



## Tips og råd for søkere om klinisk utprøving av legemidler til mennesker

- Grunnleggende informasjon om protokoller til klinisk legemiddelutprøving som krever godkjenning av Legemiddelverket
- Andre tips og råd ved planlegging og gjennomføring av en klinisk utprøving

## Innholdsfortegnelse

Innledning og gjeldende regelverk .....	3
Grunnleggende informasjon om protokoller til klinisk legemiddelutprøving som krever godkjenning av Legemiddelverket .....	4
Protokollens førsteside .....	4
Underskrifter .....	4
Tittel .....	4
Oversikt over forkortelser .....	4
Kontaktinformasjon.....	4
Innholdsfortegnelse .....	4
Synopsis .....	4
Bakgrunnsinformasjon og rasjonale.....	5
Nytte-risiko vurdering .....	5
Formål og endepunkter.....	5
Studiedesign .....	5
Seleksjon av forsøkspersoner og avbruddskriterier.....	6
Utprøvningspreparat.....	7
Samtidig bruk av andre legemidler .....	7
Registrering av effekt .....	7
Registrering og rapportering av uønskede medisinske hendelser .....	8
Uavhengig sikkerhetskomité .....	8
Beredskap ved komplikasjoner .....	8
Statistikk.....	8
Kvalitetskontroll og kvalitetssikring (monitorering).....	9
Håndtering og arkivering av data .....	9
Vedlegg .....	9
Andre tips og råd ved planlegging og gjennomføring av en klinisk utprøving.....	9
Utprøvningspreparat.....	9
Rapportering om studiens sikkerhet .....	10
Kvalitetskontroll og kvalitetssikring (monitorering).....	11
Forsikring .....	11
Rapportering og publisering .....	12
Vesentlig endring av studien og sluttmelding .....	12
Prosedyre for rekruttering og innhenting av informert samtykke .....	12
Avvik og overtredelser .....	13
Oversikt over lenker .....	13

## Innledning og gjeldende regelverk

Nesten alle kliniske utprøvinger med legemidler må godkjennes av Legemiddelverket før de kan gjennomføres i Norge. Klinisk utprøving er i dag hovedsakelig regulert av internasjonale lover og forskrifter som er implementert i norsk lov blant annet gjennom vår [Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker](#) med tilhørende [veiledning](#). Et omfattende regelverk som er mer eller mindre felles for Europa er innført for å sikre forsøkspersonenes rettigheter og sikkerhet, og for at studieresultatene skal være vitenskapelig troverdige. Dette regelverket differensierer ikke mellom studier som gjøres av legemiddelindustrien og studier som initieres av uavhengige forskere. Dette betyr i utgangspunktet at de samme kravene gjelder for alle studier, uavhengig av hvem som står bak. Regelverket åpner likevel for fleksibilitet i vurderingen av hvorvidt kravene er oppfylt, avhengig av blant annet utprøvningspreparat, indikasjon og forsøkspopulasjon som skal studeres.

Sentralt i regelverket er kravet om god klinisk utprøvningspraksis (Good Clinical Practice, GCP). GCP er en etisk og vitenskapelig kvalitetsstandard for den kliniske utprøvingen. Veilederen for GCP beskriver krav til planlegging, gjennomføring, datahåndtering og rapportering, og inneholder blant annet en detaljert beskrivelse av hvilke punkter en studieprotokoll bør inneholde (punkt 6: Clinical trial protocol and protocol amendments). Veilederen for GCP kan du finne på nettsidene til ICH (The International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use): [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf).

Kravet om at all klinisk utprøving skal gjennomføres i overensstemmelse med reglene i forskriften og standarden for GCP, innebærer at kunnskap om GCP er en forutsetning for å gjennomføre klinisk utprøving. Dette Tips og Råd-dokumentet er ikke ment å være en opplæring i GCP eller en uttømmende oversikt over krav og plikter i henhold til norsk lov, men må leses i sammenheng med annet relevant regelverk. Punktene som omhandles her er tatt med for å belyse noen av de tema som vi opplever at søkere om klinisk utprøving ofte har spørsmål til.

[NorCRIN](#) er et nettverk som tilbyr forskningsstøtte innen klinisk utprøving. De har utarbeidet en protokollmal som inkorporerer kravene til GCP. Denne er tilgjengelig på deres nettsider. NorCRIN har også en rekke andre maler og dokumenter som kan brukes i forbindelse med gjennomføring av en klinisk legemiddelutprøving. Se NorCRINs hjemmeside: <http://www.norcrin.no/dokumentoversikt/>.

