

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 internasjonale retningslinjer for god klinisk prøvingspraksis (GCP) ("[Note for Guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95](#)") (heretter kalt GCP). Søknad skal også sendes til [Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk](#) (heretter kalt etikkomitéen) se nærmere kapittel 3, §§ 3-1, 3-2 og 3-3 og merknadene til disse.

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 Statens legemiddelverk etter forskriften. Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag (NEM) er klageinstans for vedtak som fattes av

Legemiddelverkets adresse er Sven Oftedals vei 6, 0950 Oslo (telefon 22 89 77 00 og faks 22 89 77 99).

Den ovennevnte forskriften opphever forskrift av 24. september 2003 nr. 1202 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker. Forskriften er søkt harmonisert med EU-direktiv [2001/20/EC](#) og [direktiv 2005/28/EC](#). Hensikten med direktivene er bl.a. å harmonisere de krav som stilles til kliniske utprøvinger av legemidler i EU/EØS-området for 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 Good Clinical Practice (GCP) og Good Manufacturing Practice (GMP). Direktiv 2005/28/EC har dessuten til hensikt å harmonisere tilvirking og import av legemidler til klinisk utprøving, arkivering av dokumentasjon i forbindelse med kliniske studier, inspeksjonsprosedyrer ved GCP-inspeksjoner, samt hvilke krav som skal stilles til GCP-inspektører. Retningslinjene til direktivene – *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 10* – er utarbeidet av Den europeiske kommisjonen og finnes på [Kommisjonens hjemmeside](#).

Forskriften er også søkt harmonisert så langt som mulig med Helseforskningsloven, men der det er avvikende bestemmelser går Forskrift om klinisk utprøving foran, jf § 2 i 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 studier kan rettes til etikkomiteén eller Helsedirektoratet.

§ 1-2 God klinisk utprøvningspraksis og Helsinkideklarasjonen

Med standard for god klinisk prøvningspraksis menes i denne forskrift menes GCP slik det er beskrevet i Note for Guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95.

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

Søknadene kan sendes inn parallelt til etikkomiteén og Legemiddelverket. Begge instanser må godkjenne studien før den kan starte. Studien kan starte på det enkelte senter når:

- Både etikkomiteén og Legemiddelverket har godkjent studien.
- Dokumenter slik beskrevet i [kap 8.2 i ICH/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: good clinical practice - GCP ("[Note for Guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95](#)") som er vedtatt av CHMP

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 bør ha kvalifikasjoner i GCP. For multisenterstudier er det nasjonalt koordinerende utprøver som påtar seg dette ansvaret.

l) klinisk utprøving:

Definisjonen gjelder ikke retrospektive studier. Utprøvinger der en substans eller et legemiddel inngår uten at hensikten er å studere dets egenskaper som legemiddel som sådan, skal heller ikke meldes til Legemiddelverket. Det er i slike tilfeller tilstrekkelig med en positiv vurdering fra etikkomiteén. 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 må søkes godkjent av Legemiddelverket og etikkomiteén.

Ved tvilstilfeller bør Legemiddelverket kontaktes for å få en avklaring. Henvendelsen kan gjøres ved å sende e-post til klut@legemiddelverket.no der studien beskrives i korthet. Legemiddelverket kan også kontaktes på telefon.

Se for øvrig Kommisjonenes [Question & Answers](#) dokument – to siste sider

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 den forskningsansvarliges plikter etter denne forskriften og etter GCP. Sponsor og hovedutprøver (nasjonalt koordinerende utprøver ved mulitsenterstudier) kan være en og sammen fysiske person. Det normale vil imidlertid være at sponsor og hovedutprøver ikke er samme person, ettersom en legemiddelutprøving normalt vil være så omfattende 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 kvalitetssikrings- og ansvarsnivå med systemansvar for organisering, gjennomføring og rapportering av den aktuelle studien. Sponsor skal videre følge de kravene som stilles til sponsor i GCP.

