

Norge - Barn - Kliniske Utprøvinger - NorTrials - NorPedMed

OPPSUMMERT

Vi trenger flere og bedre kliniske legemiddelutprøvinger blant barn. Dette er forankret i et EU direktiv, et Stortingsvedtak og en regjerningsbasert Handlingsplan. NorPedMed utgjør et landsdekkende og velfungerende, men underfinansiert og sårbart samarbeid innenfor det norske barnemedisinske miljøet, og er basert på dedikerte effektive utprøvingenheter ved universitetssykehusene. Regjeringen skal i 2021 etablere NorTrials. Dette tiltaket er en unik mulighet til å utvikle NorPedMed til en robust struktur med internasjonal kraft i et høyt prioritert helsepolitiske segment. NorPedMed ble utviklet på få år med beskjedne midler. Et videre løft sammen med NorTrials vil raskt utløse konkrete betydelige merverdier i tråd med regjeringens Handlingsplan.

Barns bruk av medisiner bygger på et dårligere kunnskapsgrunnlag enn hva man finner for voksne. EU og USA har anerkjent at dette ikke lar seg utbedre via kommersielle prosesser som normalt styrer utvikling av legemidler. Derfor ble [Pediatric Regulation](#) vedtatt av EU i 2007, og derfor ble denne innarbeidet i [norsk lovgiving fra 2017](#). Norge forpliktet seg derved til å bidra i en dugnad som skal bringe kunnskapsgrunnlaget for barns legemiddelbehandling opp til ønsket (voksent) nivå. Til dette kreves flere kliniske studier blant barn. [Nasjonal Handlingsplan for kliniske studier](#) setter fokus på pasientnære tiltak som skal bygge kapasitet, og vektlegger mangfold i studiene og representativitet i deltakelsen. Underforstått, dette skal komme hele landet til gode, ikke kun de mest «synlige» aktørene. Sett fra barns ståsted er dette avgjørende signaler, de kan ofte oppfattes som små grupper.

Klinisk Forskningspost for Barn (KFPB) er operative enheter som gjennomfører kliniske studier blant norske barn, og finnes i varierende form og format ved alle universitetssykehusene. **NorPedMed** besørger samordning mellom alle KFPB, bidrar økonomisk via beskjedne frikjøp av ansvarlige barneleger, og har med små midler skapt betydelig kapasitet, vekst og utvikling. Det er god empiri for at omsetning av studier vokser raskt i veldrevne KFPB. Legemiddelutprøvinger blant barn er så å alltid multisenter studier med deltagelse fra mange land. NorPedMed samordner Norge gjennom en god og landsdekkende, men også underfinansiert, sårbar og personavhengig struktur. NorPedMed er bredt forankret i de kliniske barnemedisinske miljøene, og opphever unødvendige sentrum/periferi skillelinjer. Utviklet riktig og gjennom beskjeden tilførsel av midler, vil NorPedMed bli et effektivt og landsdekkende redskap som vil bidra til at Norge blir en synlig internasjonal kraft i dette landskapet

Fra [Pediatric Regulation](#) til '[Nettverket](#)' via «[Barneforordningen](#)» til [NorPedMed](#)

EUs Pediatric Regulation (norsk: Barneforordningen) fra 2007 løftet fram legemiddelutprøvinger blant barn som et viktig faglig og helsepolitisk satsningsområde. Bakgrunnen var erkjennelsen av en bekymringsfull kunnskapsmangel om barns bruk av medisiner. Terapi anbefalinger var hovedsakelig erfaringsbasert, og forskningsbasert evidens bygget i stor grad på data ekstrapolert fra voksne eller dyr. Historisk har dette utløst medisinske katastrofer som langsomt og smertelig lærte oss at barn ikke er «små voksne». Dette ønsket EU å gjøre noe med; målsetning med Barneforordningen har vært og er fortsatt: «.....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 authorized appropriately and improving the availability of information on the use of medicines for children».

Barneforordningen har blitt beskrevet som et helsepolitisk «public health assignment» hvor EU utfordrer medlemsland og legemiddelindustri til å arbeide for bedre kvalitet rundt alle forhold knyttet til barns bruk av medisiner, med et spesielt fokus på forskning. I Norge medførte dette blant annet at Haukeland universitetssykehus opprettet «Klinisk Forskningspost for Barn» (KFPB) i 2007, og at Stortinget initierte prosessene som ledet fram til etablering av «Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn» ('Nettverket'). Dette 'Nettverkets' opprinnelige mandat handlet primært om legemiddelsikkerhet og ikke forskning. Dette ble endret fra 2013 gjennom [Strategidokumentet 'Kliniske studier, legemidler og barn'](#), som 'Nettverket' utarbeidet på oppdrag fra Helsedirektoratet sammen med en bredt sammensatt nasjonal prosjektgruppe. Dokumentet skisserte hvordan Norge burde rigge seg for bedre å ivareta intensjonene i Barneforordningen. Fra 2013 ble 'Nettverkets' tildelinger over 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 å øke legemiddelutprøving blant barn i Norge.

