

1 HENSIKT

Hensikten med denne prosedyren (Standard Operating Procedure - SOP) er å beskrive prosessen med søknad om godkjenning og oppstart av kliniske legemiddelutprøvinger.

SOP-en skal sikre at nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP) spesifisert i SOP [Referansedokument](#) overholdes.

2 OMFANG

SOP-en er gjeldende i kliniske legemiddelutprøvinger.

Dersom sponsor er eksternt, f.eks. et legemiddelfirma, kan sponsors SOP-er benyttes, forutsatt at disse er i tråd med nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH GCP.

3 ANSVAR

Sponsor har overordnet ansvar for at alle kliniske legemiddelutprøvinger søkes godkjent og startes opp i tråd med denne SOP-en.

I multisenterstudier har sponsor overordnet ansvar for at det inngås skriftlig avtale med samarbeidende helseforetak/ andre samarbeidsparter.

Sponsors ansvar skal være beskrevet i de styrende dokumenter (kvalitetssystem) ved det enkelte Helseforetak (HF)/ den enkelte institusjon. Oppgaver kan delegeres. Delegering av oppgaver skal foreligge skriftlig.

Hovedutprøver skal sørge for at den kliniske legemiddelutprøvingen søkes godkjent hos Regional Komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) og Statens legemiddelverk (SLV) og ev. andre godkjenninginstanser. I multisenterstudier har nasjonal koordinerende utprøver denne oppgaven.

4 FREMGANGSMÅTE OG ARBEIDSFORDELING

Det er anbefalt å bruke [Sjekkliste oppstart av klinisk legemiddelutprøving for sponsor](#) som hjelpemiddel.

4.1 LOKAL GODKJENNING/ FORANKRING

- Før studien søkes godkjent hos REK og SLV må studien forankres hos sponsor. Hvem som er sponsor skal oppgis i søknaden til REK og SLV.

Hovedutprøver ved enkeltstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier skal sørge for at studien forankres hos sponsor/ i eget HF/institusjon jf. gjeldende rutiner i eget HF/institusjon. Ved multisenterstudier skal studien forankres hos alle hovedutprøvere/deltakende HF/institusjoner.

4.2 NØDVENDIGE DOKUMENTER

- Hovedutprøver ved enkeltstudier/ nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier skal sørge for at det utarbeides nødvendige dokumenter som:
 - Forskningsprotokoll jf. SOP [Protocol](#)

- Skriftlig informasjon og samtykkeerklæring jf. SOP [Utarbeidelse av skriftlig informasjon og samtykkeerklæring](#)
 - Dokumentasjon av utprøvningspreparater jf. SOP [Dokumentasjon av utprøvningspreparater](#).
- Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier kan delegere oppgaver ifm. protokoll- og søknadsskriving til andre utprøvere/ studiemedarbeidere eller til en Contract Research Organisation (CRO). Delegering av oppgaver til en CRO skal være skriftlig dokumentert.

4.3 FORSIKRING

- Det kreves at en særskilt forsikring, kalt Legemiddelforsikringen, er tegnet for forsøkspersonene. Forsikring tegnes ved å kontakte [Legemiddelansvarsforeningen](#). Sponsor/ hovedutprøver plikter å innbetale premietilskuddet før forsøket igangsettes, og deretter hvert år så lenge forsøket pågår. I multisenterstudier skal nasjonal koordinerende utprøver sørge for at det er tegnet forsikring for hele studien (alle forsøkspersoner/senter).

4.4 SØKNAD TIL REK

- Kliniske legemiddelutprøvinger skal søkes godkjent hos REK. For å sende inn søknadsskjema kreves pålogging på REKs [portal](#). For å få brukerkonto i portalen må man oppgi e-postadressen som brukernavn og be om å få tilsendt passord.
- Prosjektsøknad fylles ut elektronisk, som hovedregel på norsk. Dersom prosjektet i hovedsak skal utføres i utlandet, kan søknaden utformes på engelsk.
- I norske multisenterstudier sendes det kun én søknad til REK som gjelder alle deltakende sentra. Alle deltagende sentra skal imidlertid føres opp som forskningsansvarlig institusjon. Ved multisenterstudier som omfatter flere land, skal det gis uttalelse fra en etikkomité, eventuelt flere, i hvert land i henhold til lokalt regelverk.
- Vedlegg til REK søknadsskjema:
- Protokoll
 - Informasjonsskriv og samtykkeskjema
 - CV for prosjektleder (hovedutprøver/ nasjonal koordinerende utprøver)
 - EudraCT-skjema
 - Dokumentasjon av utprøvningspreparat (Investigator's Brochure – IB/SmPC)
 - Ev. spørreskjema/intervjuguide
- Alle vedlegg bør ha versjonskontroll
- REKs søknadsfrister ligger på [nettsidene](#). Nye søknader fordeles som hovedregel til REK i den regionen hvor søker hører til. REK skal gi svar til søker og SLV senest 60 dager etter mottak av komplett søknad. Behandlingsfristen kan forlenges ytterligere i særlige tilfeller.