Sponsor har samme ansvar som *forskningsansvarlig har* etter Helseforskningsloven.

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, inkludert 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 etikkomiteén.

§ 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 studien har startet skal en oppdatering av Eudract-skjema sendes til Legemiddelverket til informasjon.

§ 1-13. Ytterligere meldeplikt 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 etikkomiteen etter helseforskningsloven.

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

Kapittel 2 – Beskyttelse av forsøkspersonene

§ 2-2. Krav til informert samtykke

Etikkomiteen, 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. Malen bør brukes for å få best mulig informasjon til pasientene og for å få mest mulig smidig saksbehandling hos etikkomiteen og Legemiddelverket. Det stilles forøvrig krav om at innholdet i pasientinformasjonen er i samsvar med internasjonale retningslinjer for GCP ([CPMP/ICH/135/95](#)). Dersom man følger malen er også sannsynligheten større for at kravene i GCP blir fulgt. For mer informasjon om malen, se informasjon på [Etikkomiteens hjemmeside](#).

Det er et viktig prinsipp i GCP, kapittel 2.9 og 4.8 ([CPMP/ICH/135/95](#)) at alle som vurderer å delta i kliniske legemiddelutprøvinger skal få tilgang til visse

basisopplysninger som ikke avhenger av oppfatningen til den enkelte utprøver eller legemiddelprodusent. Legemiddelverkets viktigste oppgave i forbindelse med forvaltningen av den gjeldende forskriften er å ta vare på pasientenes sikkerhet. Pasientinformasjonens innhold anser vi derfor som svært vesentlig i denne forbindelse.

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 studien og som har adekvat kompetanse på det aktuelle terapiområdet kan på vegne av ansvarlig utprøver (hovedutprøver) informere forsøkspersonen om studien og innhente samtykke til deltagelse dersom forsøkspersonen ønsker å delta i studien. Hovedutprøver eller den person som har ledet informasjonsprosessen skal datere og signere på at informasjon er gitt.

Personopplysninger kan fritt overføres til land innen EU og EØS-området. De kan også overføres til land som Europakommisjonen har godkjent, samt enkeltbedrifter i USA som har sluttet seg til "Safe Harbor". Ved overføring til tredjeland som faller utenfor disse avtalene finnes det likevel andre muligheter, slik som EUs standardkontrakt eller samtykke fra den registrerte. Reglene om overføring av personopplysninger til utlandet finnes også i personopplysningsloven, kapittel IV, §§ 29 og 30.

§ 2-3. Tilbakekall av samtykke

Ved tilbakekall av samtykke til å delta i utprøvingen skal alle studierelaterte prosedyrer 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.

Presiseringen i den nye forskriften er i tråd med dagens praksis. Legemiddelverket ønsker å presisere dette for å unngå at sikkerhetsinformasjon går tapt. Det biologiske materialet kan potensielt inneholde opplysninger om nye bivirkninger for et utprøvningspreparat. Legemiddelverket er inneforstått med at 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. Ansvaret som er 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 studien på vegne av en legemiddelprodusent, er det tilstrekkelig at legemiddelprodusenten har tegnet forsikring i Legemiddelansvarsforeningen. Kun ordinær pasientskadeerstatningsordning er med andre ord ikke tilstrekkelig. **Det er heller ikke tilstrekkelig med ordinær sykehusforsikring.** Den ovennevnte forsikring må uansett tegnes.

I ikke-kommersielle multisenterstudier er det tilstrekkelig at nasjonalt koordinerende utprøver (dersom denne er sponsor) tegner forsikring for hele studien. 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 kjenne til og gjennomføre utprøvingen i overensstemmelse med GCP-retningslinjene, denne forskrift og annet relevant regelverk.

§ 2-7. Krav til kontaktpunkt

Pasienten skal ha tilgang på en person som han/hun skal kunne spørre til råds om studien. 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 studier på barn for å forbedre behandlingen av denne gruppen. At utprøvingen skal være til nytte for pasientgruppen hindrer ikke placebo-kontrollerte eller ikke-terapeutiske studier.

