

Veiledning til Forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker

Innledning

Søknad om legemiddelutprøvinger skal sendes til Statens legemiddelverk (heretter kalt Legemiddelverket). Legemiddelverket vurderer søknadene etter bestemmelsene i Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, hjemlet i Legemiddeloven (Lov av 4. desember 1992 om legemidler m. v. nr. 132) og fastsatt av Helse- og omsorgsdepartementet 30.10.2009. Forskriften omfatter kvalitetsstandarden for god klinisk prøvingspraksis (GCP) ([GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6\(R1\)](#)), heretter kalt GCP). Søknad skal også sendes til [Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk](#) (heretter kalt REK) se nærmere kapittel 3 i forskriften.

Legemiddelverket har tilsynsmyndighet for kliniske utprøvinger og utfører inspeksjoner. Se nærmere kapittel 6. Tilsyn med helsetjenester som ytes ved utprøvinger føres av Statens helsetilsyn.

Helse- og omsorgsdepartementet er klageinstans for vedtak som fattes av Legemiddelverket. Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) er klageinstans for vedtak som fattes av REK.

Forskriften implementerer EU-direktiv [2001/20/EC](#) og [direktiv 2005/28/EC](#). Hensikten med disse er bl.a. å harmonisere krav som stilles til kliniske legemiddelutprøvinger i EØS-området og å tilrettelegge for samtidig start av internasjonale multisenterutprøvinger. Dessuten er hensikten å sikre beskyttelse for utsatte grupper, å øke myndighetenes innsyn, å harmonisere bivirkningsrapporteringen samt å implementere kvalitetsstandardene GCP og GMP (God tilvirkningspraksis). Direktiv 2005/28/EC har også til hensikt å harmonisere tilvirkning og import av legemidler til klinisk utprøving, arkivering av dokumentasjon i forbindelse med kliniske utprøvinger, inspeksjonsprosedyrer ved GCP-inspeksjoner, samt hvilke krav som skal stilles til GCP-inspektører.

Retningslinjene til direktivene fines i [Volume 10](#) I Eudralex.

Forskriften er også søkt harmonisert så langt som mulig med Helseforskningsloven. Et av målene med vedtakelse av helseforskningsloven var å gjøre søknadsprosessen for medisinsk og helsefaglig forskning enklere og mer effektiv ved å innføre hovedprinsippet om en postkasse. Dette prinsippet ble imidlertid ikke gjennomført fullt ut, og for noen forskningsprosjekter må man også sende søknad til andre instanser. For legemiddelutprøvinger må man som tidligere nevnt også sende søknad til Legemiddelverket. Her gjelder legemiddeloven § 3 og forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. Helseforskningsloven gjelder utfyllende så langt det passer. Der det er avvikende bestemmelser går Forskrift om klinisk utprøving foran Helseforskningsloven.

Vi vil i det følgende kommentere de ulike kapitlene og enkelte av paragrafene i forskriften.

Kapittel I – Almennelige bestemmelser

§ 1-1. Virkeområde

Farmakogenetiske undersøkelser som ikke er en del av en klinisk utprøving krever ikke godkjenning av Legemiddelverket, men omfattes av bestemmelsene i helseforskningsloven og evt. bioteknologiloven (se veiledning til § 1-13). Spørsmål angående denne type utprøvinger kan rettes til REK eller Helsedirektoratet.

Forskriften gjelder ikke for retrospektive utprøvinger. Utprøvinger der en substans eller et legemiddel inngår uten at hensikten er å studere dets egenskaper som legemiddel som sådan, skal heller ikke sendes til Legemiddelverket for godkjenning. Det er i slike tilfeller tilstrekkelig med en positiv vurdering fra REK.

For definisjon av en klinisk studie og ikke-intervensjonsstudie, se § 1-5. Ikke-intervensjonsstudier skal ikke søkes godkjent hos Legemiddelverket. Se også § 1-5 h).

§ 1-2 God klinisk utprøvningspraksis og Helsinkideklarasjonen

God klinisk utprøvningspraksis ([GCP](#)) er en kvalitetsstandard for planlegging, gjennomføring og rapportering av kliniske legemiddelutprøvinger. Det er opp til den enkelte sponsor å lage eget kvalitetssystem med rutiner tilpasset egen virksomhet for å ivareta kravene i GCP retningslinjene (eller GCP kvalitetsstandarden).

§ 1-4. Vilkår for igangsetting av en klinisk utprøving

Søknadene kan sendes inn parallelt til REK og til Legemiddelverket. Begge instanser må godkjenne legemiddelutprøvingen før den kan starte. Utprøvingen kan starte på det enkelte senter når:

- Både REK og Legemiddelverket har godkjent legemiddelutprøvingen
- Dokumenter slik beskrevet i [kap 8.2 i GCP](#) er innhentet

§ 1-5. Definisjoner

a) alvorlig uønsket medisinsk hendelse: serious adverse event (SAE), alvorlig bivirkning: serious adverse reaction (SAR)

b) bivirkning: adverse reaction (AR). En bivirkning er en uønsket medisinsk hendelse (AE) der sammenheng med utprøvningspreparatet ikke kan utelukkes (sannsynlig eller mulig sammenheng).

c) CRO: contract research organisation, konsulentfirma som etter avtale med sponsor kan påta seg oppgaver for denne.

f) god klinisk utprøvningspraksis: kvalitetsstandarden for god klinisk prøvningspraksis ([GCP](#)). GCP er beskrevet i [Guideline for Good Clinical Practice E6 \(R2\)](#)

g) hovedutprøver: en fysisk person med ansvaret for den daglige driften av utprøvingen, og som har de nødvendige forskningskvalifikasjonene og erfaringer for å kunne oppfylle prosjektlederens plikter etter denne forskriften. Hovedutprøver har samme ansvar som *prosjektleder* etter Helseforskningsloven. Hovedutprøver forventes å ha kvalifikasjoner i [GCP](#) og det aktuelle terapiområdet. For multisenterutprøvinger er det nasjonalt koordinerende utprøver som påtar seg dette ansvaret.

h) ikke-intervensjonsstudie: Dersom du kan svare ja på alle spørsmål under, er studien å regne som en ikke-intervensjonsstudie:

h-1) Er studien på et eller flere legemidler som har markedsføringstillatelse (er godkjent) i Norge?

h-2) Blir legemidlene forskrevet/brukt i overensstemmelse med godkjent preparatomtale?

h-3) Er behandlingen i studien i overensstemmelse med vanlig klinisk praksis i Norge?

h-4) Er valg av legemiddelbehandling ikke bestemt av en protokoll, men vanlig klinisk praksis?

h-5) Er valg av legemiddelbehandlingen klart adskilt fra inklusjon av pasienten i studien?

h-6) Det vil ikke være andre diagnostiske prosedyrer eller monitoreringsprosedyrer i studien for å følge opp pasienten/forsøkspersonen enn det ellers ville ha vært?

h-7) Vil epidemiologiske metoder bli brukt for å analysere data som samles inn i studien?

Se også Kommisjonenes [Question & Answers](#) dokument – de tre siste sidene.

