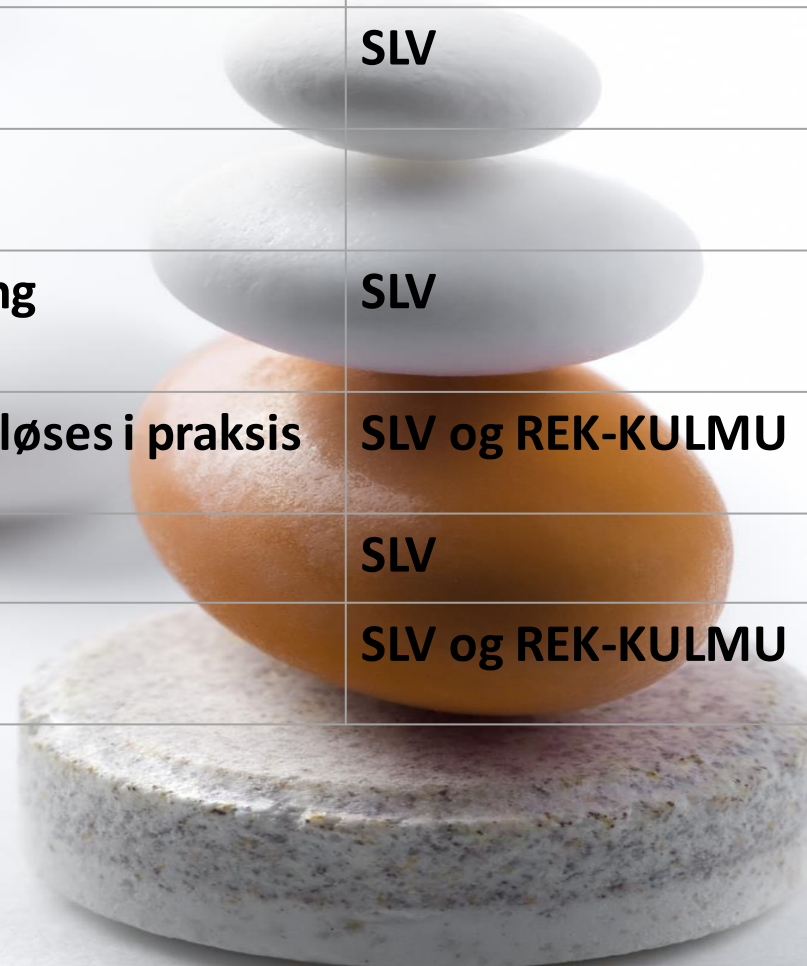


	Agenda 18. og 21. januar 2022	Ansvarlig
12.00 -12.10	Velkommen - Hvordan gjennomfører vi møtet	SLV og REK-KULMU
12.10 – 12.40	Forordningen (CTR), og forskjeller fra dagens regelverk	SLV og REK-KULMU
12.40 – 13.40	CTIS Sponsor Workspace	SLV
13.40 – 13.50	Pause	
13.50 – 14.05	Sikkerhetsrapportering under ny forordning Statusoppdatering, overgangsordninger	SLV
14.05 – 14.20	Overgangsordningen – hvordan skal dette løses i praksis	SLV og REK-KULMU
14.20 – 14.30	GMO-legemidler - hva gjelder?	SLV
14.30 – 15.00	Spørsmål og svar	SLV og REK-KULMU





Forordning (EU) No 536/2014, og forskjeller fra dagens regelverk

Ingvild Aaløkken, Statens legemiddelverk

Hvem er REK-KULMU Sekretariat

- Rådgiver Marianne Carson
- Rådgiver Kristine Gjul Harstad
- Førstekonsulent Elin Røa Wangen
- Seniorrådgiver Øyvind Grønlie Olsen fra REK sør-øst
- Seniorrådgiver Kristine Lundblad (fredag)

