



Nasjonalt kompetansenettverk  
for legemidler til barn

**Nasjonalt strategidokument**

# **Kliniske studier, legemidler og barn**



<b>SAMMENDRAG</b> .....	<b>3</b>
<b>BAKGRUNN</b> .....	<b>4</b>
HVA ER EN KLINISK UTPRØVING?.....	4
HVORFOR ER KLINISKE STUDIER VIKTIGE HOS BARN?.....	5
FREMVEKST AV KLINISKE FORSKNINGSNETTVERK I EUROPA.....	6
EUROPEAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE NETWORK (ECRIN).....	7
THE EUROPEAN NETWORK OF PAEDIATRIC RESEARCH, EMA (ENPREMA).....	7
NASJONALT KOMPETANSENETTVERK FOR LEGEMIDLER TIL BARN (NETTVERKET).....	7
ARBEIDSGRUPPENS SAMMENSETNING (ALFABETISK).....	9
<b>ET STRATEGIDOKUMENT: KLINISKE STUDIER, LEGEMIDLER OG BARN</b> .....	<b>10</b>
MÅL OG OPPGAVER FOR ARBEIDSGRUPPEN.....	10
LANGSIKTIGE STRATEGISKE MÅL.....	10
ER DET BEHOV FOR ET NETTVERK FOR KLINISK UTPRØVING BLANT BARN I NORGE?.....	10
BEHOVET FOR UTBYGGING AV INFRASTRUKTUR.....	11
BEHOV FOR UTBYGGING AV FUNKSJONER FOR FORSKNINGSSTØTTE.....	13
KOMPETANSEUTVIKLING INNEN KLINISK FORSKNING.....	14
LEDELSESFORANKRING OG OPPLÆRING.....	15
FORSKNINGSFELT OG SATSNINGSOMRÅDER.....	16
POTENSIALE FOR INTERNASJONALT SAMARBEID.....	16
SAMARBEIDSAKTØRER - OG PARTNERE.....	17
<i>Helseforetak/regionale helseforetak</i> .....	17
<i>Universiteter og høyskoler</i> .....	17
<i>Legemiddelindustrien</i> .....	18
<i>Regionale etiske komiteer</i> .....	18
<i>Statens legemiddelverk</i> .....	18
<i>Pasientforeninger</i> .....	18
<i>Foreldre</i> .....	18
<i>Politikere</i> .....	18
FINANSIERINGSMULIGHETER - OG STRATEGIER.....	19
PRAKTISK DRIFT AV ET NORSK PEDIATRISK FORSKNINGSNETTVERK.....	20
REFERANSEPANEL.....	21
HØRING.....	21
OPPFØLGING.....	21
REFERANSER.....	22
APPENDIKS I: FORSKNINGSADMINISTRASJON, SETT FRA INNOVEST, BERGEN.....	23
APPENDIKS II: ET TENKT FLYTSKJEMA FOR EN KLINISK UTPRØVING (LMI).....	27

## Sammendrag

Samspelet mellom legemidler og en barnekropp i vekst er annerledes enn hos voksne, spesielt blant de minste og mest sårbare barna. Mye av vår forståelse for denne tematikken er likevel basert på studier blant voksne eller på dyremodeller. De fleste barn er friske og mange sykdommer blant barn blir derfor sjeldne. I mange år ble det oppfattet som etisk problematisk å inkludere barn i forskning. Summen av disse forholdene har komplisert klinisk forskning blant barn og bidratt til et kunnskapsunderskudd. Legemiddelbehandling av barn innen viktige områder foregår derfor uten den forskningsbaserte dokumentasjonen som vi ønsker. Internasjonalt har man erkjent dette, og både EU og USA har vedtatt lovendringer som skal bedre dette bildet. Intensjonen er å fremskaffe eller øke det forskningsmessige fundamentet for både ny og etablert legemiddelbehandling av barn. Resultater har begynt å vise seg gjennom et økende antall søknader om å få gjennomføre kliniske utprøvinger.

Klinisk utprøving blant barn foregår ofte som multisenterstudier, dvs. som samarbeid mellom uavhengige kliniske avdelinger spredt over store geografiske områder, ofte med ulike tradisjoner og forutsetninger. Gode data krever at prosedyrer gjennomføres på samme måte alle steder. Dette løses best gjennom oversiktlige nettverksstrukturer med klare føringer for hvordan man skal arbeide. Slike forskningsnettverk er i stor grad etablert i Europa og i USA, men foreløpig ikke i Norge - med noen få unntak. Det forventes at klinisk utprøving i fremtiden i økende grad kan bli styrt mot slike nettverk. Dersom Norge skal forbli en relevant aktør innenfor utvikling av nye legemidler til barn er det derfor viktig å få på plass slike strukturer også i vårt land.

Norge har forutsetninger for å gjennomføre kliniske utprøvinger på en god måte og innenfor trygge etiske rammer. Vi har et enhetlig helsevesen som favner alle, noe som skaper grunnlag for populasjonsbaserte studier. Vi har en oversiktlig, stabil og godt utdannet befolkning som stort sett har god økonomi og som forstår verdien av klinisk forskning. Vi har gode helseregistre og dyktige fagfolk på alle nivå.

Arbeidsgruppen anbefaler at man etablerer et nettverk for pediatrik legemiddelforskning i Norge. Et slikt forskningsnettverk skal kunne betjene både forskerinitierte og sponsorinitierte kliniske studier. En overordnet målsetning er å bidra til at bruken av nye og eksisterende legemidler skal være effektiv, rasjonell, trygg og kunnskapsbasert. Bruk av preparater uten offentlige godkjenning skal reduseres.

Et nasjonalt nettverk for pediatrik legemiddelforskning bør i stor grad kunne baseres på eksisterende strukturer, forutsatt at disse utvikles og utvides noe. Ved de fleste universitetssykehusene finnes det allerede institusjoner som ivaretar klinisk forskning, slik som forskningsposter og ulike avdelinger for forskningsstøtte. Disse arbeider imidlertid ikke innenfor noen helhetlig ramme og de fleste mangler spesialkompetanse på barn. Disse strukturene bør relativt raskt kunne utvikles til en effektiv infrastruktur for kliniske studier blant barn, forutsatt at det er en uttrykt vilje til dette i hele styringslinjen og at det tilføres relativt beskjedne nye ressurser. En parallell utvikling av fagene pediatrik farmakologi og farmasi ved universitetene vil over tid bidra til økt akademisk kompetanse.

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn kom i drift i 2009 og har i hovedsak fokus rettet mot kliniske forhold og sikkerhetsaspekter ved legemiddelhandteringen til barn. Kompetansenettverket favner hele landet gjennom

tverrfaglige legemiddelutvalg for barn som nå er etablert ved alle landets barneavdelinger og som minimum skal bestå av sykepleier, lege og farmasøyt. Det er en ansatt regional koordinator ved de fleste universitetssykehusene, det finnes et lukket intranett, en hjemmeside og en ledelse/administrasjon.

Arbeidsgruppen ser for seg at Kompetansenettverk for legemidler til barn kan bli fødselshjelper for et nasjonalt anlagt forskningsnettverk innenfor en tidsramme på 1-2 år. Samdriftsfordelene mellom Kompetansenettverket og akademisk medisin vil i begynnelsen være vesentlige. Forskningsnettverket vil over tid måtte utvikle en begrenset selvstendig administrativ infrastruktur for representasjon utad og for ivaretagelse av sekretariat funksjoner, IKT, databaser, rutiner for opplæring etc. Arbeidsgruppen ser for seg en driftsmodell som ligner den man har etablert i Finland og som tilfredsstillende europeiske krav slik at Norge kan tilknyttes den organisatoriske overbygningen for pediatriske forskningsnettverk i Europa (EnprEMA).

## Bakgrunn

### Hva er en klinisk utprøving?

En klinisk utprøving er en systematisk studie av legemidler til mennesker i den hensikt å skaffe til veie eller etterprøve kunnskap om legemidlenes effekter og/eller påvirkning av fysiologiske funksjoner, interaksjoner med andre legemidler, bivirkninger, opptak, fordeling, metabolisme og utskillelse, eller for å studere deres terapeutiske verdi. De fleste studier er intervensjonsstudier, det vil si at pasienten utsettes for påvirkning fra et legemiddel hvoretter ønskede og uønskede effekter registreres systematisk. Slik forskning er pasientnær og utføres oftest i kliniske avdelinger, men også i allmennpraksis, på helsestasjoner og i privatpraksis. Kliniske utprøvinger kan deles i tre utviklingsfaser og en oppfølgingsfase. Fase I (human farmakologi) handler om å fremskaffe grunnleggende kunnskap om human farmakologi og toksikologi. Hovedfokus er sikkerhet og toleranse. Deltakerantallet er lavt, og man benytter oftest friske frivillige. Fase II (terapeutisk eksplorativ) handler om å studere terapeutiske effekter, dosetilpassing og farmakokinetikk. Antall deltagere er noe større, ofte 100-200 pasienter. Fase III (terapeutisk bekreftende) fokuserer på evaluering av effekter og bivirkninger. Antall deltagere er betydelig høyere, ofte 500 til 5000 pasienter. Studiene følger oftest et randomisert og kontrollert design. Fase IV handler om oppfølging etter at legemiddelet er registrert. Et stort antall pasienter følges opp, ofte over lang tid. Hovedfokus er kartlegging av effekter og bivirkninger, samt sikkerhet og helseøkonomi.

For alle de ulike fasene foreligger protokoller som beskriver gjennomføring i detalj. Protokollene er godkjent av ulike myndighetsinstanser, som Statens Legemiddelverk (SLV) og regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). De skal følge etablerte internasjonale retningslinjer for god klinisk utprøvningspraksis (GCP). Deltagelse er basert på pasienters (eller foresattes) informerte og skriftlige samtykke etter å ha mottatt tilpasset og relevant muntlig og skriftlig informasjon. For personer under 18 år kreves i tillegg til samtykke fra barnet selv også skriftlig samtykke fra foreldre eller andre med foreldreansvar. Pasienter som har blitt forespurmt men velger å ikke delta, tilbys standard behandling.

