



RETNINGSLINJER FOR SØKNAD OM SYKEHUSUNTAK FOR LEGEMIDLER TIL AVANSERT TERAPI

Målgruppe: Enheter som tilvirker eller benytter legemidler til avansert-terapi

Gjelder for perioden: 2012-

Innholdsfortegnelse

1. INNLEDNING	3
1.1 Formålet med veiledningen.....	3
1.2 Regulering.....	3
1.3 Avgrensing	3
2. SYKEHUSUNNTAK FOR LEGEMIDLER TIL AVANSERT TERAPI	4
2.1 Nærmere om unntaksbestemmelsen	4
2. Forutsentinger for sykehusunntak	4
2. Ansvar i forbindelse med sykehusunntak.....	4
3. SØKNAD OM SYKEHUSUNNTAK	5
3.1 Informasjon om søker/tilvirker	5
3.2 Bakgrunnsinformasjon	5
3.3 Dokumentasjon på effekt.....	5
3.4 Dokumentasjon på kvalitet	6
3.5 Rapporterte alvorlige uønskede hendelser.....	6
3.6 Dokumentasjon av Pharmacovigilance system- beskrivelse av hvordan effekt og sikkerhet for produktet skal overvåkes	6
3.7 Miljømessige konsekvenser.....	7
4. ÅRLIG RAPPORTERING	7
4.1 Sikkerhetsrapportering	7
4.2 Produktinformasjon.....	7

1. INNLEDNING

1.1 Formålet med veiledningen

Veiledningen beskriver krav til søknad om sykehusunntak for legemidler til avansert terapi i Norge.

1.2 Regulering

Forordning (EF) nr. 1394/2007 om legemidler til avanserte terapier ble vedtatt i EU den 13. november 2007 (ikrafttredelse 30. desember 2008). Forordningen inneholder bestemmelser om legemidler til avanserte terapier og innebærer endring av og et supplement til bestemmelsene i legemiddeldirektivet, direktiv 2001/83/EF. I Norge er forordningen implementert ved legemiddelforskriften § 6-1 tredje ledd, hvor det fremgår at forordningen om avanserte terapier gjelder som forskrift i Norge.

Legemidler til avansert terapi inkluderer følgende:

- Genterapi
- Somatisk celleterapi
- Vevsterapi

Genterapi, somatisk celleterapi og vevsterapi er nærmere definert i direktiv 2001/83 Bilag IV.

Legemidler til avanserte terapier må ha markedsføringstillatelse for å kunne omsettes i Norge og sentral søknadsprosedyre er obligatorisk. I sentral søknadsprosedyre blir europeisk markedsføringstillatelse gitt av Europakommisjonen. Norge er forpliktet til å fatte likelydende vedtak som Europakommisjonen

Det fremgår av forordningen om avansert terapi artikkel 28 2) (som endrer direktiv 2001/83 artikkel 3 nr. 7), at det er det gjort unntak fra kravet om sentral markedsføringstillatelse for legemidler til avansert terapi tilvirket på ikke rutinemessig basis, for bruk innenfor samme medlemsland, på et sykehus og til behandling av individuelle pasienter. Det er dette unntaket som er «sykehusunntaket» og som denne veiledningen omhandler.

Norge, og de andre EU/EØS – landene, skal selv sørge for nasjonale ordninger som ivaretar forordningens regulering av sykehusunntak.

For å kunne omfattes av ordningen med sykehusunntak må produktet være et legemiddel til avansert terapi. Det er Statens legemiddelverk som vurderer om et preparat er et legemiddel til avansert terapi eller ikke.

1.3 Avgrensning

Ordningen med sykehusunntak for legemidler til avansert terapi må avgrenses mot:

- Klinisk utprøving av legemidler jf. forskrift 30. oktober 2009 nr. 1321 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker
- Unntak fra krav om markedsføringstillatelse jf. legemiddelforskriften § 2-8
- Godkjenningsfritak jf. legemiddelforskriften §§ 2-5 – 2-7.

2. SYKEHUSUNNTAK FOR LEGEMIDLER TIL AVANSERT TERAPI

2.1 Nærmere om unntaksbestemmelsen

Direktiv 2001/83/EF artikkel 3 nr. 7 lyder som følger:

This Directive shall not apply to:

[...]

7. Any advanced therapy medicinal product, as defined in Regulation (EC) No 1394/2007, which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient.

Manufacturing of these products shall be authorised by the competent authority of the Member State. Member States shall ensure that national traceability and pharmacovigilance requirements as well as the specific quality standards referred to in this paragraph are equivalent to those provided for at Community level in respect of advanced therapy medicinal products for which authorisation is required pursuant to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (2).

