



Legemiddelindustrien

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo

Oslo, 13.13.2019

LMI's innspill til handlingsplanen for kliniske studier

LMI takker for muligheten til å gi innspill til handlingsplanen for kliniske studier.

I dette innspillet beskriver vi hvorfor vi vil ha flere og bedre kliniske studier i Norge, og hvordan vi gjennom kliniske studier, kan få en bedre helsetjeneste for pasienter som får tidlig tilgang til ny behandling.

For å få til dette må:

Kliniske studier bli en integrert del av pasientbehandlingen.

Dette krever et høyere antall studier og at norske klinikere og sykehus er oppdatert på hva som finnes av relevante kliniske studier. Det må finnes lett tilgjengelige og oppdaterte nettsider om dette. Det må lages insitamenter for både å ha et høyt antall kliniske studier på norske sykehus og at dette settes sammen med en naturlig del av pasientbehandlingen.

Det må etableres en infrastruktur som er sentral for kliniske studier (primært forskningssykepleiere og annet studie-personale), og vi må være gode til å teste ut morgendagens behandling. Det vi si at vi må ha systemer på plass for biomarkører, og for å teste ut gen- og celleterapi. Vi må også ta i bruk biobanker og helseregistre i en helt annen skala.

Konkurransedyktighet hva kliniske studier angår, krever oversikt over kapasiteten vi besitter og gode systemer for gjennomføring og leveranse i studiene.

Et tydelig styringssystem, med insentiver som underbygger tilrettelegging for samarbeid med næringslivet om klinisk forskning, er nødvendig. Som ledd i dette må resultater måles og følges opp regelmessig.

I et slikt system vil vi gjennom kliniske studier få en helsetjeneste basert på velutviklet og dokumentert behandling til nytte for pasienter og helsetjenesten.

Innhold

Innledning	3
Kliniske studier i Norge sett fra industrien	5
Dagens situasjonsbilde.....	5
Utfordringer og hindringer	5
Nåværende operasjonelle behov fra industrien.....	6
Rammer og tiltak med konsekvenser for kliniske studier	8
Utstrakt bruk av «Faglig likeverdige legemidler» kan undergrave kliniske studier.....	8
Legemiddelverket i EU sammenheng	8
Markedsadgang.....	8
Compassionate Use Programs (CUP -Bruk av legemidler før markedsføringstillatelse)	8
Forutsigbar regulering av kliniske studier med GMO-legemidler.....	9
Utredningsoppdraget «en vei inn for kliniske studier»	9
FKB- Forskningsentre for klinisk behandling	9
Hvor ønsker vi å være i fremtiden?	9
Kliniske studier som en integrert del av pasientbehandlingen	9
Bruk av helsedata i det kliniske utviklingsløpet	10
Hindringer og muligheter knyttet til helsedata	11
Presisjonsmedisin og kliniske studier i fremtiden	12
Muligheter – Hvor er Norge gode	13
Inspirasjon fra andre land	14
Storbritannia	14
Danmark.....	14

Innledning

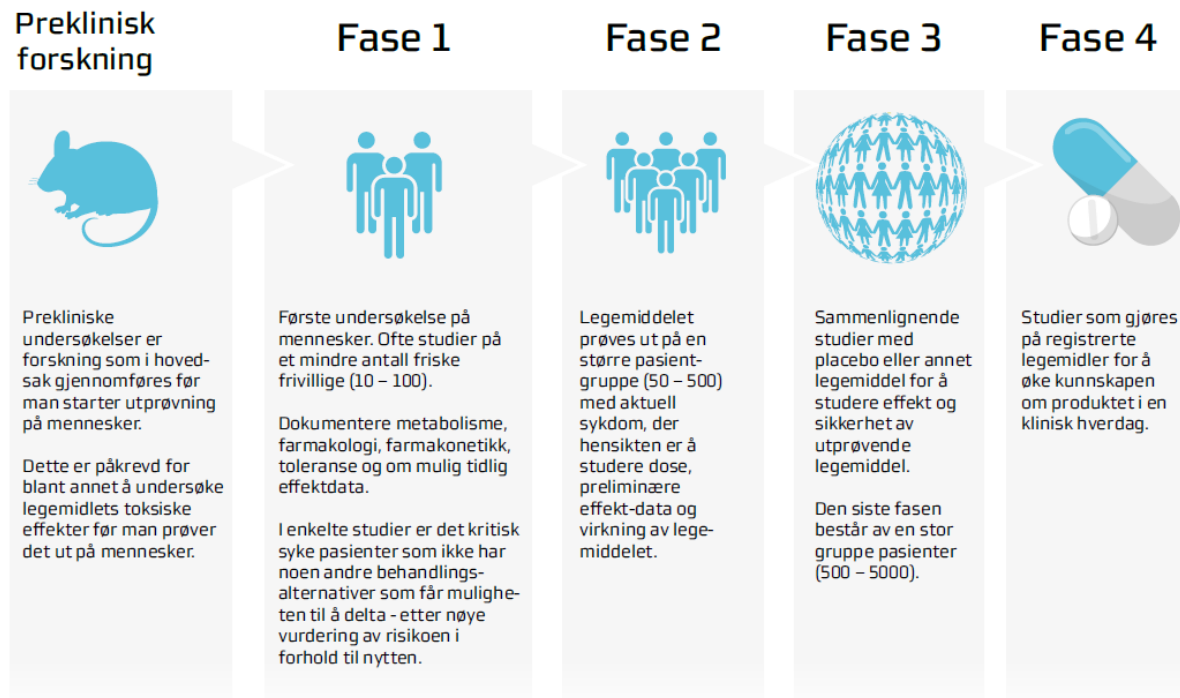
Politikere, myndigheter, helseforetak og biomedisinsk industri er alle enige om at det er behov for økt klinisk forskningsaktivitet i Norge. Klinisk forskning bidrar til, og er en nødvendig forutsetning for, å opprettholde og øke kvaliteten til den kliniske kompetansen i helsevesenet. Den svært strukturerte gjennomføringen av kliniske studier er en god læring til annen forskning, og tilgang til internasjonalt klinisk nettverk og tidlig teknologi er et gode for klinikere, pasienter og samfunn.