Klinisk utprøving er regulert gjennom lovgiving, og for studier blant barn stilles ekstra strenge krav. Lovverket skal ivareta sikkerheten til de som deltar og er svært omfattende, noe som fremgår blant annet av vedlagte dokument, [EU Directive 2001/20/EC](#) (1). Studier i barnepopulasjoner forutsetter i tillegg til medisinsk kunnskap derfor også bred juridisk, økonomisk og administrativ kompetanse samt betydelige finansielle ressurser. De er også meget tidkrevende for involvert helsepersonell. Dette får konsekvenser for hvem som rent faktisk er i stand til å gjennomføre kliniske utprøvinger. Legemiddelindustrien er en dominerende aktør, spesielt ved de store Fase III studiene. Slik dette er organisert i dag, er det krevende for akademiske og offentlige institusjoner å gjennomføre kliniske utprøvinger uavhengig av legemiddelindustrien. Bredt anlagte fase III - IV studier forekommer derfor sjelden uten at industrien er involvert. Til en viss grad kan det sies at disse forholdene preger hvilke problemstillinger som belyses og derfor hvilke forhold vi får kunnskaper om.

### **Hvorfor er kliniske studier viktige hos barn?**

Halvparten av all legemiddelbehandling hos barn i sykehus foregår ved hjelp av legemidler som ikke har vært formelt testet i kliniske studier blant barn og derfor mangler godkjenning fra offentlig myndighet til slik bruk, dokumentert gjennom vedlagte [EU rapport](#) (2). Vi skiller mellom to begreper: Bruk av legemidler utenfor godkjent bruksområde (off-label) og bruk av uregistrerte legemidler.

- **Off-label.** Godkjenning av legemidler skjer etter at det er fremlagt dokumentasjon for sikkerhet og effekt for et spesifisert bruksområde. Bruk utenfor dette området kalles off-label. Oftest handler dette om bruk utenfor godkjent diagnose (dvs. for andre tilstander enn det har blitt søkt om og gitt godkjenning for), utenfor godkjent alder (dvs. utenfor den aldersgruppen som det har blitt søkt om og gitt godkjenning for), utenfor godkjent dose eller utenfor godkjent administrasjonsmåte. Slik bruk er ikke ulovlig og kan ofte være nødvendig, men myndighetene har ikke vurdert og godkjent data for denne bruken. European Medicines Agency (EMA) har nylig gjennomført en kartlegging av legemiddelbruk hos barn i EU, med spesielt fokus på off-label bruk. Rapporten kan leses i [sin helhet](#) (2), og det er dessuten laget en kort norsk bearbeidelse som kan leses [her](#) (3).
- **Uregistrerte legemidler.** Dette er legemidler som ikke blir markedsført og ikke er i salg på det norske markedet, men kan skaffes fra andre land eller spesialfremstilles på apotek. Det kan være flere årsaker til en slik manglende tilgjengelighet. Nødvendige data fra kliniske studier kan mangle fordi studiene ikke er gjort og produsenten derfor ikke har søkt om markedsføringstillatelse. Alternativt kan slike data foreligge, men produsenten har av ulike årsaker likevel unnlatt å søke om markedsføringstillatelse i Norge. For mange av de spesielle formuleringene som kreves til barn kan markedet være så lite at forskning, distribusjon og salg blir for kostbart i forhold til inntjeningspotensialet.

Bruk av legemidler uten eller utenfor offentlig godkjenning er utbredt innenfor pediatrik intensivmedisin og spesielt neonatal intensivmedisin. Dette vil si at bruk av legemidler uten myndighetsgodkjenning øker med økende sårbarhet hos pasienten. Det har vært økt internasjonalt fokus på disse problemstillingene de siste årene.

Klinisk forskning er et viktig element i en kontinuerlig kvalitetsforbedring i helsetjenesten gjennom å bidra til at behandlingsmetoder som innføres og brukes er dokumentert virkningsfulle (gir helsegevinst) samtidig som de er trygge og sikre (gir

færrest mulig bivirkninger). Forskningsaktive avdelinger skaper forutsetninger for økt bevissthet rundt disse forholdene i alle yrkesgrupper i helsetjenesten. Deltagelse i klinisk utprøving gir pasienter tilgang til nye legemidler før behandlingsmetoden er etablert og evidensbasert. Dette kan åpne for tilgang til potensielt virkningsfull behandling for pasienter hvor det i dag ikke finnes effektiv helsehjelp. Involvert helsepersonell kan gjennom kliniske utprøvinger høste tilsvarende tidlige erfaringer med nye behandlingsmetoder. Det foreligger dokumentasjon som viser at det generelt går bedre med pasienter som deltar i kliniske studier, uansett om de får studiemedisin, standard behandling eller placebo (medisin uten virkestoffet) (4). Dette er et ytterligere argument for å øke pasienters tilgang til legemiddelutprøvinger. Aktiv deltagelse i kliniske studier åpner dessuten for mulighet til å påvirke hvilke spørsmål som reises gjennom protokollene og derved hvilke forhold vi får kunnskaper om. Et viktig moment i denne sammenhengen er at utprøvende behandling rent faktisk foregår også i dag, men ofte på individuelt grunnlag og ofte utenfor rammene av kliniske studier. Dette er uheldig ettersom den erfaringen man høster ikke kommer andre til gode fordi resultatene ikke blir systematisert og publisert. En slik individualisering av utprøvende behandling innebærer at hver pasient blir sin egen lille studie – hvor resultatet forblir udokumentert.

Både enkeltpasienter, helsevesen, akademisk medisin og samfunn er derved tjent med at det foregår klinisk utprøving i norske sykehus og ved norske barneavdelinger.

### **Fremvekst av kliniske forskningsnettverk i Europa**

De fleste barn er friske, men sykdomspanoramaet er like sammensatt som hos voksne. Dette gjør at mange sykdommer blant barn blir sjeldne. Statistisk behandling av data krever et visst minimum av deltagere, slik at utprøvende studier blant barn blir utfordrende. Ofte må mange sykehus involveres for å inkludere tilstrekkelig antall deltagere, eventuelt også flere nasjoner. Slike komplekse strukturer forutsetter et utstrakt samarbeid mellom deltagende enheter. Det er avgjørende for studienes kvalitet at alle prosesser gjennomføres korrekt og på samme måte alle steder. Formelle krav fra offentlige myndigheter til samarbeidende enheter gjør slike systemer betydelig mer robuste og dessuten transparente i forhold til evaluering av kvalitet. Det kan i fremtiden derfor komme til å bli slik at industri og EU-systemet vil styre studier mot slike ”kvalifiserte partnere” med kjent kompetansenivå og leveringsevne.

I 2007 vedtok EU en forordning som forventes å øke antallet kliniske studier blant barn betydelig, vedlagt [her](#) (5). Forordningen pålegger industrien å ha en plan for utprøving i den pediatrike populasjonen ved utvikling av nye legemidler eller ved endret bruksområde for eksisterende legemidler, en såkalt ”paediatric investigation plan” eller PIP som kan studeres nærmere [her](#) (6). Et av flere viktige momenter i lovgivningen er at patenttiden for nye legemidler forlenges med seks måneder når produsenten har fulgt en godkjent PIP. En pediatrik komité (Pediatric Committee, eller [PDCO](#)) ble etablert under EMA, blant annet for å arbeide med disse forholdene. PDCO skal vurdere innholdet i PIP’ene, gi tilbakemeldinger, fatte vedtak og til slutt vurdere om PIP’ene er fulgt ved søknad om markedsføringstillatelse. PDCO har fra 2007 til og med 2010 behandlet ca 1000 PIP’er, hvorav 750 for nye legemidler. Selv om disse tallene ikke direkte avspeiler et kommende antall studier, forventes det at antallet klinisk studier i barnepopulasjonen vil øke betydelig.



Et viktig moment i forordningen er at legemiddelmyndighetene kan pålegge legemiddelindustrien å søke godkjenning for bruksområder blant barn man mener er tilfredsstillende dokumentert, samt å inkludere relevante resultater fra studier i produktomtalen. Dette er viktig ettersom det øker nytteverdien av kliniske studier betydelig. Forordningen krever dessuten at industrien skal gjøre tilgjengelig alle data de har for sine produkter (også upubliserte data). Legemiddelmyndighetene gjennomgår nå dette materialet og avgjør om det gir grunnlag for endringer i bruksområder eller preparatomtaler.

Et annet viktig moment i forordningen er at det skal være åpenhet om kliniske utprøvinger og andre studier som angår legemidler til barn, blant annet for å unngå at studier gjentas unødig. EMA har nylig åpnet en europeisk database (EUDRACT) for informasjon til allmennheten om pågående kliniske studier blant barn. Her kan man også finne resultater fra studier som er avsluttet.

### **European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN)**

ECRIN ble etablert for å facilitere gjennomføring av kliniske studier innenfor effektive og tydelige rammer i Europa og finansieres gjennom EUs 6. og 7. rammeprogram. Utdypende informasjon finnes på ECRIN sin hjemmeside: <http://www.ecrin.org/>. Formålet med ECRIN er å harmonisere tilnærming og gjennomføring av kliniske utprøvinger i medlemslandene. ECRIN skal fungere som en "one-stop-shop" for forsker- og industrifinansierte multisenterstudier. I Norden er DCRIN, SweCRIN og FINN-Trials etablerte ECRIN-nettverk som binder sammen kliniske utprøvingsenheter ved universitetssykehusene i hvert land. Med sikte på norsk deltakelse i et fremtidig nordisk samarbeid, arbeides det med å etablere et norsk ECRIN-nettverk (NorCRIN) i løpet av 2011. Dette skal baseres på et forpliktende samarbeid mellom de norske universitetssykehusene og de regionale helseforetakene (RHF) med utgangspunkt i etablerte enheter for klinisk utprøving (forskningposter). Det er foreslått at disse nettverkene bør danne utgangspunkt for et Nordisk samarbeid om kliniske studier.

### **The European network of paediatric research, EMA (EnprEMA)**

"The European network of paediatric research at the European Medicines Agency" (EnprEMA) er et klinisk forskningsnettverk i Europa for legemiddelutprøving blant barn, etablert som en konsekvens av lovendringene som kom i 2007. Utdypende informasjon finnes [her](#) (7) Det er et såkalt 'network of networks' og intensjonen er å binde sammen etablerte pediatrike forskningsnettverk innenfor EU. EnprEMA skisserer et sett med kriterier for deltagelse som skal sikre kvalitet, sikkerhet og forsvarlig drift av klinisk utprøving blant barn i Europa. Utdypende informasjon finnes [her](#) (8). Forutsatt at disse kriteriene er tilfredsstillende kan både nasjonale og sykdomsspesifikke nettverk søke om EnprEMA-status. Det er ikke formulert spesifikke krav for hvordan disse nettverkene skal organiseres, men fokus er lagt på kvalitet i forhold til gjennomføring av studier. I Norden er det etablert et EnprEMA nettverk i Finland, [Finpedmed](#).