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 nekter å være med 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 studien blir i stand til å avgi samtykke, skal gis informasjon om studien etter veiledningen til § 2-2, og deretter avgi samtykkeerklæring dersom han/hun fortsatt ønsker å delta i studien.

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 studien 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, 1 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 etikkomitéen 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 - Etikkomitéen

§ 3-1. Søknad om klinisk utprøving til etikkomitéen

Se [etikkomiteens](#) hjemmesider for mer informasjon.

Vi viser for øvrig til kommisjonens retningslinjer i "[Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use](#)" for innsendelse av søknad til etikkomiteén.

Kapittel 4 - Statens legemiddelverk

§ 4-1 Søknad om igangsetting av klinisk utprøving

Søknad om klinisk utprøving skal oppfylle felles krav som er gitt av kommisjonen og gjelder for alle EU/EØS-land. Søknadsskjema (EudraCT-skjema) til Legemiddelverket er det samme som benyttes i resten av EU/EØS-området og kan hentes elektronisk fra [Legemiddelverkets hjemmeside](#), fra kommisjonen eller fra EMEAs nettside (<http://www.emea.europa.eu/>), og kan fylles ut på norsk eller engelsk. På søknadsskjema som sendes Legemiddelverket skal det finnes et unikt nummer, såkalt EudraCT-nummer, som fås fra [EudraCT web portal](#), eller via [Legemiddelverkets hjemmeside](#). Nummeret får man i en to-trinnsprosess. Ved å gå inn på EMEAs hjemmesider (<http://www.emea.europa.eu/>), og gi opplysninger om e-post adresse samt navn får man først en sikkerhetskode. Sikkerhetskoden, identifikasjon av studien (Tittel på studien samt protokollnummer), identifisering av sponsor samt beskrivelse av utprøvningsproduktet er krav for å få et EudraCT-nummer. EudraCT-nummeret blir oversendt via e-post. Kopi av e-posten med EudraCT-nummer skal legges ved søknaden. Hvilke data som må være tilgjengelig vedrørende den kliniske utprøvingen finnes i kommisjonenes retningslinjer om den europeiske databasen "[Detailed guidance on the European clinical trials database](#)". EudraCT-nummeret skal benyttes ved enhver korrespondanse angående den gitte utprøvingen. Søknadsskjema skal sendes elektronisk i xml-format, full versjon (på CD-rom, eller USB-minnebrikke) til Legemiddelverket.

Statens legemiddelverk har siden 1.oktober 2008 hatt fullelektronisk saksbehandling og arkivering innenfor saksområdet klinisk utprøving. Dette betyr at det meste av korrespondansen mellom Legemiddelverket og eksterne kontakter foregår elektronisk. Når man sender en elektronisk henvendelse til oss **ønsker vi ikke papirversjon i tillegg.**

For å unngå forsinkelser i saksbehandlingen, må elektronisk korrespondanse oppfylle våre krav til formater. Følgende filformater er standardisert i EU og/eller av Riksarkivet, og er derfor ønskelig ved innsendelser til oss:

- Ren tekst (UTF-8 eller ISO 8859)
- TIFF
- PDF/A (ISO 19005)
- XML
- Alle formater som brukes i Windows programvare (blir konvertert her)

Filene kan sendes på CD eller USB-stick med et følgebrev som kort presenterer hva innsendelsen gjelder (følgebrevet til selve dokumentasjonen sendes bare elektronisk). **Vi tar ikke imot disketter.** Filene må ikke være pakkede (zippede) eller oppdelt i karakterstrukturer (mapper o.l). Vi ber om at filene har benevninger som entydig beskriver filens innhold; -eksempelvis "Protokoll", "Investigators brochure", "IMPD" osv. EudraCT-skjema sendes inn skannet med signatur.