Hvem er Legemiddelverket – Klinisk utprøving

- Koordinator Beate Rindal
- Koordinator Harsha G. Mikkelsen
- Klinikkutreder Anette Solli Karlsen
- Regulatorisk ekspert Ingvild Aaløkken
- Enhetsleder Ingvil Sæterdal
- Koordinator Siv Hege Heskestad
- Koordinator Kimmi Thoa Vo
- Klinikkutreder Ingvild L. Tangen
- Klinikkutreder Sabine Weisheit-Vattekarr
- Klinikkutreder Venke Skibeli
- Klinikkutreder Maja S. Grønvold
- Klinikkutreder Kristine E. Andreassen
- Klinikkutreder Marit Synnestvedt
- Klinikkutreder Mari Aamold
- Non-klinikkutredere
- Kvalitetsutredere
- Statistikkutredere

Innhold

- Prinsipielle forskjeller
- Om etikkomiteene (REK-KULMU)
- Om samarbeidet mellom Legemiddelverket og REK-KULMU
- Søknadsprosessen
- «Low intervention studier»
- Meroffentlighet
- Om kravene til GMP, endringer i kravene til merking av studielegemiddel
- Noen spørsmål og noen svar

Nytt regelverk for klinisk utprøving av legemidler

Forordning (EU) No 536/2014 – 31. januar 2022



Prinsipielle forskjeller

Direktivet – i dag

- Implementering via **nasjonalt regelverk** – et mål som skal oppnås, men opp til hvert enkelt land hvordan
- Beskytte forsøkspersonene – rettigheter, sikkerhet og integritet, og at data er til å stole på
- Implementering i forskrift om klinisk utprøving
- Samme studie vurderes hver for seg
- Ingen felles IT-plattform for vurdering
- EudraCT-database og Clinical Trials Register for informasjon og publisering

Forordningen – 31 Januar 2022

- **Direkte implementering** i nasjonale lovverk; konsistente regler i EU/EØS. Helt nye prinsipper
- **Beskytte forsøkspersonene** – rettigheter, sikkerhet og integritet, og at data er til å stole på
- **Mer offentlighet**; dokumentasjonen, utredningsrapporter og sluttrapporter
- CTIS- Clinical Trial Information System («EU-portalen») – tilgjengelig informasjon om godkjenning, gjennomføring og resultater
- Overordnet formål: gjøre **EU mer attraktiv** for kliniske studier
- **Raskere innovasjon** – forenkling av søknadsprosess

Flere forskjeller

- Forenklet søknadsprosess
 - En postkasse til alle legemiddelmyndigheter og etikkomiteer i alle land– **CTIS (EU-portalen)**
 - Ko-ordinert vurdering mellom ansvarlig utredningsland (RMS) og de andre landene (berørte land = MSC)
 - En beslutning pr land (REK og SLV)
- Meroffentlighet i CTIS (EU-portalen) med noen unntak:
 - Persondata
 - Kvalitetsdokumentasjon (IMPD)
 - Kommunikasjon mellom myndighetene (samt etikkomiteer) i vurderingen av studien
 - Status for søknad om markedsføringstillatelse
 - [Appendix, on disclosure rules, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014”](#)
- REK-portalen skal ikke brukes for søknader etter nytt regelverk
- Kommisjonen innfører «Union Controls» i medlemslandene og i 3dje land for å sjekke at vi følger forordningen

Hvilke studier gjelder forordningen for?

- Intervensjonsstudier med legemidler – som i dag
- Ny kategori med «low intervention clinical trials»
 - IMP* har markedsføringstillatelse (MT)
 - Dersom IMP* ikke brukes i samsvar med MT må dette støttes i vitenskaplig publisert litteratur (sikkerhet og effekt)
 - Minimal tilleggs-risiko for forsøkspersonene i forhold til klinisk praksis
 - Reduserte krav til monitorering, «trial master file», sporbarhet for studielegemidlene, merking
 - Se [«Risk proportionate approaches in CTs»](#)
- Industri og academia
- Både nasjonale og multinasjonale utprøvinger
- Ikke dekket av forordningen:
 - Ikke-intervensjonsstudier
 - Studier uten legemidler
 - Medisinsk utstyr (egen forordning i 2021)

