

Etikkomitéenes rolle i vurderingen av kliniske utprøvinger under legemiddelforordningen (CTR)

Sofie Rindal

rådgiver og jurist

Komiteene for Klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr (REK KULMU)
ved Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst)

A close-up photograph of a person's hand raised in the air, with fingers spread, against a blurred background of other people in a meeting.

Agenda

- Organisering av REK KULMU
- Hva vurderer etikkomiteene under CTR
- Sluttdatoer og noen gjengangere
- Endringsmeldinger
- ICH GCP E6(R3)

Organiseringen av REK KULMU

Norge har etablert to nasjonale etikkomiteer for klinisk utprøving av legemidler og medisinsk utstyr;

REK KULMU A og REK KULMU B

REK KULMU er administrativt lokalisert innenfor de eksisterende Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk i sør-øst Norge (REK Sør-øst)

Det er ni medlemmer i hver KULMU-komité; representerer fagfeltene medisin, genetikk, medisinsk utstyr, jus og etikk, i tillegg til en lekrepresentant og en representant fra en pasient- og brukerorganisasjon

Medlemmene er ikke ansatt av REK; de oppnevnes av Kunnskapsdepartementet for fire år om gangen.



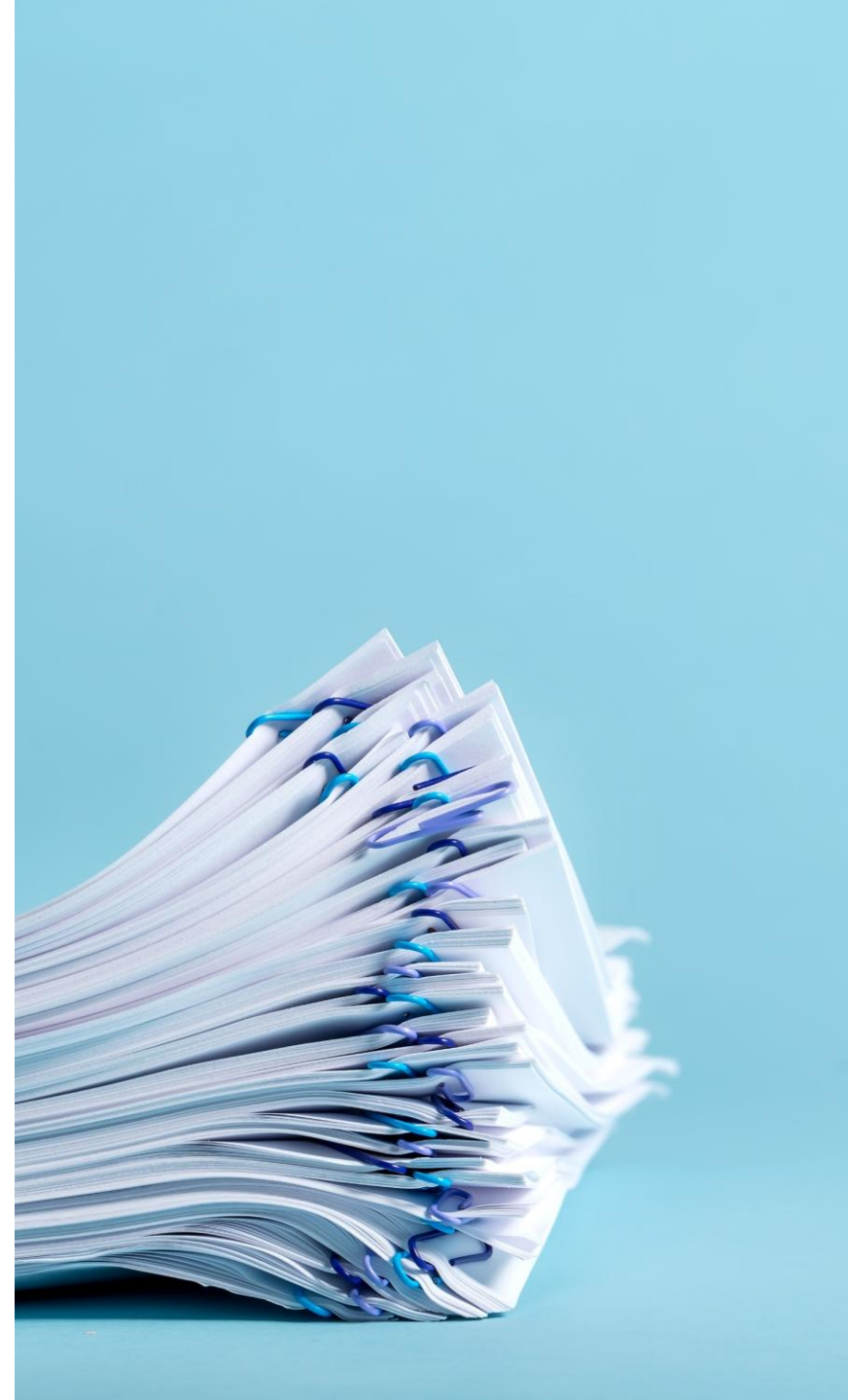


REK KULMU behandler - på vegne av
etikkmyndighetene i Norge - søknader innenfor:

- **Legemiddelforordningen, CTR (Clinical Trials Regulation 536/2014)**
- Forordning for medisinsk utstyr, MDR (Medical Device Regulation 2017/745)
- Forordning for IVD medisinsk utstyr, IVDR (In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation 2017/746)

Generelle prosedyrer

- REK KULMU gir en nasjonal forskningsetisk vurdering av søknader som faller inn under CTR
- Vurderingene gjøres i henhold til alminnelige forskningsetiske prinsipper; CTR er et overstyrende lovverk, helseforskningsloven vil gjelde utfyllende for nasjonale forhold som ikke er omtalt i CTR
- Søknad om godkjenning under CTR må sendes inn via EUs søknadsportal CTIS
- Søknader behandles fortløpende, melding om beslutning vil bli sendt ut via CTIS i henhold til forordningens frister
- NEM (nasjonal forskningsetisk komité for medisin og helsefag) er klageinstans for KULMUs uttalelser til del 1 og del 2 av søknaden





Generelle forskningsetiske prinsipper