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

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

Følgerev:

Der sponsor har opplysninger om tidligere studier som er gjort på utprøvningspreparatet, ber Legemiddelverket om at dette oppgis i følgeret.

Dokumenter som skal sendes inn:

- Protokoll
- Pasientinformasjon med samtykkeformular
- Dokumentasjon av utprøvningspreparatet (se under)
- Kopi av melding til Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
- Kopi av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk sin vurdering av utprøvingen dersom denne er tilgjengelig
- Kopi av forsikringsbevis for forsøkspersonene. Det er kun forsikring i Legemiddelansvarsforsikringen som er gyldig
- Merking av legemiddelpakningen(e) – kopi av etikett, eller detaljert beskrivelse av de enkelte pakningers faktiske påskrift. Se veiledning § 4-4
- Curriculum Vitae (CV) for nasjonal koordinerende utprøver og for ansvarlig utprøver på hvert senter (hovedutprøver). I tillegg til at utprøver skal være lege eller tannlege, kreves det at utprøver også er kvalifisert ved praksis og erfaring innen det aktuelle fagfeltet.. For å dokumentere dette, ber Legemiddelverket om at ansvarlig utprøver på hvert senter sender inn en oppdatert (ikke eldre enn 2 år) datert og signert CV for hver enkelt utprøving. CV sendes Legemiddelverket til informasjon.

Protokollen: Kravene til innhold i protokollen er satt opp i stikkordsmessig form og kan benyttes som en liste for dem som skriver protokoller. Kravene er harmonisert med [CPMP/ICH/135/95, "Note for Guidance on Good Clinical Practice"](#), men er ikke uttømmende i forhold til disse. I henhold til ICH-GCP-retningslinjene skal protokollen inneholde beskrivelse av følgende:

- 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 studien, rasjonale for valg av dose og behandlingsopplegg, bekreftelse på at studien vil følge GCP)
- formålet med utprøvingen
- prosedyrer for monitorering av compliance
- studiedesign/utprøvingsstype (med bl.a. endepunkter, beskrivelse av evt. randomisering og blinding, beskrivelse av behandlingen og studiebesøkene, varighet, hvor lenge det forventes at pasienten er i studien, kriterier for når en pasient skal tas ut av studien, hvordan legemiddelregnskap skal føres, vedlikehold av randomisering og eventuelle prosedyrer for å bryte randomiseringskoden, identifisering av data som skal registreres direkte i CRF og som vil regnes som kildedata)
- inklusjons- og eksklusjonskriterier
- vurdering av effekt
- vurdering av sikkerhet, innsamling av uønskede medisinske hendelser, både bivirkninger og hendelse man ikke med sikkerhet kan fastslå har sammenheng med utprøvningspreparatet
- metodevalg og statistisk begrunnelse for antall forsøkspersoner samt resultatvurdering
- hvordan direkte tilgang til kildedata/kildedokumentasjon skal sikres
- hvordan sikre at kvaliteten på data og prosedyrer er ivaretatt
- etiske vurderinger
- datahåndtering og arkivering – hvordan resultatene skal bearbeides etter at studien er avsluttet
- rapportering av alvorlige og uventede bivirkninger (SUSAR) til myndigheter

Tilleggsinformasjon: I henhold til GCP- retningslinjene, [kapittel 6](#), stilles det ikke krav til at følgende punkter skal inngå i protokollen. Dersom disse opplysningene ikke finnes i protokollen, bør de beskrives i andre dokumenter, eller i følgebrevet:

- Hvordan studien skal finansieres
- Plan for offentliggjøring av resultater (publisering)
- Plan for eventuell seponering av tidligere behandling. Legemiddelverket ber også om en plan for eventuell seponering av tidligere behandling, der sikkerhetsmessige og etiske aspekter vektlegges
- Oppfølging av forsøkspersonene etter utprøvingen. Legemiddelverket ber om en plan for oppfølging av pasientene etter utprøvingen der sikkerhetsmessige og etiske aspekter vektlegges. Det bør presiseres hvem som er ansvarlig for oppfølging av pasienten etter at utprøvingen er avsluttet, og hvor lenge pasienten skal følges opp
- Plan for informasjon til berørt personell. Legemiddelverket ønsker opplysninger om hvordan for eksempel studiesykepleiere og andre som blir involvert i studien vil få tilstrekkelig informasjon om studien og de retningslinjene som skal gjelde for legemiddelhåndteringen
- Beredskap ved komplikasjoner. Dersom det ikke er beskrevet i protokollen, bør det beskrives hvilken plan som foreligger dersom det skulle tilstøte pasienten noe alvorlig i løpet av studien
- Plan for legemiddelhåndtering
- Redegjørelse for hvordan særskilt fortegnelse over forsøkspersoner og forsøkspersonskjema kommer til å føres for hver forsøksperson som inngår i studien. Legemiddelverket ønsker ikke å få tilsendt forsøkspersonskjema (CRF =

- Case Report Form), men bare få bekreftet at dette skal brukes. Hvilke data som skal registreres skal framgå av protokollen
- For legemidler som er under utvikling: For å lette vurderingen er det viktig at det kommer fram hvor i den totale utviklingsplan studien hører hjemme. Ofte vil produsenten ha flere utprøvinger gående i flere land. Det kan være vanskelig for de nasjonale myndigheter å ta stilling til om den aktuelle studien er relevant hvis man ikke kjenner til den totale utviklingsplanen for substansen.

Dokumentasjonen - generelt

Som hovedregler gjelder de reglene som er fremsatt 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](#)". Vedlegg 1 til dokumentet gir en oversikt over hva som skal sendes inn til legemiddelmyndighetene.

Som hovedregel kan det sendes inn forenklet dokumentasjon (simplified IMPD) av legemidlet dersom utprøvningspreparatet har vært utredet tidligere som del av en søknad om markedsføringstillatelse i et EU/EØS land eller vært utredet i forbindelse med en klinisk utprøving i Norge. 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, og av praktiske årsaker ber Legemiddelverket om at de forskjellige delene av dokumentasjonen separeres ved innsendelse:

Dokumentasjon for utprøvningspreparatens kvalitet

Generelt henvises det til Legemiddelverkets veiledning "[Krav til farmasøytisk og kjemisk dokumentasjon for legemidler til klinisk utprøving](#)" og "[Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials](#)" (CHMP/QWP/185401/2004 final).

Dersom sponsor ikke har utarbeidet en egen dossier med sammendrag for utprøvningspreparatet (som beskrevet i punkt 4.1.6 i "Detailed guidancenevnt ovenfor) kan sammendraget lages ved å benytte Legemiddelverkets mal "Sammendrag av farmasøytisk og kjemisk dokumentasjon".

Utprøvningspreparatens preklinisk dokumentasjon

Dokumentasjon sendes inn dersom det ikke er gjort tilsvarende studier 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 [Guidelines to the Maintenance of the ICH Guideline on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals](#)

Utprøvningspreparatens 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

studien skal gjøres på et 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.

Studieprotokollen regnes også som del av den klinisk dokumentasjon for studien.

Ved kliniske utprøvinger er det sponsor eller dennes fullmektige som har det overordnede ansvaret for søknaden til Legemiddelverket og signering av søknadsskjema.

Legemiddelverket foretar vurdering kun når det foreligger fullstendige søknader.

Når første pasient i Norge har underskrevet samtykkeerklæring skal Legemiddelverket informeres. Legemiddelverket ber om at denne informasjonen sendes inn innen ca 14 dager.