Vær oppmerksom på at kravene til en protokoll, gjengitt i forskrift om klinisk utprøving, med tilhørende veiledning, og i GCP er annerledes fra kravene som stilles i helseforskningsloven. Vi anbefaler at du benytter malen til helseforetakene/NorCRIN eller tilsvarende mal som er utarbeidet i henhold til GCP.

På [våre hjemmesider](#) legger vi ut relevant informasjon om regulering av klinisk utprøving i Norge. [Her](#) finnes blant annet lenker til norsk og felleseuropeisk regelverket for kliniske legemiddelutprøvinger, og du kan finne kontaktinformasjon til seksjon for klinisk utprøving. Hvis du for eksempel er i tvil om din studie er omfattet av regelverket og søkepliktig til Legemiddelverket, kan du ta kontakt med oss for å få en vurdering av din protokoll. Legemiddelverket tilbyr gratis råd og veiledning ved søknad om klinisk utprøving. Mer informasjon om dette tilbudet finnes på våre hjemmesider:  
[http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Veiledning\\_og\\_raad/Klinisk\\_forskning/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Veiledning_og_raad/Klinisk_forskning/Sider/default.aspx).

## **Grunnleggende informasjon om protokoller til klinisk legemiddelutprøving som krever godkjenning av Legemiddelverket**

### **Protokollens førsteside**

Tittel, EudraCTnummer, sponsors protokollkode, versjonsnummer og datering. EudraCTnr eller sponsors protokollkode, samt versjonsnummer, datering og sidetall bør fremgå som fotnote på hver protokollside. Protokollkoden kan for eksempel være et kortnavn eller akronym for studien som sponsor lager selv.

### **Underskrifter**

Protokollen skal undertegnes (med dato) av sponsor og hovedutprøver.

### **Tittel**

Studiens tittel bør, foruten utprøvingssubstans(er) og studiepopulasjon, helst også inneholde beskrivende nøkkelord for formål, valgt design (fase, randomisering, blinding etc.), og primært endepunkt.

### **Oversikt over forkortelser**

Alle relevante forkortelser brukt i protokollen, bør defineres.

### **Kontaktinformasjon**

Lag en liste over medvirkende (e.g. sponsor, utprøvere, monitor) med tittel, rolle i prosjektet og fullstendig kontaktinformasjon inkludert telefon og e-post. Inkluder også administrativt personell som har koordinerende eller annen rolle i prosjektet. Dette gir oversikt dersom det skulle oppstå behov for raskt å oppnå kontakt med de som er involvert i gjennomføringen av utprøvingen, for eksempel ved pasientsikkerhetsproblemer.

### **Innholdsfortegnelse**

Protokollen bør ha innholdsfortegnelse.

### **Synopsis**

Kortfattet oppsummering som inkluderer hovedpunktene om utprøvingen i oversiktlig form, dvs. oppsummering av protokollens innhold (for eksempel EudraCTnr, sponsors protokollkode, tittel, hensikt/rasjonale, utprøvingssubstans, doser, administrasjonsmåte, design, primære formål, evt. sekundære formål, endepunkter, studiepopulasjon, antall forsøkspersoner,

inklusions- og eksklusjonskriterier, sykdom/symptom som studeres, tidsplan for studien).

### **Bakgrunnsinformasjon og rasjonale**

Rasjonalet, dvs. grunnen til at man vil utføre studien, skal være tydelig og beskrevet i en vitenskapelig sammenheng, som begrunner studiens valg av formål og forventet resultat. Inkluder evt. beskrivelse av sykdommen, dagens standardbehandlinger og bakgrunn for utprøvingen med referansehenvisninger.

### **Nytte-risiko vurdering**

Nytte-risiko vurdering innebærer at sponsor (forskningsansvarlig) tar ansvar for at den forventede nytten ved utprøvingen er større enn forventet ubehag og risiko. Nyttens ved studien skal veies opp mot risiko for forsøkspersonene. Etter en diskusjon av kjente og mulige faktorer som er av betydning for avveiningen, skal vurderingen sammenfattes, dvs. om nytte-risikoforholdet for prosjektet anses å være positiv. Risiko kan med fordel deles opp i de som har sammenheng med i) utprøvningspreparat ii) ev. tilhørende medisinsk utstyr, iii) studiespesifikke undersøkelser, prøvetakinger etc., dvs. tiltak som ikke inngår i rutinebehandlingen. Om et legemiddel under utprøving ikke skal gis i henhold til godkjent preparatomtale (Summary of Product Characteristics, SmPC), skal risikoen dette medfører, vurderes og drøftes. For studier av lengre varighet kreves at studielegemidlets forventede effekter/bivirkninger sammenlignes med optimal standardbehandling.

