

Møtereferrat

Møtetema: Møte m/ Statens legemiddelverk (SLV) angående godkjenning av tidligfaseenheter i Norge

Dato dok: 4.12.2018, endret 28.02.2019

Dato møte: 13.11.2018

Referent: Kristin Øwre

Tilstede: Ingvild Aaløkken (SLV), Jan Petter Akselsen (SLV), Anne Graver (SLV), Ingun Solberg (SLV), Ola Dale (St. Olav), Hasse Zaré (OUS), Kristin Øwre (OUS)

Accreditation or pre-approval of Early Phase Clinical Trial Unit (EPCTU) in Norway

Bakgrunn:

Arbeidspakke 7 (WP7) i NorCRIN har som mandat å kartlegge tidligfaseenheter i Norge og komme med forslag til kravspesifikasjoner for slike enheter. Videre har HOD bedt Helse Sør-Øst (HSØ) om at det opprettes en node for tidligfasestudier i HSØ/OUS. HOD og HSØ har ønsket at en slik node skal tilknyttes NorCRIN.

Oppdraget for arbeidsgruppen WP7 er forankret i regjeringa sin handlingsplan for oppfølging av HelseOmsorg21-strategien:

Tidligfase kliniske studier, utprøving av ny, kostbar medisinsk teknologi og bruk av genetiske og biologiske data vil kreve en sentralisering, så vel som en oppbygging av infrastruktur og kompetanse ved universitetssykehusene. En flaskehals for utviklingsarbeidet er tidligfase utprøvingseenheter. Kliniske utprøvingseenheter bidrar til at kunnskap og investeringer i medisinsk grunnforskning overføres til praktisk medisin og utvikling av ny diagnostikk og behandling til nytte for pasientene. Det er behov for å styrke kapasiteten ved de kliniske utprøvingseenhetene. De regionale helseforetakene har derfor fått i oppdrag for 2015 å styrke infrastruktur, utprøvingseenheter og støttefunksjoner for kliniske studier ved universitetssykehusene innen gjeldende rammer. Dette vil være et langsiktig arbeid. Økt kapasitet vil gi flere pasienter tilgang til utprøvende behandling.

Arbeidet med kartlegging av tidligfaseenheter i Norge ble avsluttet primo 2017 (WP7) og rapporten ble levert til styret i NorCRIN. Videre er det utarbeidet kravspesifikasjoner for slike enheter og denne rapporten er også levert til NorCRIN. Som ledd i utarbeidelsen av den siste rapporten fant gruppen at det er ulike form for godkjenning av tidligfaseenheter i utlandet. I Storbritannia er det en form for akkreditering som legemiddelmyndighetene gjennomfører, mens i Sverige godkjennes tidligfaseenhetene som pre-approval av legemiddelmyndighetene. Det går frem fra rapporten om kravspesifikasjoner av disse enhetene i Norge:

An Early Phase Clinical Trial Unit (EPCTU) must demonstrate that it is able to carry out clinical trials with compounds at actual levels of risk, for some also high risk-procedures. This means they must have formal procedures in place/be familiar with the national procedures posted at NorCRIN homepage (www.norcrin.no) and hold appropriately trained and experienced staff available to cover all requirements. It should be possible for the EPCTU to apply for pre-approval. This is especially important for those that have never been tested in human (FIH) and those that require review of risk factors. The NOMA, which may serve as the relevant National



Competent Authority, should be able to assess, inspect, and verify that all of the requirements are met (see below).

We believe that it should be possible for the NOMA, in a same manner as in Sweden, to pre-approve relevant units in Norway. The certificate should be valid for up to 3 years, with re-inspection performed prior to renewal of the certificate. Units are required to submit to the NOMA any significant changes or variations over this 3-year period. If changes at the unit result in any of the verification criteria no longer being met, then the NOMA must be informed immediately and may suspend the verification.

NOMA reports any information on the verification or suspension/termination of the unit status to REC (Regional Ethical Committee) in order to assist the REC with their responsibility to carry out site-specific assessments of the unit.

Hensikten med møtet med SLV:

Gjennom kartleggingsarbeidet og en videreføring av WP7, ser vi at det vil være behov for godkjenning/ sertifisering /approval av tidligfaseenheter i Norge.