Regjeringen har tydelig målsetting om økning i antall kliniske studier i Norge, noe som er reflektert i flere dokumenter:

- ✓ Helse og Omsorg21-strategien (HO21)
- ✓ Regjeringens tilhørende handlingsplan for HO21
- ✓ Meld. St. 28 (2014-2015) «Legemiddelmeldingen - Riktig bruk – bedre helse»
- ✓ Meld. St. 18 (2018 -2019) «Helsenæringen – Sammen om verdiskaping og bedre tjenester»

Kliniske studier (legemiddelforskning) er ryggraden i utviklingen av nye legemidler. Type og størrelse på de kliniske studiene varierer, avhengig av sykdomsgruppe, medikament, utviklingsfase (se figur 1) og studiedesign. Tradisjonelle store fase III studier ses stadig sjeldnere, da mange terapiområder, som f.eks. onkologi utvikler innovative medikamenter til mindre pasientgrupper med få gode behandlingsalternativer, og dermed får flere legemidler markedsføringstillatelse basert på fase II studier. Dette er en naturlig konsekvens av endringer i regulatoriske forløp.¹

Kliniske studier kan være et stort gode for enkeltpasienter og ha betydning for pasientbehandling, da pasienter i studier kan få tilgang til ny behandling flere år før legemidlet er tilgjengelig i Norge.

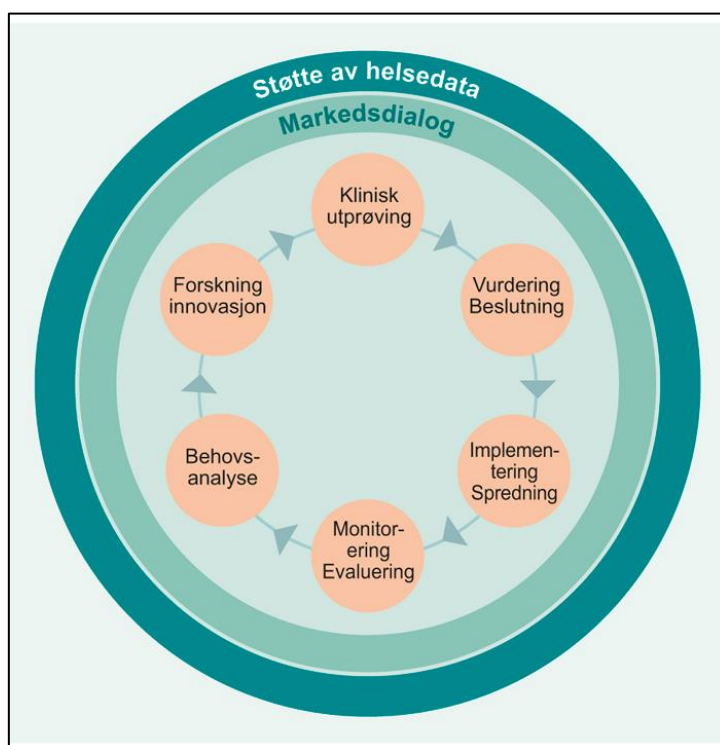


Figur 1 – Oversikt over de ulike fasene i det tradisjonelle utviklingsforløpet.

¹ The Changing landscape of Research and Development, April 2019, IQVIA

Internasjonalt øker antallet kliniske studier. I perioden 2013-2018, økte antall nye kliniske studier med 35%, med den største økningen innenfor fase II studier drevet av utviklingen av nye kreftlegemidler. Selv med tiltak fra myndighetenes side (e.g. FDA og EMA) for å redusere tiden det tar for nye legemidler å komme på markedet, ser vi at det tvert imot tar lengre tid (i snitt 12.5 år for legemidler godkjent av FDA i 2018²). Sammensatt suksess rate på tvers av alle utviklingsfasene falt 14.4% fra 2017 til 2018, snittet de foregående 10 år var på 14%. Redusert suksess og forlenget utviklingsforløp kan skyldes at de innovative legemidlene som er under utvikling nå er mer komplekse og utvikles for svært selekterte gruppe pasienter³.

Legemiddelforskning kan ikke sees på i isolasjon, det er én stor faktor i et helhetlig økosystem. Helse- og omsorgsdepartementet har i figur 2 nedenfor illustrert økosystemet for helseinnovasjon. Dette bildet er viktig å ha med seg når man skal vurdere hvordan det kan tilrettelegges for økt legemiddelforskning. Ved mer persontilpasset- og biomarkørdreven behandling vil pasientpopulasjonene som kan motta et nytt, innovativt medikament bli mindre. Som en direkte konsekvens vil det være færre parter som kan fordele utviklingskostnadene seg imellom. Dette kombinert med kortere inntjeningstid før et medikament erstattes av nyere behandlinger, øker trykket på inntjening de første årene et medikament er på markedet. Hastigheten på utviklingsforløpet, tid til marked og markedets opptak av innovasjon er derfor viktig når firma legger sin strategi for utvikling av nye legemidler.



Figur 2 – økosystem for helseinnovasjon. I **Meld. St. 18 (2018–2019) Helsenæringen — Sammen om verdiskaping og bedre tjenester** fremhever Helse- og omsorgsdepartementet viktigheten av et velfungerende økosystem for innovasjon. Dette vil kunne bidra blant annet til økt antall kliniske studier.