### **Formål og endepunkter**

Oppgi studiens primære og evt. sekundære formål. Oppgi hvilke endepunkter som skal måles for å møte formålene med studien. Vær nøye med entydig definisjon av alle endepunkter. Formål («objectives») og endepunkter er ikke synonymt. Studiens formål skal beskrive de overordnede målene med studien (f.eks. å studere effekt, farmakokinetikk og/eller sikkerhet ved bruk av utprøvningspreparatet), mens endepunkter er de faktiske måleparametre som skal kartlegges for å oppnå studiens formål, f.eks. overlevelse, hjerteinfarkt, blodsukker (surrogat for overlevelse/komplikasjoner ved diabetes mellitus).

### **Studiedesign**

Oppgi utprøvingens fase (dvs. human farmakologi, fase I; terapeutisk eksplorativ, fase II; terapeutisk bekreftende, fase III; eller terapeutisk bruk, fase IV), forsøksopplegg (parallele grupper, «cross-over», etc.) samt en begrunnelse for valg av design (åpen, randomisert, enkel- eller dobbeltblind, placebo-kontrollert etc.). Helsinkideklarasjonens prinsipper om forskning på mennesker, f.eks. angående valg av sammenlignende behandling (placebo eller aktiv behandling) bør tas hensyn til. Protokollen skal inneholde en erklæring om at studien gjennomføres i overensstemmelse med prinsippene i God klinisk utprøvningspraksis (GCP).

Beskriv hvordan evt. randomisering skal gjennomføres, inkludert detaljer om blindingsprosedyrer, hvordan utprøvningspreparat skal gis (inkludert akseptable tidsintervaller for evt. behandling før og etter undersøkelse eller andre inngrep).

Det skal fremgå hvor lenge en forsøksperson forventes å være med i utprøvingen. Før opp forsøkspersonenes undersøkelser/studieprosedyrer som rader i en tabell hvor kolonnene oppgir det enkelte besøk, det vil si når hver prosedyre skal gjennomføres. Legg gjerne ved et flytskjema som beskriver studiens grunnleggende plan.

Kriterier for studiens avslutning skal defineres i protokollen (vanligvis er dette siste forsøkspersons siste studiebesøk). Beskriv også grunner som skal medføre at studien avsluttes før tiden (stoppes), både for enkeltpasienter og for deler av studien, eller studien som helhet. Dersom behandlingen av forsøkspersoner som avslutter studien skiller seg fra klinisk praksis, skal dette oppgis. Det kan for eksempel innebære at pasientene bør få tilgang til studielegemiddel etter at studien avsluttes. Beskriv i så fall hvordan dette er tenkt håndtert.

### **Seleksjon av forsøkspersoner og avbruddskriterier**

Det er bare de pasientene som er definert i inklusjons- og eksklusjonskriteriene som kan delta i utprøvingen. Disse kriteriene sammen med avbruddskriterier skal være definert på forhånd, og det er bare disse som kan brukes i utprøvingen. Det er en fordel at seleksjonskriteriene settes opp punktvis i to lister, en for inklusjonskriterier og en for eksklusjonskriterier. Det gir en bedre oversikt.

Inklusjonskriterier definerer vanligvis forsøkspersonenes alder, forekomst av visse sykdommer eller definerende symptomer og hvordan disse skal fastslås. Sponsor må også ta stilling til om kvinner i fertil alder kan inngå, krav til negativ graviditetstest ved inklusjon i studien, samt antikonsepsjon underveis i studien. Det er også relevant å oppgi at forsøkspersonene skal ha undertegnet informert samtykkeformular etter å ha mottatt informasjon om studien før noen studieprosedyrer gjennomføres. Merk at i Norge kreves det samtykke fra nærmeste pårørende i de tilfeller hvor forsøkspersonen ikke har samtykkekompetanse, eller har redusert samtykkekompetanse, se for øvrig forskrift om klinisk utprøving, § 2-8 og § 2-9.

Eksklusjonskriterier bør liste alle kontraindikasjoner for bruk av utprøvningspreparatene (for godkjente legemidler, se Summary of Product Characteristics, «SmPC», som bl.a. kan gjenfinnes på Legemiddelverkets hjemmesider, [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)), tilstander som kan redusere studieresultatenes gyldighet (bl.a. overlappende eller lignende diagnoser, annen samtidig behandling), og tilstander som øker risikoen ved utprøvingen (bl.a. annen samtidig sykdom eller behandling).

I listen over avbruddskriterier skal det oppgis i hvilke situasjoner forsøkspersonenes behandling med utprøvningspreparat skal avbrytes. Beskriv også hvordan disse personene skal følges opp innenfor rammene av utprøvingen. Det må også klargjøres om en forsøksperson som har avbrutt sin deltakelse i studien skal erstattes, og i så fall hvordan det skal gjøres. Presiser også at forsøkspersonene når som helst kan velge å avbryte sin deltakelse i studien uten å oppgi noen grunn.