Samarbeidet mellom REK-KULMU og Legemiddelverket

- Koordinering og vurdering (saksbehandling)
- SLV og REK-KULMU vurderer nytte/risiko, forsvarlighet, sammen (del 1)
- Dersom en er negativ blir det negativt svar fra Norge (del 1 og del 2)
- REK-KULMU vurderer nasjonale anliggende (del 2)
- SLV fatter formelt vedtaket på vegne av Norge, når del I og II er ferdige (5 dager)
- Søker finner svaret i CTIS (EU-portalen)
- SLV koordinerer mellom Norge (REK-KULMU og SLV) og andre land
- HOD klageinstans for del 1
- Klager for del 2 behandles også nasjonalt

Etikkomiteene REK-KULMU A og B

- Kunnskapsdepartementet
- Oppnevnt 2 nye komiteer; legemiddelstudier og studier med medisinsk utstyr
- Hver komité har kompetanse i relevante forskningsdisipliner, etikk og jus, og én lekrepresentant, samt en pediater
- REK KULMU har felles varamedlemmer - innkalles ved behov
- Kontaktinformasjon til sekretariatet og oversikt over komitemedlemmene er tilgjengelig på REKs sider: [REK-portalen.no/#omrek/REK_KULMU](https://rek-portalen.no/#omrek/REK_KULMU)
- Under sekretariat i REK SØR-ØST, med egne saksbehandlere
- Vurderingene blir fortløpende – ingen pause i juli

Del 1

Legemiddelverket og REK-KULMU

Ko-ordinert vurdering

- Er det «low-intervention»?
- Risiko/nytte vurdering
- Tilvirking og import for IMP (bare SLV)
- Merking (bare SLV)
- IB

Validering og valg av RMS* 15 d

Del 2

REK-KULMU

Nasjonal vurdering

- Samtykkeskriv, rekruttering og personvern
- Kompensasjon til forsøkspersoner
- Er utprøvingssenteret egnet
- Forsikring
- Bruk av biologisk materialet