I) klinisk utprøving: Klinisk utprøving av et legemiddel på godkjent indikasjon, med godkjent dosering og med godkjent administrasjonsmåte, med den hensikt å ytterligere belyse effekt og/eller sikkerhet skal også søkes godkjent av Legemiddelverket og REK.

Ved tvilstilfeller bør Legemiddelverket og REK kontaktes for å få en avklaring. Henvendelsen kan gjøres ved å sende e-post til klut@legemiddelverket.no og/eller [REK](#) der utprøvingen beskrives i korthet. Legemiddelverket kan også kontaktes på telefon.

Se også Kommisjonenes [Question & Answers](#) dokument – de tre siste sidene.

s) sponsor: Sponsor kan være en institusjon eller en annen juridisk eller fysisk person som har det overordnede ansvaret for forskningsprosjektet og som har de nødvendige forutsetninger for å kunne oppfylle sponsors plikter etter denne forskriften, herunder GCP. Sponsor og hovedutprøver (nasjonalt koordinerende utprøver ved multisenterutprøvinger) kan være en og samme fysiske person. Vanligvis er sponsor og hovedutprøver ikke en og samme person ettersom en legemiddelutprøving er så krevende at sponsor bør være en institusjon eller lignende for å kunne ha til rådighet de ressurser, kompetanse og virkemidler som er nødvendig for å sikre forsvarlig oppfølging.

Sponsor har et overordnet ansvar for kvalitetssikring av systemer for planlegging, organisering, gjennomføring og rapportering av den aktuelle legemiddelutprøvingen. Sponsor skal videre følge de kravene som stilles til sponsor i GCP.

Sponsor har samme ansvar som *forskningsansvarlig har* etter Helseforskningsloven. Du kan lese mer om forskningsansvarlig [her](#).

w) uønsket medisinsk hendelse: adverse event (AE). En uønsket medisinsk hendelse kan være et hvilket som helst uhensiktsmessig og utilsiktet tegn (inkludert unormale laboratorieverdier), symptomer eller sykdommer som er midlertidig assosiert med bruken av et utprøvningspreparat, enten det har sammenheng med utprøvningspreparatet eller ikke.

§ 1-7. Sponsors tilholdssted

Det er ikke et krav at sponsor eller dennes fullmektig har tilholdssted i Norge under forutsetning av at de har tilhold innen EØS-området. Det skal være kun 1 sponsor.

§ 1-9. Finansiering av utprøvningspreparatet

Sponsor skal sørge for at både utprøvningspreparat og sammenligningspreparat, blir gjort tilgjengelig gratis for pasienten.

For aktuelle finansieringsordninger kan NAV kontaktes.

§ 1-10. Tillatelse til behandling av personopplysninger

Konsesjonsplikten etter helseforskningsloven må avklares med [REK](#).

Når pasienten/forsøkspersonen samtykker til deltagelse i legemiddelutprøvingen samtykker han/hun samtidig til at kvalitetssikringspersonell fra sponsor og representanter fra legemiddelmyndigheter gis innsyn i pasientjournalen. Pasientinformasjonen bør derfor inneholde informasjon om dette. Statens legemiddelverk, datatilsynet og Helsetilsynet har lovhjemlet innsynsrett, jf helseforskningsloven § 48.

Der innsyn er gitt bør dette noteres i journalen.

§ 1-11. Investigator's brochure

I de tilfeller der godkjent preparatomtale brukes i stedet for investigator's brochure skal den godkjente preparatomtalen (SmPC – Summary of Product Characteristics) foreligge på engelsk eller norsk. For mer informasjon, se veiledning til § 4-1.

Investigator's brochure skal sendes til Legemiddelverket til orientering bare dersom det er vesentlige endringer i dokumentet. Det skal gjøres rede for hva de vesentlige endringene går ut på. Dette kan gjøres summarisk i følgebrevet. Det er sponsors ansvar å avgjøre om endringene i investigator's brochure er vesentlig eller ikke. Se også § 5-1.

§ 1-12. Overdragelse av eiendomsretten

Overdragelse av eiendomsretten skal dokumenteres skriftlig overfor Legemiddelverket. Dersom overdragelse av eiendomsretten skjer etter at legemiddelutprøvingen har startet skal en oppdatering av Eudract-skjema sendes til Legemiddelverket til informasjon.

§ 1-13. Ytterligere søknadsplikt for særskilte studier

Klinisk utprøving som omfatter genterapi krever også godkjenning fra Helsedirektoratet etter bioteknologiloven § 6-3.

Klinisk utprøving som omfatter prediktive, presymptomatiske eller bærerdiagnostiske genetiske undersøkelser, herunder farmakogenetiske undersøkelser, krever godkjenning fra Helsedirektoratet etter bioteknologiloven § 7-1 jf § 5-3, dersom utprøvingen har diagnostiske eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren, eller dersom opplysninger om deltakeren føres tilbake til vedkommende. Det kreves skriftlig samtykke fra deltakeren til slike undersøkelser og det skal gis genetisk veiledning både før, under og etter undersøkelsen.

Genteknologiloven regulerer framstilling og bruk av genmodifiserte organismer (GMO). Legemidler som består av eller inneholder GMO er omfattet av loven. Unntatt er legemidler som allerede er godkjent sentralt i EU. Klinisk utprøving av legemidler som er omfattet av genteknologiloven kan gjennomføres enten som innesluttet bruk, eller som utsetting av GMO. Innesluttet bruk skal foregå i fasiliteter godkjent av Helsedirektoratet og krever også en melding til Helsedirektoratet med beskrivelse av organismen. Gjennomføring av klinisk utprøving etter utsettingsreglene forutsetter en offentlig høring og krever godkjenning fra Direktoratet for naturforvaltning.

Klinisk utprøving som medfører innsamling, oppbevaring, behandling, destruksjon, innførsel til Norge og utførsel til Norge av humant biologisk materiale krever også godkjenning fra REK etter helseforskningsloven.

Klinisk utprøving som medfører bruk av celler som stammer fra overtallige befruktede egg, krever også godkjenning fra REK etter bioteknologiloven.

§ 1-14. Tilvirking og import av legemidler til klinisk utprøving

Tilvirkertillatelse for tilvirking av legemidler til klinisk utprøving gis med hjemmel i forskrift om tilvirking og import av legemidler, som er hjemlet i legemiddeloven § 12.

Apotekenes, herunder sykehusapotekenes, tilvirkertillatelser er vanligvis gitt med hjemmel i apotekloven. De faglige kravene som stilles til produksjonen er noe forskjellig i de to lovene og tilhørende forskrifter. Tilvirking med hjemmel i legemiddeloven skal skje i henhold til den lovpålagte kvalitetsstandard for tilvirking av legemidler (EU GMP), mens apotekproduksjon har mindre omfattende krav. Dette medfører at en tilvirkertillatelse hjemlet i apotekloven ikke er tilstrekkelig for å kunne foreta produksjon/pakking av legemidler til klinisk utprøving. Apotek som ønsker å tilby tilvirking av utprøvningspreparater, kan imidlertid søke å få en avgrenset tilvirkertillatelse til denne type produksjon hjemlet i legemiddeloven, (i tillegg til den tilvirkertillatelsen de eventuelt har som er hjemlet i apotekloven).