## Utprøvningspreparat

Oppgi produktnavn og virkestoff for de preparatene som skal inngå i utprøvingen. Merk at placebo også defineres som utprøvningspreparat. Beskriv også hvordan de skal skaffes til veie for studien: om det skal benyttes preparat fra klinikkens lager, rekvireres fra apotek eller direkte fra tilvirker, eller om det skal forskrives på resept.

Beskriv rutiner for hvordan utprøvningspreparatene skal håndteres. Her inngår detaljer om hvordan utprøvningspreparatet skaffes til veie, oppbevaringsbetingelser, sporbarhet ("accountability"), hvilke pasienter har fått legemiddel fra hvilke batcher, osv. Dette betyr at protokollen skal beskrive hvem som skal stå for tilberedning/pakking, merking, administrering/utlevering av preparatene, hvordan legemiddelregnskap skal føres (oversikt over bruken av de enkelte legemidler, hvilke legemiddelpakninger som brukes til hvilke forsøkspersoner, osv.), og hvem som er ansvarlig for dette. Når det gjelder beskrivelse av oppbevaringsbetingelser, kreves det at det føres en temperaturlogg samt kontroll med hvem som har tilgang til det rommet/området der preparatene oppbevares.

Det skal oppgis hvordan utprøvningspreparatene skal merkes. Det er egne krav til merking av legemidler i klinisk utprøving, se veiledningen til Forskriftens § 4-4, for mer informasjon om krav til merking. Oppbevaringsbetingelser og holdbarhetsdato er en del av merkingen.

Oppgi begrunnelse for dosevalg, evt. dosejusteringer og hvor lenge forsøkspersonene skal behandles med utprøvningspreparatene. Dette er spesielt viktig dersom forsøkspersonene skal behandles utenfor godkjent indikasjon (for legemidler med markedsføringstillatelse). Beskriv hvordan det skal sjekkes for forsøkspersonenes etterlevelse av behandlingsregimet slik det er beskrevet i protokollen («compliance»).

## Samtidig bruk av andre legemidler

Legemidler som rutinemessig skal gis til forsøkspersoner i studien, men som ikke er legemidler under utprøving, skal alltid oppgis i protokollen. Disse omfatter bl.a. bakgrunnsbehandling, såkalte "challenge agents", "rescue medication", diagnostika og andre substanser som brukes for å måle studiens variabler. Begrunn og beskriv hvilke substanser/produkter (såkalt «concomitant medication») som ikke aksepteres og som bør unngås, samt hvilken annen behandling som tillates. Tidsintervaller for utsettelse av medisinsk behandling før og eventuelt etter en definert studieprosedyre bør defineres og beskrives dersom behandlingen antas å kunne innvirke på studieresultatene.

## Registrering av effekt

Beskriv hvilke metoder som skal brukes for å måle studiens endepunkter (se Formål over). Oppgi hvilke tester og hvilke prøvevolumer som er aktuelle (blod, cerebrospinalvæske, etc.), hvilke analyser som planlegges og hvor analysene skal gjøres. Livskvalitetsskjemaer bør foreligge i validert norsk oversettelse.



## Registrering og rapportering av uønskede medisinske hendelser

Protokollen skal inneholde informasjon om hvordan uønskede medisinske hendelser (såkalt Adverse Events, AE) skal registreres og rapporteres. Dette innebærer at protokollen beskriver hvordan AE defineres og registreres samt hvordan intensiteten («mild», «moderat» eller «uttalt») og alvorlighetsgraden («alvorlig» eller «ikke alvorlig») vurderes. I de fleste utprøvinger bør alle AE som oppstår registreres og rapporteres til sponsor. I unntakstilfeller kan det være aktuelt å unnlate å registrere alle AE, for eksempel dersom utprøvningspreparatet administreres i henhold til godkjent preparatomtale og det er velkjent hvilke bivirkninger som kan oppstå. Protokollen bør i slike tilfeller beskrive hvilke typer AE som anses å være viktige for sikkerhetsvurderingen, og dermed være gjenstand for registrering. Protokollen skal beskrive hvilke metoder som skal brukes for å vurdere sikkerhetsvariabler, for eksempel laboratorieverdier (se Formål over).