² The Changing landscape of Research and Development, April 2019, IQVIA

³ Patient access to innovative medicines in Europe, January 2019, Deloitte Centre for Health Solutions

I en tid med økende grad av globalisering av kliniske studier og konkurranse om å tiltrekke seg studier til det enkelte land, er det viktig å se på hvilke faktorer som har betydning for tildeling av studier. Når firma legger geostrategi for sine utviklingsprogram er det flere ting som vurderes:

- Helsesystemene i de ulike land, inkludert tilrettelegging for kliniske studier og innovasjon generelt
- Antall pasienter
- Kostnader
- Godkjenningprosedyrer og frister
- Historiske data på leveranse i kliniske studier
- Har landet noe spesielt å tilby? (spesielle biobanker, registre, rapportørskap i EU godkjenningprosedyrer, internasjonale eksperter som kan bidra i studieplanlegging etc.)

Kliniske studier i Norge sett fra industrien

Dagens situasjonsbilde

De siste årene har det vært en dramatisk nedgang i antall kliniske studier i Norge. I 2008 søkte industrien om å få gjennomføre 122 studier, mens det tilsvarende tallet i 2018 var 72. Samtidig godkjennes det ca. 4000 nye kliniske studier i Europa hvert år, men også i EU er trenden negativ, samlet sett taper industrien i EU land konkurransen mot land som USA, India og Kina.

I Danmark har man derimot klart å snu den negative trenden. 180 kommersielle kliniske studier ble søkt legemiddelstyrelsen i 2018. Danmarks andel av det samlede antall søknader om kliniske studier i EU er også stigende - fra henholdsvis 9 % og 10 % i 2015 og 2016 til 12 % i 2017, og det til tross for at antallet studier i EU hadde en nedgang i perioden.

Det er derfor helt nødvendig at også Norge «ruster opp» og fremmer Norges posisjon med å gjøre det attraktivt for utenlandske selskaper og legge kliniske studier til Norge.

Norge er avhengig av å delta i internasjonal forskning av høy kvalitet for å kunne opprettholde og øke kvaliteten på helsetjenesten slik at norske pasienter får tilbud om best mulig behandling. Kliniske studier bidrar også til kunnskapsløft på norske sykehus som igjen bidrar til innovasjon og kompetanseheving i helsetjenesten.

Kliniske studier er nøkkelfaktoren og møtepunktet mellom nasjonal og internasjonal industri, forskere, klinikere i helseforetak og pasienter. Kompetanse utvikles og samarbeid opprettes, mens norske pasienter får tilgang til nye innovative legemidler.

Industriens forventninger til handlingsplan for kliniske studier er konkrete tiltak som gjør Norge attraktivt i den global konkurransen om flere kliniske studier, noe som igjen bidrar til en bærekraftig helsetjeneste. Norge trenger en klar strategi for satsningsområder og en synliggjøring av nasjonale fortrinn som kan brukes i internasjonal markedsføring mot industriens hovedkontor.

Utfordringer og hindringer

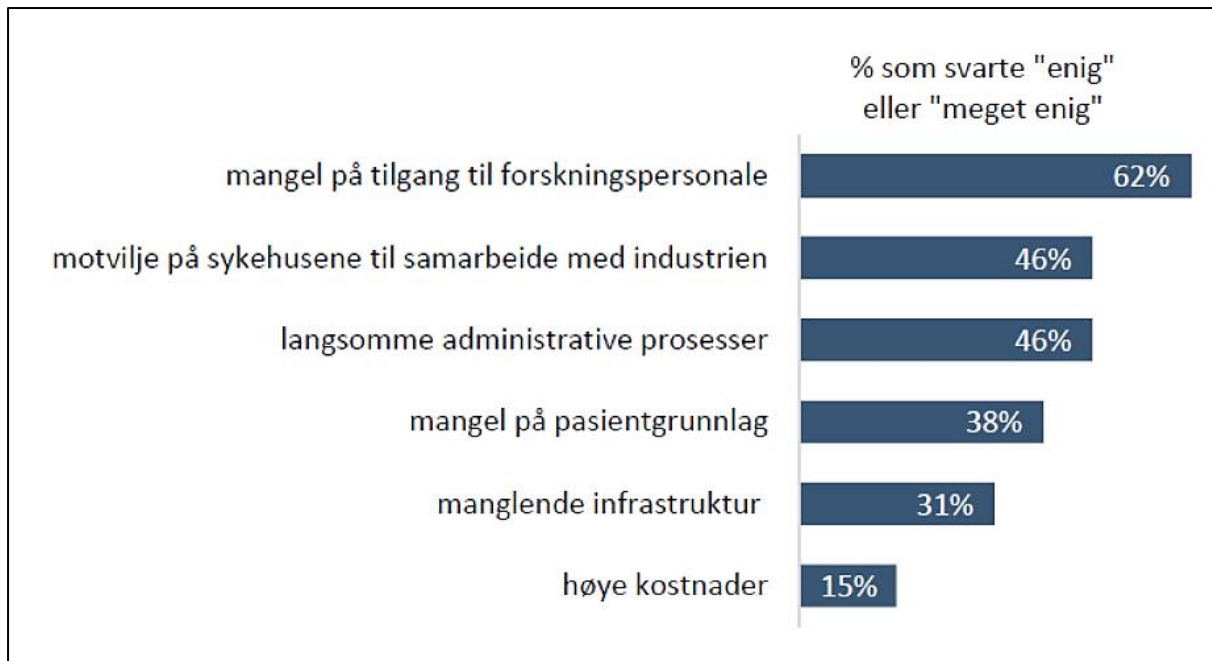
For noen år tilbake utarbeidet Menon en rapport for å belyse verdien av industrifinansierte kliniske studier i Norge. Rapporten konkluderer med at kliniske studier er et viktig bidrag i samfunnet for

flere aktører. Det er bred enighet om at industrifinansierte studier er et viktig bidrag til helsevesenet og at de bidrar til å styrke helsetilbudet i befolkningen.

Det er derfor et paradoks at vi siden 2008 har sett en nedgang i antall industrifinansierte kliniske studier.

I Menon-rapporten pekes det på ressursmangel på sykehusene, mangel på incentiver og tunge byråkratiske prosesser som et hinder for deltakelse i kliniske studier.