For import av legemidler til klinisk utprøving fra EØS-land kreves det tillatelse fra Statens legemiddelverk jf. legemiddeloven § 14. Mer informasjon om import- og grossistvirksomhet med legemidler i Norge finnes på Legemiddelverkets hjemmeside. <https://legemiddelverket.no/import-og-salg/import-og-grossistvirksomhet/innforselimport-av-legemidler-til-kliniske-studier-i-norge>

Virksomheter som kan importere legemidler til klinisk utprøving fra EØS-land til Norge:

- Norske apotek
- Virksomheter som innehar tilvirkertillatelse fra Statens legemiddelverk
- Virksomheter som innehar grossisttillatelse fra Statens legemiddelverk
- Virksomheter som innehar tilvirkertillatelse fra myndigheter i andre EØS-land og som er oppført på liste over EØS-tilvirkere med grossistvirksomhet i Norge [Oversikt over virksomhetene https://legemiddelverket.no/import-og-salg/import-og-grossistvirksomhet/godkjente-importorer](https://legemiddelverket.no/import-og-salg/import-og-grossistvirksomhet/godkjente-importorer)

For import av legemidler til klinisk utprøving fra tredje land (land utenfor EØS) kreves det tilvirkertillatelse fra Statens legemiddelverk jf. legemiddeloven § 13.

Kapittel 2 – Beskyttelse av forsøkspersonene

§ 2-2. Krav til informert samtykke

REK, Datatilsynet, Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og Legemiddelverket har gått sammen om å anbefale en mal for informasjon og samtykke ved utprøving av legemidler. Det anbefales at malen brukes for å få best mulig informasjon til pasientene og for å sikre at innholdet er i samsvar med [GCP](#). Det er krav om at innholdet i pasientinformasjonen skal være i samsvar med GCP. For mer informasjon om malen finner du på [REK](#) sin hjemmeside.

Samtykket skal være "informert" i den forstand at det er gitt på grunnlag av relevant informasjon om utprøvingen. En studiesykepleier, eller en annen lege som er godt informert om utprøvingen og som har adekvat kompetanse på det aktuelle terapiområdet kan på vegne av ansvarlig opprøver informere forsøkspersonen om utprøvingen og innhente samtykke til deltagelse dersom forsøkspersonen ønsker å delta. Opprøver eller den person som har ledet informasjonsprosessen skal datere og signere på at informasjon er gitt.

Etter at nye europeiske retningslinjer for innsendelse av søknad om klinisk utprøving ([CT-1](#)) ble utgitt av den europeiske kommisjonen i 2010, skal ikke Legemiddelverket lenger vurdere innholdet i pasientinformasjonen.

§ 2-3. Tilbakekall av samtykke

Ved tilbakekall av samtykke til å delta i utprøvingen skal alle prosedyrer relatert til utprøvingen opphøre. **Pasientdata og biologisk materiale som er innsamlet frem til samtykket tilbakekalles kan ikke kreves slettet.** Ytterligere data skal ikke samles inn. Det kan heller ikke gjøres analyser på det biologiske materialet utover det som var planlagt frem til det tidspunktet pasienten trekker seg. Farmakogenetiske prøver kan kreves slettet.

Det biologiske materialet kan potensielt inneholde opplysninger om nye bivirkninger for et utprøvningspreparat. Det er derfor viktig at disse prøvene ikke slettes og pasienten opplyses om dette. Bestemmelsene i denne forskriften strider mot bestemmelsene i ny Helseforskningslov, men denne uttrykker samtidig klart at der det er divergens mellom Forskrift om klinisk utprøving av legemidler og Helseforskningsloven, vil det være bestemmelsene i Forskrift om klinisk utprøving som er gjeldende.

Adgang til å kreve destruksjon, sletting eller utlevering gjelder ikke dersom materiale eller opplysningene er anonymisert, dersom materiale etter bearbeidelse inngår i et annet biologisk produkt, eller dersom opplysningene allerede har inngått i vitenskapelige arbeider, jf Helseforskningsloven.

§ 2-4. Forsikring av forsøkspersonene

I forbindelse med gjennomføringen av kliniske legemiddelutprøvinger må det tegnes en særskilt forsikring, Legemiddelforsikringen. Dette er den eneste gyldige forsikringen for kliniske legemiddelutprøvinger. Dette er nedfelt i Lov om Produktansvar av 23. desember 1988 nr 104, sist endret 30. august 2002. Ansvar forsikret i henhold til Produktansvarsloven kan ikke begrenses ved avtaler eller forbehold av noen art, og lovens rekkevidde er uavhengig av hvordan skade oppstår. Forsikring i Legemiddelansvarsforsikringen er den eneste gyldige forsikringen.

Sponsor er ansvarlig for at nødvendig forsikring er tegnet via Legemiddelansvarsforeningen. Dersom en konsulent eller et konsulentfirma (CRO) skal stå for gjennomføringen av utprøvingen på vegne av en sponsor, er det tilstrekkelig at sponsor har tegnet forsikring i Legemiddelansvarsforeningen. Kun ordinær pasientskadeerstatningsordning er med andre ord ikke tilstrekkelig. Selv om man har annen type forsikring, eller er selvassurandør, er ikke dette tilstrekkelig. Den ovennevnte forsikring må uansett tegnes.

I ikke-kommersielle multisenterutprøvinger er det tilstrekkelig at nasjonalt koordinerende utprøver (dersom denne er sponsor) tegner forsikring for hele utprøvingen. Hovedutprøver på det enkelte senter og dennes pasienter er da forsikret via nasjonal koordinerende utprøvers forsikring.

Nærmere opplysninger om forsikringen kan fås ved henvendelse til sekretæren i Legemiddelansvarsforeningen, Postboks 15, 1524 Vika, 0117 OSLO, tlf. 22 83 02 70 eller ved å sende e-post til post@bahr.no

§ 2-6. Krav til behandlers kvalifikasjoner

I tillegg til å være kvalifisert lege eller tannlege bør utprøver ha god kjennskap til GCP, denne forskriften og annet relevant regelverk slik at utprøvingen gjennomføres i overensstemmelse med disse.

§ 2-7. Krav til kontaktpunkt

Pasienten skal ha tilgang på en person som han/hun skal kunne spørre til råds om angående utprøvingen. Det skal opplyses om dette i pasientinformasjonen. Telefonnummer bør oppgis. Se også veiledning til § 2-2.

§ 2-8. Klinisk utprøving på personer under 18 år

Bestemmelsen gir særregler om innhenting og avgivelse av samtykke på vegne av personer under 18 år.

Direktiv 2001/20/EC oppfordrer til flere kliniske utprøvinger på barn for å forbedre behandlingen av denne gruppen. At utprøvingen skal være til nytte for pasientgruppen hindrer ikke placebo-kontrollerte eller ikke-terapeutiske utprøvinger.