For alvorlige hendelser (Serious Adverse Event - SAE) er det krav om at sammenhengen med utprøvningspreparatet vurderes («ikke relatert», «mulig relatert» eller «sannsynlig relatert»). Alle alvorlige hendelser skal registreres, blant annet for å kunne oppfylle krav til rapportering (se nedenfor). Protokollen må beskrive hvilke SAE som eventuelt ikke skal være gjenstand for umiddelbar rapportering fra utprøver til sponsor (dette kan være aktuelt dersom man skal studere alvorlige lidelser hvor det er forventet at mange og kjente SAE vil kunne oppstå i forbindelse med behandlingen eller som følge av selve sykdommen).

## Uavhengig sikkerhetskomité

Når legemiddelutprøvingen medfører en potensielt stor risiko for forsøkspersonene bør det settes ned en særskilt ekstern og uavhengig sikkerhetskomité/ekspertgruppe (Data Safety Monitoring Board, DSMB) til å vurdere avblindede studiedata uavhengig av sponsor og utprøver(e), underveis i studiegjennomføringen. Dette gjelder f.eks. dersom forsøkspersonene er barn eller av andre grunner ikke er i stand til å gi samtykke, dersom sykdommen som studeres er livstruende eller dersom preparatet under utprøving medfører risiko for alvorlig skade. I slike tilfeller må protokollen inneholde en kort redegjørelse for dette.

## Beredskap ved komplikasjoner

Det bør redegjøres for hvilken beredskap som finnes hos de ansvarlige for studien, dersom det skulle tilstøtte pasienten/forsøkspersonen noe alvorlig i løpet av studien (både under og etter sykehusopphold). Forsøkspersonene skal gis mulighet til å kunne kontakte og konferere direkte med medisinsk ansvarlig for studien for å få førstehånds medisinsk veiledning også utenom ordinær kontortid (kveld, helg), hvis dette skulle bli nødvendig. Graden av beredskap bør gjenspeile den forventede risikoen for at komplikasjoner vil kunne oppstå.

## Statistikk

Beskriv hvordan antall forsøkspersoner er beregnet og hvilke antakelser som ligger til grunn for beregningen. Angi hvilke hypoteser som skal testes og hvilke statistiske metoder som skal benyttes for primære og evt. sekundære



endepunkter. Hvordan manglende data skal håndteres i analysen skal også beskrives. Hvilke kriterier som gjelder for å ta med eller utelate data fra forsøkspersoner skal tydelig fremgå. Eventuelle interimanalyser, formål med disse og gjennomføring samt eventuelle effekter dette vil ha på studiens type1-feilrate skal også fremkomme. For mer informasjon, se [ICH veiledning om statistikk i klinisk utprøving](#).

### **Kvalitetskontroll og kvalitetssikring (monitorering)**

Det skal være en uavhengig gjennomgang (monitorering) av alle kliniske legemiddelutprøvinger. I de fleste tilfeller forventes det at studien monitoreres på stedet (ikke fjern-monitorering). Studiens monitor må fortløpende, på en definert måte, kontrollere studiens kildedata mot de opplysninger som oppgis å være studiens variabler og sikkerhetsregistrering.

Beskriv kort i protokollen hvordan monitoreringen skal foregå før oppstart, underveis i gjennomføringen, og etter studiens slutt. Detaljer om dette beskrives i en egen monitoreringsplan. Se mer informasjon om krav til monitorering lengre ned i dokumentet.

### **Håndtering og arkivering av data**

Beskriv hvordan evt. randomiseringsliste oppbevares og hvem som skal ha tilgang til denne, samt hvordan den vil være tilgjengelig i nødstilfelle. Oppgi hvordan øvrige studiedokumenter, inkludert samtykkeskjema, evt. CRF (case report form) etc. skal oppbevares på en trygg måte og hvem som skal ha tilgang til disse dokumentene (f.eks. utprøver, delegert studiepersonell, monitor, etc). Dokumentene skal oppbevares i minst 15 år etter at studien er avsluttet.

### **Vedlegg**

Legg ved f.eks. studiens flytskjema (se Studiedesign over). Vurder om andre vedlegg er relevante. Dersom studien omfatter selvvurderingsskjema (f. eks. livskvalitetsskjema), bør disse legges ved i validert norsk oversettelse.

## **Andre tips og råd ved planlegging og gjennomføring av en klinisk utprøving**

### **Utprøvningspreparat**

Preparater som skal brukes til klinisk utprøving må være produsert/pakket i samsvar med såkalt god tilvirkerpraksis, GMP («Good Manufacturing Practice») av en tilvirker som har tilvirkertillatelse for legemidler til klinisk utprøving. Tilvirking omfatter produksjon, kvalitetskontroll og frigivelse av legemiddel. Tilvirking kan være fullstendig fra råvare til bruksferdig legemiddel, eller delvis som for eksempel bare ompakking eller ommerking. Import av legemiddel fra land utenfor EØS-området krever også tilvirkertillatelse (i tillegg til importørgodkjenning). På Legemiddelverkets hjemmesider finnes en oversikt over [norske virksomheter med tilvirkertillatelse](#).