Av unntaksbestemmelsen fremgår at direktiv 2001/83/EF ikke kommer til anvendelse på legemidler til avanserte terapier, herunder at det ikke stilles krav om markedsføringstillatelse, dersom følgende vilkår er oppfylt:

- Det skjer ingen rutinemessig fremstilling av legemiddelet
- Fremstillingen av legemiddelet skjer i henhold til spesifikke kvalitetsstandarder
- Legemiddelet brukes på et sykehus i Norge
- Legemiddelet er tilvirket til en enkelt pasient
- Legemiddelet er forskrevet av behandlende lege og på dennes ansvar

Av samme bestemmelse følger at bruk/omsetning av legemidler som omfattes av unntaksbestemmelsen, skal godkjennes av Statens legemiddelverk. I forbindelse med godkjenningen av sykehusunntaket stiller Legemiddelverket krav til sporbarhet, legemiddelovervåkning og kvalitet som tilsvarer de kravene som gjelder for legemidler til avansert terapi som godkjennes i sentral prosedyre.

2.2 Forutsetninger for sykehusunntak

For at sykehusunntak skal bli gitt må det foreligge tilvirkertillatelse fra Statens legemiddelverk som dekker den relevante produktkategori.

Den som tilvirker legemiddel som omfattes av sykehusunntak for ATMP, skal i henhold til legemiddellovens § 12 og forskrift om tilvirkning og import av legemidler inneha en tilvirkertillatelse. Dette innebærer at tilvirkningen skal skje i henhold til god tilvirkningspraksis (GMP) og at det er en kvalifisert person (QP) tilknyttet virksomheten. Prosessen for søknad og innvilgelse av tilvirkertillatelse er beskrevet i forskrift om tilvirkning og import av legemidler §§ 2-3, 2-4 og 2-5.

Full sporbarhet må ivaretas i henhold til regulering 1394/2007 artikkel 15.

Humane celler og vev: Donasjon, høsting og testing av humane celler og vev for tilvirkning av legemidler må utføres i henhold til ” håndtering av humane celler og vev” forskrift av 7. Mars 2008 nr. 222 om.

Humant blod: Donasjon, tapping og testing av humant blod eller blodkomponenter for tilvirkning av legemidler må skje i henhold til ”Blodforskriften” Forskrift av 4. Februar 2005 nr. 80

Genetisk modifiserte organismer (GMO): Bruk av GMO i tilvirkning av medisinske produkter må gjøres i henhold til ”Genteknologiloven”; Lov av 4. Februar 1993 nr. 38 om framstilling og bruk av genmodifiserte organismer.

2.3 Ansvar i forbindelse med sykehusunntak

Behandlerende lege har ansvar for legemidlets sikkerhet, effekt, kvalitet og bruk (jf. direktiv 2001/83/EF artikkel 3 punkt 7).

Kvalifisert person har ansvar for tilvirkningen av legemiddel.

Tilvirkning av legemidlet kan ikke starte før søknaden er innvilget av Statens legemiddelverk.

Statens legemiddelverk kan trekke godkjenning dersom

- Vilkårene for godkjenningen ikke lenger anses oppfylt.
- Nye opplysninger skaper tvil om sikkerheten.
- Det foreligger tilsvarende legemidler med markedsføringstillatelse.

3. SØKNAD OM SYKEHUSUNNTAK

Krav om vedlagt dokumentasjon vil variere basert på produktets egenskaper og bruk.

Som en generell veiledning bør søknaden skal inneholde følgende informasjon:

3.1 Informasjon om søker/tilvirker

- Informasjon om hvem som utfører tilvirkningen av produktet og innehar tilvirkertilatelse, lokalisasjon og adresse.
- Informasjon om hvem som utfører behandlingen og deres kvalifikasjoner.

3.2 Bakgrunnsinformasjon

- Informasjon om den etiske vurderingen av behandlingen.
- Informasjon om eventuelle andre behandlingsalternativer

3.3 Dokumentasjon på effekt

Relevant dokumentasjon om produktets effekt må legges ved søknad; for eksempel

- relevant litteratur
- prekliniske data /”proof of principle” om dette foreligger
- Eventuelle resultater fra klinisk utprøving og erfaring med bruk.