- REK kan be søker supplere søknaden én gang. Tidsfristen suspenderes i slike tilfeller fra søker er underrettet til opplysningene er mottatt av REK.
- REK-godkjenning skal sendes til SLV slik at SLV kan legge ut studien på [Clinical Trial Register](#).

4.5 SØKNAD TIL SLV

- Kliniske legemiddelutprøvinger skal også søkes godkjent av Statens legemiddelverk - SLV. Søknad til SLV kan sendes parallelt med søknad til REK. SLV har 60 dagers svarfrist etter mottak av komplett søknad. Behandlingsfristen kan forlenges ytterligere i særlige tilfeller. Dersom søknader ikke inneholder svakheter eller mangler kan SLV gi en godkjenning etter 30-35 dager.
- For å skaffe EudraCT nummer, gå inn på [EudraCT web portal](#). Klikk videre på Create – EudraCT Number. Opplysninger som kreves er: *protokollkode/prosjektnavn (for eksempel akronym), søkerens organisasjonsnavn, sted, land og e-postadresse*. EudraCT-nummer blir tilsendt via e-post.
- Fyll ut søknadsskjemaet [EudraCT- skjema](#) på norsk eller engelsk. EudraCT-skjema finnes på EudraCT web portal, klikk videre på Access to EudraCT – Create – Clinical Trial – EEA.
- EudraCT-skjema fylles ut online via EudraCT web portal, men må lastes ned og lagres lokalt. EudraCT-skjemaet lastes ned som xml-format og pdf-format. Xml-format trenges for å laste opp EudraCT-skjema igjen på EudraCT web portal. For å lese gjennom EudraCT-skjemaet er det pdf-formatet som må brukes. For å ikke miste data er det veldig viktig å lagre regelmessig i xml-format.
- Det finnes en valideringsfunksjon på EudraCT web portal for å sjekke at EudraCT-skjemaet er fylt ut riktig. Klikk på "Validate".
- "Package" funksjon på EudraCT web portal brukes for å laste ned en zip-fil hvor EudraCT-skjema er lagret i xml-format og pdf-format. En valideringsrapport blir automatisk laget og lagret i zip-filen. Obs: Xml-filen må tas ut av zip-filen (bruk "extract" funksjon i zip-filen) for å kunne laste den tilbake på portalen.
- Søknadsskjema sendes elektronisk i xml-format og pdf-format til SLV, for eksempel som e-post. Pdf filen må være signert og skannet inn.
- Elektronisk korrespondanse må oppfylle SLVs krav til filformater. Se nærmere krav til søknad, følgebrev og vedlegg i [Veiledning](#) til forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker.
- Vedlegg til søknadsskjemaet:
 - Følgebrev.
 - Protokoll.
 - Dokumentasjon av utprøvningspreparatet/ene, IB/IMPD. For multinasjonale studier der det benyttes markedsførte preparater bør det henvises til den preparatomtalen som vil være referansedokumentet i studien.
 - Kopi av REKs vurdering (kopi av søknaden kan sendes hvis studien fortsatt er under vurdering hos REK).
 - Kopi av forsikringsbevis.

- Merkingsforslag (etikett) til studiepreparatet, jf. SOP [Legemiddelhåndtering ved oppstart av kliniske utprøvinger](#).
 - Paediatric Committee Final Summary Report for Paediatric Investigational Plan (PDCO FSR for PIP) der dette foreligger. Rapporten gjelder dersom man ønsker å utvikle/videreutvikle et produkt og søke om markedsføringstillatelse for dette.
 - Plan for beredskap ved komplikasjoner, dersom ikke beskrevet i protokoll eller andre dokumenter som vedlegges.
- SLV gir skriftlig tilbakemelding om ev. innsigelser til søknaden og søker gis mulighet til å besvare spørsmål og kommentarer. Svarfrist for søker er på inntil **15 dager**. Unntaksvis kan Legemiddelverket gi en forlenget tidsfrist om særskilte grunner foreligger.
 - Dersom søker sender inn oppdatert søknad eller ny dokumentasjon i løpet av vurderingsprosessen, starter saksbehandlingsfristen på nytt.
 - SLV skal ha oppdatert EudraCT-skjema når det opprettes nye utprøvingscenter.

4.6 ANDRE GODKJENNINGSINSTANSER

- Dersom det er aktuelt må legemiddelutprøvingen søkes godkjent hos andre relevante eksterne instanser som Helsedirektoratet (kliniske utprøvinger som omfatter genterapi eller spesielle genetiske undersøkelser som kommer inn under bioteknologiloven).
- Det er særskilte godkjenningsregler for studier med legemidler som består av eller inneholder genmodifiserte organismer – GMO. Se nærmere i [Veiledning](#) til forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker.
- Utprøvinger av medisinsk utstyr godkjennes av SLV. I noen tilfeller kombineres medisinsk utstyr med legemidler. Dersom det er tvil om utprøvingen omfattes av lovgivning om legemiddelutprøving eller medisinsk utstyr bør det avklares med SLV. Det foreligger en egen [prosedyre for medisinsk utstyr](#).