§ 4-2. Saksbehandlingsfrister

Innledningsvis vil Legemiddelverket foreta en gjennomgang av innsendt dokumentasjon for å kontrollere at søknaden er komplett (valideringsfase). Dette er en administrativ kontroll av at samtlige dokumenter som angis på søknadsskjema er blitt sendt inn. Dersom noen dokumenter er utelatt skal dette begrunnes særskilt. Denne gjennomgangen beregnes å ta 3-5 dager etter at søknaden er mottatt av Legemiddelverket. Dersom det foreligger mangler vil Legemiddelverket meddele sponsor hva som mangler. Når søknaden er komplett får sponsor beskjed om at vurdering påbegynnes, dvs. at klokken startes 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 der eventuelle mangler/svakheter i søknaden identifiseres. Legemiddelverket gir skriftlig beskjed om årsaken til at utprøvingen evt. ikke kan startes og gir sponsor mulighet til å komplettere søknaden én gang, med en svarfrist på inntil 15 dager. Denne tidsfristen begrunnes med at Legemiddelverket ikke har mulighet til å "stoppe klokken" og at endelig vurdering skal kunne gis innen maksimalt 60 dager. Unntaksvis kan Legemiddelverket gi en forlenget tidsfrist om særskilte grunner foreligger. Dersom sponsor ikke kan komplettere søknaden, den innsendte dokumentasjonen ikke besvarer våre spørsmål tilfredsstillende eller dokumentasjonen ikke er Legemiddelverket i hende innen den angitte tidsfristen, vil søknaden kunne avslås.

§ 4-3. Statens legemiddelverks avgjørelse

Legemiddelverket vurderer grunnleggende spørsmål vedrørende farmasøytisk/kjemisk, preklinisk og klinisk dokumentasjon for utprøvningspreparatet/ene. I tillegg vurderes forsøksoppleggets vitenskapelige verdi og pasientinformasjonen.

Med 4. ledd bokstav a) omfattes 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. Studien kan også nektes igangsatt når den ikke er planlagt i samsvar med gjeldende bestemmelser. Med gjeldende bestemmelser forstås i første rekke denne forskrift med tilknyttede retningslinjer, især gjeldende ICH/GCP retningslinjer, og retningslinjer knyttet til Direktiv 2001/20/EC og eventuelle retningslinjer til Direktiv 2005/28/EC. Legemiddelverket kan også nekte at studien settes i gang dersom Legemiddelverket finner det nødvendig av andre særlige grunner. Særlige grunner kan for eksempel være at Legemiddelverket 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

Det presiseres at også preparater med markedsføringstillatelse som inngår i utprøvingen skal merkes i henhold til bestemmelsene (jf terapeutiske studier, sammenliknende undersøkelser der markedsførte preparater inngår, osv.). Merkingsregelen er viktig fordi det slik vil gå fram at forsøkspersonen/pasienten inngår i en klinisk undersøkelse, f. eks. ved medbringning av legemidler ved sykehusinnleggelse, ved utlevering av refusjonsberettigede preparater, osv. Merkingsregelen for markedsførte preparater kan oppfylles f. eks. ved at forskrivende lege skriver det som ikke allerede står på pakningen på resepten.

Merkingen på ytter- og inneremballasjen 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", juli 2003, kapittel 26-33](#).

Etiketten skal utgangspunktet inneholde opplysninger som er gitt under. Unntak fra bestemmelsene kan gjøres i henhold til ["Annex 13 of the EC-Guide to Good Manufacturing Practice", juli 2003, kapittel 26-33](#)

- a) navn, adresse og telefonnummer til sponsor, CRO eller utprøver (hovedkontakt for informasjon om produktet, utprøvingen og avblinding)
- b) farmasøytisk legemiddelform, administrasjonsmåte, dosering og for åpne studier skal også legemidlenes navn/kodebetegnelse og styrke/potens også angis.
- c) batch-nummer og/eller id-nummer, for å identifisere innholdet og pakkeprosedyren,
- d) studiekode for å identifisere studien, utprøvningsstedet, utprøver og sponsor dersom dette ikke fremkommer andre steder
- e) forsøkspersonenes identifikasjonsnummer/studienummer,
- f) navn på hovedutprøver dersom dette ikke fremkommer i a) eller d)
- g) teknisk bruksanvisning (ved behov, det kan ev. refereres til brosjyre eller et annet forklarende dokument som er beregnet på forsøkspersonen, eller annen bruker),
- h) «Til klinisk utprøving»
- i) oppbevaringsbetingelser