3.4 Dokumentasjon på kvalitet

De produktspesifikke kvalitetskravene må inneholde opplysninger om produktets farmasøytisk - kjemiske og biologiske egenskaper. Relevante retningslinjer fra EU kommisjonen, det europeiske legemiddelkontor (EMA) (sett inn link) og krav i den europeiske farmakopè må tas i betraktning når deklarasjonen skrives.

Kvalitetsdokumentasjonen bør som et minimum bestå av følgende:

- Beskrivelse av produksjonsprosessen.
- Prosesskontroller (mikrobiologisk kontroll, cellevekstkontroll etc)
- Risikovurdering av produktet basert på kjente risikofaktorer som infeksjoner, immunogenisitet, tumorigenisitet, tap av cellefunksjonalitet og virussikkerhet.
- Spesifikasjoner for startmaterialer og råvarer.
- Virussikkerhet og TSE deklarasjon på relevante startmateriale.
- Donor testing
- Vurdering av kompatibilitet mellom celler og ikke-cellebaserte komponenter for kombinasjonsprodukter (matrikser, vekstfaktorer etc.)

Kvalitetskravene (spesifikasjonen) til virkestoff og sluttproduktet skal presenteres sammen med analyseresultatene fra minimum en produksjon. Testene for virkestoff og sluttprodukt bør som et minimum adressere følgende kvalitetsparametere:

- Identitetstest
- Tester for karakterisering av produktet
- Sterilitet / mikrobiologisk renhet
- Toksiske eller skadelige forurensninger
- Bestemmelse av dose
- Cellenes levedyktighet I tillegg bør tumorigenisitet til stamceller og andre celletyper som dyrkes over lengre tid vurderes.
- For genterapiprodukter: Andel replikasjonsdyktige virus, og andel infiserende virus i den totale viruspopulasjonen

Alle analysemetodene brukt under produkttesting skal beskrives, og de viktigste metodene bør også være validert.

Blir produktet lagret før bruk, må lagringsbetingelsene og holdbarheten til produktet begrunnes.

3.5 Rapporterte alvorlige uønskede hendelser

Informasjon om alle uønskede alvorlige hendelser som er observert i forbindelse med tidligere bruk (alle hendelser skal oppgis, både de som antas å være relatert til behandlingen og de som er antatt ikke å være relatert til behandlingen).

3.6 Dokumentasjon av pharmacovigilance system -beskrivelse av hvordan effekt og sikkerhet for produktet skal overvåkes

Pharmacovigilance system må inneholde:

- Rutiner for hvordan overvåke effekt og bivirkninger hos den enkelte pasient

- Rutiner for hvordan rapportere bivirkninger som måtte oppstå hos den enkelte pasient, og hos den som administrerer preparatet eller under produksjonsprosessen
- Rutiner for årlige rapporter om effekt og sikkerhet
- Navn på ansvarlig for overvåkingen og rapportering
- Beskrivelse av rutiner for arkivering av dokumentasjon.

3.7 Miljømessige konsekvenser

Søknaden må inneholde en beskrivelse av de miljømessige effektene av produktet hvor dette er aktuelt.

4. ÅRLIG RAPPORTERING

Følgende informasjon må rapporteres årlig til Statens legemiddelverk.

4.1 sikkerhetsrapportering

Pharmacovigilance av legemidler til avansert terapi må være i henhold til gjeldende jf. Legemiddelforskriften § 10-6.

Rapportering:

1. Bivirkninger som oppstår hos den enkelte pasient skal rapporteres fortløpende på eget skjema på linje med ordinær bivirkingsrapportering, jf Legemiddelforskriften § 10-6.
2. Årlige rapporter om effekt og sikkerhet skal sendes inn årlig innen to måneder etter dato for mottatt vedtak om "Sykehusunntak" og skal inneholde følgende opplysninger:
 - Data som identifiserer produkt, produksjonsvolum, navnet på legen som er ansvarlig for behandlingen og ansvarlig for pasientomsorg.
 - Antall pasienter behandlet totalt og i rapporteringsperioden.
 - Oversikt – kumulativ og i perioden
 - over varighet av effekt og hvor mange behandlede pasienter som ikke lenger har effekt.
 - over bivirkninger, type og alvorlighetsgrad
 - over dødsfall som skyldes manglende effekt eller bivirkninger.
 - Sammendrag av resultater fra studier - prekliniske og kliniske - som er avsluttet i perioden.
 - Oversikt over eventuelle nye studier som er planlagt samt tidsplan for disse.

4.2 Produktinformasjon

- Antall produksjoner og antall behandlinger.
- Vesentlige endringer i tilvirkningsprosessen.
- Vesentlige avvik under tilvirkningsprosessen.