

Som det framgår av de to grafene under, har det vært en betydelig vekst i antall omsatte studier ved KFPB ved OUS og Haukeland. Det har ikke vært tilsvarende utvikling ved de øvrige KFPB, selv om intensjoner, entusiasme og engasjement har vært like stort.

Utviklingen ved OUS og Haukeland har vært sterkt knyttet til eget areal i tilknytning til sengepostene. Det oppleves viktig at barn og familier som deltar i studier ikke opplever et skarpt skille mellom vanlige besøk og studiebesøk. Også for sikkerheten knyttet til invasive prosedyrer, er nærheten positiv. En tilleggseffekt har vært en synliggjøring av at studiesykepleiernes arbeid faktisk kan avlaste sengepostens sykepleiere, ved at studiebesøk i noen grad kommer *i stedet for* kliniske besøk, og ikke kun i tillegg til. De øvrige KFPB har ikke eget areal ved sengeavdelingene.

Et annet spesielt forhold ved KFPBene ved OUS og HUS er at begge har tilknyttet en senior pediater med relativt stort frikjøp fra annen virksomhet (henholdsvis Heidi Glosli og Camilla Tøndel). Disse har bredt kontaktnett ved sine sykehus og stor grad av klinisk erfaring, og de kan derfor henvende seg til subspecialister med forespørsel om studier med stor grad av autoritet. De kan også ta på seg rollen som «Principal Investigator» dersom det er vanskelig å rekruttere en slik i det øvrige kliniske miljøet. Dette kan være avgjørende for å få etablert studier ved sykehuset.

Riktig regnskapsførsel er viktig for utviklingen av KFPB og NorPedMed. Kostnadsfritt leverte medikamenter som inngår i studier og som ellers måtte kjøpes av foretaket, kan utgjøre store besparelser som må regnskapsføres riktig. Det samme gjelder arbeid som studiesykepleierne gjør, og som er til avlastning for avdelingens sykepleiere. Dette handler om å «gjøre det usynlige synlig» - noe som åpenbart utfordrer regnskapsavdelingene.

Hva ønsker NorPedMed fra handlingsplanen

NorPedMed har nå en del års erfaring med kliniske studier blant barn og ungdom. Effektiv drift av en klinisk forskningspost for barn og ungdom krever tilgang til minst en senior pediater og arealer i nær tilknytning til øvrig klinisk virksomhet, samt en stabil og trygg stab av studiesykepleiere med lang erfaring fra arbeid med barn i sykehus, og med god ekspertise med hensyn til gjennomføring av kliniske studier. KFPB må dessuten ha adekvat tilgang til billeddiagnostikk og laboratoriepersonale. Stort nok volum er viktig, siden aktiviteten i enkelte studier kan variere betydelig over tid. Det er derfor viktig å ha et tilstrekkelig antall åpne pågående studier, slik at det alltid er nok å gjøre for det faste personalet. Et stort nok volum gjør at driften av en KFPB blir robust, og man unngår at effektiviteten er prisgitt krav og innhold i enkeltstudier, eller innsats fra - og helsen til - entusiastiske enkeltpersoner.

Vårt forslag er at en veldrevet Klinisk Forskningspost for Barn alltid bør ha tilgang til en erfaren pediater, det vil si optimalt bør det frikjøpes to halve pediaterstillinger ved universitetssykehusene. NorPedMed vil kunne formidle disse frikjøpene, dersom 'Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn' tilføres nødvendige driftsmidler. Studiesykepleiere og øvrig personale ved Forskningspostene bør være sykehusets ansvar og lønnes gjennom foretakene, med fokus på at kostnader skal hentes tilbake gjennom *riktig budsjetterte* og *regnskapsførte* studier. En mer samordnet og helst en *nasjonal* tilnærming til administrative prosesser i alle helseregionene vil gjøre det betydelig enklere å distribuere multisenterstudier blant barn til hele landet vårt.

Et nettverk av godt organiserte KFPB ved alle RHFene vil gjøre kliniske utprøvinger tilgjengelig på lik linje for alle norske barn. Sammen kan NorPedMed og helseforetakene ved hjelp av enkle grep og beskjedne investeringer skape et veldrevet, likt tilgjengelig og landsdekkende tilbud om utprøvende behandling for alle barn. Norske barneleger er klar til å bidra. Grad av suksess vil primært handle om administrativ vilje og dyktighet.

Bergen 16 mars 2020,

Thomas Halvorsen
Leder,
Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn og NorPedMed

Åpne legemiddelstudier ved Klinisk Forskningspost Barn ved OUS og Haukeland