Dokumentasjon for utprøvningspreparatene må sendes inn dersom de ikke har markedsføringstillatelse. Dokumentasjonen finnes ofte i et dokument som kalles IMPD, og skal settes sammen i henhold til EU-retningslinjen

[CHMP/QWP/185401/2004](#). Hvis utprøvningspreparatet har markedsføringstillatelse er det ikke nødvendig å sende inn dokumentasjon. Dersom man ønsker å modifisere et preparat med markedsføringstillatelse (for eksempel ved blinding, ompakking), må dette gjøres av en tilvirker med relevant tilvirkertillatelse, og dokumentasjon for dette må sendes inn.

Klinisk utprøving med visse næringsmidler (som f.eks. kosttilskudd) regnes også som en legemiddelutprøving dersom næringsmidlet skal brukes som et legemiddel, eller i høye doser. Hvis det er aktuelt å inkludere næringsmidler i en klinisk utprøving, bør man tenke på at utprøvningspreparater skal være tilvirket i samsvar med god tilvirkingspraksis, GMP. Når næringsmidler eller kosmetikk inngår i utprøvingen, må også disse tilvirkes i overensstemmelse med kravene i GMP. Produktets kvalitet skal være dokumentert i søknaden til Legemiddelverket, og må vurderes som tilstrekkelig god for at kvaliteten ikke skal forspille utprøvingens vitenskapelige verdi. Av disse grunnene bør man fortrinnsvis velge et legemiddelpreparat med den substansen man ønsker å studere, fremfor å velge for eksempel kosttilskudd med samme aktiv substans.

## Rapportering om studiens sikkerhet

### Årsrapport

Så lenge utprøvingen pågår i Norge, skal det en gang i året sendes inn årsrapport over sikkerheten i studien til Legemiddelverket. Dokumentet skal beskrive hvilken tidsperiode rapporten gjelder for og sammenfatte alle inntrufne alvorlige hendelser (såkalte Serious Adverse Events, SAEs). I sikkerhetsrapporten skal det dessuten alltid inngå en oppsummering av forsøkspersonenes sikkerhet i prosjektet, og om nytte-risiko profilen for prosjektet har endret seg siden oppstart. [Formatet](#) for denne rapporten er lik i hele EU. Ikke-kommersielle sponsorer kan velge å benytte [Legemiddelverkets mal for årsrapporten](#). Denne gjenfinnes på Legemiddelverkets hjemmesider.

### SUSAR-rapportering

Sponsor er ansvarlig for at mistenkte alvorlige og uventede bivirkninger (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR, det vil si bivirkninger som ikke er beskrevet i SmPC) rapporteres til Legemiddelverket. SUSAR skal både rapporteres i årsrapporten, og i tillegg rapporteres som beskrevet nedenfor innen korte tidsfrister etter at de har inntruffet. En SUSAR som er livstruende eller har dødelig utfall, skal rapporteres til Legemiddelverket så snart som mulig og senest innen 7 dager etter at sponsor får kjennskap til hendelsen. Relevant oppfølgingsinformasjon skal ettersendes innen ytterligere 8 dager. Andre SUSAR skal rapporteres innen 15 dager etter at sponsor får kjennskap til hendelsen. Det anbefales at protokollen tydelig beskriver hvem som skal være ansvarlig for å rapportere SUSAR i studien, men det er ikke et krav at protokollen inneholder detaljer rundt sponsors håndtering av SUSAR. I studier med ikke-kommersiell sponsor hvor man ikke har mulighet for å rapportere SUSAR elektronisk direkte til den europeiske sikkerhetsdatabasen (Clinical Trial modulen av Eudravigilance), kan sponsor rapportere til Legemiddelverket på [CIOMS-format](#). Husk da å påføre EudraCT-nummer.

## Kvalitetskontroll og kvalitetssikring (monitorering)

Monitorering er nødvendig for å sikre at studien gjøres i tråd med regelverket og protokollen/prosedylene som er bestemt. Hvordan monitoreringen skal foregå bestemmes av sponsor på forhånd ut fra en vurdering av typen og kompleksiteten på utprøvingen. Minimum for kvalitetskontroll er at det kan kontrolleres i) at forsøkspersonen finnes ii) at informert samtykke er undertegnet forut for alle studierelaterte prosedyrer og iii) at studiens hovedparametre og sikkerhetsrapportering håndteres korrekt (se Formål og Registrering av effekt og sikkerhet ovenfor). Andre oppgaver for monitor er bl.a. kontroll av at protokollen følges og verifisering av at nødvendige dokumenter er til stede ved gjennomføring av klinisk utprøving (se kapittel 8 i God klinisk utprøvsingspraksis, [ICH GCP\(E6\(R1\)\)](#)).