Legemiddelindustrien har pekt på mye av det samme:



Flere norske filialer til legemiddelfirmaer, rapporterer om at de ikke lenger vurderes for å få globale studier lagt til norske sykehus. Årsaken er blant annet at hovedkontoret velger studiesenter basert på positive erfaringer fra tidligere samarbeid, og allerede tilgjengelig data om de enkelte land. (tidligere leveranse, oppfølging, prosesser, tilgjengelige legemidler etc.)

Persontilpasset medisin vil utvikle seg innen flere terapiområder, noe som medfører at diagnostiske tester blir mer avanserte. Kapasitet og kompetanse innenfor diagnostiske undersøkelser tilknyttet kliniske studier er i mange land en utfordring, det samme er tilfellet ved sykehus i Norge. Dette vil også påvirke muligheten for å attrahere kliniske studier til Norge.

Nåværende operasjonelle behov fra industrien

Oppfølging av leveranser er viktig. I mange tilfeller ser vi at pasientinkluderingen går for sakte, for få pasienter blir inkludert og det er vanskelig for industrien å følge opp dette inn mot klinikk. Vi har også erfaringer med at forpliktende avtaler om studier blir tilsidesatt etter kontraktsinngåelse med henvisning til ressurser eller andre organisatoriske utfordringer. Mangel på leveranser fra tidligere studier er blant de største utfordringene for å hente inn nye studier til Norge. Det bør derfor legges til rette for en struktur eller organisasjon med et tydelig mandat som kan ivareta oppfølgingen av leveranser i samarbeid med klinikk og industri.

For en god gjennomføring av en klinisk studie kreves det samarbeid internt og mellom sykehus og at et godt nettverk for pasientinkludering etableres.

Operasjonelle behov på sykehusene (Tid, Personell, Kvalitet)		
Feasibility	Studieallokering til oppstart	Gjennomføring til studieslutt
Nasjonal oversikt over studiesentre og utprøvere for ulike terapiområder	Koordinator som kontaktperson mot TTO og sponsor, følger opp kontraktsprosessen internt på institusjonen	Nettverk for pasientinkludering , internt samarbeid og samarbeid mellom sykehus for henvisning
Utprøvere med tid og kompetanse til å gjøre en balansert og god feasibility	Kontaktpersoner på serviceavdelingen. Det må ligge i serviceavdelingens oppdrag å prioritere kliniske studier på linje med vanlig klinikk og bidra aktivt for en smidig kontraktsprosess	Tilstrekkelig personell inkludert back-up som er trent i protokoll/prosedyrer ved ferier og perioder med høy belastning
Tilgang til registre og data for vurdering av pasientpopulasjon og studiedesign. Kvalitet i feasibility = grundig overveielse av pasienttilgang og operasjonelle faktorer som personell, metoder og diagnostikk, utstyr og rekrutteringsstrategi (gjennomføringsevne)	Dedikert nøkkelpersonell allokeres studien, prosjektplan og rekrutteringsplan utarbeides	Interne prosedyrer for studiegjennomføring inkludert prosedyrer for dokumentasjon
Utprøver må sikre at studien er i tråd med institusjonens strategi og forsknings-/protokollutvalg, intern forankring	Eventuelle utfordringer med Personvernombud (PVO) og GDPR avklares, fordel om en PVO tilknyttet prosjektleders institusjon vurderer på vegne av alle sentre i multisenterstudier	Internt samarbeid for å sikre overføring av data innen gitte tidsfrister, f.eks. CT/MR. IT løsninger som tillater opplasting og tilkobling til digitale plattformer for studier.
Kommentar:		
Leveranse i tidligere studier er hovedargument for å bli valgt til fremtidige studier, kvalitet i feasibility er derfor avgjørende. Studier som ikke lykkes med pasientinkludering viser ofte tilbake til svak feasibility.	Rask oppstart er en målbar parameter for industriens allokeringsstrategi. Ideelt er site klart til oppstart (site ready) idet studien er godkjent av aktuelle myndigheter. Sertifisert studiepersonell er en fordel. Krav til digital kompetanse og gode språkkunnskaper.	Godt samarbeid og kommunikasjon mellom sponsor og studiepersonell er avgjørende for vellykket gjennomføring av studien.

Rammer og tiltak med konsekvenser for kliniske studier

Utstrakt bruk av «Faglig likeverdige legemidler» kan undergrave kliniske studier.

«Faglig likeverdige legemidler» er et begrep som i økende grad benyttes som grunnlag for prioriteringer. Det er ulik forståelse for innholdet i begrepet som derfor må defineres nærmere. Behovet for forutsigbarhet, kvalitet og etterprøvnbarhet av om legemidler faktisk er faglig likeverdige, tilsier utdyping av grunnlaget som slike vurderinger skal foretas på, for å sikre hensiktsmessige prioriteringer.

En praktisering av «faglig likeverdighet» som tilstrekkelig grunnlag for å implementere legemidler i helsetjenesten, skaper usikkerhet med tanke på at dette sidestilles med regulatorisk dokumentasjon gjennom kliniske studier. Det kan gi signaler om at Norge ikke anerkjenner verdien av datagrunnlaget et klinisk studieprogram fram mot en markedsføringstillatelse utgjør.

En sak-til-sakpraktisering, kan på kort sikt gi innsparing for helsevesenet, men på lang sikt underminere videre klinisk forskning og i verste fall forsinke eller stoppe videreutvikling av nye, innovative legemidler på enkelte terapiområder.

Legemiddelverket i EU sammenheng og forvalter av søknader om kliniske studier

Det er avgjørende for industrien å ha en regulatorisk myndighet med stor fagkompetanse. Derfor er det viktig at legemiddelverket tar en mer aktiv del i arbeidet som skjer på EU-nivå i henhold til legemiddelutvikling. Særlig gjelder dette «scientific advice» og rapportørskap for nye, innovative legemidler. Dette vil for industrien bli sett på som ett kvalitetsstempel, og gjøre Norge mer attraktiv for kliniske studier.