Beslutning 5d

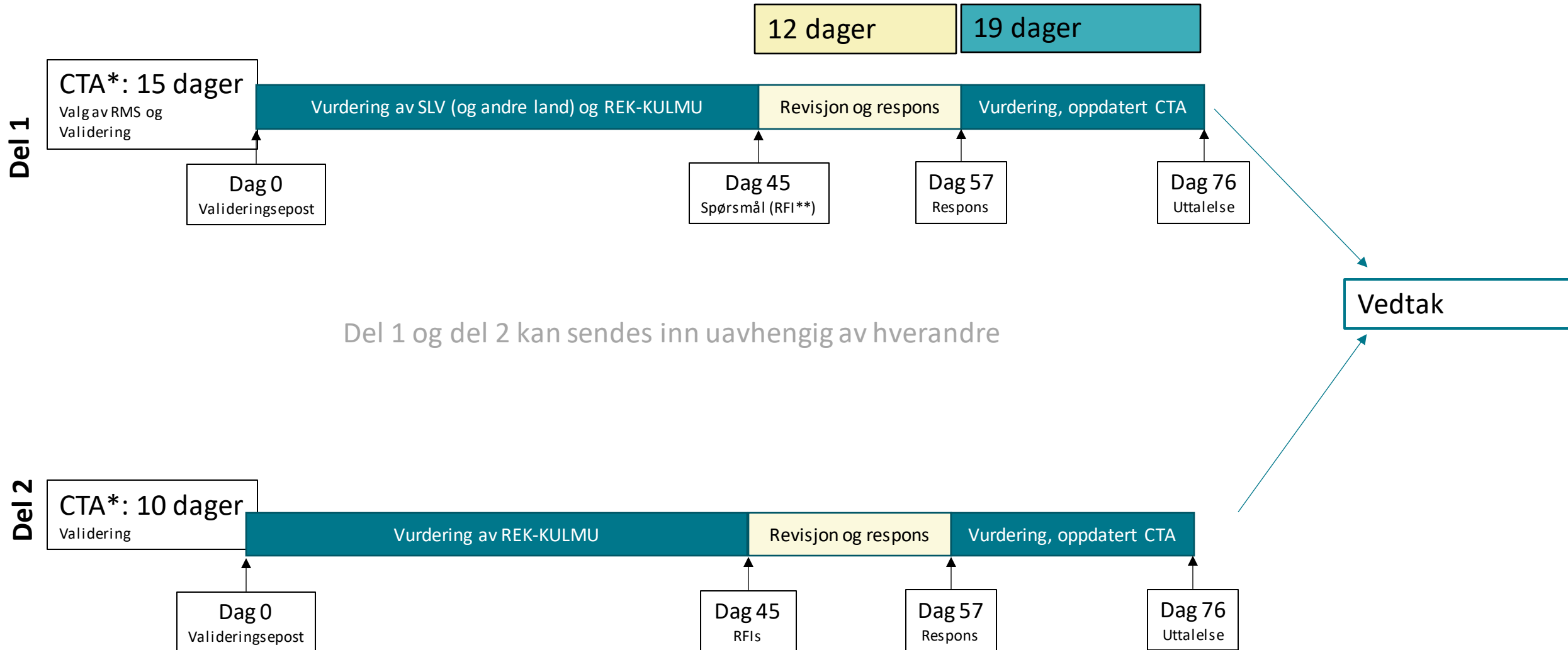
Svar til søker i portal

Spørsmål til søker

*RMS= Reference Member State

Saksgang nye søknader

*CTA = Clinical Trial Application
**RFI = Request for Information



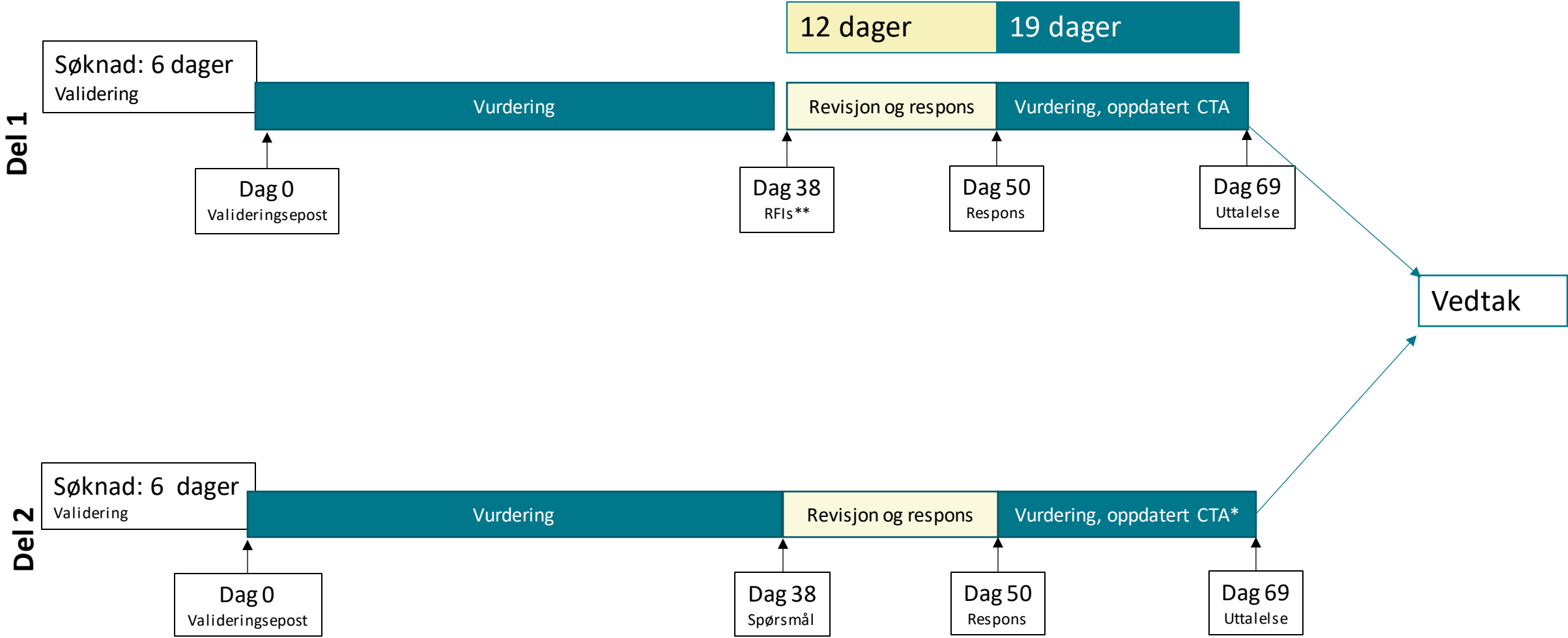
Endringsøknader

- Kan sendes inn når det ikke er andre pågående vurderinger i en studie
- Både del 1 og del 2 må være godkjent i alle land
- Ingen pågående søknader om nye land som studien skal gå i
- Samme RMS (Reference Member State) som for hovedsøknaden

*CTA = Clinical Trial Application

**RFI = Request for Information

Saksgang nye endringsøknader



Endringer angående studielegemidler,
krav til GMP* og merking ?

Forskrift om tilvirking og import

- Endret forskrift om tilvirking og import i 2018 (trer i kraft når HOD bestemmer):
- **§2-2 Unntak fra kravet om tilvirkertillatelse**
Tilvirkertillatelse kreves ikke for enkel istandgjøring eller pakking av preparatet dersom:
 - a) istandgjøringen eller pakkingen skjer i apotek, sykehus og andre helseinstitusjoner,
 - b) istandgjøringen eller pakkingen skjer umiddelbart før bruk og
 - c) preparatet utelukkende er beregnet til bruk på tilberedningsstedet.
- **§ 2-9.Samsvar med markedsføringstillatelse/tillatelse til klinisk utprøving**
Tilvirker skal påse at alle deler av tilvirkningen og importen foregår i overensstemmelse med kravene i gjeldende markedsføringstillatelse, **eller godkjent søknad om klinisk utprøving.**