### **Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn (Nettverket)**

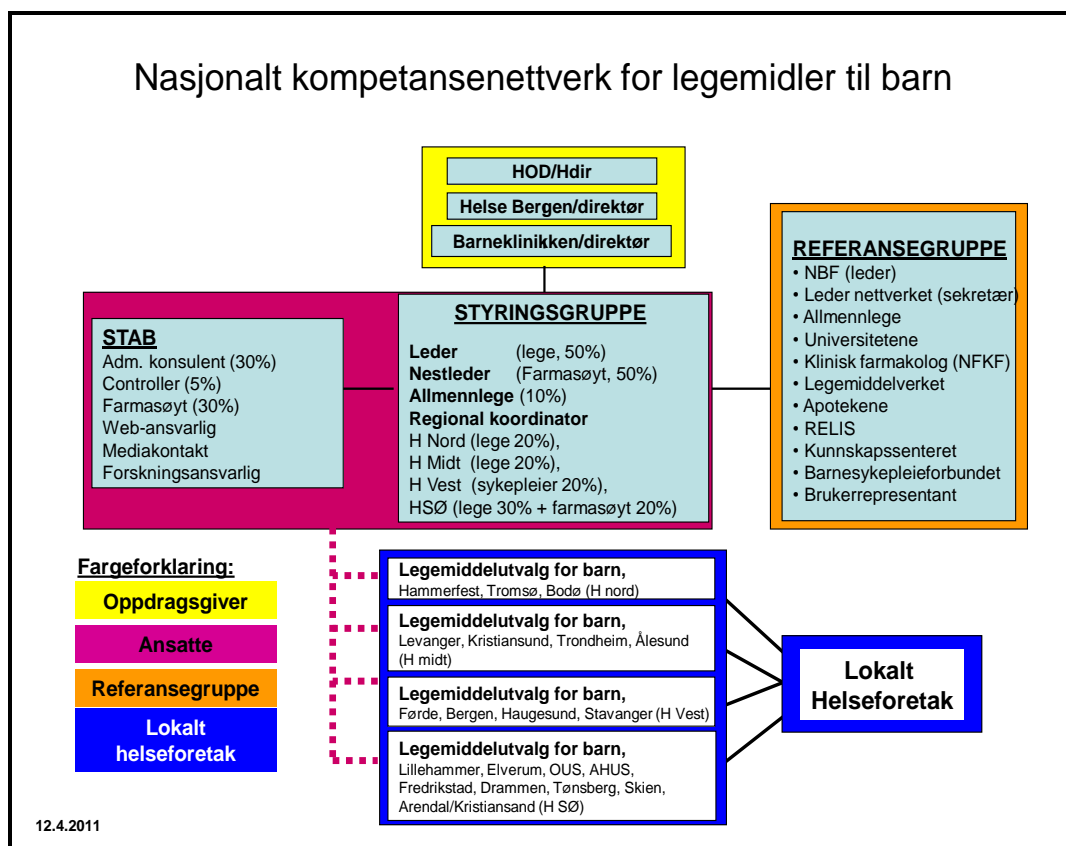
Med utgangspunkt i Stortingsmelding nr.18 (2004-2005) "Rett kurs mot riktigere legemiddelbruk" ble det høsten 2008 fremmet forslag om å etablere et nasjonalt tverrfaglig kompetansenettverk for legemidler til barn (se figur 1). Dette nettverket har vært i drift fra og med 2009.

I føringene for nettverkets virksomhet fremkommer følgende fire hovedsøyler:

- Pasientsikkerhet
- Kompetanseheving
- Kunnskapsformidling
- Bidra til utvikling av vitenskapelig kompetanse og kunnskapsoppsummering

Nettverkets overordnede målsetning er å arbeide for at all legemiddelbruk hos barn skal være hensiktsmessig og trygg og i størst mulig grad basert på dokumentert kunnskap. Alle parter i behandlingsskjeden skal handle og samhandle korrekt og trygt og de skal inneha, eller ha tilgang til, relevant kunnskap. Det var ikke en del av nettverkets primære mandat å drive selvstendig forskning. I stedet ble det lagt vekt på rollen som tilrettelegger av forskning med relevans for målsetningen. I mandatet utdypes dette på følgende måte: *Nettverket skal bidra til utvikling av vitenskapelig kompetanse og kunnskapsoppsummering i samhandling med nasjonale og internasjonale fagmiljøer” deriblant 1) Samarbeid med farmasøytisk industri og industriuavhengige forskningsmiljøer 2) Bistå Statens Legemiddelverk (SLV) med internasjonal kontakt 3) Etablere kontakt med andre internasjonale organisasjoner.*

**Figur 1**



**Organisasjonskart, Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn**



Nettverket arrangerte den 10. juni 2010 et seminar vedrørende temaet ”*Forskning innen legemidler til barn*”. Det var deltagere fra de fleste relevante fagmiljøene, offentlige aktører og legemiddelindustrien. Det var bred enighet i møtet om at Norge bør utvikle en bedre logistikk for klinisk utprøving blant barn - på linje med hva som skjer i andre europeiske land og i tråd med føringer fra de europeiske legemiddelmyndighetene. Det var også enighet om at dette i praksis ville innebære utvikling av nasjonale nettverksstrukturer for slik virksomhet.

Høsten 2010 fikk Nettverket i oppdrag fra Helsedirektoratet å utarbeide et forslag til et nasjonalt Strategidokument for klinisk forskning innen området legemidler til barn. Det ble foreslått at Nettverket skulle nedsette en arbeidsgruppe med forankring i relevante fagmiljøer med ansvar for å ferdigstille et slikt Strategidokument innen den 1. juni 2011. En slik arbeidsgruppe ble etablert og sammensatt slik referert under. Et innledende diskusjonsmøte ble avholdt den 27. januar og et oppfølgende møte den 1. april. Det følgende strategidokumentet er bygget på mandatet fra Helsedirektoratet.

### Arbeidsgruppens sammensetning (alfabetisk)

Navn	Yrkesbakgrunn	Tilknytning
Tore Abrahamsen	Lege	Barneklubben, OUS-RH og UiO
Ansgar Berg	Lege	Klinisk forskningspost for Barn, Haukeland Universitetssykehus og UiB
Margrete Einen	Farmasøyt	Kompetansenettverket og Sjukehusapoteket i Bergen
Arne Godal	Sivilingeniør	Daglig leder, Innovest, Bergen
Sameline Grimsgaard	Lege	Forskningssjef, UNN og Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin
Thomas Halvorsen	Lege	Leder av kompetansenettverket Leder av arbeidsgruppen
Lorna Knapstad	Klinisk forskning	Representant for LMI og Head of Clinical Operations, GlaxoSmithKline.
Sigrid Narum	Lege	Klinisk forskningspost, OUS-RH
Leiv Ose	Lege	Lipidklubben, OUS-RH
Thor Willy Ruud Hansen	Lege	Norsk Barnelegeforening (NBF) og Nyfødtavdelingen, OUS-RH
Håvard Skjerven	Lege	Forskergruppen ORAACLE, OUS-Ullevål (Klinikerinitiert forskning)
Magnus Strømmen	Sykepleier	Klinisk Forskningspost, St.Olavs Hospital
Hege Sætre		Brukerrepresentant
Siri Wang	Farmasøyt	Statens Legemiddelverk og Pediatric Committee, EMA

## **Et strategidokument: Kliniske studier, legemidler og barn**

### **Mål og oppgaver for arbeidsgruppen**

Arbeidsgruppen skal utarbeide et strategidokument for hvordan vi i Norge kan styrke klinisk forskning med relevans for legemiddelbruk blant barn. Dokumentet omhandler både forskerinitierte studier og sponsorinitierte (legemiddelindustri) studier.

### **Langsiktige strategiske mål**

Det er en overordnet målsetning at barns legemiddelbruk skal være hensiktsmessig og trygg og i størst mulig grad basert på dokumentert kunnskap. Alle parter i behandlingsskjeden skal handle og samhandle korrekt og trygt og de skal inneha, eller ha tilgang til, relevant kunnskap. Medikamentell behandling av barn er i dag til dels preget av lav dokumentasjonsgrad og er ofte basert på viten fremskaffet i voksenpopulasjoner. Viktige biokjemiske, fysiologiske og anatomiske forhold er imidlertid annerledes hos barn enn hos voksne. Dette avviket øker med lavere alder og økende sykdomsgrad. Et sykt barn vil derfor kunne omsette legemidler annerledes enn en voksen. Ønskede og uønskede effekter kan avvike betydelig. Vår kunnskap om disse forholdene er begrenset, spesielt blant de yngste, sykeste og mest sårbare barna. Denne situasjonen er uønsket, og det må startes positive endringsprosesser.

Norge har viktige forutsetninger for å drive kvalitativt god klinisk forskning. Vi har for det første et enhetlig helsevesen som favner alle. En slik infrastruktur muliggjør populasjonsbaserte studier og derved innhenting av etterspurt informasjon med høy kvalitet. Vi har dessuten en godt utdannet befolkning som finansielt ikke vil være i avhengighetsforhold til utprøver. Dette skaper likeverd mellom pasient, behandler og utprøver, noe som bidrar til transparens og trygghet for at etiske forhold blir ivaretatt. Legemiddelutprøving er en høyteknologisk virksomhet som setter krav ikke bare til medisinsk kunnskap, men også innen felt som administrasjon, ledelse, etikk, lovforståelse og økonomi. Alt dette er på plass i Norge. Til slutt, forskning er innarbeidet som målsetning i strategidokumentene til alle helseforetakene og skal således være en prioritert del av virksomheten ved alle norske sykehus.