Foreldre/foresatte skal normalt samtykke på vegne av sine barn. Som hovedregel skal begge foreldre/foresatte samtykke til deltagelse når begge har foreldreansvar. Alle barn skal få informasjon som er rettet direkte til dem. Som hovedregel skal det utarbeides en separat pasientinformasjon for barn f.o.m. 12 år hvor barnet selv kan gis mulighet til å signere. Det bør overveies å utarbeide en skriftlig informasjon til barn under 12 år som de kan lese. Barn skal alltid gis slik informasjon som de etter sine forutsetninger er i stand til å forstå. I de tilfeller hvor barn motsetter seg å delta på forsøk, bør dette som hovedregel respekteres, så fremt det ikke har alvorlige følger for egen helsetilstand. Deltagerne bør få kopi av pasientinformasjonen og samtykkeerklæringen.

Forsøkspersoner som i løpet av utprøvingen blir i stand til å avgi samtykke, skal gis informasjon om utprøvingen etter veiledningen til § 2-2, og deretter avgi samtykkeerklæring dersom han/hun fortsatt ønsker å delta.

Genetiske prediktive, presymptomatiske eller bærerdiagnostiske genetiske undersøkelser, herunder farmakogenetiske undersøkelser, skal i henhold til bioteknologiloven § 5-7 ikke utføres på barn under 16 år, med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade på barnet.

§ 2-9. Utprøving på personer uten eller med redusert samtykkekompetanse

Så langt det er mulig, skal personer med redusert kompetanse samtykke på egne vegne. Personer som er med i forsøket på grunnlag av samtykke fra pårørende som senere er i stand til å samtykke, skal gis informasjon om utprøvingen etter veiledning til § 2-2, og deretter avgi samtykkeerklæring dersom han/hun fortsatt ønsker å delta i studien.

I pasientrettighetsloven defineres pasientens pårørende som: den pasienten oppgir som pårørende og nærmeste pårørende. Dersom pasienten er ute av stand til å oppgi pårørende, skal nærmeste pårørende være den som i størst utstrekning har varig og løpende kontakt med pasienten, likevel slik at det tas utgangspunkt i følgende rekkefølge: ektefelle, registrert partner, personer som lever i ekteskapslignende eller partnerskapslignende samboerskap med pasienten, myndige barn, foreldre eller andre med foreldreansvaret, myndige søsken, besteforeldre, andre familiemedlemmer som står pasienten nær, verge eller hjelpeverge. Ved tvungen observasjon eller tvungent psykisk helsevern har den som i størst utstrekning har hatt varig og løpende kontakt med pasienten tilsvarende rettigheter som den nærmeste pårørende etter psykisk helsevernloven og loven her, dersom ikke særlige grunner taler mot dette.

Det vil være mulig å søke [REK](#) om tillatelse til å gjennomføre en klinisk utprøving når det ikke er mulig eller tilrådelig å innhente samtykke.

Forskriften har ikke til hensikt å utelukke klinisk utprøving med pasienter i akutsituasjoner (f. eks. bevisstløse pasienter). Det bør være mulig å utføre kliniske utprøvinger uten samtykke dersom følgende kriterier er oppfylt:

- Pasienten er i en livstruende tilstand
- Det er ikke mulig å innhente samtykke
- Det er ikke tid til å innhente representativt samtykke
- Det finnes ikke kjent terapi som er bedre eller med større sannsynlighet kan redde livet

Forskriften har heller ikke til hensikt å utelukke placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger da risiko må veies opp mot nytten for den enkelte forsøksperson.

Kapittel 3 - REK

Se [REKs hjemmesider](#) for mer informasjon om søknad til REK, samt [veilederen til helseforskningsloven](#).

Vi viser også til [kommisjonens retningslinjer](#) for innsendelse av søknad til REK.

Kapittel 4 - Statens legemiddelverk

§ 4-1 Søknad om igangsetting av klinisk utprøving

Søknad om klinisk utprøving skal oppfylle felles europeiske krav. Det er sponsor som har det overordnede ansvaret for søknaden til Legemiddelverket og for signering av søknadsskjemaet. Sponsor kan delegere disse oppgavene. Legemiddelverket starter vurderingen først når det foreligger fullstendige søknad.

Dersom utprøvingen ikke starter i Norge, skal Legemiddelverket ha beskjed om dette så snart sponsor har tatt denne beslutningen.

Utfyllende informasjon om søknad om klinisk utprøving finner du [her](#). Dette er europeiske retningslinjer og gjelder for søknader til alle europeiske legemiddelmyndigheter.

Innsendelser kan også komme per e-post til post@legemiddelverket.no

Statens legemiddelverk har fullelektronisk saksbehandling. Korrespondansen mellom Legemiddelverket og eksterne kontakter foregår derfor i stor utstrekning elektronisk. Ved elektroniske innsendelser **ønskes ikke papirversjon i tillegg.**

Det er en avgift på 10.000,- NOK for søknader om kliniske utprøvinger. Utprøvinger med ikke-kommersielle (utprøverinitierte) sponsorer er avgiftsfrie.

Følgende skal sendes inn:

- Følgebrev
- EudraCT søknadsskjema
- Protokoll
- Dokumentasjon
- Kopi av REKs vurdering
- Forslag til merking av utprøvningspreparatene (etikett). Se § 4-4
- Bevis på forsikring i Legemiddelansvarsforsikringen, se § 2-4

- Plan for beredskap ved komplikasjoner. Dersom dette ikke er beskrevet i protokollen, eller i andre dokumenter, bør det beskrives hvilken plan som foreligger dersom det tilstøter forsøkspersonene noe i løpet av studien

Her er en utdyping av hvert enkelt punkt

FØLGEBREV:

I følgebrevet skal det opplyses om følgende:

- a. EudraCT-nummer og tittel for den aktuelle utprøvingen
- b. Spesielle særpreg ved populasjonen i utprøvingen (som f. eks om samtykkekompetanse)
- c. Informasjon om studien er første studie i mennesker
- d. Informasjon om det er gitt vitenskaplig råd relatert til utprøvingen eller utprøvningslegemidlet fra EMA eller en annen myndighet. Dersom det foreligger et vitenskaplig råd fra EMA eller en annen myndighet skal dette legges ved (kopi av selve rådet)
- e. Informasjon om utprøvingen er del av en PIP (pediatrisk utprøvningsplan) eller ikke. Dersom det foreligger et vedtak av EMA på en PIP skal følgebrevet inneholde en link til dette vedtaket på EMAs hjemmeside, eller en kopi av den PIP som PDCO har godkjent
- f. Omtale av utprøvningslegemidlet hvis det er et narkotisk legemiddel eller et psykotropt legemiddel. Informasjon om hvordan dokumentasjonen er organisert (det skal fremgå av tittelen på vedlegget hva dette handler om)
- g. Søker skal indikere hvor man kan finne relevant informasjon i dokumentasjonen
- h. Tydelig informasjon om hvor sikkerhetsinformasjonen som definerer forventede bivirkninger finnes for å legge til rette for vurdering av hvorvidt en bivirkning er en SUSAR
- i. Dersom noen dokumenter er utelatt skal dette begrunnes særskilt i følgebrevet

EUDRACT SØKNADSSKJEMA

Søknadsskjema(EudraCT-skjema) som benyttes overfor Legemiddelverket er felles for EØS-området og kan hentes elektronisk fra Legemiddelverkets hjemmeside, eller på EudraCT web portal. Skjema kan fylles ut på norsk eller engelsk.

