

Kommentarer Oncoinvent AS til «Handlingsplan for kliniske studier»

Oncoinvent AS støtter initiativet for å øke deltagelse i kliniske studier nasjonalt og dermed få mulighet til å dra nytte av medisinsk innovasjon. Vi takker for invitasjon til å gi innspill på den nasjonale handlingsplanen for kliniske studier.

Oppstart av flere kliniske studier i et spesifikt land/ved et spesifikt sykehus er avhengig av flere faktorer, men med noen mer sentrale enn andre. Beslutningene er som oftest en kombinasjon av tilgangen på pasienter, kostnad per pasient, en forutsigbar regulatorisk behandling eg. tid til oppstart fra innsendte søknader til myndigheter og etiske komité(er), samt kvalitet av levert data. For å sikre at flere studier starter i Norge på generell basis, har vi derfor følgende innspill:

Tid

- Med en forutsigbar regulatorisk behandling menes tydelig krav og tidslinjer som søknader behandles etter.
- I tillegg er behandlingstiden sammenlignet med alternative land av betydning. For Norge er dette først og fremst andre europeiske land. For eksempel kan det nevnes at Belgia for fase I studier har unntak og angir eksempelvis 15 dagers svars frist, og 30 dager for endelig svar (sammenlignet med 60/90 dager for andre land). Dette gjør landet attraktivt for oppstart av kliniske studier, for å sikre en rask Første Pasient Inn dato, selv om antallet innbyggere er moderat sammenlignet med Frankrike, Tyskland, England osv. Kunne noe lignende blitt innført i Norge for å tiltrekke sponsorer å kjøre studier i vårt eget land?
- Det er stor spredning i hvordan krav til dokumentasjon vektlegges som trengs for oppstart i de ulike landene. Foreligger godkjenning fra BfArM eller FDA, så er det erfaringsmessig enkelt å få godkjenning i f.eks. Øst-Europa. Spesielt med tanke på implementering av den nye portalen, så etterspørres en felles forståelse fra SLV og andre helsemyndigheter innen Europa, ang. hva som kreves for oppstart av dokumentasjon, spesielt med tanke på pre-kliniske pakke og CMC dokumentasjon.

Kvalitet

- Å gjennomføre kliniske studier er en sterkt kompetansedrevet aktivitet. Dette innebærer at det må finnes både vilje og ressurser til å etablere sterke fagmiljøer med god teoretisk og praktisk bakgrunn som ønsker å jobbe med kliniske studier. Å

- opprette forum eller nettverk, ev. iverksette et mentorprogram er en måte å drive dette fremover.
- Kvalitet og kostnad hører gjerne sammen ved valg av deltagende land i en studie. Det er lettere å få aksept for en høyere kostnad per pasient, dersom man får tilbake høy kvalitet, som igjen øker mulighet for godkjenning ved søknad om markedstillatelse. Eksempelvis har Tyskland, USA og Belgia en høy standard når det gjelder utførelse av kliniske studier. Siden Norge har høyere kostnader enn mange andre land, så etterspørres en økt forståelse av GCP og krav til kvalitet, for å sikre konkurransedyktighet med andre land.
 - For å sikre en økt forståelse av GCP krav, så foreslår vi at SLV kunne holde/gi økt tilbud av GCP kurs. Disse arrangeres gjerne av universiteter (eks. Bergen Universitet) eller sjukehus (Radiumhospitalet), men siden disse instanser ikke er ansvarlig for inspeksjoner av kliniske site, kan forståelse av GCP krav være ulik myndigheters. I USA har FDA siden 2009 holdt 3 dagers GCP kurs direkte til sykehus og i 2018 gjorde de denne opplæringen også tilgjengelig online (ref: <https://www.fda.gov/science-research/good-clinical-practice-educational-materials/does-fda-conduct-gcp-training>). Det er viktig at de som holder kursene har en høy kompetanse og siden det er myndighetene som godkjenner både oppstart av kliniske studier (krav til dokumentasjon, protokoll osv) samt godkjenner at produktet kan komme på marked, anser vi de som de beste til å kunne gi denne opplæringen.
 - Mange studiepersonell ved sykehus mangler direkte, egen erfaring ved å kjøre kliniske studier og kompetanse innenfor ICH GCP har derfor et forbedringspotensiale. Noen har vært delaktige i offentlig initierte studier, men oppfølging når det gjelder om studien er drevet i henhold til GCP er ikke på samme nivå som for industrielt sponsede studier. For å sikre at sykehuspersonale får den GCP kompetansen som er nødvendig for at produkt skal bli godkjent for Amerikanske og Europeiske myndigheter, anbefaler vi derfor at handlingsplanen legger opp til like krav for utførelse av kliniske studier, uavhengig om de er initiert av det offentlige eller av næringslivet. Dette kan eksempelvis gjøres ved at handlingsplan legger retningslinjer for hyppigere inspeksjoner av studiesentre, Contract Research Organizations (CROer) samt sponsorer, gjerne på et tidlig nivå i det kliniske utviklingsprogrammet.