Et overordnet nasjonalt mål for klinisk forskning innen fagfeltet legemidler til barn er således å bidra til at bruken av nye og eksisterende legemidler skal være effektiv, rasjonell, trygg og kunnskapsbasert. Behovet for preparater uten - eller utenfor - godkjenning fra offentlige myndigheter bør reduseres. Strukturelle samfunnsforhold i Norge er slik at vi har gode forutsetninger for å lykkes, gitt at disse utnyttes fornuftig.

### **Er det behov for et nettverk for klinisk utprøving blant barn i Norge?**

De fleste barn er friske, men sykdomspanoramaet er like sammensatt som hos voksne. Dette gjør at mange sykdommer blant barn er sjeldne. En velkjent utfordring ved klinisk utprøving blir derfor å rekruttere et tilstrekkelig antall barn. Oftest må flere utprøvere samarbeide. Da må man sikre at alle aspekter ved studien gjennomføres korrekt og på samme måte alle steder. EU har håndtert dette ved å nedfelle standardiserte krav til forskningsnettverk, jfr. ECRIN og EnprEMA. Det er frivillig å knytte seg til disse strukturene, men i fremtiden kan det bli slik at klinisk utprøving vil bli styrt mot ”kvalifiserte partnere” med definert kompetansenivå og leveringsevne.

## **Det er full enighet i arbeidsgruppen om at det er behov for et forskningsnettverk for barn i Norge.**

### **Et norsk pediatrik forskningsnettverk vil:**

- Sikre at klinisk utprøving blant barn overhodet kan gjennomføres i Norge.
- Legge forholdene til rette for at kliniske studier gjennomført i Norge kan rekruttere et tilstrekkelig antall pasienter og er av god kvalitet.
- Utnytte Norges enhetlige helsevesen, oversiktlige systemer og gode registre. Dette er forhold som skaper grunnlag for populasjonsbaserte studier med høy oppslutning som derved kan fremskaffe valide data.
- Utnytte Norges fortrinn med et gjennomsiktig og åpent samfunn og en godt utdannet og finansielt selvstendig befolkning. Dette er forhold som bidrar til at studier blir transparente, kvalitativt gode og etisk gjennomtenkte.

### **Mål for et kommende forskningsnettverk for legemidler til barn:**

- Bidra til å fremskaffe dokumentasjon for effekt og sikkerhet av ny såvel som etablert legemiddelbehandling til barn.
- Være en kunnskapsrik og effektiv samarbeidspartner for de med ambisjoner om å gjennomføre forskning med relevans for legemiddelbruk hos barn, både i form av forskerinitierte og sponsorinitierte studier.
- Tilrettelegge for utvikling og utveksling av kompetanse, kommunikasjon og kvalitet blant de som arbeider med forskning med relevans for legemiddelbruk hos barn i Norge og internasjonalt.

### **Behovet for utbygging av infrastruktur**

Det har til nå vært tradisjon i Norge at klinisk utprøving i regi av legemiddelindustrien har foregått etter individuell kontakt mellom klinikere og utprøver. Forskerinitiert utprøving har foregått i relativt beskjeden utstrekning. Ved universitetssykehusene har det blitt utviklet avdelinger for forskningsadministrativ støtte som kan bistå blant annet ved utarbeidelse av kontrakter og avtaleverk (se appendiks I). Kompetanse innenfor annen nødvendig forskningsstøtte har tradisjonelt vært spredt på ulike personer, kontorer og enheter. Den konkrete håndteringen av barn som deltar i klinisk utprøving har blitt løst ved at leger, sykepleiere, bioingeniører og annet relevant helsepersonell har blitt rekruttert på uformell basis ved de ulike studiesentrene. Det er liten tradisjon for samarbeid eller utveksling av erfaring og kompetanse mellom de ulike miljøene. Preklinisk forskning med relevans for legemiddelbruk blant barn har foregått spredt og i relativt begrenset omfang i små miljøer og uten strukturert samhandling mellom aktørene.

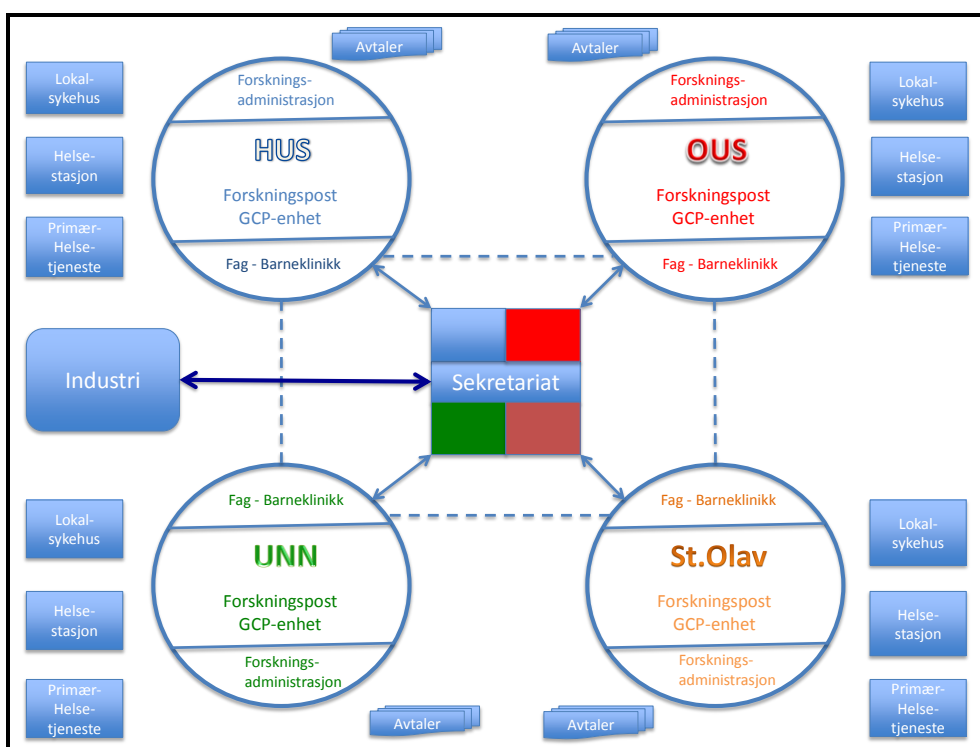
De siste årene har det blitt bygget opp Kliniske Forskningsposter ved universitetssykehusene. Disse skal kunne forestå kliniske utprøvinger, primært i form av oppdragsforskning fra legemiddelindustrien. Under planlegging av et norsk ECRIN (NorCRIN) har man tiltenkt forskningspostene en sentral rolle. Det mangler imidlertid dedikert pediatrik kompetanse ved forskningspostene, bortsett fra i Helse Bergen hvor man har skilt ut en egen enhet for barn lokalisert til Barneklubben. Pediatrik kompetanse er en forutsetning for at forskningspostene skal kunne få en sentral rolle også i et pediatrik forskningsnettverk etter modell fra EnprEMA.

Arbeidsgruppen ser for seg at forskningspostene bør kunne utvikles til enheter med bred kompetanse på klinisk forskning også blant barn. Forskningspostene bør således i tillegg til konkret kunnskap om gjennomføring av kliniske studier forventes å ha kompetanse også innenfor krav som settes til protokoller, informert samtykke, søknader, etikk, forsikring etc. På denne måten vil disse enhetene kunne bistå ikke bare industrisponset forskning, men også bidra til å realisere forskerinitierte prosjekter med utspring fra de kliniske miljøene. Dette vil dessuten sette helseforetak og offentlige myndigheter i stand til å påvirke hvilken forskning man velger å fokusere på, ved at disse kan ”bestille” prosjekter av samfunnsmessig betydning. Offentlige myndigheter vil på denne måten få tilgang til en infrastruktur som kan benyttes til å belyse spørsmål av bred samfunnsmessig betydning, både medisinsk og økonomisk.

Det foregår i dag forskning på barn også utenfor sykehus, det vil si hos private spesialister i pediatri og barne- og ungdomspsykiatri, ved helsestasjoner og i allmennpraksis. Per i dag finnes det ingen etablerte samarbeidsstrukturer som kobler sammen disse. Arbeidsgruppen ser for seg at et pediatrik forskningsnettverk bør inkludere alle som er interessert i forskning på barn.

Arbeidsgruppen ser for seg at forskningspostene skal fungere som fire sentre i et nettverk hvor de hver for seg får ansvar for kontakt med de kliniske miljøene og sykehusapotekene, samt med avdelinger for forskningsstøtte ved de respektive universitetssykehusene og med lokale kliniske avdelinger og poliklinikker (inkludert BUP), praktiserende spesialister, allmennleger og helsestasjoner innenfor de respektive helseforetakene. For å binde dette sammen, etableres det et sekretariat med ansvar for å opprette og vedlikeholde gode databaser over alle aktører i forskningsnettverket samt for intern kommunikasjon mellom de regionale systemene og for felles kommunikasjon utad (se figur 2). En forutsetning for at dette skal lykkes er at det ved alle forskningspostene utpekes personell med særskilt ansvar for barn. Alt dette kan oppnås ved hjelp av relativt små finansielle ressurser innenfor strukturer som i hovedsak allerede finnes. Det krever imidlertid at ledelsen i de regionale helseforetakene bestemmer seg for å være med på en slik utvikling og at det lar seg gjøre å skaffe de relativt begrensede midlene som kreves for å etablere en infrastruktur. Et slikt regionalisert og nasjonalt pediatrik forskningsnettverk vil kunne håndtere studier av alle typer og størrelser, og vil bestå av samarbeidende kliniske avdelinger på ulikt nivå bundet sammen gjennom fire samarbeidende forskningsposter og et felles sekretariat.

**Figur 2.**



## En tenkt struktur for et nasjonalt pediatrikkt forskningsnettverk

### Behov for utbygging av funksjoner for forskningsstøtte

Forskningsstøtte er et begrep som rommer mange forhold. For det første handler dette om konkret gjennomføring av studier, det vil si at det må være fagpersoner tilgjengelig som kan håndtere barn i en studiesammenheng svarende til kravene for Good Clinical Practice (GCP). Det vil si det må finnes leger, sykepleiere, bioingeniører, radiografer etc. som er dedikerte til dette arbeidet ved forskningspostene. Mindre studier vil derved kunne gjennomføres direkte ved forskningspostene. Større studier krever deltagelse fra flere kliniske avdelinger. Behovet for personell lokalt må i slike tilfelle dekkes på prosjektbasis ved at man frikjøper ansatte ved deltagende kliniske avdelinger. Forskningspostene vil i slike tilfelle ha ansvar for nødvendig opplæring innefor sin region. Det må altså være en kompetent infrastruktur i bunnen som er uavhengig av aktivitetsnivået og som kan utvides etter behov og på prosjektbasis.