På søknadsskjema skal det finnes et unikt nummer, såkalt EudraCT-nummer, som fås fra EudraCT web portal. Identifikasjon av utprøvingen (Tittel på utprøvingen samt protokollnummer) og av sponsor er krav for å få et EudraCT-nummer. EudraCT-nummeret blir oversendt via e-post.

Hvilke data som må være tilgjengelig vedrørende den kliniske utprøvingen finnes i kommisjonenes retningslinjer om EudraCT databasen "Detailed guidance on the European clinical trials database". EudraCT-nummeret skal benyttes ved korrespondanse med Legemiddelverket og REK.

EudraCTskjema skal sendes inn både i xml-format og i pdf-format og det skal sendes inn skannet med signatur.

PROTOKOLL:

I henhold til direktiv 2001/20/EC er protokollen et dokument som beskriver formålet(ene), design, metode, statistiske vurderinger og organisering av utprøvingen. Innhold og format beskrives i [GCP-retningslinjene](#), kapittel 6. Listen under nevner noen av de viktigste momentene som beskrives i GCP. Listen er ikke

uttømmende.

- **generell administrativ informasjon** (protokollkode, dato og versjon for protokoll)
- **bakgrunnsinformasjon** (bl.a. beskrivelse av produktet, oppsummering av preklinisk og kliniske funn som kan ha betydning for den aktuelle utprøvingen, rasjonale for valg av dose og behandlingsopplegg, bekreftelse på at utprøvingen vil følge GCP)
- **formålet** med utprøvingen
- prosedyrer for oppfølging av **compliance** (forsøkspersonenes etterlevelse av behandlingen)
- beskrivelse av evt. **randomisering og blinding**, inkludert prosedyre for eventuelle prosedyrer for å bryte blindingen
- **studiedesign/utprøvingstype** (med bl.a. endepunkter, beskrivelse av behandlingen, doser, doseringsregimet, doseform, varighet, hvor lenge det forventes at pasienten er med i utprøvingen, kriterier for når en pasient skal tas ut)
- **legemiddelhåndtering** (bl.a. beskrivelse av hvordan legemiddelregnskap skal føres)
- **inklusions- og eksklusjonskriterier**
- hvordan **effekt** skal vurderes
- hvordan **sikkerhet** vurderes, innsamling av uønskede medisinske hendelser, både bivirkninger og hendelser man ikke med sikkerhet kan fastslå har sammenheng med utprøvningspreparatet
- **metodevalg og statistisk begrunnelse** for antall forsøkspersoner samt resultatvurdering
- hvordan sikre at **kvaliteten på data og prosedyrer** er ivaretatt
- **etiske** vurderinger
- **datahåndtering og arkivering** – hvordan resultatene skal bearbeides etter at utprøvingen er avsluttet
- rapportering av alvorlige og uventede bivirkninger (**SUSAR**) til myndigheter

Protokollen skal være signert av sponsor og utprøver ([GCP 4.5.1](#)) før utprøvingen starter.

DOKUMENTASJON – INVESTIGATOR'S BROCHURE/IMPD (INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER)/SMPC

Kravene til dokumentasjon fremkommer i [Eudralex, Volume 10](#) i "[Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial](#)".

I utgangpunktet kan det sendes inn forenklet dokumentasjon (simplified IMPD) dersom utprøvningspreparatet har markedsføringstillatelse i et annet EØS-land eller vært vurdert i forbindelse med en klinisk utprøving i Norge. For mer informasjon om dokumentasjonskrav til utprøvningspreparatene, se tabell 1 i [Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial](#)

Veiledende krav til dokumentasjon av de forskjellige delene er som følger under.

Dokumentasjon for utprøvningspreparatenes farmasøytiske/kjemiske/biologiske kvalitet:

Dokumentasjon sendes inn dersom det tidligere ikke er gjort utprøvinger på samme produktet i Norge tidligere (mht produkt, formulering, styrke), eller det ikke er sendt inn søknad om markedsføringstillatelse på produktet til Legemiddelverket.

Legemiddelverket henviser til den europeiske veiledningen "[Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials](#)" (CHMP/QWP/185401/2004 final).

Utprøvningspreparatenes prekliniske dokumentasjon

Dokumentasjon sendes inn dersom det ikke er gjort tilsvarende utprøvinger på produktet i Norge tidligere (mht stadium i utprøvningsplanene, dosering, varighet og pasientgruppe), eller det ikke er sendt inn søknad om markedsføringstillatelse på produktet til Legemiddelverket. Dokumentasjonen skal være i overensstemmelse med [europeiske retningslinjer](#) og [ICH-retningslinjer](#) for prekliniske studier.

Utprøvningspreparatenes klinisk dokumentasjon

Det skal sendes inn dokumentasjon over den kliniske erfaringen med legemidlet. Denne informasjonen kan samles i IMPD, eller i den såkalte Investigator's Brochure. Dersom utprøvningspreparatet har markedsføringstillatelse i Norge, og skal brukes slik beskrevet i preparatomtalen (SmPC), kan det henvises til denne. Dersom utprøvingen skal gjøres på utprøvningspreparatet som ikke er godkjent i Norge, men i et annet EØS-land, kan man legge ved denne SmPC. Den bør være oversatt til engelsk eller norsk dersom engelsk ikke er originalspråket for den aktuelle SmPCen.

§ 4-2. Saksbehandlingsfrister

Legemiddelverket vil foreta en gjennomgang av innsendt dokumentasjon for å kontrollere at søknaden er komplett (valideringsfase). Dette er en administrativ kontroll av at relevante dokumenter har blitt sendt inn. Dersom søknaden er mangelfull vil Legemiddelverket meddele sponsor hva som mangler innen 3-5 dager. Dersom søknaden er komplett vil klokken starte fra dagen etter at søknaden er mottatt. Sponsor vil da få beskjed om at vurdering påbegynnes, dvs. at klokken har startet i forhold til tidsfristene. Dersom sponsor unnlater å sende inn kompletterende dokumentasjon, anses søknaden som avvist.

Når søknaden anses å være komplett, beregnes vurderingen normalt å skje i løpet av 30-35 dager. Legemiddelverket gir skriftlig tilbakemelding om det vi mener er uklart i søknaden, eller det vi mener ikke er tilstrekkelig begrunnet. Sponsor vil få mulighet til å besvare spørsmålene og kommentarene. Svarfristen vil være ca 15 dager. Denne tidsfristen begrunnes med at Legemiddelverket ikke har mulighet til å "stopp klokken" og at endelig vurdering skal kunne gis innen 60 dager. Legemiddelverket kan på forespørsel gi en forlenget tidsfrist dersom det foreligger gode grunner for dette. Dersom sponsor ikke kan komplettere søknaden, den innsendte dokumentasjonen ikke besvarer våre spørsmål tilfredsstillende, eller Legemiddelverket ikke har mottatt dokumentasjonen innen den angitte tidsfristen, vil søknaden kunne avslås.