NorPedMed

'Nettverket' har benyttet oppdraget og den økonomiske støtten til å stimulere vekst og utvikling av Kliniske Forskningsposter for Barn (KFPB) ved universitetssykehusene. Disse KFPB'ene bindes sammen gjennom et sekretariat og en nettverksstruktur. Samlet utgjør denne totaliteten NorPedMed. NorPedMed er således en nasjonal overordnet struktur som ivaretar et praktisk orientert samarbeid mellom alle landets KFPB'er slik at deltagelse i kliniske utprøvinger blir mulig for alle barn i landet vårt - uavhengig av bosted - og slik at norsk pediatri kan framstå med ett ansikt utad overfor relevante EU organ, EU prosjekt, forskerinitierte studier og industrielle aktører. Samarbeidet i NorPedMed er basert på et faglig interesse-fellesskap mellom engasjerte klinikere, og er i stor grad bygget gjennom 'bottom-up' prosesser. Det er avgjørende å forstå at dette samarbeidet foregår ved hjelp av svært lave kostnader. Interessefellesskapet bygger på en erkjennelse av faglige behov, det har vist seg å være svært effektivt, og det har bidratt til en betydelig vekst i kliniske studier blant barn i Norge. NorPedMed er likevel en skjør struktur, som er basert på involvering fra enkeltpersoner som samarbeider uten formell forankring i foretaksstrukturen, utover stor grad av velvilje fra ledelsen i de involverte barneavdelingene. Som Øystein Krüger, avdelingsdirektør forskning og innovasjon i Helse Sør Øst, ga uttrykk for på et seminar; slike «bottom-up» prosesser vil på et tidspunkt trenge «top-down» støtte dersom de skal hente ut sitt fulle potensiale. Der er vi nå.

NorPedMeds forankring

NorPedMeds faglig forankring er [Strategidokumentet Kliniske studier, legemidler og barn](#) som igjen er forankret i Barneforordningen som Stortinget innarbeidet i norsk lovgivning i 2017. Med dette viktige vedtaket meldte Stortinget Norge inn i en Europeisk dugnad med målsetning å fylle et alvorlig kunnskaps-gap. *Strategidokumentet* beskriver således hvordan Norge kan omsette Stortingets overordnede helsepolitiske føringer til praktisk handling gjennom strukturen NorPedMed.

Administrativ forankring går gjennom 'Nettverkets' styringsgruppe via Helse Bergen til Helse-direktoratet og HOD. 'Nettverkets' styringsgruppe er tverrfaglig med representasjon fra pediater, barnesykepleiere, og sykehusfarmasøyter med barn som spesialfelt, og har dessuten geografisk representasjon fra alle RHFene. NorPedMed styres av et sekretariat (se under), men viktige vedtak skal forankres i 'Nettverkets' styringsgruppe. NorPedMed er ingen selvstendig juridisk struktur.

NorPedMeds sekretariat og driftsmodell

NorPedMeds sekretariatet består av 'Nettverkets' leder (pediater) og daglig leder (farmasøyt), samt pediatrik ansvarlig ved alle KFPB. Ved årsskiftet 2020/2021 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), Ingvild Bruun Mikalsen (SUS) og Knut Helge Kaspersen (UNN). Sigrun Margrethe Hjelle er frikjøpt til arbeid med internasjonale spørsmål, betalt gjennom EU-midler fra **to store EU-prosjekt** hvor NorPedMed via 'Nettverket' er juridisk avtalepartner på vegne av Norge, [PedCRIN](#) og [C4C](#). Ved alle universitetssykehusene frikjøper NorPedMed primært én (to ved OUS) pediater (subsidiært en studiesykepleier) i 20 % stilling. For pediater 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 pediater. Gjennom disse samarbeidsmodellene har det nå blitt skapt et pediatrik miljø ved universitetssykehusenes forskningsposter slik beskrevet i Strategidokumentet.