Monitoreringsplanen bør definere bl.a. hvor ofte det skal monitoreres og hvilke opplysninger som skal anses som kildedata, f.eks. journalnotat, laboratorierapport, etc. Dersom pasientskjema anses som kildedata, skal dette oppgis spesielt. Det er en fordel om det refereres i protokollen til hvor kildedata er definert. Det er også en fordel om monitoreringsplanen er separat fra protokollen, ettersom kildedata kan variere mellom klinikker dersom mer enn ett utprøvsingssted deltar i utprøvingen.

Monitor skal ha dokumentert kunnskap om GCP. For å gjennomføre monitoreringen skal vedkommende være uavhengig av studien, f.eks. studiesykepleier ved et annet sykehus. Dersom en monitor jobber ved samme klinikk som utprøvsingsstedet, kan ikke vedkommende være involvert i noen annen del av studiens gjennomføring.

Skjema som benyttes for registrering og overføring av pasientdata til studiedatabasen (CRF) skal kontrolleres mot protokoll og kildedata. I utprøverinitierte, ikke-kommersielle studier er kildedata ofte opplysninger som står i pasientjournalen. Det kan derfor være hensiktsmessig å definere minimumsnivå for hva som skal journalføres, f.eks. navn på utprøvingen, randomiseringsnummer, dato for undertegnelse av informert samtykke, informasjon om at alle inklusjonskriterier og ingen eksklusjonskriterier er oppfylt, samt dato for når pasienten avslutter eller avbryter studien.

Forsøkspersonene må samtykke til at denne kvalitetsgjennomgangen kan finne sted under taushetsplikt. Informasjon om dette skal derfor fremgå i pasientinformasjonen.

## Forsikring

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 produktansvarsloven. 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. Dersom du har spørsmål angående forsikring, kan du kontakte [Legemiddelansvarsforeningen](#).

## Rapportering og publisering

Studieresultatene (fra både effekt og sikkerhet) skal sammenfattes i en studierapport og sendes til Legemiddelverket senest 12 måneder etter at utprøvingen er avsluttet (6 måneder dersom studien inkluderer barn) i en sluttrapport. [Veiledning om krav til studierapportens form og innhold](#) finnes på ICHs hjemmesider. Dersom studieresultatene presenteres i form av et manuskript med formål om å publisere i et vitenskapelig tidsskrift, anbefales det å inkludere studiens EudraCT-nummer sist i innledende abstrakt. Dette dokumenterer tydelig at studien har vært offentliggjort på forhånd og oppfyller de kravene som stilles fra ICMJE (International Committee for Medical Journal Editors) for publisering i vitenskapelige tidsskrifter.

Det kreves også at det årlig sendes inn et sammendrag av bivirkninger som har oppstått og en oppsummering av sikkerheten for forsøkspersonene som deltar i studien (se informasjon om årsrapport over).

Legemiddelverket skal i tillegg motta dokumentene som beskrives nedenfor (vesentlig endring av studien og sluttmelding).

## Vesentlig endring av studien og sluttmelding

Vesentlige endringer av studien må godkjennes av Legemiddelverket før de kan implementeres. Bruk felles blankett i EU ([Substantial Amendment Notification Form](#)) for å søke Legemiddelverket om vesentlige endringer. En vesentlig endring er f.eks. endring av hovedformålet, primære eller sekundære endepunkter, metode for å måle primærvariabel, endring av utprøvingssubstans eller dosering. Se [tabell](#) over hvilke endringer som krever godkjenning av Legemiddelverket. Det er viktig at endringene er tydelig begrunnet og at konsekvensene for forsøkspersonene og studiens vitenskapelige verdi beskrives. Hvis det kreves at behandlingen av forsøkspersonene avbrytes umiddelbart av sikkerhetsmessige hensyn, skal dette følges opp med en snarlig søknad om vesentlig endring til Legemiddelverket. Denne type endringer kan implementeres før det foreligger godkjenning fra Legemiddelverket. Endring av utprøvningssted, utprøvere eller ny pasientinformasjon skal ikke søkes til Legemiddelverket, men dersom endringene medfører at EudraCT-skjema må oppdateres, skal skjema sendes inn til orientering (xml-fil og pdf-fil.).