Finansiering

- Dersom målsettingen er å etablere flere kliniske studier i Norge, samt en farmasøytisk industri så er man avhengig av å etablere gode finansieringsordninger. Ser man til sammenlignbare land som f.eks. Danmark så var gode finansieringsløsninger helt instrumentelt i oppbyggingen av den farmasøytiske industrien i landet.
- Det finnes i dag flere gode ordninger i Norge som er relevante eg. Skattefunn, innovasjonsprosjekter (BIA), utviklingstilskudd (OFU) med flere. Disse administreres av ulike organisasjoner som har variable kompetanse innenfor klinisk utvikling. Dette medfører at krav som stilles i forbindelse med ulike finansieringsordninger ikke i alle sammenhenger oppleves som relevante. Det er derfor viktig å etablere gode kompetanse miljøer med god forståelse for klinisk utvikling for å få en effektiv finansieringsordning ovenfor bransjen og dermed også kliniske studier. Samtidig skal man være ytterst forsiktig med å stille krav om gjennomføring ved en nasjonal institusjon da det vil være medisinske fagområder som er bedre og lettere tilgjengelig utenfor landets grenser.

- Kliniske studier er kapitalkrevende. Offentlige finansieringsløsninger bør derfor etableres på tilsvarende nivåer og med betydelig økte beløp enn de ordningene som er nevnt i punktet over. I tillegg må dokumentasjonskravet i de ulike ordningene avpasses med nivået på støtteordningen slik at man unngår situasjoner hvor ordninger med moderate beløp har et sterkt og omfattende dokumentasjonskrav.
- Som andre bioteknologi firmaer i Norge, har vi sikret ekstern betaling av studiekoordinator for sykehus, via studiekontrakt. Dette anses ikke være kostnadseffektivt dersom sykehuset kun tar inn et par pasienter i året og dette forventes normalt å være på plass ved oppstart av klinisk studie. Det blir spesielt viktig for fase II og III studier, der norske site konkurrerer med andre sykehus globalt, der dette ikke etterspørres. Infrastruktur og tilstrekkelig med ressurser må derfor være på plass ved sykehusene, for å kunne være med i kliniske studier.
- De ulike avdelingene mangler erfaring av å arbeide sammen og i kombinasjon med mangel på kunnskap om en utprøvers/site's ansvar i henhold til GCP, kan dette lede til større behov for ressurser internt hos sponsor, for støtte, oppfølging og for å sikre den kvalitet som kreves (større behov for å øke antall ansatte). For små og mellomstore bedrifter, der ressurser er begrensede, så er det derfor viktig å samarbeide med sykehus som har en høy kompetanse innen utførelse av studier.
- Kontraktsforhandling via Inven2 legger opp til leveranse baserte kontrakter. I studier som har ekstern finansiering, som eks. Innovasjon Norge, er det vanlig med timebaserte kontrakter. I vår erfaring måtte vi da følge en annen prosess, som tok en god del lengre enn via Inven2. Ulike former for kontrakter/oppsett etterspørres derfor via Inven2. Som konsekvens har vi i vårt tilfelle brukt mye lengre tid på kontraktsforhandling (når Inven2 ikke har vært involvert).

I Stortingsmelding nr 24, legges det vekt på at pasienter fra hele Norge skal ha lik mulighet for å bli vurdert for deltagelse i kliniske studier. For å tilrettelegge dette på best mulig måte har vi følgende tanker:

- Norge har en lavere befolkning enn mesteparten av de europeiske land. Vi ser at der et sykehus opererer som et nasjonalt senter, kan likevel norske sykehus komme opp i en større mengde pasienter som kan inkluderes i den enkelte kliniske studie. Kvalitet øker gjerne når noen utfører mange behandlinger, så det er ønskelig å ta inn sentre i en studie som kan bidra med et høyt antall inkluderte pasienter.
- Ved nasjonale sentre er det utfordringer ved lengre oppfølging av pasienten å få pasienten til å reise langt for oppfølgingsbesøk. Her har andre land lagt opp til besøk hjemme hos pasienten for å ta blodprøver, samt muligheter for å ta CT/MRI lokalt, slik at de slipper lang reisevei, eksempelvis i USA og UK. Når vi forsøkte sette dette opp hos Oncoinvent, fant vi ut at det ofte var begrensede muligheter lokalt, samt at kostnader var store, dersom man ønsket samarbeid med private firmaer. Dersom dette kunne tilrettelegges på en bedre måte, hadde dette økt deltagelse fra hele landet i kliniske studier.
- Økt samarbeid for rekruttering av pasienter etterspørres, f.eks. gjennom Norcrin eller interesse organisasjoner inndelt per terapeutiske områder/faggruppe. Nasjonale sentre, fungerer bedre enn tilfeller der sponsor må være delaktig i å etablere nettverk og sikre refererte pasienter, i vår erfaring. Dette kan også bli ressurs krevende for små- mellomstore bedrifter/bioteknologi firmaer. Dette skulle bidra til at et visst sykehus får



høyere antall pasienter tilgjengelig og kan derfor bidra med rekruttering i større grad, samt at kvalitet øker dersom man utfører en prosedyre oftere, som nevnt tidligere.

I tillegg etterspør vi retningslinjer for utførelse av fase 0 studier, som «First In Human» studie, i Norge, spesielt der akademiske sjukehus er sponsor for studien, mens vi som bioteknologi firma leverer produkt til studien. Om vi hadde en mulighet til å sjekke om et produkt virker før vi fastsetter et budsjett av en størrelsesorden på mange millioner, så hadde dette spart kostnad, ressurser og tid, totalt sett for et klinisk utviklingsprogram.

Med vennlig hilsen,
Helén Johansen Blanco
Head of Clinical Operations
Oncoinvent AS