4.7 REGISTRERING

Kliniske intervensjonsstudier (herunder kliniske legemiddelutprøvinger) skal registreres i ClinicalTrials.gov eller en annen offentlig tilgjengelig [database](#) før inklusjon av første forsøksperson. For legemiddelutprøvinger holder det at studien er registrert i EudraCT dersom ikke Helseforetaket/institusjonen har andre krav i interne retningslinjer. Sen eller manglende registrering vil kunne føre til at publikasjoner fra studien ikke antas i vitenskapelige tidsskrifter.

Legemiddelstudier skal også publiseres på sykehusets nettsider når en studie er godkjent og klar for rekruttering. Deretter skal det gis melding når rekrutteringen er avsluttet samt når studien er avsluttet. Helseforetaket/institusjonens retningslinjer skal følges. En oversiktsside på helsenorge.no vil speile kliniske studier fra sykehusenes nettsider.

4.8 UTGIFTER TIL REISER OG UTPRØVINGSPREPARAT

- Forsøkspersoner som deltar i kliniske studier skal få sine reiseutgifter dekket etter samme prosedyrer og regelverk som gjelder for andre pasienter. Dette skal administreres av Pasientreiser ANS.
- Utpøringspreparat, inkludert sammenligningspreparat og tilhørende utstyr skal gjøres gratis tilgjengelig for forsøkspersoner

4.9 GODKJENNING/ AVSLAG

- Avslag på søknad skal begrunnes. REKs avslag kan påklages og hvis REK opprettholder vedtaket etter klagebehandling, videresendes klagen til Den nasjonale komiteen for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (NEM)
- Avslag på søknad skal begrunnes. SLVs avslag kan påklages og hvis SLV opprettholder vedtaket etter klagebehandling, videresendes klagen til Helse- og omsorgsdepartementet.

4.10 OPPSTART

- Godkjenning fra REK og SLV og ev. andre relevante eksterne og interne godkjenningsinstanser må foreligge før oppstart av studien. [Sjekkliste oppstartsmøte](#) samt mal [Agenda oppstartsmøte](#) anbefales brukt.

4.11 DOKUMENTASJON

- Alle søknader og protokoll med tilhørende vedlegg og korrespondanse med søknadsinstansene skal oppbevares i studiearkivet (Investigator's Site File (ISF)/ Trial Master File (TMF))
- Intern forankring/ godkjenning må kunne dokumenteres skriftlig og skal oppbevares i studiearkivet (ISF/ TMF).
- I multisenterstudier skal det inngås skriftlige avtaler med alle samarbeidende hovedutprøvere/ senter. [Mal Avtale multisenterstudie](#), anbefales brukt. Alle skriftlige avtaler oppbevares i studiearkivet (ISF/ TMF).
- Forsikringsbevis oppbevares i studiearkivet (ISF/ TMF).

5 AVVIKSBEHANDLING

All avviksbehandling skal skje i henhold til det enkelte helseforetaks/den enkelte institusjons prosedyrer for avviksbehandling.

6 REFERANSER

6.1 EKSTERNE REFERANSER

- [Helseforskningsloven](#) - særlig kapittel 3
- [Genteknologiloven](#)
- [Bioteknologiloven](#)
- [Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker 2009-10-30-1321](#) – særlig kapittel 1, 3 og 4
- [Veiledning til forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker](#)

- [Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning 2009-07-01-955](#) – særlig §§ 6, 7, 8 og 9.
- [ICH Guideline for Good Clinical Practice \(GCP\) E6 \(R2\)](#) - særlig punkt 3.1, 4.1 og 4.4, kap. 5 og kap. 6
- [EudraLex-Volume 10.](#)
- [EudraCT web portal](#)
- [Pasientreiseforskriften](#)

6.2 INTERNE REFERANSER

- SOP [Protocol](#)
- SOP [Utarbeidelse av skriftlig informasjon og samtykkeerklæring](#)
- SOP [Dokumentasjon av utprøvningspreparater](#)
- SOP [Study Files](#)
- [Mal avtale multisenterstudie](#)

7 VEDLEGG

- [Sjekkliste oppstart av klinisk legemiddelutprøving for sponsor](#)
- [Mal agenda oppstartsmøte](#)
- [Sjekkliste oppstartsmøte](#)

8 DEFINISJONER

- [Definisjoner](#)

9 ENDRINGER SIDEN FORRIGE VERSJON

Versjon 3.2. Denne SOP erstatter SOP 3.1. Lagt til at REK-godkjenning skal sendes til SLV under punkt 4.4.