Kliniske forskningsposter for barn (KFPB)

'Nettverket' har benyttet den økonomiske støtten til å stimulere vekst og utvikling av KFPB ved universitetssykehusene. KFPB Haukeland ble delvis brukt som mal under hensyntagen til lokale forhold. Målsetningen er at en KFPB via sitt helseforetak skal ha tilgang til bred pediatrik ekspertise, pediatrike studiesykepleiere, administrativ forskningsstøtte, GCP kompetanse og datahåndtering. Det er ønskelig med tilgang til lokaler i tilslutning barneavdeling, samt laboratoriepersonell og støttepersonale som kan ivareta barn og deres familier. KFPB skal være sykehusets «one-stop-shop» for kliniske studier blant barn. KFPB skal ivareta den helsepolitiske føringen at alle barn – uansett bosted – skal ha tilgang til samme avanserte behandlingsprotokoller. En langsiktig plan for NorPedMed er at også de store «gamle sentralsykehusene» kan få sin KFPB. Dette har foreløpig ikke latt seg realisere av ressurs-hensyn. NorPedMed opphever således effektivt skillet mellom periferi og sentrum i Norge, gjennom et sammenhengende system av KFPB som samhandler aktivt.

Nasjonalt nettverk for studiesykepleiere

Fra 2021 skal minst én studiesykepleier fra hver KFPB samt sykepleiere fra andre barneavdelinger som ønsker å engasjere seg i legemiddelutprøvinger, møtes virtuelt én gang i kvartalet. Målet er å binde studiesykepleierne tettere sammen for å styrke samarbeidet mellom de ulike KFPB'ene, for derved å skape en effektiv arena for kunnskapsutveksling. Erfarne studiesykepleiere fra store KFPB'ene skal hjelpe nye, og utfordringer ved gjennomføring eller rekruttering til studier skal diskuteres og avhjelpes.

Arbeidsprosesser og viktige enkeltsaker i NorPedMed i 2021

- **Månedlige driftsmøter.** Det avholdes tele-konferanser minimum månedlig og oftere ved behov, samt 1-2 årlige fysiske møter. Tele-konferansene varer én time, hvorav ½ time til strukturelle diskusjoner av hver KFPB og av NorPedMed, og ½ time til diskusjon av studier.
- **Årlige seminar.** Fellesskap, internt samhold og lojalitet er viktig for NorPedMed. Derfor arrangeres årlig minimum ett nasjonalt seminar for alle involverte, hovedsakelig betalt gjennom midler uløst av partnerskap i to EU prosjekt hvor NorPedMed er såkalt «National Hub». Forrige seminar var november 2020 i digitalt format på grunn av Covid-19. Formiddagen var viet studiesykepleierne.

Ettermiddagens tema var hvordan vi kan styrke KFPB ved alle universitetssykehusene. Aktivitetsnivået har utviklet seg svært **ulikt**, med stor vekst ved KFPB-OUS og KFPB-Haukeland, godt illustrert av denne grafen i [Nasjonal handlingsplan for kliniske studier, Figur 5, side 18](#). Norske barn får derved **ulik mulighet til å delta i kliniske utprøvinger**. Dette er uheldig og i strid med politiske føringer. Alle avdelingssjefene ved de store barneavdelingene samt medarbeiderne ved alle landets KFPB deltok i debatten.

- **Brukermedvirkning i kliniske utprøvinger.** [Young Persons Advisory Group \(YPAG\)](#) er et internasjonalt organ for brukermidvirkning i forskning. Norge mangler en struktur som håndterer brukernes rolle i kliniske utprøvinger blant barn. YPAG har fått en sterk posisjon på det europeiske forskningskartet, og er anerkjent som et EnprEMA-nettverk, se her. Arbeidet med et norsk YPAG-nettverk stoppet opp mars 2020 i og med korona-situasjonen, men tas opp igjen høsten 2021.

Norge trenger ett ansikt utad ved kliniske utprøvinger blant barn.

Et viktig innsatsområde for NorPedMed har vært å stimulere til utvikling av felles nasjonale templatere for budsjetter, avtaler, kontrakter, og drift av kliniske studier blant barn; dette i samarbeid med NorCRIN. Arbeidet utfordres av at helseforetakene har organisert seg ulikt på dette området; det savnes nasjonal styringsvilje og samlende tilrettelegging. Legemiddelutprøvinger blant barn er så å si alltid multisenter studier med deltagelse fra mange land. Et fragmentert inntrykk av Norge kan bidra til at industrielle aktører kanskje heller søker seg mot mer samkjørte og større partnere.

Regjeringen har gjennom sin «Nasjonal handlingsplan for kliniske studier» samt bevilgningen til NorTrials nå tydelig signalisert at det ønskes flere kliniske legemiddelutprøvinger til Norge, at lokale pasientnære tiltak bør prioriteres for å bygge kapasitet, og at administrative og finansielle aspekter ved studier i større grad bør samkjøres. Ved NorPedMeds høstseminar 2020 ble disse forholdene diskutert etter et innlegg fra Siv Mørkved som leder arbeidet med å bygge opp NorTrials.