Søknadsprosesser for godkjenning i de kliniske studiene er et kritisk punkt for industrien. Flere land, som Belgia og Danmark, har uttalte prioriteringer for enkelte typer kliniske studier. F.eks prioriterer Danske legemiddelmyndigheter søknad om fase I studier fremfor andre studier, og opererer med kortere saksbehandlingstider. Til sammenligning gjør ikke Statens Legemiddelverk (SLV) noen særskilte tiltak for å øke kliniske studier i Norge. Det kan virke som om SLV ikke har noen ambisjoner utover å følge forskriften.

Markedsadgang

Det er viktig for industrien at innovasjonene tas i bruk. Land som kan bidra til en positiv og forutsigbar markedsadgang med en risikodeling for legemidler med tidlig regulatorisk godkjenning, vil være mer attraktive for en global industri. Her kan man se for seg et system hvor man kontinuerlig kan bidra med økt dokumentasjonsgrunnlag, hvor man på forhånd har blitt enig om vinn-vinn prosesser for alle parter.

Compassionate Use Programs (CUP -Bruk av legemidler før markedsføringstillatelse)

Ved avslutning av en klinisk studie (enten som planlagt, eller tidlig pga. stor positiv effekt), vil det vanligvis være en felles sentral plan for hvordan pasientene som har avsluttet studien skal få relevant oppfølging. En mulig oppfølging er å tilby tidligere studiepasienter å delta i CUP-ordninger eller via godkjenningsfritak. Det någjeldende norske regelverket krever at legemiddelfirmaet signerer en standardavtale med Sykehusinnkjøp, som innebærer at alle potensielle pasienter (også de som ikke deltok i studien) kan inkluderes i CUP. Leverandøren må også forplikte seg til å gi livslang behandling gratis. Dette er en omfattende juridisk forpliktelse som vil kunne hemme norsk deltagelse i kliniske studier.

Forutsigbar regulering av kliniske studier med GMO-legemidler

Genterapi er allerede i klinisk bruk, og antas å øke sterkt i årene som kommer. Kliniske studier med GMO-legemidler vil bli langt hyppigere, men Norge risikerer nå å bli utelatt fra disse studiene om vi ikke får på plass mer effektive prosesser for godkjenning av denne typen legemidler.

Dagens søknader om kliniske studier med GMO-legemidler, blir angitt av helsedirektoratet og miljødirektoratet i henhold til Genteknologiloven, som blant annet har som formål å regulere utsetting av genmodifiserte dyr og planter i naturen. Denne forvaltningsprosessen er ikke tilpasset legemidler og tidsbruken for godkjenning av kliniske studier med GMO-legemidler er unødvendig lang.

LMI mener at

- Legemiddelverket, som kompetent fagmyndighet for avanserte terapier, også får forvaltningsansvaret til å vurdere miljørisiko for GMO-legemidler ved kliniske studier. Legemiddelverket har nødvendig kompetanse og er allerede ansvarlig for slik vurdering ved godkjenning for klinisk bruk.
- kliniske studier med GMO-legemidler reguleres i ny forskrift til genteknologiloven.

Utredningsoppdraget «en vei inn for kliniske studier»

NorCRIN er en nasjonal forskningsinfrastruktur, med hovedmål å styrke og forenkle samarbeid innen alle kategorier av klinisk forskning i Norge. Blant ambisjonene er at samarbeid i NorCRIN skal føre til flere industrifinansierte studier. NorCRIN har arbeidspakker som inkluderer samarbeid med industrien (arbeidspakke 4 i NorCRIN I og arbeidspakke 11 i NorCRIN II).

LMI mener at hvis NorCRIN (eller valgt struktur for «en vei inn») skal lykkes med å være «en vei inn» for industrifinansierte kliniske studier, så må de ha en tydelig ledelsesforankring i helseforetakene / universitetssykehusene om deres mandat og leveranseansvar i studiene. Dagens hovedutfordring for industrifinansierte studier, er mangel på et klart punkt som har et leveranseansvar for feasibility, kvalitet, pris og antall pasienter som skal inkluderes.

FKB- Forskningssentre for klinisk behandling

Forskningssentrene for klinisk behandling (FKB) skal være med på å bedre behandlingen av norske pasienter gjennom fremragende forskning. De primære forskningsoppgavene til sentrene er å gjennomføre kliniske studier. Vi har nå ett slikt forskningscenter, Neuro-SysMed for klinisk behandling i nevrologi.

LMI mener bevilgning til slike forskningssentre er av stor betydning for Norges mulighet til å attrahere kliniske studier. Det er derfor viktig at sentrene måles på i hvilken grad de bidrar til å øke antall kliniske studier— og hvordan de tilrettelegger for det. Formålet med senterutlysningen treffer det som også industrien ser etter når de allokere kliniske studier til et bestemt land. Det er svært viktig at de som får tildelt FKB-midler også er helt innforstått med de operasjonelle behovene kliniske studier krever, og at de har et system som sørger for leveranse i henhold til kontrakter om oppdragsforskning som inngås.

Hvor ønsker vi å være i fremtiden?

Kliniske studier som en integrert del av pasientbehandlingen

En nasjonal satsing på kliniske studier bør omfatte kliniske studier som en naturlig del av pasientbehandlingen. For eksempel; En pasient som har gjennomgått standard behandling men som

fortsatt er syk, bør tilbys en klinisk studie der nye medikamenter utprøves. Dette bør være en del av den kliniske hverdag på norske sykehus. Det vil gi norske pasienter hurtig tilgang på nye medisiner, uten kostnad for det offentlige, samtidig at det vil kunne redusere bruk av CUP og «early access» programmer. Dette er programmer som helseforetakene i skrivende stund har satt foten ned for. Vi ser også at Beslutningsforum i dag avslår om lag 50% av nye behandlingsmetoder. Et høyt antall kliniske studier i Norge vil kunne gjøre at den pasientgruppen som får avslag, likevel kunne prøve ny behandling. Vi ser også at det ny-oppnevnte ekspertutvalget har lite spillerom når det gjelder «*second opinion*» og deres ønsker om å henvise til relevante kliniske studier ikke kan innfris da det pågår for få studier i Norge.