Hva vil endringene bety i praksis?

- Endringene i tilvirkningsforskriften § 2-2 medfører at apotek som har tilvirkertillatelse etter **apoteklovgivningen**, kan utføre ommerking og ompakking av legemiddel som skal inngå i klinisk studie i Norge- dette uten at apoteket har tilvirkertillatelse etter **legemiddelloven**.
- Muligheten for å søke om tillatelse til ommerking av holdbarhetsdato er ikke ny, men vil nå bli tatt inn i norsk forskrift. (Se vår nettside «[Retningslinjer for ommerking av utprøvningspreparat med ny holdbarhetsdato](#)» for dagens ordning. Nettsiden må justeres noe etter at den reviderte forskriften trer i kraft.)
- Man kan søke om en **generell tillatelse** for ommerking av holdbarhetsdato og vil da ikke behøve å søke for hver studie.

Andre endringer for merking:

- Ikke krav til tilleggsmerking i ikke-blinda studier på utprøvningslegemidler som har markedsføringstillatelse
 - (57) Where the investigational or auxiliary medicinal product have already been placed on the market as an authorised medicinal product in accordance with Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council (2), as a general rule **no additional labelling should be required** for clinical trials that **do not involve the blinding** of the label.
- Krav til merking på innerpakninger; forskjell fra Annex 13:
 - Skal merkes med utløpsdato