Dersom søker sender inn ny dokumentasjon i løpet av vurderingsprosessen starter klokken på nytt.

§ 4-3. Statens legemiddelverks avgjørelse

Legemiddelverket vurderer grunnleggende spørsmål vedrørende farmasøytisk/kjemisk, preklinisk og klinisk dokumentasjon for utprøvningspreparatet/ene samt forsøksoppleggets vitenskapelige verdi. Pasientsikkerheten er vårt viktigste fokus.

Forskriften og begge direktivene for klinisk utprøving må sees i sammenheng med tilhørende retningslinjer, både europeiske retningslinjer til direktivene og denne veiledningen. Legemiddelverket gjør sine vurderinger og fatter sine beslutninger basert på disse retningslinjene.

Det som omtales i denne forskriften, § 4-3, bokstav a) i 4. ledd omfatter bl.a. legemidler utviklet ved hjelp av en av de følgende bioteknologiske prosesser:

- rekombinant DNA-teknologi
- kontrollert ekspresjon av gener som koder for biologisk aktive proteiner i prokaryoter og eukaryoter, herunder transformerte pattedyrceller
- hybridomteknikk og metoder basert på monoklonale antistoffer

Utprøvingen kan nektes igangsatt av hensyn til pasientsikkerheten, eller når utprøvingen ikke er planlagt i samsvar med regelverket og utdypende retningslinjer.

Legemiddelverket kan også nekte at utprøvingen settes i gang dersom vi finner det nødvendig av andre særlige grunner. Særlige grunner kan for eksempel være at Legemiddelverket mener at pasientsikkerheten ikke er godt nok ivarettatt, at vi er uenige i design, alder på forsøkspersonene, kriterier for deltagelse, valg av sammenligningspreparat, utilstrekkelig preklinisk dokumentasjon eller utilstrekkelig dokumentasjon av utprøvningspreparatets kvalitet.

§ 4-4 Merking av utprøvningspreparatet

Etiketten skal i utgangspunktet inneholde opplysninger som er gitt under. For utprøvningspreparater som er et produkt med markedsføringstillatelse, viser tabellen også hva som vanligvis vil stå på pakningen og hva som vil være nødvendig på en tilleggsetikett*.

		Produkt med MT	Nødvendig på tilleggsetikett*
a	navn, adresse og telefonnummer til sponsor, CRO eller hovedutprøver (hovedkontakt for informasjon om produktet, utprøvingen og avblinding)		Tilføyes. Adr og tlf-nummer kan evt finnes på et kort som pasienten alltid bærer med seg.
b	farmasøytisk legemiddelform, administrasjonsmåte, antall doseenheter/mengde i pakningen og for åpne utprøvinger skal også legemidlenes navn/kodebetegnelse og styrke/potens også angis	Dekket	
c	batch-nummer og/eller id-nummer, for å identifisere innholdet og pakkeprosedyren	Dekket	

d	kode for å identifisere utprøvingen, utprøvningsstedet, hovedutprøver og sponsor dersom dette ikke fremkommer andre steder		Tilføyes
e	forsøkspersonenes identifikasjonsnummer/behandlingsnummer		Tilføyes
f	navn på hovedutprøver dersom dette ikke fremkommer i a) eller d)		Tilføyes, dersom resepten er skrevet ut av en annen lege.
g	bruksanvisning, inkludert dosering (ved behov, det kan ev. refereres til brosjyre eller et annet forklarende dokument som er beregnet på forsøkspersonen, eller annen bruker)		Tilføyes
h	«Til klinisk utprøving»		Tilføyes
i	oppbevaringsbetingelser	Dekket	
j	utløpsdato ("anvendes senest"/"utløpsdato") (måned/år)	Dekket	
k	«Oppbevares utilgjengelig for barn», unntatt når produktet brukes i utprøvinger der produktet ikke tas med hjem til forsøkspersonen		Står vanligvis på apotekets etikett.

Merkingsreglene er viktige fordi det fremgår her at forsøkspersonen inngår i en klinisk utprøving, f. eks. ved medbringning av legemidler ved sykehusinnleggelse, ved utlevering av refusjonsberettigede preparater, osv.

Merkingen på ytter- og inneremballasje skal i utgangspunktet være identisk. Etiketten skal i utgangspunktet være på norsk og være i overensstemmelse med "Annex 13 of the EC-Guide to Good Manufacturing Practice", feb 2010. (heretter kalt Annex 13).

Unntak fra bestemmelsene kan gjøres i henhold til Annex 13, pkt 27-31.

Dersom legemidlene utelukkende håndteres av helsepersonell kan det søkes om unntak fra kravet om norsk merking. Ved begrunnet søknad vil Legemiddelverket også kunne akseptere at bl.a. følgende informasjon finnes på et pasientkort isteden for på etiketten:

- telefonnummer til sponsor, CRO eller utprøver (hovedkontakt for informasjon om produktet, utprøvingen og avblinding)
- dosering dersom denne er plasskrevende

Vi ønsker å understreke at også utprøvningspreparater som har markedsføringstillatelse skal merkes i samsvar med denne forskriften og veiledningen. Merkingen for markedsførte utprøvningspreparater kan oppfylles f. eks. ved at forskrivende lege skriver det som ikke allerede står på pakningen på resepten. Det er viktig at resepten påføres informasjon om at generisk bytte ikke godtas, med mindre protokollen tillater slikt bytte. Slik informasjon må kommuniseres til hovedutprøverne, når det er aktuelt.

Dersom utprøvningspreparatene ikke blir levert ferdig merket fra sponsors side, skal forslaget til merking som sendes inn med søknaden angi hvilke av punktene nevnt ovenfor som allerede står på pakningene og hva som skal tilføyes av apoteket. Sponsor må sørge for at hovedutprøverne får nødvendig informasjon om hva som må skrives på resepten, med mindre det foreligger avtaler med involverte apotek om hvordan pakningene skal merkes ved ekspedisjon av reseptene til den enkelte pasient.

Apotek kan ved ekspedisjon av resept tilleggsmerke legemidler til klinisk utprøving for den enkelte pasient, i henhold til tilleggsmerking angitt på resepten. Det inkluderer også legemidler som krever enkel istandgjøring/tillaging som f.eks. oppløsning av et tørrstoff, opptrekking i en sprøyte eller tilsetning til en infusjonsvæske.

Ekspedisjon av resepter som nevnt ovenfor er å anse som enkel istandgjøring for den enkelte pasient. I henhold til Forskrift om tilvirkning og import av legemidler, 2.november 2004, § 2-2, samt Annex 13, side 3, kreves det ikke tilvirkertillatelse for slike oppgaver.