Kliniske studier som en del av pasientbehandlingen krever et høyere antall studier og at norske klinikere og sykehus er oppdatert på hva som finnes av relevante kliniske studier. Det må finnes lett tilgjengelige og oppdaterte nettsider om dette. Det må lages insitamenter for både å ha et høyt antall kliniske studier på norske sykehus, og at dette også settes sammen med en naturlig del av pasientbehandlingen. Pasienter bør opplyses om denne muligheten. Slik det fungerer i dag, ser vi en økende tendens til at pasienter som er ferdigbehandlet i det offentlige helsevesen, søker ytterligere behandling hos private klinikker. Det siste gjelder spesielt kreftpasienter. Erfaringer viser at disse pasienter brukes store private midler for å behandles med moderne kreftmedisin og dette skaper ulikheter. Dersom vi i Norge klarer å øke antall industri-finansierte studier, vil også problematikken rundt et todelt helsevesen kunne reduseres.

Det å integrere kliniske studier i vanlig pasientbehandling kan ikke gjøres gjennom vedtak og styringsdokumenter alene. Det må en betydelig kulturrendring til på helseforetakene. Dette krever en annen type kompetanse enn den man har i dag og en annen type samarbeid med industrien.

Det er også viktig å få til gode ordninger som skaper en vinn-vinn-situasjon for alle parter; hvor pasienter kan få tilgang til ny behandling, klinikere og sykehus får merittering, staten kan få store besparelser i forhold til kostnadsdekning i studier, og industrien må ha klare, forutsigbare og trygge vilkår for markedsadgang og pris.

Bruk av helsedata i det kliniske utviklingsløpet

Helsedata inngår allerede som en sentral del av helse forsknings- og utviklingsløpet av ny behandlingsteknologi:

- Analyse av gen- og biologiske markører identifiserer nye behandlingsmål
- Dataanalyse av gen- og biologiske markører «guider» produkt-utviklingen (typisk avkrefter-bekrefter om produkter virker på et tidlig stadium)
- Analyse av stordata, brukes for å finne egnede pasienter med den aktuelle substansen som skal testes ut.
- Analyse av en rekke helsedata gir kunnskapsgrunnlag for sikkerhet og effekt samt kostnadseffektivitet i forhold til annen klinisk praksis.

Det må tilrettelegges for bruk og analyse av helsedata for å styrke kliniske studier i Norge. Land vi konkurrerer med om å få oppdrag, har allerede innført digitale prosesser i det kliniske utviklingsløpet, for å gjøre «feasibility», finne relevante pasienter for studien, bruke register-basert kontroll-arm i studier og kjøre prospektive randomiserte kliniske studier.

I tillegg brukes registerbaserte studier til å framskaffe mer dokumentasjon om effekt og sikkerhet etter at markedsføringstillatelse er gitt. Denne typen studier er spesielt viktige i forbindelse med avanserte terapier eller sjeldne sykdommer der pasientpopulasjonene i utgangspunktet er små, og markedsgodkjenningen er gitt på bakgrunn av begrenset mengde data.

Norge har i utgangspunktet gode muligheter for å ta en ledende posisjon innen datadrevet helseforskning gitt våre biobanker og helseregistre.

Hindringer og muligheter knyttet til helsedata

1. Den fragmenterte «eier-strukturen» med mange databehandlingsansvarlige som regulerer tilgang, samt ulike godkjenningsinstanser som REK og Datatilsynet, gjør det tidkrevende og uforutsigbart å få tilgang til helsedata. I tillegg opplever industrien at det hersker stor usikkerhet blant databehandlingsansvarlige til hvordan de skal håndtere kommersielle aktører og kontraktsforhandlinger kan bli tungroddet og tidkrevende. Det mangler veiledning, service og bistand til brukerne, og det mangler spesielt tilrettelegging for næringsutvikling og innovasjon da dette heller ikke er et mandat for de ulike databehandlingsansvarlige.

Tiltak: Etablere et moderne, harmonisert og enklere regelverk for helsedata.

Dagens krav om forhåndsgodkjenning fra Datatilsynet og/eller de regionale komiteene for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk før det gis tilgang til helsedata avvikes. Det etableres en nasjonal tjeneste som ivaretar alle forvaltningsoppgaver for å kunne tilgjengeliggjøre helsedata for forsvarlig sekundærbruk til alle legitime formål.

Den nasjonale tjenesten må få mandat og myndighet til å administrere datautlevering fra alle ulike helseregistre.

Første versjon av en helseanalyseplattform realiseres raskt og bygges ut over tid med nye datakilder og analyseverktøy under et strengt kvalitetsgodkjennings- og informasjonssikkerhetsregime.

2. Kvaliteten av helsedata:

Ved økende sekundærbruk av helsedata vil kvaliteten av helsedata fra primærkildene bli av økende viktighet. Samtidig kan økt transparens overfor pasientene og tilgang til hvilke data som brukes om dem, kunne gi en mulighet til å forbedre kvaliteten på registrene.

Tiltak: Den nasjonale tjenesten må få mandat og myndighet til å administrere datautlevering fra alle ulike helseregistre samt sette krav til standarder og kvalitet i registrene.

Etablere én tilgangsforsvalter, samt gjøre informasjon om metadata og dokumentasjon av variabler, og variabelkvalitet tilgjengelig. Informasjon og kursvirksomhet om registrenes bruk og innhold.

3. Tilgang til helsedata for industrien:

Tiltak: Tilgang til helseregisterdata for industrien og andre ikke-offentlige aktører til legitime formål må sikres. Prosessen for tilgang bør være smidig, og det må være forutsigbart om man får tilgang – og hvor lang tid det tar å gjennomføre. Tilgang til helsedata er viktig for industrien både når det gjelder observasjonsstudier, men også prospektive studier. Dette vil også kunne berede grunnen for økt antall kliniske studier med riktige pasientgrupper.