- Forskning skal bygge på respekt for forskningsdeltakernes menneskerettigheter og verdighet
- Deltakernes velferd og integritet skal ha prioritet foran vitenskapelige og sosiale interesser
- Medisinsk og helsefaglig forskning må ta hensyn til faktorer knyttet til etikk, medisin, helse, vitenskap og personvern

Hva vurderer
REK KULMU under CTR?



CTR-søknad Del 1

CTR-søknad del 1:

Hovedpunkter som REK KULMU ser på

Overordnet design og forsvarlighet

At det i protokollen er gjort rede for:

Studiepopulasjon:

- Med begrunnelse for inklusjon av gruppen(e) opp mot deltakeres risiko og nytte
- CTR har generelle krav til inklusjon av deltakere og særskilte krav til informert samtykke og inklusjon av sårbare grupper

Nytte/risiko

- Studien må være designet for å involvere så lite smerte, ubehag, frykt og annen forutsigbar risiko som mulig

Rekruttering/samtykke

- Generelle prosedyrer for rekruttering og innhenting av informert samtykke
- Detaljer kan ev. beskrives i eget dokument i del 2

CTR-søknad del 1:

Hovedpunkter som REK KULMU ser på (forts.)

At det i protokollen er gjort rede for:

Biologisk materiale:

- Generelle prosedyrer for innhenting, lagring og fremtidig bruk av biologisk materiale, inkludert biobanker, samt begrunnelse for innhenting
- Detaljer kan ev. beskrives i eget dokument i del 2

Data/personvern

- Bruk, behandling og oppbevaring av data, samt personvernstiltak

CTR-søknad del 1: Hovedpunkter som REK KULMU ser på (forts.)

Øvrige dokumenter:

Protokollsammendrag

- På norsk, bør følge innhold og oppsett som beskrevet i Q&A punkt 5.8*

GDPR-bekreftelse

- En bekreftelse på Compliance with Regulation (EU) 2016/679 (General Data Protection Regulation GDPR)

Spørreskjema m.m.

- Eventuelle spørreskjema (PROMs), dagbøker og intervjuguider, fortrinnsvis på engelsk

* *Questions and Answers Document - Regulation (EU) 536/2014*



CTR-søknad Del 2

CTR-søknad del 2: **Hovedpunkter** som REK KULMU ser på

- Rekrutterings- og samtykkeprosedyrer
- Informasjons- og samtykkeskriv (Informed Consent Form, ICF)
- Utprøver og studiesenterets egnethet
- Forsikringsbevis (Legemiddelansvarsforsikringen, LAF)
- Beskrivelse av finansiering, samt kompensasjon til deltakere
- Personvern
- Biologisk materiale