Istandgjøring og merking av pakninger for flere pasienter, inkludert lagerhold av slike pakninger, krever at apoteket har nødvendig tilvirkertillatelse.

§ 4-5 Utlevering av legemidler

Det forutsettes at utprøvningslegemidlene oppbevares, distribueres, håndteres og destrueres i samsvar med GCP-retningslinjene og Annex 13 til GMP-retningslinjene.

Kapittel 5 – Regler under utprøvingen

§ 5-1. Protokollendringer

I Direktiv 2001/20 refereres det kun til endringer i protokollen. Dette omfatter også all dokumentasjon som er innsendt i forbindelse med den godkjente protokollen. Sponsor kan også gjøre endringer i for eksempel i Investigator's brochure, i pasientinformasjonen, eller i dokumentasjonen av utprøvningspreparatet (IMPD = Investigational Medicinal Product Dossier). Endringene kan deles inn i **vesentlige endringer og i ikke-vestlige endringer**. Det er sponsors ansvar å vurdere om en endring er å betrakte som en vesentlig endring eller som en ikke-vesentlig endring.

Vesentlige endringer

Med vesentlig endring menes endringer som sannsynligvis vil ha vesentlig innvirkningen på:

- forsøkspersonenes sikkerhet eller fysiske/psykiske integritet
- den vitenskapelige verdien av utprøvingen

Det er en avgift på 5000,- for vesentlige endringer. Det er avgiftsfritt for ikke-kommersielle sponsorer (utprøverinitierte). Ikke-vesentlige endringer er kostnadsfrie for både kommersielle og ikke-kommersielle sponsorer.

På Legemiddelverkets hjemmesiden finnes en tabell over hva som skal sendes til godkjenning og hva som skal sendes til orientering. Den finner du [her](#).

HVA SKAL LEGGES VED SØKNADEN OM ENDRING?

- **Signert følgebrev med informasjon om**
 - EudraCT-nummer, protokoll-kode og utprøvingens tittel
 - Navn på søker
 - Endringens identifikasjon (amendment code)
 - Et sammendrag av endringene
 - Dersom endringen påvirker flere utprøvinger i Norge skal det legges ved en liste over alle utprøvinger som er berørte med tilhørende EudraCT-nummer
- **Søknadsskjema for endringer**

Alle vesentlige endringer skal sendes Legemiddelverket på felles europeisk søknadsskjema som fines i [Eudralex, Volume 10](#).
- **En detaljert beskrivelse av endringene** i forhold til opprinnelig versjon.
- **EudraCT-skjema (hovedskjema ved nye søknder)**

Dersom den vesentlige endringen medfører endringer i det opprinnelige EudraCT-skjema, skal både endringskjemaet og et oppdatert EudraCT-skjema sendes inn.
- **Supplerende dokumentasjon eller informasjon**

Dersom det er vesentlige endringer i utprøvningspreparatets dokumentasjon (kvalitet, effekt eller sikkerhet), skal dette sendes inn. Der det er relevant, ber vi om en

 - oppsummering av data
 - oppdatert risiko/nyttevurdering
 - mulige konsekvenser for forsøkspersonene
 - mulige konsekvenser av vurderingen av resultat

Ved endringer av utprøvningspreparatets dokumentasjon (kvalitet)

Informasjon om endringer av utprøvningspreparatets kvalitet og hvordan ulike endringer er å betrakte (vesentlig eller ikke) finnes i kapittel 8 i "[Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials](#)" (CHMP/QWP/185401/2004 final).

Ny preklinisk (farmakologisk/toksikologisk) dokumentasjon

Nye prekliniske/toksikologiske data, eller ny tolkning av disse som kan ha innvirkning på risiko/nyttevurderingen av utprøvingen, skal sendes inn til vurdering som en vesentlig endring. Vi ber om at det sendes inn et sammendrag av dokumentasjonen. Det skal gå tydelig frem hva endringen går ut på.

Ved oppdateringer av Investigator's Brochure (IB)

Årlige oppdateringer av IB er i seg selv ikke å regne som en vesentlig endring. Det er allikevel sponsors plikt å verifisere om oppdateringene er vesentlige endringer eller ikke. Oppdatert informasjon i IB som kan endre

den initiale risiko-nytte vurderingen av utprøvingen eller sikkerhetsprofilen til utprøvningspreparatet skal sendes Legemiddelverket for vurdering. Vi anbefaler at gammel og ny tekst er markert.

Saksbehandlingen for vesentlige endringer:

Dersom Legemiddelverket har kommet med begrunnede innvendinger til en søknad om endring, skal sponsor ta hensyn til innvendingene og tilpasse endringsforslaget til disse anmerkningene eller avstå fra å gjennomføre endringen.

Saksbehandlingstiden er 35 dager. Når REK har godkjent endringen og Legemiddelverket ikke har motsatt seg endringen innen 35 dager, kan endringen implementeres. Endringen kan med andre ord anses som godkjent av Legemiddelverket dersom vi ikke har gitt skriftlig tilbakemelding innen 35 dager.

Dag 0 er dagen etter at endringen er sendt (postlagt eller sendt på e-post) til Legemiddelverket.

Det vil bli sendt ut faktura bare i de tilfeller der vi gir skriftlig tilbakemelding på endringssøknaden.

Ikke- vesentlige endringer

Følgende endringer regnes som ikke-vesentlig endring:

- endringer i dokumentasjonen som sendes til myndighetene i løpet av første godkjenningssprosess
- endringer i dokumentasjonen som sendes til REK i løpet av første godkjenningssprosess
- årlig sikkerhetsrapport regnes ikke som endringer som sådan, og skal derfor ikke sendes inn som dette. Sponsor plikter allikevel å vurdere om data i sikkerhetsrapporten vil kreve forandringer i den tidligere innsendte dokumentasjonen. Dersom endringer kreves skal dette sendes inn som en vesentlig endring

Vesentlige endringer som bare skal vurderes av REK skal ikke sendes Legemiddelverket til informasjon. Dette gjelder spesielt informasjon om:

- Pasientinformasjonen og samtykkeformularet
- Utprøver (CV)

Dokumentasjon av ikke-vesentlige endringer skal ikke sendes Legemiddelverket til informasjon, men oppbevares av sponsor sammen med resten av dokumentasjonen. Endringene skal være tilgjengelig ved en eventuell inspeksjon.

Legemiddelverket skal ha oppdatert EudraCT-skjema når det opprettes nye utprøvningscenter. Dette skal sendes Legemiddelverket til informasjon.

Utprøvinger som ikke settes i gang

Legemiddelverket ber om at melding sendes så snart det er klart at studien ikke vil settes i gang, eller så snart beslutningen om å avbryte studien er tatt. Felles europeisk skjema skal brukes og fines i [Eudralex, Volume 10](#).

Kapittel 6 - Tilsyn og inspeksjon

§ 6-1. Tilsynsmyndighet

Legemiddelverket vil føre tilsyn med at bestemmelsene i denne forskriften overholdes. I tillegg til dette vil Legemiddelverket kunne føre tilsyn med biobankvirksomheten tilknyttet klinisk utprøving av legemidler.