4. Tillit og reservasjonsrett:

Tiltak: Det er viktig for befolkningens tillit til sekundær bruk av helsedata at folk er kjent med at data kan benyttes til forskning og andre formål og at de er trygge på at personvernet er godt ivarettatt. Reservasjonsrett og informasjon om bruk av helsedata kan være viktig for å bevare tilliten.

Det etableres et sterkt personvern med digitale innbygger- og personverntjenester for informasjon til de registrerte, innsyn i egne data og innsyn i logger. God informasjonssikkerhet sikres med gode systemer for tilgangskontroll, logging og

etterfølgende kontroll av bruken av helsedata

Ved avvikling av forhåndsgodkjenning fra Datatilsynet og REK, vil Legemiddelindustrien utvikle bransjestandarder for sikker bruk og håndtering av helsedata

5. Kobling til andre lands data

Tiltak: Det bør legges til rette for at norske helsedata bør kunne kobles med andres lands data. Dette er spesielt aktuelt for nordisk samarbeid om helseregisterstudier. Det er viktig at dette fortsatt er mulig selv om tilgang til norske helsedata eventuelt blir samlet hos en felles tilgangskontroll.

6. Legemiddelregister:

Tiltak: Reseptregisteret må endres til et personidentifiserbart legemiddelregister og dagens reseptregister må omgjøres slik at personidentifiserbare data fra 2004 blir inkludert. Det er viktig at legemiddelregisteret utvides med opplysninger om ordinering og utdeling legemidler i institusjon, bruksområde, generisk bytte og eventuell reservasjon.

7. Nye finansieringsmodeller/betalingsløsninger:

Tiltak: Det må piloteres nye finansieringsmodeller basert på løpende dokumentasjon (real world) fra registerdata. Dette gir mulighet for utvikling og implementering av persontilpasset medisin i Norge, og øke Norges konkurransekraft med tanke på å attrahere kliniske studier.

Sett i lys av regjeringens ambisjon om å ta en ledende posisjon på feltet, vil vi understreke behovet for rask iverksettelse av tiltakene som helsedatautvalget har foreslått. Det vil være helt avgjørende for at Norge skal opprettholde sin posisjon og bygge en næringsmessig konkurransekraft gjennom sekundærbruk av helsedata til gode formål.

Presisjonsmedisin og kliniske studier i fremtiden

Store fremskritt innen genetik på den ene siden og digital teknologi på den andre siden gjør at vi står foran, og er delvis midt oppe i, et paradigmeskifte innen helse og omsorg. Persontilpasset medisin, eller presisjonsmedisin, er en av vår tids største medisinske gjennombrudd, og gir oss unike muligheter til å skreddersy behandling til hver enkelt pasient og dermed oppnå større terapeutisk effekt, færre bivirkninger og lavere kostnader for samfunnet.

Implementering av presisjonsmedisin i Norge stiller store krav til helsevesenet i form av infrastruktur, ressurser, kompetanse og interdisiplinært samarbeid. Likevel vil en nasjonal satsing på kliniske studier være helt avgjørende for å kunne lykkes med implementeringen, da presisjonsmedisin treffer midt i skjæringspunktet mellom forskning og klinikk.

Onkologi er området der presisjonsmedisin har kommet lengst, og vi har de siste årene sett mange kliniske studier, f.eks. med immunterapi, som har avdekket dramatiske effektforskjeller mellom nye og eldre behandlingsmetoder. Ofte har forskjellene vært så store at studien avbrytes tidlig da det anses som uetisk å fortsette med den gamle metoden. Kunnskapen fra disse studiene, sammen med basalforskning og genetiske analyser, har ført til en stadig bedre stratifisering av pasientgrupper, dvs. at vi med større grad av sikkerhet, kan forutsi hvem som vil ha nytte av en gitt behandling og hvem som skal ha en annen behandling.

Det som tidligere bare var én sykdom, f.eks. lungekreft eller brystkreft, består nå av en rekke genetisk definerte undergrupper som skal behandles forskjellig basert på spesifikke mutasjoner. Denne utviklingen medfører en fundamental endring i hvordan industrien designer sine kliniske studier, og utfordrer den tradisjonelle modellen der store, randomiserte fase 3-studier er

gullstandarden. Når industrien utvikler stadig flere målrettede medisiner til stadig mindre pasientgrupper, vil det tradisjonelle utviklingsløpet ikke lenger være bærekraftig, og i mange tilfeller heller ikke etisk forsvarlig. Når disse nye medisinene i økende grad også skal kombineres med hverandre eller med andre behandlingsmodaliteter, kreves det et økende antall kliniske studier. Industrien må følgelig øke sin operasjonelle effektivitet gjennom utvikling av innovative studiedesign, beslutningsstrategier og tidlig seleksjon av legemidler med størst potensiale for suksess. Innføringen av presisjonsmedisin gjør også at nye studieendepunkter kan være mer relevante enn de tradisjonelle. Denne endringen i klinisk studiedesign gjør at man må tenke nytt i henhold til risk-benefit ved godkjenning av nye legemidler, og det er nødvendig med god dialog mellom regulatoriske myndigheter og industrien for å håndtere dette paradigmeskiftet.

Ettersom det regulatoriske landskapet er i endring, vil bruk av såkalte virkelighetsdata (RWE – real world evidence) kunne spille en særlig viktig rolle i oppfølgingen av effekt og sikkerhet av nye legemidler. RWE vil også kunne være et viktig supplement til fremtidige kliniske studier og bidra til å danne et bedre grunnlag for godkjenning og finansiering. For eksempel kan man tenke seg at helsedata kan benyttes til å generere syntetiske kontrollkohorter, men det forutsetter et mer nyansert syn på styrker og begrensninger ved randomiserte, kontrollerte studier og real-world-studier. Norge er i en særstilling internasjonalt med sine registre og biobanker, men dette fortrinnet vil forsvinne dersom vi ikke raskt lykkes med å harmonisere og tilgjengeliggjøre dataene.