Studier initiert av legemiddelindustrien er oftest preget av ressurssterke organisasjoner med relativt lite behov for hjelp til design og utforming av protokoller og søknadsprosedyrer. Legemiddelindustrien har imidlertid behov for at sykehusene har en effektiv forskningsadministrasjon, det vil si institusjoner som kan representere helseforetakene utad gjennom å tilrettelegge kontrakter, gi prisestimer for nødvendige tjenester fra ulike yrkesgrupper og tilsvarende praktiske forhold. Slike avdelinger finnes i dag ved universitetssykehusene, eksempelvis Innovest, Inven2 og Unimed Innovation. Dette fungerer av mange årsaker ikke optimalt i dag og samspillet preges av mye tidsbruk (se appendiks I). I verste fall kan forsinkelser i dette leddet medføre at klinisk utprøving kan bli styrt utenom Norge.

Når det gjelder forskerinitierte studier vil disse oftere ha utspring i miljøer uten like stor tilgang til kompetanse på design og utforming av protokoller og søknadsprosedyrer. Dette kan forsinke eller til og med stoppe gjennomføring av studier som burde vært gjennomført. Det er derfor en viktig målsetning at et norsk pediatrik forskningsnettverk skal kunne bistå de kliniske og akademiske miljøene på alle områder når det gjelder å bygge opp rammene for kliniske studier, både med hensyn til forberedelser, planlegging og gjennomføring.

Tilbud om forskningsstøtte finnes allerede i større eller mindre grad i alle helseforetakene, men disse funksjonene må styrkes i forhold til pediatriske problemstillinger. Det er dessuten nødvendig at denne typen kunnskap samles innenfor enhetlige miljø ettersom den i dag er spredt i ulike strukturer. Den mest effektive måten å organisere dette på er gjennom en samlokalisering ved forskningspostene, alternativt at forskningspostene har oversikt over hvem som innehar relevant kunnskap og hvor disse befinner seg, og på en systematisk måte evner å henvise videre. Kravene om kvalitet ved gjennomføring av studier er i utgangspunktet høye, og slike støttefunksjoner er viktige for å få etablert og gjennomført gode studier.

Det er enighet i arbeidsgruppen om at forskningspostene bør kunne utvikles til å bli kunnskapssentra som skal bidra til gjennomføring av kliniske studier i regi både av legemiddelindustrien og av de akademisk/kliniske miljøene. Enten skal forskningspostene selv inneha relevant kunnskap, eller de skal vite hvem innenfor sitt regionale helseforetak som har slik kunnskap. Arbeidsgruppen ser det som en fordel at GCP enheter på universitetssykehusene blir tilknyttet forskningspostene.

## **Kompetanseutvikling innen klinisk forskning**

### **Kurs og opplæring for helsepersonell**

Opplæring og kurs bør koordineres og tilrettelegges av en overordnet nasjonal nettverksstruktur slik at man unngår dobbeltarbeid. Man bør i første rekke ha fokus på personale som arbeider ved forskningspostene og/eller av GCP enhetene ved universitetssykehusene. Ansvar for at det blir bygget opp robuste miljø med nødvendig kompetanse ved disse postene/enhetene må ligge hos de respektive regionale helseforetakene. Forskning og klinisk utprøving bør i langt større grad enn hva som er tilfelle i dag integreres i den kliniske virksomheten i foretakene. Deltagelse i industrifinansierte studier vil i første omgang kunne fungere som praktisk skolering for involvert personale hvor driftskostnadene bæres av industrien. Over tid er det naturlig å se for seg synergieffekter mellom slik oppdragsforskning for legemiddelindustrien og klinisk utprøving som er uavhengig av industrien.

### **Leger**

Det vil måtte ansettes lege(r) ved forskningspostene som er dedikert til å arbeide med barnestudier. For leger som skal delta i forskningsnettverket, men som ikke arbeider ved forskningspostene vil utdanning innen GCP bli viktig. Det må tilrettelegges for møtedeltakelse, kongresser og eventuelt hospitering ved andre avdelinger for de lokale kontaktpersonene i forskningsnettverket. Dobbeltutdanning vil være ønskelig for noen leger, for eksempel klinisk farmakologi for pediatere eller motsatt.



### Sykepleiere (evt. barnepleiere)

Godt utdannede forskningssykepleiere er meget viktig for godt fungerende forskningsnettverk. Sykepleiere med god erfaring fra arbeid med barn må derfor ansettes ved forskningspostene. Disse vil få ansvar for kontakt med og opplæring av sykepleiere som arbeider ved andre barneavdelinger eller institusjoner innenfor eget RHF og er tilgjengelig for prosjektbasert frikjøp ved gjennomføring av større studier.

### Farmasøyter/sykehusapotek

Alle apotek som er involvert i kliniske studier må fungere i henhold til etablerte standarder for GCP. Apotekene ved universitetssykehusene har et særskilt ansvar på linje med forskningspostene og forutsettes tett integrert med disse. Disse vil måtte ha særskilt kompetanse på legemiddelformuleringer, legemiddelproduksjon (herunder også ommerking og blinding), og generelt om forhold vedrørende oppbevaring og håndtering av legemidler som er spesielt for kliniske utprøvinger.

### Fagfeltene klinisk pediatrik farmakologi og farmasi

Et pediatrik forskningsnettverk må ha sterke relasjoner til disse fagmiljøene. Mikroanalysemetoder, blandbarhetsforhold og genetisk forståelse av ulike medikamentelle responsmønstre er eksempler på forhold som er viktig i barnestudier. Utvikling av akademisk kompetanse blir viktig og bør løses gjennom dedikerte seksjoner ved ett eller flere av universitetene.

### Biostatistikere

Alle helseforetak har biostatistikere ansatt ved forskningsstøtte enhetene. Det er naturlig at det øremerkes personell ved disse avdelingene som kan bistå ved behov.

### Radiografer/bioingeniører

Dette er yrkesgrupper som ofte blir involvert i klinisk utprøving. Det er naturlig at forskningspostene og et pediatrik forskningsnettverk utvikler et samarbeidsforhold med laboratorier og røntgenavdelinger, i første rekke ved universitetssykehusene, men etter hvert også ved alle sykehus med barneavdelinger.

### Ledelsesforankring og opplæring

Alle opplæringsprogram og kurs for nyansatte ved kliniske avdelinger bør inkludere undervisning om forskning. Dette gjelder alle yrkesgrupper. Det er sentralt at det etableres en bred forståelse innenfor administrative strukturer og i de kliniske miljøene ved norske barneavdelinger om at forskning er viktig for kvaliteten ved den medisinske virksomheten. Bevisstgjøring rundt dette må begynne med foretaksledelsen og fortsette med ledelsen av de kliniske avdelingene. Klinisk forskning må være forankret i en tydelig uttrykt vilje fra foretaksledelse og administrasjon.

Målsetningen er å gjøre alle medarbeidere motivert for at klinisk forskning skal bli en del av hverdagen ved avdelingene. Dette er viktig blant annet for å oppnå høyest mulig inklusjonsrate til studier, noe som har vært et kjennetegn ved mange norske studier og som er et meget sentralt kvalitetskriterium.

Et kommende norsk pediatrik forskningsnettverk bør tilrettelegge for kurs og seminarer for medarbeidere med pediatrik ansvar ved forskningspostene og for legemiddelutvalgene ved barneavdelingene. I denne sammenhengen er det viktig å utnytte den kompetanse som finnes i legemiddelindustrien og ulike

myndighetsinstanser, som for eksempel Statens Legemiddelverk og Folkehelseinstituttet.

Valg av pedagogiske verktøy og undervisningsformer vil måtte avklare seg etter hvert som et forskningsnettverk gradvis kommer i drift. Det er rimelig å anta at undervisningsmetoder og samhandlingsformer vil endre seg etter hvert som forskningsnettverket utvikler seg, parallelt med endrede behov og nye teknologiske muligheter i årene som kommer.

### **Forskningsfelt og satsningsområder**

European Medicines Agency (EMA) har utarbeidet en prioritering for forskning på legemidler som ikke lenger er patentert og hvor det er særlig behov for å styrke klinisk dokumentasjon. Listen kan leses i sin helhet [her](#) (9). Det er naturlig at man i et norsk pediatrik forskningsnettverk anerkjenner en slik prioriteringsliste. Imidlertid må man i et lite land som Norge også respektere den kompetansen som finnes og den forskningsaktiviteten som allerede foregår ved våre akademiske institusjoner. Det må derfor antas at fokus for et norsk pediatrik forskningsnettverk blir studier med forankring i lokale miljø, industrifinansierte studier og forhåpentlig også studier initiert av offentlige myndigheter og akademiske institusjoner.

Behovet for langtidsstudier er spesielt viktig for barn. Dette er et område hvor de skandinaviske landene har særskilte fortrinn ettersom befolkningen er oversiktlig og relativt lite mobil. Det er en erfaring at studier som er basert på populasjonsbasert langtidsoppfølging har betydelig høyere deltagelse over tid i Norge enn i andre land. Dette kan utvikles til å bli et av de sterkeste områdene for Norge som forskningsarena. I dette vil de norske helseregistrene være meget viktig og stå sentralt.

### **Potensiale for internasjonalt samarbeid**

Barn er oftest friske og sykdommer blant barn derfor ofte sjeldne. Samarbeid mellom institusjoner og forskningsnettverk blir derfor avgjørende for rekruttering av tilstrekkelig antall deltagere i studier. Et slikt samarbeid mellom klinikere innenfor rammene av definerte nettverk har vært avgjørende for den suksess man har hatt innenfor kreftbehandling blant barn. Et verdensomspennende nettverk av klinikere innenfor [International Society of Pediatric Oncology \(SIOP\)](#) og innenfor Norden gjennom [Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology \(NOPHO\)](#) har medført at selv meget sjeldne kreftformer har blitt ”gjort vanlig” ved at man har kunnet rekruttere pasienter fra store deler av den vestlige verden til felles behandling og felles forskningsprotokoller. Bare slik har det vært mulig å finne fram til hvilken behandling som virker best med minst bivirkninger. Norge har gjennom mange år spilt en aktiv rolle innenfor disse nettverkene.