Diskusjon:

- WP7 ønsker en nasjonal godkjenning /approval av tidligfaseenheter, og ønsker at SLV skal ha en sentral rolle i den nasjonale godkjenningsprosessen.
- SLV kan på nåværende tidspunkt ikke påta seg oppgaven med generell forhåndsgodkjenning/sertifisering av tidligfaseenheter i Norge. SLV etterspurte også hjemmel i direktiv/lov/forskrift for godkjenningsordning. SLV uttrykte også at hver enkelt enhet har ansvar for at alle krav til tidligfaseenheter er innfridd. SLV har også en utfordring mhp inspeksjonskapasitet.
- SLV tilbød å gjøre inspeksjon av en tidligfaseenhet i Norge i løpet av våren 2019. På grunn av kapasitetsproblemer vil det ikke være mulig for SLV å inspisere alle tidligfaseenheter i Norge på kort sikt. Formål med en inspeksjon kan variere, men den vil alltid være knyttet opp mot en fase I studie. Det er mulig å gjøre systeminspeksjoner, men de vil gjerne involvere konkrete studier som eksempler.
- Under diskusjonen ble det fremmet forslag at den første inspeksjonen legges til Utprøvingseenheten på OUS (Radiumhospitalet), og at WP7 før en slik inspeksjon diskuterer med SLV litt innholdet i inspeksjonen. Det er ønskelig fra WP7 sin side at inspeksjonen også har fokus på prosedyrer. Det ble også fremmet forslag til økt kapasitet hos SLV, via HOD, da dette er et nasjonalt prioritert område.

Oppsummering:

- SLV vil sjekke med Sverige om hvilke kriterier de legger til grunn for deres approval av tidligfaseenheter.
- WP7 sjekker med sine kollegaer i Norden om hvilke prosedyrer som gjennomføres på deres tidligfaseenheter (siden dette møtet, har WP7 vært i kontakt med svenske kolleger som igjen har vært i kontakt med Legemiddelverket i Sverige). Legemiddelverket i Sverige er villig til å ha det første møte hos dem).
- WP7 må vurdere om NorCRIN sine hjemmesider kan benyttes til å lage kravspesifikasjoner til tidligfaseenheter, og at dette blir rammeverket.

Post-meeting notes (fra SLV)

Svenske forskrifter om klinisk legemiddelutprøving på mennesker (29 nov 2011) angir i paragraf 3:

o Prøvingar där prövningsläkemedlet ges till människor för första gången ska utformas med särskilt stor omsorg, i synnerhet när det gäller att identifiera och minska riskerna för försökspersonerna. Prövningstället ska vara ändamålsenligt vad gäller lokalernas utformning, personalens kompetens och interna rutiner för säkerhetsövervakning och akuttvård.

https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2011_19.pdf

Veiledningen til nevnte forskrift (2013-04-08) har også informasjon:

o Prøvingar där prövningsläkemedel ges till människor för första gången (3 §)

Prövningsläkemedel som innehåller aktiv substans som inte tidigare administrerats till människor utgör en potentiell risk och därför ställs särskilda krav på prövarens och den övriga personalens kompetens och på interna rutiner för övervakningen av försökspersonerna. Sådana läkemedelsprövningar ska utföras vid prövningsställen som är lämpliga för detta ändamål. Läkemedelsverket anser till exempel att det ska finnas omedelbar tillgång till intensivvård vid dessa prövningsställen. Som ett led i bedömningen av prövningsstället utförs vanligtvis en inspektion på prövningsstället under ansökningsperioden.

Den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) riktlinjer för sådana prövningar bör beaktas i alla delar och eventuella avsteg från riktlinjerna bör motiveras i ansökan om tillstånd.

https://lakemedelsverket.se/upload/foretag/humanlakemedel/klinisk-provning/V%c3%a4gledning_LVFS_2011-19_v2.pdf

Som det angis i den svenske veiledningen ovenfor gjøres det vanligvis en inspeksjon på prøvningsstedet mens søknaden vurderes. Dersom det gjelder en av de klinikkene som inspiseres hvert 3.år, foretas likevel ingen inspeksjon på senteret mens studiesøknaden vurderes, forutsatt at alt så bra ut under den siste inspeksjonen som ble gjort. De klinikkene som inspiseres hvert 3.år gjør flere studier i løpet av en 3.års periode, slik at det er besparende ikke å måtte inspiserere dem for hver søknad.

Fase I enhetene som inspiseres i Sverige får ikke noe sertifikat etter en inspeksjon. De blir inspisert på samme måte som tilsvarende enheter som ikke inspiseres hvert 3. år.

I Norge har vi i dag ikke tilsvarende krav i lovverket, slik som i Sverige.

Vi forholder oss likevel til EMAs retningslinjer vedrørende first-in-human.

https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-early-clinical-trials-investigational_en.pdf

I henhold til utprøvningsforskriftens § 6-2 har vi mulighet til å foreta inspeksjon før, under og etter gjennomføring av en klinisk utprøving (gjelder generelt, ikke knyttet til noen bestemt type utprøving). Vi gjør vanligvis inspeksjoner mens utprøvingene gjennomføres, og av og til etter gjennomføring, men har muligheten til å gjøre det også i forbindelse med vurdering av søknad om en klinisk legemiddelutprøving.

Legemiddelverket vil vurdere mulighetene for på sikt å ha regelmessige inspeksjoner av fase I klinikker i Norge, dersom virksomheten ved disse klinikkene tilsier det.