Legemiddelverket ber om å bli orientert i de tilfeller der utenlandsk kontrollmyndighet skal foreta GCP-inspeksjon hos sponsor og/eller utprøver i Norge.

§ 6-2. Inspeksjon

Melding om GCP-inspeksjon vil bli sendt til de aktører som skal inspiseres. Etter at inspeksjonen er over, vil den inspiserede motta en inspeksjonsrapport, normalt innen 30 dager.

Kapittel 7 – Meldeplikt om medisinske hendelser og bivirkninger

§ 7-3. Sponsors meldeplikt vedrørende uventede og alvorlige bivirkninger

Legemiddelverket forholder seg til EØS-retningslinjer for innsamling og rapportering av uønskede medisinske hendelser i kliniske utprøvinger ([CT-3](#)).

Sponsor har plikt til å informere alle utprøvere for det aktuelle utprøvningspreparatet om mistenkte bivirkninger som er alvorlige og uventede. For å finne mer utfyllende informasjon om dette, henvises det til [Eudralex, Volume 10](#); "Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ([CT3](#))".

Alvorlige og uventede bivirkninger (suspected unexpected serious adverse reactions, SUSAR) som oppstår under utprøving på pasienter i Norge skal meldes som enkeltrapper (rapporter for hver pasient) til Legemiddelverket. Ved uønskede medisinske hendelser som er alvorlige, dødelige eller livstruende, og uventede, der årsakssammenheng ennå ikke er klarlagt, ber Legemiddelverket om at rapport sendes inn i henhold til de frister som er beskrevet i forskriften. Årsakssammenheng avklares og oppdatert rapport sendes inn til Legemiddelverket så snart denne foreligger. Som en hovedregel skal rapportene være avblindet. (jf [CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING E2A](#)).

Tidsfristene i § 7-3 gjelder fra den dagen sponsor får kjennskap til hendelsen. Enkeltrapper om SUSARs som har oppstått i Norge skal sendes elektronisk til EMEAs EudraVigilance database samt Legemiddelverket. Statens legemiddelverk ønsker at slike bivirkningsmeldinger blir sendt elektronisk i et E2B kompatibelt format. Kravene til tidsfrister og innholdet i meldingene vil ikke endres som følge av dette, men vi ber om at engelsk benyttes som språk siden meldingene nå skal være tilgjengelige for alle legemiddelmyndighetene i Europa.

Det er ikke lenger krav om at SUSAR skal meldes til REK. REK finner det tilstrekkelig at SUSAR meldes til Legemiddelverket.

Det er heller ikke lenger plikt om å sende halvårsrapport til Legemiddelverket.

Meldeplikt for utprøvinger i Norge

Vi ber om at enkeltmeldinger om SUSARs som har oppstått i Norge sendes elektronisk til EMEAs EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM) og til Legemiddelverket (profil NOMACT). Identiske meldinger skal sendes begge steder og legemiddelverket vil ikke videresende sine mottatte meldinger til EVCTM.

Hendelser utenfor Norge

Legemiddelverket ønsker ikke å motta SUSARs som har oppstått i andre land i forbindelse med samme studie eller med samme utprøvningspreparat som elektroniske enkeltmeldinger. Meldeplikten vil opprettholdes ved at dette meldes til EVCTM, hvor Legemiddelverket vil få tilgang til dem.

For ikke-kommersielle utprøvinger

Legemiddelverket har forståelse for at ikke-kommersielle sponsorer (dvs. utprøvinger som ikke gjennomføres i regi av et legemiddelfirma) vil kunne ha problemer med å oppfylle kravene til elektronisk rapportering av SUSARs. Dersom det i slike studier blir benyttet utprøvningspreparater som har markedsføringstillatelse vil vi anbefale at det innledes en dialog med firma som innehar markedsføringstillatelsen og om gjeldende firma vil kunne være behjelpelig med den elektroniske rapporteringen. Det vil kanskje også være mulig for de større institusjonene/helseforetakene å opprette egne enheter som kan stå for slik rapportering for samtlige studier ved institusjonen/helseforetaket. Dersom disse forslagene til løsning ikke er mulig, vil Legemiddelverket kunne være behjelpelige med å finne løsninger. Ta da kontakt med Seksjon for preklinikk og klinisk utprøving; klut@legemiddelverket.no

§ 7-4 Årsrapport

Årsrapport skal sendes til Legemiddelverket og REK (jf helseforskningsloven § 12). Det er ikke lenger krav om å bruke særnorsk skjema for årsrapportering. Ikke-kommersielle sponsorer kan om ønskelig bruke [Legemiddelverkets skjema](#) for årsrapportering, dersom de ikke ønsker å benytte felles europeisk skjema. Årsrapporten sendes inn årlig i henhold til [ICH E2F](#). For ikke-kommersielle sponsorer som velger å bruke Legemiddelverkets skjema for årsrapportering, skal dette sendes inn årlig etter at studien er godkjent av Rek og Legemiddelverket. Årsrapporten sendes inn til siste pasient har hatt siste besøk i Norge.

Legemiddelverket ber om at formatet som oppgis i ICH E2F for årsrapport (DSUR = development safety update report) brukes. I en overgangsfase frem til 1. januar 2012 kan gammelt format brukes. Dersom det er spesielle behov som gjør at gammelt format ønskes brukt, kan dette avtales med Legemiddelverket.

Kapittel 8 – Dokumentasjon (Master File) og sluttrapport

§ 8-5. Sluttmelding og sluttrapport

Sponsor skal melde fra til Legemiddelverket innen 90 dager etter at utprøvingen er avsluttet på siste senter (siste pasient ut internasjonalt). For å melde at studien er avsluttet brukes felles europeisk meldeskjema om kunngjøring av studieslutt. Se Annex 3 til Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial). Skjemaet fines på [Eudralex, Volume 10](#).

Sluttrapporten som skal sendes innen senest ett år etter at utprøvingen i alle deltagende land er avsluttet, skal følge retningslinjene i [CPMP/ICH/137/95 Topic E3](#) for struktur og innhold.

Det skal også sendes sluttmelding til REK, jf helseforskningsloven § 12

§ 8-2. Sponsors og utprøvers oppbevaring av dokumentasjon

Alt utstyr som brukes i utprøvingen skal være tilgjengelig så lenge utprøvingen pågår på det enkelte senter. Selv om utstyr byttes i løpet av utprøvingen, skal det gamle beholdes og være tilgjengelig ved en eventuell GCP-inspeksjon eller audit, så langt det er mulig. Dersom utstyret kasseres skal opplysninger om når utstyret har vært i bruk samt kalibrerings-/valideringsdokumentasjon oppbevares. Studien regnes som avsluttet på det enkelte senter når siste pasient er ferdig med siste besøk i utprøvingen.

Det foreligger ikke krav om at kildedata skal lagres på utprøvsstedet, men kildedata skal kunne skaffes til veie for en eventuell audit, eller GCP-inspeksjon.