- j) utløpsdatoen ("anvendes senest"/"utløpsdato") (måned/år),
- k) «Oppbevares utilgjengelig for barn», unntatt når produktet brukes i studier der produktet ikke tas med hjem til forsøkspersonen

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

§ 4-5 Utlevering av legemidler

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

Kapittel 5 – Regler under utprøvingen

§ 5-1. Protokollendringer

Sponsor kan gjøre endringer på den kliniske utprøvingen. Endringene kan for eksempel forekomme i protokollen, i Investigator's brochure, i pasientinformasjonen, eller i dokumentasjonen av utprøvningspreparatet (IMPD = Investigational Medicinal Product). Endringene kan deles inn i **vesentlige og 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.

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:

<http://www.legemiddelverket.no/upload/26154/Skjema%20for%20amendments%200juli2009.pdf>

Vesentlige endringer

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

- forsøkspersonenes sikkerhet eller fysiske/mentale integritet;
- den vitenskaplige verdien av studien;
- gjennomføringen og håndteringen av studien; eller
- utprøvningspreparatets kvalitet og sikkerhet (se lenger ned)

Alle vesentlige endringer skal sendes Legemiddelverket på fastsatt søknadsskjema som finnes 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](#)", **annex 2, Substantial Amendment Form**

Dersom den vesentlige endringen medfører endringer i det opprinnelige EudraCT-skjema, skal det i tillegg til endrings skjemaet og sendes inn et oppdatert EudraCT-skjema.

Sammen med søknadsskjema vil Legemiddelverket ha et følgebrev som beskriver tydelig hva endringen gjelder og hva som er årsaken til endringene.

Mer informasjon om vesentlige endringer og krav til dokumentasjon som skal vedlegges framgår av "[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](#)" EudraLex Volume 10.

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

Vesentlige endringer av utprøvningspreparatets dokumentasjon (kvalitet)

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

Vesentlige endringer av den prekliniske farmakologiske/toksikologiske dokumentasjonen

Nye prekliniske/toksikologiske studier skal sendes til godkjenning. Vi ber om at det sendes inn et sammendrag av dokumentasjonen. Det skal gå tydelig frem hva endringen går ut på.

Vesentlige endringer av den kliniske dokumentasjonen

Vi ber om at det sendes inn et sammendrag av dokumentasjonen. Det skal gå tydelig frem hva endringen går ut på. Når det er vesentlige endringer i protokollen skal en oppdatert protokoll eller et protokolltillegg sendes inn. Det skal gå tydelig frem hva endringen går ut på.

Endring av Investigator's Brochure (IB)

Oppdatert informasjon i IB som kan endre den initiale risiko-nytte vurderingen av studien eller sikkerhetsprofilen til utprøvningspreparatet skal sendes Legemiddelverket for vurdering. Øvrige endringer sendes Legemiddelverket til orientering. I begge tilfeller skal det i følgebrevet være en oppsummering av endringene, og det anbefales at gammel og ny tekst er markert.

Ikke- vesentlige endringer

Dokumentasjon av ikke-vesentlige endringer skal oppbevares av sponsor og inkluderes ved neste oppdatering av Investigator's Brochure, protokollen, eller den aktuelle dokumentasjonen. Endringene skal oppbevares i sponsors studiedokumentasjon, og være tilgjengelig ved en eventuell inspeksjon.

Opplysninger om endringer som bare krever godkjenning av etikkomiteén, kan sendes Legemiddelverket til informasjon ved neste innsendelse av en vesentlig endring.