Fremtidens kliniske studier, som allerede har sett dagens lys, vil preges av komplisert design med mange tilleggsanalyser, færre pasienter og kortere oppfølgingstid. Noen populære studiedesign er f.eks. basketstudier som undersøker et legemiddel på tvers av flere histologier med en felles biomarkør, og paraply-studier som undersøker flere behandlinger/biomarkører innenfor samme histologi. Det har også blitt vanligere med såkalt adaptivt design, dvs. at det tillates modifikasjoner i studien eller de statistiske prosedyrene underveis, uten at dette undergraver studiens validitet eller integritet. Hensikten er å gjøre kliniske studier mer fleksible, effektive og gi raskere resultater. Innen onkologi, der ny kunnskap genereres i et stadig økende tempo, kan det være avgjørende å kunne gjøre endringer for å sikre at resultatene fortsatt er relevante når studien er over.

Dersom Norge skal lykkes i den internasjonale konkurransen om å delta i disse industrifinansierte studiene, kreves det infrastruktur, teknisk utstyr for gensekvensering samt kompetanse og kapasitet innen moderne patologi og bioinformatikk. Men dette er langt ifra tilstrekkelig.

Mer komplekse og krevende studier forutsetter forankring i sykehusledelsen for å kunne bruke nok tid på forskningen, helst i form av heltidsstillinger. Dernt er det av avgjørende betydning at man leverer det antallet pasienter til studien man har lovet ved studiestart, ellers risikerer man å ikke få tilbud om studier senere. For studier der inklusjonen er smal, f.eks. basert på sjeldne mutasjoner, er det derfor viktig å lykkes med en henvisningspraksis mellom sykehusene. Industrien opplever at henvisning av pasienter til kliniske studier er svært mangelfull i dag.

Regulatoriske fagmyndigheter med erfaring fra 'scientific advice' og utredningsoppdrag innen presisjonsmedisin, vil være en stor styrke.

Muligheter – Hvor er Norge gode

På noen områder har Norge lykkes. Eksempler på dette er kreftforskning og etablering av utprøvningsenheten ved Radiumhospitalet hvor det også gjennom flere år også har vært tett samarbeid med industri.

Andre eksempler er: Myelomatose senteret, Øyeklinikken på Rikshospitalet, Rheuma studier ved Diakonhjemmet, Lipidklinikken ved Rikshospitalet, Nettverket NorPedMed, barneforskningspostene ved OUS og Haukeland og deres evne til å inkludere barn i kliniske studier. Ulike Nevro sentra i Norge.

Vi ser også at det kan være potensiale ved for eksempel: Institutt for kreftforskning – hvor translasjonsforskningen er meget god. Generelt på vaksinstudier

Nordiske nettverk som NSGO (Nordic Society for Gynecological cancer) er godt eksempel på et svært godt Nordisk samarbeid som sammen deltar og kjører mange kliniske studier innen sitt fagfelt.

Det er kanskje flere klinikker/eksperter som burde vært nevnt. Fellesnevneren for disse er at det er en eller noe få svært dyktige fagpersoner som har startet og som driver dette frem. For å skalere de gode eksemplene, kan det være en ide å videreutvikle de som allerede er gode først. Det er ofte slik at om man lykkes et sted, er det lettere for andre å følge etter.

Norge har et oversiktlig helsevesen, brorparten av pasientkategorier blir behandlet og fulgt opp i det offentlige helsevesen, vi har personnummer som gjør at vi kan følge pasienten også etter at studien er ferdig.

Vi har et stort potensial i Norges helsedata og vi har pasienter som er positive til å delta i kliniske studier, men de må informeres om det.

Inspirasjon fra andre land

Storbritannia

Storbritannia har over tid utviklet seg til å bli et av de mest sentrale landene i Europa for helseindustri og kliniske studier. Dette er et resultat av blant annet en svært offensiv politikk hvor NHS (National Health Service) det statlige helsevesenet og National Institute for Health Research over lengre tid har investert betydelig i infrastruktur sentral for kliniske studier (primært forskningssykepleier og annet studiepersonale) samt forenklet og tilgjengeliggjort informasjon om kliniske studier (NHS clinical). Kliniske studier er en integrert del av pasientbehandlingen og systemet er utbygd slik at pasienter fra hele Storbritannia har tilnærmet like muligheter til å delta. Utover dette bidrar initiativ som NHS genome og NHS digital til å øke attraktiviteten til Storbritannia for investeringer fra industrien.

Kilder:

<https://www.theguardian.com/society/2018/jul/05/nhs-clinical-trials-other-countries-envioust-getting-results>

<https://www.nhs.uk/>

<https://digital.nhs.uk/>

<https://www.nhs.uk/conditions/clinical-trials/>

https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/obp_final_report_pdf.pdf

Danmark

Danmark hadde en fallende tendens i antall kliniske studier, noe som forøvrig også skjedde i alle nordiske land. Danskene bestemte seg for å gjøre noe med dette og laget et nasjonalt initiativ fra flere departementer og samordnet med danske sykehus og legemiddelindustrien. Man lagde en

blant annet en styringsgruppe, der lederen kom fra industrien. Man involverte også utenriksdepartementet for å promotere den nye satsningen for de store globale selskapene med hovedkontor i USA og de store Europeiske byene. Sentralt i deres prosjekt var one-stop-shop for alle feasibilities i Danmark med hurtig tilbakemelding om hvor studien kunne gjøres, antall pasienter som var aktuelle og raske kontraktsforhandlinger. I starten satset man først og fremst på tidlig-fase studier, men utvidet etter hvert også til fase 2 og 3. Dette hadde en rask og positiv effekt på både antall studier til Danmark og også kvalitetene. Danmark er i dag en av de mest attraktive land for industrien, når det kommer til hvor i verden man skal legge kliniske studier