### **Norden**

Tilsvarende nordiske pediatrike forskningsnettverk er allerede etablert, f.eks. i Finland gjennom Finpedmed. Det finnes dessuten sykdomsspesifikke pediatrike forskningsnettverk, som [NOPHO](#). Det foreligger konkrete planer gjennom nordisk ministerråd om at studier som involverer barn skal prioriteres innenfor det nordiske samarbeidet. Kvalitetssikrede samarbeidsstrukturer etter modell av EnprEMA vil være en styrke og kanskje en forutsetning dersom Norge skal ta del i slike prosjekter. Et nordisk samarbeid åpner for muligheter til å utnytte helseregistre som finnes i alle disse landene, noe som gir unike muligheter for klinisk forskning på nordisk nivå.

## Europa

I Europa finnes et flertall nasjonale, geografisk og sykdomsspesifikke forskningsnettverk i Europa. Arbeidsgruppen er samstemt i sin oppfatning av at Norge bør bli en del av dette, og at vi må etablere en nettverksstruktur for utprøvende behandling blant barn som tilfredsstillende kvalitetskravene til et EnprEMA-nettverk.

## Utenfor Europa

Det finnes en rekke nettverk blant forskere og klinikere som spenner over hele den vestlige verden. De fleste er sykdomsspesifikke, SIOP er allerede nevnt. Arbeidsgruppen mener at et nasjonalt pediatrik forskningsnettverk kan bidra til økt deltagelse fra norsk side, og at dette er et gode. Personlige kontakter vil være viktig for hvordan man eventuelt skal etablere samarbeid med slike nettverk.

## Samarbeidsaktører - og partnere

### Helseforetak/regionale helseforetak

Nettverksstrukturen og arbeidet i forskningsnettverket må være solid forankret i de regionale og lokale helseforetakenes ledelse. Det må være en tydelig vilje i de administrative strukturene til å sikre pediatrik kompetanse innen forskning, spesielt på forskningspostene. Viljen til forskning innenfor eget helseforetak må komme klart til uttrykk fra de som sitter med det administrative og det medisinske ansvaret. Bare slik kan forskning bli en integrert del av den kliniske hverdagen. I klartekst betyr dette at forskning må være en villet aktivitet innenfor sykehusene. Det må være et ønske om at barneavdelingen skal delta i forskning blant leger, sykepleiere og alle ansatte ved sengeposter og poliklinikker, og det må være et tilsvarende ønske innenfor de administrative strukturene. Det er viktig at sykehusledelsen er tydelig i denne sammenhengen slik at det blir attraktivt for sykehuset at barneavdelingen deltar i dette arbeidet. Det er dessuten viktig at fagdirektørene flagger dette arbeidet som prioritert og viktig. En slik positiv holdning må vises i praksis, for eksempel gjennom øremerkede midler og dedikerte og definerte personer. For de mindre helseforetakene vil det å satse på forskning kunne gjøre sykehusene bedre i stand til å rekruttere og holde på gode medarbeidere.

### Universiteter og høyskoler

Opprettelse av et institutt for pediatrik farmakologi ble diskutert i arbeidsgruppen. Arbeidsgruppen ønsker at man arbeider for å utvikle en struktur innenfor ett eller flere av universitetene for fagfeltet pediatrik farmakologi og for farmasøytisk forskning med relevans for barns legemiddelbruk. Dette vil på lengre sikt øke det akademiske og faglige nivået på legemiddelbehandling av barn. I dag finnes det små og spredte miljø som arbeider med problemstillinger som er relevante for pediatrik farmakologi i både Oslo, Bergen, Trondheim og Tromsø. Et nettverk som binder disse miljøene sammen vil virke samlende og gjøre dem mer slagkraftige og konkurransedyktige ved søknader om midler. Det er ønskelig at et norsk pediatrik forskningsnettverk bygger inn slik preklinisk forskning i sine strukturer og databaser.

## Legemiddelindustrien

Legemiddelindustrien vil være en viktig samarbeidspartner for et norsk pediatrikkt forskningsnettverk, både som studiesponsor, men også i forhold til praktisk opplæring av studiepersonell gjennom deltagelse i industrisponsede studier og generell kompetanseheving innefor klinisk legemiddelutprøving.

## Regionale etiske komiteer

Gode samarbeidsrutiner med de regionale etiske komiteene vil bidra til at studieprotokollene blir etisk gjennomtenkte og i overensstemmelse med forskningsetiske retningslinjer. Det vil dessuten rasjonalisere søknadsprosedyrene betydelig ved at alle aktører vil være inneforstått med hvilke spilleregler som gjelder.

## Statens legemiddelverk

Gode samarbeidsrutiner med Statens legemiddelverk vil kunne effektivisere søknadsprosedyrer og forenkle planleggingsfasen av studier. Særlig ved studier som inngår i godkjente europeiske utviklingsplaner (PIP) vil en slik dialog kunne være av betydning for framdrift. Gode rutiner vil også kunne forenkle planleggingsfasen av forskerinitierte studier.

## Pasientforeninger

Det er av avgjørende betydning for et pediatrikkt forskningsnettverk at pasientforeningene anerkjenner behovet for og verdien av gode kliniske studier. Forskningsnettverket må derfor på et tidlig tidspunkt etablere gode samarbeidsforhold med disse.

## Foreldre

Forskningsnettverket må arbeide for at foreldre og andre omsorgspersoner anerkjenner behovet for og verdien av gode kliniske studier. Dette arbeidet må foregå på mange arenaer. Den primære kontakten mellom pårørende og leger, sykepleiere, barnepleiere og annet helsepersonell blir viktig i den konkrete situasjonen rundt rekruttering til kliniske studier. Foreldres grunnleggende holdning til slik deltagelse vil imidlertid på forhånd være påvirket gjennom det bildet som er tegnet av denne virksomheten gjennom media og den offentlige debatten som foregår på et flertall samfunnsarenaer. Et norsk pediatrikkt forskningsnettverk bør derfor være synlig også utenfor de faglige miljøene og arbeide for at publikum får en korrekt forståelse av hva klinisk utprøving betyr og hva dette handler om.

## Politikere

Finansiering av infrastruktur vil måtte skje gjennom offentlige bevilgninger. Dette forutsetter politisk forståelse for verdien av klinisk utprøving, både for enkeltpasienter, men også for at vi som samfunn skal ha den trygghet for effekt og sikkerhet ved bruk av legemidler som vi forventer.

Et vesentlig moment for politikere og andre beslutningstakere må være at klinisk forskning er en kompetansekrevede og arbeidsintensiv virksomhet som i stor grad finansieres internasjonalt og derved trekker investeringsvillig kapital til landet vårt. Faktum er at det pågår en nedbygging av denne virksomheten i Norge og at antallet kliniske utprøvinger viser en avtagende trend, illustrert gjennom [denne rapporten fra LMI](#) (10). Denne utviklingen har man sett også i andre vesteuropeiske land.

Internasjonalt oppfattes farmasøytisk industri som en viktig aktør innenfor næringssegmentet forskning og utvikling, og det arbeides for en bedre tilretteleggelse i flere land, blant annet i [Storbritannia](#) (11). Det er enighet i arbeidsgruppen om at man også i Norge bør arbeide for å snu denne negative utviklingen som oppfattes som uheldig, både for pasientbehandling og helsetjenesten, men også for forskningsmiljøene. Klinisk utprøving skaper en virksomhet og en type arbeidsplasser som er ønsket i landet vårt. Et norsk pediatrik forskningnettverk må få fram dette aspektet gjennom deltagelse i relevante diskusjonsfora og ved direkte kontakt med de politiske miljøene.

### **Finansieringsmuligheter - og strategier**

Det er i dag legemiddelindustrien som bærer store deler av kostnadene i den produksjonskjeden som leder fram til ferdige legemidler, inkludert den forskning som kreves for dokumentasjon av effekt og sikkerhet. Forskning og kunnskapsutvikling innen tematikken legemidler og barn er vesentlig mer komplisert, tidkrevende og kostbart enn hos voksne. Det er derfor ikke unaturlig med en noe større innsats av offentlige forskningsmidler enn hva som er vanlig i andre pasientpopulasjoner.

Barn er færre enn voksne, de fleste er friske, sykdomspanoramaet er sammensatt og mange sykdommer derfor sjeldne. Effektiv forskning krever derfor multisenterstudier som best foregår innenfor forskningsnettverk med definerte kvalitetskrav. Innenfor EU systemet har man etablert et aldersuavhengig system for infrastrukturstøtte til klinisk forskning (ECRIN). Spesifikt for barn har EU utviklet kvalitetskrav som må tilfredsstilles for at et forskningsnettverk skal bli anerkjent som en del av European Network of Pediatric Research under European Medicines Agency (EMA), forkortet EnprEMA.

Det finnes foreløpig ikke noe norsk ECRIN, men det arbeides med dette, og det vil etter all sannsynlighet i stor grad bli bygget opp rundt forskningspostene ved de fire universitetssykehusene. Arbeidsgruppen mener at man bør ta sikte på en noenlunde tilsvarende infrastruktur for et pediatrik forskningnettverk. Dette vil si at forskningspostene utvikles til regionaliserte sentre eller ”nav” i en nasjonal nettverksstruktur. I så tilfelle må de regionale helseforetakene øremerke midler til egne forskningsposter for barn, eller man må definere medarbeidere ved forskningspostene som skal ha et særskilt ansvar for barn. Avdelinger for forskningsstøtte må utvikles i samarbeid med forskningspostene.

Kontakten med de kliniske avdelingene bør foregå gjennom strukturer som allerede er etablert gjennom Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. Dette er et tverrfaglig og nasjonalt nettverk som er bygget opp rundt Legemiddelutvalg for barn (LMU) ved alle landets barneavdelinger. Det er ansatte regionale koordinatore i 20-50 % stillinger ved universitetssykehusene, samt en sentral administrasjon. Legemiddelutvalgene ved barneavdelingene skal som et minimum bestå av lege, sykepleier og farmasøyt. Fokus er rettet mot pasientsikkerhet, rutiner, behandlingsalgoritmer, undervisning, informasjon, kompetansespredning og kompetansedeling med relevans for legemiddelbehandling til barn. Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn har allerede en hjemmeside, et lukket intranett og en administrasjon som relativt enkelt kan utvides til å betjene også et forskningsnettverk. Deltidsansatte regionale koordinatore er naturlige tilknytningspunkt mot forskningspostene. På denne måten kombineres regionalisert

forskningskompetanse ved universitetssykehusenes forskningsposter med et nasjonalt og tverrfaglig nettverk av medarbeidere ved alle landets barneavdelinger som har fokus rettet mot legemiddelbehandling til barn. Slik kombinerer man to strukturer som allerede i stor grad er på plass og det oppnås klare synergi effekter.