Endringer av pasientinformasjonen

Dersom det fremkommer ny informasjon under eller etter studien, f. eks. opplysninger om nye bivirkningsfunn, må pasienten informeres om dette, fortrinnsvis skriftlig i form av revidert pasientinformasjon med samtykkeerklæring, eller som et tillegg til eksisterende pasientinformasjon. Tillegget skal også inneholde et samtykkeformular. Endringer som gjelder ny sikkerhetsinformasjon anses som en vesentlig endring og skal sendes inn for godkjenning. Legemiddelverket ber om at endringene merkes tydelig i det reviderte dokumentet. Andre endringer ansees som en ikke-vesentlig endring og kan sendes Legemiddelverket til orientering når det sendes inn en søknad om en vesentlig endring.

Studier 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. Til dette benyttes fastsatt meldeskjema om kunngjøring av studieslutt (jf Anneks 3 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"](#)).

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 Legemiddelverket skrive en inspeksjonsrapport.

Kapittel 7 – meldeplikt om medisinske hendelser og bivirkninger

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

Alvorlige og uventede bivirkninger (suspected unexpected serious adverse events, 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 [CPMP/ICH/377/95 Topic 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 etikkomiteen. Komiteene finner det tilstrekkelig at SUSAR meldes til Legemiddelverket.

Meldeplikt for studier 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 Statens legemiddelverk (profil NOMACT). Identiske meldinger skal sendes begge steder og Statens legemiddelverk vil ikke videresende sine mottatte meldinger til EVCTM.

Hendelser utenfor Norge

Statens legemiddelverk 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 Statens legemiddelverk vil få tilgang til dem. Lister med oversikt over alle oppståtte SUSARs med samme utprøvningspreparat i alle land skal sendes Statens Legemiddelverk hvert halvår.

For ikke-kommersielle studier

Legemiddelverket har forståelse for at ikke-kommersielle sponsorer (dvs. studier 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 preparater som har markedsføringstillatelse vil vi anbefale at det innledes en dialog med firma som innehar markedsføringstillatelsen 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 de disse forslagene til løsning ikke er mulig, vil Legemiddelverket kunne være behjelpelige med å finne løsninger. Ta da kontakt med seksjon for klinisk utprøving; klut@legemiddelverket.no

Sponsor skal 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](#)" og til "[Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions](#)".

§ 7-4 Årsrapport

For studier som pågår i mer enn 1 år (1 år mellom første pasient inn og siste pasient ut), sendes årsrapport til Legemiddelverket på eget skjema som er utarbeidet av Legemiddelverket. Skjema kan lastes ned fra Legemiddelverkets nettside. Årsrapporten sendes inn årlig etter at studien er godkjent av etikkomiteen og Legemiddelverket. Årsrapporten sendes inn så lenge studien pågår i Norge, dvs når siste pasient i Norge går ut av studien. Det er ikke lenger krav om at nasjonalt koordinerende utprøver skal signere skjemaet.

Kapittel 8 – Dokumentasjon (Master File) og sluttrapport

§ 8-1. Sluttrapport

Sponsor skal melde fra til Legemiddelverket innen 90 dager etter at studien er avsluttet (siste oppfølgingsbesøk på siste pasient) på siste senter (internasjonalt). For å melde at studien er avsluttet brukes fastsatt meldeskjema om kunngjøring av studieslutt (jf 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](#)). 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.

I tillegg ønsker Legemiddelverket også en melding om at studien er avsluttet i Norge.

Det absolutte kravet er å melede fra senest 90 dager etter at studien er avsluttet i alle land. Vi er fleksible på når det sendes inn melding om når den er avsluttet i Norge. Dersom disse datoene er sammenfallene kan det sendes inn samtidig

§ 8-2. Sponsors og utprøvers oppbevaring av dokumentasjon

Alt utstyr som brukes i utprøvingen skal være tilgjengelig så lenge studien pågår på det enkelte senter. Selv om utstyr byttes i løpet av studien, 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 studiebesøk.

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