Senest 90 dager etter at studien er avsluttet, skal felles EU-dokument for sluttmelding (Declaration of End of Trial Notification) sendes til Legemiddelverket. Sluttmelding skal ikke sendes inn før siste pasient på siste senter (verden over) er ute av studien. Dersom studien avsluttes før planlagt av sikkerhetsmessige grunner (såkalt early termination), må dette meldes til Legemiddelverket innen 15 dager.

## Prosedyre for rekruttering og innhenting av informert samtykke

Rutiner for å sikre høy etisk kvalitet må være tydelige og vurderes av de Regionale komitéer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Teksten i pasientinformasjonen og den skriftlige samtykkeerklæringen, samt detaljert beskrivelse av rekruttering av forsøkspersoner bør være et separat dokument utenom protokollen. Disse godkjennes av REK og vurderes ikke av

Legemiddelverket. Hovedprinsippene for rekruttering til studien og prosedyre for innhenting av informert samtykke skal imidlertid beskrives i protokollen. Det er utarbeidet en mal for utforming av pasientinformasjon og samtykke. Du finner den på [REK sin hjemmeside](#).

### Avvik og overtredelser

Dersom det forekommer avvik eller overtredelser som påvirker, eller med stor sannsynlighet kan påvirke, forsøkspersonenes sikkerhet eller studiens vitenskapelige verdi, skal dette snarest meldes skriftlig til Legemiddelverket. Det finnes ingen særskilt blankett for dette.

## Oversikt over lenker

- Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker:  
<http://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-10-30-1321>
- Veiledning til Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker:  
[http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Klinisk-utproving/Regelverk%20og%20veiledninger/Documents/Veiledning%20-%20revidert%20versjon%202.2%2006.11.2012.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Klinisk-utproving/Regelverk%20og%20veiledninger/Documents/Veiledning%20-%20revidert%20versjon%202.2%2006.11.2012.pdf)
- Legemiddelverkets hjemmesider:  
<http://www.legemiddelverket.no>
- Veiledning ved søknad om klinisk forskning:  
[http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Veiledning\\_og\\_raad/Klinisk\\_forskning/Sider/default.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Veiledning_og_raad/Klinisk_forskning/Sider/default.aspx)
- Oversikt over virksomheter med tilvirkingstillatelse i Norge:  
[http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Tilvirking/Oversikt-over-tilvirkertillatelser-og-GMP-sertifikater-i-%20EudraGMP-databasen/Sider/Godkjente-tilvirkere.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Tilvirking/Oversikt-over-tilvirkertillatelser-og-GMP-sertifikater-i-%20EudraGMP-databasen/Sider/Godkjente-tilvirkere.aspx)
- Legemiddelverkets mal for årsrapport for ikke-kommersielle sponsorer:  
[http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Klinisk-utproving/Rapportering/Documents/%c3%85rsrapport-KLUT%2012%20september%202011.docx](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Klinisk-utproving/Rapportering/Documents/%c3%85rsrapport-KLUT%2012%20september%202011.docx)
- Tabell over endringer som krever godkjenning av Legemiddelverket  
[http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning\\_og\\_regelverk/Klinisk-utproving/Rapportering/Documents/Tabell%20for%20amendments%20v2.0%201.%208%20september%202011.pdf](http://www.legemiddelverket.no/Godkjenning_og_regelverk/Klinisk-utproving/Rapportering/Documents/Tabell%20for%20amendments%20v2.0%201.%208%20september%202011.pdf)
- ICH GCP:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf)
- ICH Topic E 9 Statistical principles for clinical trials:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50002928.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002928.pdf)

- ICH veiledning om krav til studierapportens form og innhold:  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf)
- Europeisk veiledning om krav til farmasøytisk/kjemisk dokumentasjon for utprøvningspreparatene:  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf)
- Felleseuropeisk blankett for søknad om vesentlig endring:  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/substantial\\_amendment\\_notification\\_form.doc](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/substantial_amendment_notification_form.doc)
- Veiledning om utfylling av årsrapport (DSUR):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/09/WC500097061.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500097061.pdf)
- NorCRIN:  
<http://www.norcrin.no>
- Hjemmesider til de Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk:  
[https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/forside?\\_ikbLanguageCode=n](https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/forside?_ikbLanguageCode=n)
- Hjemmesider til Legemiddelansvarsforeningen:  
[http://www.laf.no/dt\\_front.aspx](http://www.laf.no/dt_front.aspx)
- Bivirkningsrapport i CIOMS format:  
[http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/BD373AA1-40BB-4944-ACDB-ED91B1B293AE/0/cbg\\_pv\\_cioms1\\_form.pdf](http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/BD373AA1-40BB-4944-ACDB-ED91B1B293AE/0/cbg_pv_cioms1_form.pdf)