Det er dokumentert at forskningsnettverk med en rammefinansiert infrastruktur er mer effektive enn forskningsnettverk med kun prosjektbaserte inntekter (12). En rammefinansiering må derfor ligge i bunnen av et norsk pediatrik forskningsnettverk. Det er arbeidsgruppens oppfatning at dette er et offentlig ansvar. En slik rammefinansiering kan logisk foregå som en del av de regionale helseforetakenes satsning på forskningspostene. Det er dessuten rimelig å søke Norsk forskningsråd om infrastrukturstøtte på linje med hva som allerede har blitt gjort i regi av arbeidsgruppen for et NorCRIN. I tillegg er det rimelig at budsjettene til Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn styrkes for å kunne ivareta sekretariatfunksjoner, i alle fall de første driftsårene.

Utover en rammefinansiert basal infrastruktur, kan man anta at et forskningsnettverk til en viss grad vil la seg prosjektfinansiere og at driftskostnader bæres fortløpende av brukerne, det vil si farmasøytisk industri og andre oppdragsgivere. Tilbakeføring av over-head kostnader som sykehusene mottar ved industrisponsede studier til nettverket og de som faktisk har gjennomført studien, vil være viktig for en prosjektbasert driftsfinansiering. Finansielle belønningssystemer gjennom offentlige kanaler til helseforetak som aktivt deltar i forskningsprosjekter vil ytterligere styrke en slik modell, og vil dessuten øke motivasjonen for deltagelse i kliniske studier i alle nivå på sykehusene. Man må her tilstrebe synergieffekter i relasjon til studier i voksenpopulasjoner og dessuten mellom sponsorinitierte og akademisk/klinisk initierte studier.

Det er i dag en utfordring for legemiddelindustrien at prising og kostnadsberegning av kliniske studier foregår ulikt i de ulike regionale helseforetakene og dessuten med et ulikt tempo i tilbakemeldingene. Det kan ta lang tid fra en studie blir presentert til man får tilbakemelding om hvorvidt et helseforetak oppfatter betingelsene som akseptable og vil delta i studien. Dersom tidsbruken i disse innledende rundene blir for lang, kan man miste mulighet for deltagelse ettersom andre sentra kan ha meldt seg i mellomtiden. De store firmaene får studiene sine priset fra sine hovedkontorer med hensyn til hva de ulike delene av en legemiddelutprøving skal koste. Det er erkjent at Norge er et høykostland, og de ulike firmaene tar til en viss grad hensyn til dette ved prising i henhold til såkalt 'fair market value'. Gjennom et nasjonalt forskningsnettverk har man over tid en viss mulighet for å påvirke en samkjøring av prisfastsettelse og kontraktutforming for kliniske studier. Dette vil klart effektivisere disse prosessene, til fordel både for helseforetakene og for legemiddelindustrien (se appendiks I). Det vil imidlertid fortsatt være slik at de enkelte helseforetakene blir kontraktspart ved gjennomføring av studier innenfor sine 'vegger'.

### **Praktisk drift av et norsk pediatrik forskningsnettverk**

Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn oppfatter det som viktig og dessuten som innenfor sitt ansvarsområde å bistå ved etablering av et norsk pediatrik forskningsnettverk. Kompetansenettverket har derfor avsatt driftsmidler for annet halvår 2011 for frikjøp av tid for nøkkelpersoner slik at en del innledende arbeid kan ferdigstilles. For de nærmeste årene kan Kompetansenettverket eventuelt legge inn en



budsjettpost for delfinansiering av forskningsnettverkets infrastruktur og derved være fødselshjelper i en etableringsperiode. Kompetansenettverket vil måtte søke om en viss utvidelse av sine budsjetttrammer for dette. Hvorvidt det på lang sikt er fornuftig å opprettholde en slik kobling mellom Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn og et norsk pediatrik forskningsnettverk vil vise seg gjennom den praktiske hverdagsdriften i årene som kommer. Sambruk av Kompetansenettverkets kontaktflate med barneavdelingene og en fungerende IKT-struktur med et lukket intranett og en oppgående hjemmeside, er ”gratis” synergieffekter som er viktig, spesielt i de første driftsårene. For Kompetansenettverket alene vil det være utfordrende å påvirke helseforetakenes holdning til å utvikle pediatrik kompetanse ved forskningspostene, noe som er en forutsetning for suksess. De regionale koordinatorene i Kompetansenettverket vil kunne spille en viktig rolle i dette arbeidet. Arbeidsgruppen anbefaler dessuten at Helse og omsorgsdepartementet vurderer om utvikling av pediatrik kompetanse ved forskningspostene bør innarbeides som et ønske i de oppdragsdokumentene som årlig sendes de regionale helseforetakene.

### **Arbeidsgruppen anbefaler at Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn tar på seg ansvaret for å få på plass et norsk pediatrik forskningsnettverk i henhold til de skisser som fremkommer i dette strategidokumentet.**

Det ble diskutert i arbeidsgruppen hvorvidt det er fornuftig om et forskningsnettverk også skal forvalte øremerkede midler til forskningsstipendiater eller postdoktor stillinger. Et argument for en slik ordning er at forskning på legemidler til barn bør være et nasjonalt satsningsområde og at de miljøene som arbeider med slike problemstillinger i dag er små og spredt. Dagens tankegang innenfor forskningsfinansiering er preget av at midler i stor grad tilflyter etablerte og store miljø. Det å bygge nye forskningsmiljø opp fra bunnen krever derfor at det foreligger en villet strategi fra bevilgende myndigheter. Arbeidsgruppen etterlyser en slik villet strategi.

### **Referansepanel**

Et norsk pediatrik forskningsnettverk vil ha behov for et styre eller et referansepanel. Det er naturlig at dette består av representanter fra Norsk Barnelegeforening, sentrale pediatrike akademiske miljø, legeforeningens etiske råd, Statens Legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og antagelig også fra legemiddelindustriens interesseorganisasjon (LMI). Sammensetningen av et slikt referansepanel må diskuteres. En mulighet er at man tar utgangspunkt i den arbeidsgruppen som har utarbeidet dette Strategidokumentet med påkrevde utvidelser.

### **Høring**

Kompetansenettverket skal i samarbeid med Helsedirektoratet gjennomføre en høringsrunde i relevante institusjoner (helseforetak, universiteter, barnelegeforening) for å sikre innspill og forankring.

### **Oppfølging**

Etter gjennomført høringsrunde med eventuelle oppgraderinger av dokumentet avholdes møte mellom Helsedirektoratet og Kompetansenettverket for å drøfte konkrete oppfølgende tiltak.

## Referanser

- (1) Fontaine N, Rosengren B. Eu Directive 2001/20/EC implementation og good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities, editor. 2011.  
Ref Type: Online Source
- (2) European Medicines Agency. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. 10-12-2010. London, EMA.  
Ref Type: Online Source
- (3) Wang S. Kartlegging av medisinbruk hos barn. 2011. Statens Legemiddelverk.  
Ref Type: Online Source
- (4) Schmidt B, Gillie P, Caco C, Roberts J, Roberts R. Do sick newborn infants benefit from participation in a randomized clinical trial? J Pediatr 1999 Feb;134(2):151-5.
- (5) Borell Fontelles J, Pekkarinen M. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. 12-12-2006.  
Ref Type: Online Source
- (6) European Medicines Agency. Paediatric investigation plan, waivers and modifications. 2011.  
Ref Type: Online Source
- (7) European Medicines Agency. European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency. 2011.  
Ref Type: Online Source
- (8) European Network of Paediatric research (EnprEMA). Recognition criteria for self assessment. 5-5-2010.  
Ref Type: Online Source
- (9) European Medicines Agency. Revised priority list for studies into off-patent paediatric medicinal products. 2011.  
Ref Type: Online Source
- (10) Legemiddelindustrien (LMI). LMI forsknings og utviklingsundersøkelse 2010. 2010.  
Ref Type: Online Source
- (11) David Cooksey. A review of UK health research funding. 2006.
- (12) Slora EJ, Harris DL, Bocian AB, Wasserman RC. Pediatric clinical research networks: current status, common challenges, and potential solutions. Pediatrics 2010 Oct;126(4):740-5.

## Appendiks I: Forskningsadministrasjon, sett fra Innovest, Bergen

### Suksesskriterier/rammebetingelser for en god og effektiv forskningsadministrasjon i forbindelse med planlegging og gjennomføring av kliniske studier generelt, herunder kliniske studier på barn.

#### 1) Hva er en forskningsadministrasjon (forkortet forsk.adm.)?

Begrepet forskningsadministrasjon kan favne om mange ulike oppgaver, men i denne beskrivelsen vil jeg først og fremst vektlegge den delen som har med kontrakter, forhandlinger, budsjettering, regnskap og lignende å gjøre.

Jeg vil i denne redegjørelsen si noe om hvilke rammebetingelser en forskningsadministrasjon jobber under, og litt om hvilke forutsetninger som bør være oppfylt for at disse administrative oppgavene skal kunne utføres på en god og effektiv måte.

#### 2) Foretaksledelsen som foregangspersoner og inspiratorer for forskning

Forutsetningen for god forskning og god forskningsadministrasjon starter på toppen i et helseforetak. Toppledelsen må vise interesse og engasjement for at forskning er viktig, og dette må kommuniseres nedover i organisasjonen. Det må også legges til rette for at forskning kan gjennomføres ved ulike avdelinger.

Det bør være kontaktpersoner ved de ulike avdelingene som kan ta i mot henvendelser i forbindelse med forberedelser/planlegging av oppstart av nye studier. Spesielt er dette viktig ved apotek, laboratorier og radiologisk avdeling. Dette sikrer en konsekvent og kjapp saksbehandling. Disse kontaktpersonene er med på å vurdere om de har kapasitet til å være med på studien og om det er av interesse for avdelingen å være med på studien. De bidrar også til å svare på prisforespørsler fra forsk.adm.