NorPedMed - erfaringer fra 2013-2020 og ønsker for fremtiden

NorPedMed er godt forankret i klinisk pediatri og Barnelegeforeningen, men arbeider fortsatt med å konsolidere posisjonen overfor administratorer, beslutningstagere, Storting, HOD, Helsedirektorat, forskningsmiljøene og industrielle aktører. Primært er NorPedMed opptatt av å få på plass gode KFPB ved de store barneavdelingene slik at vi kan levere det vi alle ønsker – kunnskap som er nødvendig for bedre og tryggere legemiddelbehandling av barn. **NorPedMed har lyktes med utviklingen av KFPB ved OUS og Haukeland, godt beskrevet i [Nasjonal handlingsplan for kliniske studier, Figur 5, side 18](#).**

Utviklingen har vært mer nølende ved de andre universitetssykehusene. Vi har identifisert noen suksesskriterier, hvorav fysisk nærhet mellom KFPB og barneavdeling, samt tilgang til en erfaren senior pediater som leder av KFPB, framstår som viktig. NorPedMed kan utvikles slik at også barneavdelingene ved de øvrige helseforetakene kan delta. På den måten vil **alle norske barn** få trygg og enkel tilgang til avanserte og forskningsbasert behandling – **der de bor**. Norsk pediatri er svært godt samkjørt, slik at dette kan realiseres med relativt beskjedne ressurser. Dersom NorTrials kan bidra til dette, vil man gjennom begrenset bruk av midler oppnå svært mye i forhold til målsetningen om at flere barn - *der de bor* - kan ta del i forskningsbaserte behandlingsprotokoller og kliniske studier, slik at vi kan utjevne noe av det uheldige sentrum-periferi scenariet vi ser i dag.

Administrativ støtte fra avdeling og foretak er viktig for videre utvikling av NorPedMed. NorPedMeds sekretariat bør styrkes med en dedikert pediater med erfaring fra gjennomføring av kliniske utprøvinger og god internasjonal kontaktflate som kan promotere norsk pediatri og gjennomføringsevne overfor EU og internasjonale industrielle aktører. NorPedMeds deltagelse i EU prosjekt har gjennom de siste årene lært oss at Norge er en liten aktør i dette store spillet, og at våre RHF'er i de fleste sammenhenger blir for små for alene-gang. En positiv utvikling av Norge som arena for kliniske utøvinger blant barn forutsetter bedre samordning mellom regionene i forhold til organisatoriske og administrative prosesser. Vi bør kort sagt kunne vise fram et tydeligere og mer helhetlig **«Norge»**. Dette er spesielt viktig for pediatri fordi så å si alle studier krever multisenter og oftest multinasjonal rekruttering. I samspill med EU-prosjekt og industrielle aktører er det utfordrende å forklare ulik håndtering av samme studie innenfor et lite land som vårt. Et slikt fragmentert inntrykk kan lede til at viktige studier passer forbi Norge.

Realistisk føring av regnskap hvor besparelser oppnådd gjennom studier blir synlig, er viktig for videre utvikling av NorPedMed. Foretaksledelser må forstå og synliggjøre verdien av gratis tilgang til kostbare medikamenter og betalt helsepersonell som tar seg av studiepasienter. Frikjøpt tid for dedikerte senior pediatere ved alle universitetssykehusene er et sentralt virkemiddel i dette.

NorPedMed har forventninger til NorTrials, og håper at dette initiativet i løpet av 2021 vil bidra til en styrkning av KFPB ved de store barneavdelingene og den beskjedne stabsfunksjonen - som i stor grad nå driftes gjennom tidsbegrensede EU midler og 'Nettverkets' basisbevilgning. NorPedMed oppfatter regjeringens handlingsplan dithen at praktisk drift og gjennomføringsevne skal prioriteres, det vil si nettopp den type arbeid NorPedMed har ansvar for.

NorPedMed er svært godt satt opp for å møte utfordringene som skisseres i regjeringens «Nasjonal handlingsplan for kliniske studier», slik at Norge kan levere på ansvaret vi tok på oss da Stortinget i 2017 innarbeidet Pediatric Regulation (Barneforordningen) i norsk lovgivning. NorPedMed er moden for videre utvikling av struktur og volum. Det er vårt håp at NorTrials forstår det store behovet for kliniske studier blant barn, og hvilke muligheter NorPedMed representerer.