Noen generelle spørsmål med svar

1. Angående lokale dokument, vil det være krav til protokollsynopsis i Norge tilsvarende enkelte andre land. I tilfelle hva er kravet til en protokollsynopsis, bør den inneholde noen av punktene som nå beskrives i REK-søknaden?
 - Prokollsynopsis skal sendes inn i del 1 (norsk)
 - Protokollsammendraget skal inneholde et sammendrag av protokollens vesentlige deler, inkludert: en beskrivelse av studiens formål, studiedesign/metode, studiepopulasjon, rekruttering- og samtykkeprosedyrer, etiske momenter og risiko og nytte-vurdering. Informasjon om eventuelle tilleggskrav vil legges ut på REKs sider.
2. Vil rollen Nasjonal koordinerende utprøver falle bort ved CTIS-søknad da det ikke lenger er aktuelt å søke REK direkte, eller vil denne rollen videreføres f.eks. som Investigator Lead?
 - Denne rollen har ingen regulatorisk funksjon lenger. Det er Sponsors ansvar å sende inn søknader, og hvordan dette skal organiseres. Det er tekniske muligheter for at Sponsor kan gi utprøver «sponsorrettigheter» i CTIS.
3. Hvilke dokumenter skal være på norsk og hvilke kan være på engelsk I del 2?
 - Pasientinformasjon og samtykke – norsk (evt andre språk hvis relevant)
 - CV for utprøver (norsk eller engelsk)
 - Biologisk materiale
 - Øvrige skjema/templater- engelsk
 - Viser for øvrig til [Kommisjonenes veiledningsdokument](#)

Fortsettelse spørsmål

1. Hvordan forholder REK seg til forsikring i low-intervensjon studier?
REK krever forsikring på alle studier som faller inn under CTR, både for studier fra industri og akademia, dette vil si en videreføring av nåværende praksis.
2. Vil REK ha et eget søknadsskjema som skal lastes opp i CTIS?
Nei, REK vil ikke ha et eget søknadsskjema under CTR. Informasjon om øvrige nødvendige vedlegg, inkludert anbefalte templatere, vil legges ut på REKs sider.
3. For utprøvinger på mindreårige, stiller REK seg bak de vurderingene gjort av kommisjonens ekspert gruppe, se [her](#)?
Dette er under utarbeidelse og oppdatert informasjon vil legges ut på REKs sider.
4. Hvordan defineres et senter? (mht del 2 innsending)
REK vurderer det til at et senter ("clinical trial site") er de virksomhetene hvor studien skal gjennomføres, tilsvarende forskningsansvarlige institusjoner. Eventuelle videre definisjoner vil legges ut på REKs sider.
5. Kan SLV konfirmere om vi må benytte "proof of payment" i CTIS til å laste opp dokument med informasjon til hvem fakturaen skal sendes? Foreløpig blir det samme avgifter og ordning for fakturering som vi har i dag. Ikke-kommersielle sponsorer er fritatt for avgift.

Oppsummering

- CTIS – felles EU-portal
- Samarbeid mellom myndigheter i Europa. Et land ansvarlig for vurderingen
- Samarbeid mellom REK-KULMU og SLV
- En felles beslutning i EU/EØS ved søknader og endringssøknader om kliniske utprøvinger.
- REK-portalen skal ikke brukes ved søknad etter nytt regelverk
- Noen forenklinger angående tilvirking (merking)

Hovedfordeler med forordningen

- Harmonisert innsending og vurdering av multinasjonale søknader om kliniske utprøvinger
- En postkasse (CTIS – EUportalen) (både for mononasjonale og multinasjonale utprøving)
- Forbedret samarbeid, informasjonsdeling og beslutningsprosess mellom landene i EU/EØS
- Mer offentlighet om utprøvinger
- Sikkerheten for studiedeltagerne – felles vurdering i EU/EØS av sikkerhetsinformasjon (både SUSAR og årsrapporter)

Trenger du/dere veiledning før innsending av søknaden?

- Generelle spørsmål om regelverket og søkeplikt:
klut@legemiddelverket.no
- Veiledning i forbindelse med enkeltstudier: ask-us@legemiddelverket.no
 - Non-klinikk, kvalitet og klinikk
 - Protokollveiledning
 - Før/etter innsending
 - Tips og Råd- dokument
- Veiledning i forbindelse med utvikling av legemidler
- ask-us@legemiddelverket.no

Spørsmål?



Følg oss



@legemiddelinfo



legemiddelverket

legemiddelverket.no



Statens
legemiddelverk