#### 3) Fra første kontakt med industrien/forsker fram til studiestart

Når forsk.adm. kontaktes er det en stor fordel at dette skjer tidlig i planleggingsfasen fordi det kan ta flere uker/måneder fra første kontakt fram til en kontrakt er signert, og studien kan starte. I denne fremstillingen beskrives Innovest sin fremgangsmåte for planlegging av studier fra første kontakt fram til studiestart.

##### a) Første kontakt med Innovest (enten fra industrien eller fra forsker)

Innovest ber om mest mulig informasjon vedrørende oppstartstidspunkt, antall pasienter, hva slags studie det gjelder, om det er oppdragsstudie eller forskerinitiert, hvilke avdelinger som skal involveres, hvem som skal finansiere studien osv.

Vi er spesielt opptatt av å få navn på studiesykepleiere, sub-investigators og kontaktpersoner/ fagansvarlige på avdelinger som skal være med i studien.

Vi ber om å få tilsendt forslag til kontrakt (hvis oppdragsgiver er fra industrien). Vi ber også om å få tilsendt studieprotokoll, laboratorium manualer, radiologisk manual og annet som kan være relevant.

## **b) Budsjetteringsprosessen**

Med utgangspunkt i de forskjellige kontaktpersonene som Innovest har fått oppgitt skal være med i studien sender Innovest ut prisforespørsler sammen med studieprotokollen og eventuelle manualer til de involverte avdelingene. Det er viktig at prosjektleder/investigator på forhånd har vært i kontakt med de forskjellige avdelingene for å snakke litt om den nye studien og om avdelingen har lyst og anledning til å ta på seg studien. Det er viktig at det på et tidlig tidspunkt blir klarlagt om de forskjellige avdelingene har kapasitet til å være med, om de har det rette utstyret som trengs eller om det vil være behov for å finne alternative underleverandører.

Budsjetteringsprosessen kan ta opp til flere uker avhengig av blant annet følgende:

- Foreligger de nødvendige manualer? Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) vil i utgangspunktet ikke gi noen pris før de har fått lab-manualen. I mange tilfeller opplever vi at manualen er forsinket fra sponsor som igjen medfører forsinkelser i prisinnhentingprosessen.
- Er arbeidsfordelingen mellom de involverte avdelingene avklart? Et eksempel på en slik problemstilling kan være: Skal alle blodprøver tas hos LKB, er det studiesykepleier som skal ta prøvene, er det forskningsposten som skal ta prøvene eller er det kanskje en kombinasjon av disse. Hvor skal prøvene analyseres? Lokalt eller sentralt? Det er vanskelig å gi pris på arbeidet før slike spørsmål er avklart mellom de involverte.
- Hvis en avdeling ikke kan ta på seg oppdraget, for eksempel Radiologisk avdeling, vil det være aktuelt å ta kontakt med andre leverandører av radiologiske tjenester, men dette tar selvsagt ekstra tid.
- Sykdom og ferieavvikling kan medføre forsinkelser.
- Ikke alle avdelinger er fortrolig med eller har erfaring med hvordan de skal prise sine tjenester. Dette kan også skape forsinkelser. Det er en stor fordel at de forskjellige avdelingene utarbeider satser for tjenester som de skal utføre i kliniske studier. Apotek, LKB og Radiologisk avdeling har gode rutiner på dette. For andre avdelinger vil det ikke være like lett å utarbeide satser fordi kompleksiteten i en tjeneste kan variere fra studie til studie. Men da er det en fordel at de på avdelingen som har erfaring med å prise sine tjenester i forbindelse med studier deler sine erfaringer med andre på avdelingen, og hjelper til med å utarbeide gode rutiner for prisfastsettelse.

Når Innovest har mottatt priser fra alle involverte avdelinger blir priser, satser og tidsestimater lagt inn i et regneark som er bygget over samme lest som et flytskjema i en studieprotokoll. Innovest er også behjelpelig med å estimere tidsbruk for lege- og sykepleierarbeid. Et ferdig regneark vil vise priser for visitter, forberedende arbeid og eventuelle satser for undersøkelser som man har valgt å holde utenfor visittprisene. I denne siste fasen av budsjetteringsarbeidet ønsker Innovest å ha en god dialog med lege og studiesykepleier slik at vi i fellesskap kommer fram til et mest mulig korrekt prisestimat som legges fram for sponsor.

## **c) Kontraktsutarbeidelse**

\* Kontraktsinngåelse med industrien.

Hvis studien er industrifinansiert foretrekker vi å få tilsendt firmaets egen kontrakt slik at vi kan gjennomgå denne og gjøre de nødvendige endringer etter bestemt retningslinjer som Innovest har utarbeidet. Ved å gjennomgå firmaets kontrakt får

vi et innblikk i hva firmaet tenker om økonomien i studien, for eksempel hva de tenker om priser pr visitt, pris for enkelt-undersøkelser, oppstartskostnader med mer. I noen studier tenker firmaet at de utbetaler en pris for hver inkluderte pasient uavhengig av hvor lenge de er med i studien. Dette er spesielt aktuelt i forbindelse med kreftstudier. Vi benytter pristilbudet fra firmaet til å sammenligne med den prisen vi selv kommer fram til. Dette vil gi oss en viss formening om hvor vanskelig/lett det vil være å komme til enighet med firmaet.

Standardisering av kontrakter: Innovest har i samarbeid med enkelte firmaer i Norge utarbeidet standardkontrakter til bruk mellom det enkelte firmaet og Innovest. Slike standardiserte kontrakter bidrar til å forenkle kontraktsgjennomgåelsen betraktelig. Å lage en standardkontrakt som kan benyttes av alle firmaer og forskningsadministrasjoner i Norge er nok langt vanskeligere fordi mange firmaer har kontrakter utarbeidet av sine utenlandske moderfirmaer og juridiske avdelinger. Motstanden til å endre/tilpasse slike kontrakter til norske forhold kan være stor.

Ved gjennomgang av kontrakten fra firmaet er vi spesielt opptatt av rolle- og ansvarsfordelingen til de aktørene som er nevnt i kontrakten og som skal signere kontrakten. Gjennomgåelse av kontrakter fra utenlandske firmaer er ofte tidkrevende. Utenlandske firmaer har ofte dårlig oversikt over lover og regler for klinisk forskning i Norge og dette gjenspeiles i kontraktene. Rolle- og ansvarsfordelingen er ofte dårlig formulert og krever en del endringer. Det hadde vært en stor fordel om de utenlandske firmaene og deres juridiske enheter hadde gjort seg litt mer kjent med lover og regler i Norge, og tilpasset sine kontrakter deretter.

Det hadde vært ønskelig at kommunikasjonen innad i flere norske firmaer hadde vært bedre når det gjelder utarbeidelse av kontrakter. Vi opplever stadig at når vi endelig har forhandlet fram en godt formulert kontrakt med et firma, så er de ikke flinke nok til å bruke denne som mal for neste kontraktsinngåelse. Dette innebærer at Innovest må gjennomgå de samme dårlige formuleringene for hver gang vi inngår kontrakt med firmaet om en ny studie.

\* Kontraktsinngåelse i forbindelse med forskerinitierte studier.

I forbindelse med studier av beskjedent omfang eller forskerinitierte studier har vi mulighet til å benytte våre egne standardkontrakter som vi i samarbeid med forskeren tilpasser den enkelte studie.

#### **d) Forhandlinger**

Når vi har gjennomgått kontrakten og gjort de endringene som vi synes er nødvendige lar vi forskeren/prosjektlederen lese den og komme med eventuelle forslag til endringer. Deretter blir kontrakten med budsjett fra Innovest sendt til firmaet for vurdering. Så er det opp til firmaet hvor lang tid denne vurderingen skal ta. Det tar lengst tid med utenlandske firmaer fordi disse ofte har egne juridiske enheter som gjennomgår kontrakten med lys og lupe. Disse ber også ofte om forklaringer på de endringene som Innovest har gjort i kontrakten, og dialogen kan pågå i flere runder før kontrakten blir endelig godkjent. Det er i større grad formuleringer i kontrakten diskusjonen/forhandlingen dreier seg om fremfor økonomi.

#### **4) Administrativ oppfølging gjennom hele studien**

Når budsjett og kontrakt endelig er godkjent av alle parter blir det opprettet en prosjektkonto hos Innovest. Innovest er regnskapsfører, og skal bidra til at prosjektmidlene blir benyttet i henhold til budsjett. Ved avvik i forhold til budsjettet skal Innovest bidra til en god dialog med prosjektleder slik at eventuelle korrigerende tiltak kan iverksettes.

Innovest betaler regninger fra de involverte avdelingene underveis i studien. Noen av avdelingene har egne forskningskontoer hos Innovest, og kompensasjon for utført arbeid vil også kunne bli overført til en slik konto.

Innovest skal passe på at det faktureres i henhold til kontrakten og studiens progresjon. For å avlaste studieteamet er det ønskelig at det er firmaet som i størst mulig grad utarbeider visittreporter/ faktureringsgrunnlag for Innovest.

De fleste forskere ønsker ikke å få utbetalt lønn fra prosjektet, men ønsker heller å få et eventuelt overskudd overført til en forskningskonto som benyttes til forskningsrelatert arbeid eller faglig oppdatering. Derimot ønsker en del sykepleiere å få utbetalt lønn i henhold til timeliste. Innovest utfører alle funksjoner innen lønn, og inngår også arbeidsavtaler med prosjektansatte.

I mange studier er det avtalt at pasientene skal få dekket sine reiseutgifter til og fra studiested i forbindelse med gjennomføring av studierelaterte visitter. Innovest foretar slike refusjoner på bakgrunn av gyldig dokumentasjon innsendt fra studiesykepleier eller lege.

Ved studieslutt må Innovest sjekke at alt arbeidet er fakturert firmaet, og at eventuelt gjenstående midler på prosjektkontoen blir fordelt i henhold til avtale med prosjektleder og de involverte avdelingene.



## Appendiks II: Et tenkt flytskjema for en klinisk utprøving (LMI)

### Flytskjema: feasibility/studie samarbeid mellom barnenettverk og industri