CTR-søknad del 2: Vedlegg

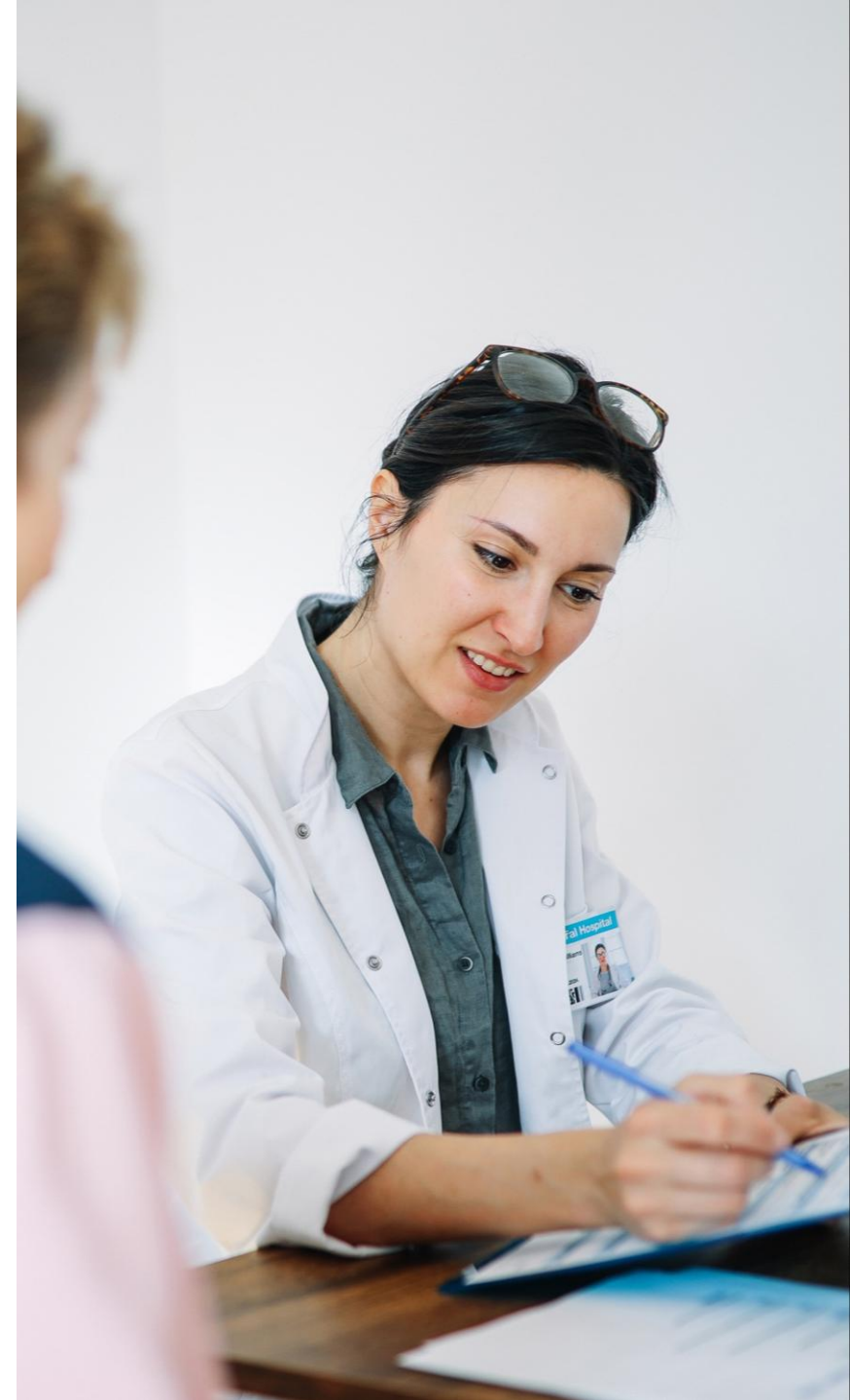
Det sjekkes at følgende maler (eller tilsvarende dokumentasjon) som er angitt på EU-kommisjonens nettside (EudraLex - Volume 10) er lagt ved:

- *Compensation for trial participants*
- *Curriculum Vitae* fra hovedutprøver på hvert senter
- *Declaration of Interest* fra hovedutprøver på hvert senter
- *Site Suitability Form* utstedt av klinikkleder eller tilsvarende ansvarlig ved hver institusjon (ikke utprøver)
- *Recruitment and Informed consent procedure*
- *Compliance with applicable rules for biological samples* (dersom relevant)

CTR-søknad del 2:

Rekruttering og innhenting av informert samtykke

- Nasjonale rekrutterings- og samtykkeprosedyrer bør beskrives i malen: *Recruitment and Informed consent procedure*
- Det må fremgå hvem som skal rekruttere og innhente samtykke, hvordan dette skal skje, ev. materiale som brukes, hvor det skal gjøres, og i hvilke kanaler
- Informasjonen må gis under en samtale av en kvalifisert person fra forskergruppen
- Angi gjerne hvor lang betenkningstid deltakerne får, det er et viktig forskningsetisk prinsipp at de forespurte får rimelig betenkningstid før de ev. samtykker
- Presiser i skjema dersom potensielle studiedeltakere skal identifiseres ved å gå inn i pasientjournal eller register (må ha grunnlag for dispensasjon fra tauhshetsplikt for tilgjengeliggjøring og bruk av helseopplysninger)





CTR-søknad del 2: Avhengighetsforhold og samtykkeprosess

Krav:

Iht. norsk regelverk (Helseforskningsloven §13) og Helsinkideklarasjonen (27): *Det skal ikke foreligge et avhengighetsforhold mellom den forespurte og den som innhenter samtykke*

Iht. CTR art. 29: ICF skal dateres og signeres av den som gir informasjonen om studien

Løsning:

Samtykkeprosessen: informasjonsdel, og en senere, separat samtykkedel

1. Studielegen informerer om studien
2. Pasienten sendes videre/hjem for å tenke seg om
3. Dersom pasienten ønsker å delta og signere samtykket, innhentes dette av studiesykepleier eller en annen lege
4. Samtykket sendes tilbake til studielegen som fører på dato for når informasjonen ble gitt, samt å signere selv med dagens dato

Studielegen bør journalføre dato for når pasienten fikk informasjon og hvilken dag vedkommende samtykket til deltakelse



CTR-søknad del 2: Inklusjon av fremmedspråklige deltakere

- Man skal på generelt grunnlag ikke ekskludere deltakere som ikke snakker norsk
- Muntlig og skriftlig informasjon skal gis på et språk deltakeren behersker godt
- REK KULMU vurderer ikke samtykker på andre språk enn norsk, sertifisert oversetter bør benyttes for oversettelse av godkjent samtykke til andre språk



CTR-søknad del 2: Informasjons- og samtykkeskriv

Det anbefales å bruke REKs mal *Informasjonsskriv legemiddelutprøving (Clinical Trials Regulation (CTR))* som er tilgjengelig på REKs hjemmesider

Malen er oppdatert og tilpasset CTRs krav til informert samtykke, slik de er beskrevet i artikkel 29 i CTR

Det skal ikke oppgis behandlingsgrunnlag etter GDPR, dette er institusjonens og sponsors ansvar å informere om og gjøres utenom informasjonsskrivet til studiedeltakelse



CTR-søknad del 2: Krav til utprøver og site

- For hovedutprøver på hvert studiesenter:
 - DOI (Declaration of Interest)
 - CV
 - Det må fremkomme i CV hva slags kompetanse utprøver har knyttet til klinisk forskning, inkludert:
 - Erfaring med pasienter og behandling
 - Erfaring med klinisk forskning
 - Kjennskap til Good Clinical Practice (GCP) (alternativt legge ved GCP-kursbevis)
- Site suitability skjema for hver studiesenter, utstedt av klinikkleder eller person med tilsvarende myndighet

A decorative image on the left side of the slide. It features a stack of folders in shades of blue, green, and beige, partially overlapping. Below the folders is a solid blue background that extends to the bottom of the slide.

CTR-søknad del 2: **Data og personvern**

En GDPR-erklæring må legges ved, om ikke tilsvarende i del 1 er dekkende også for Norge



CTR-søknad del 2: Biologisk materiale

- Dersom det skal lagres biologisk materiale **i Norge i >2 måneder** som en del av studien, må dette lagres i en spesifikk forskningsbiobank knyttet til prosjektet
- Det bør fremkomme - av søknad og i samtykkeskriv - **en sluttdato for aktiv innsamling, håndtering og lagring** av biologisk materiale i forskningsprosjektet
- **Studiespesifikke forskningsbiobanker** opphører når analysene eller den forskningsaktive perioden i studien er avsluttet; normalt innen 1-2 år etter siste pasientbesøk
- Det forventes at biologisk materiale **destrueres etter at den forskningsaktive perioden er over**, så fremt prøvene ikke skal inngå i fremtidig forskning



Bredt samtykke til fremtidig forskning

- Dersom biologisk materiale skal brukes til forskning utenfor studien, skal deltakere **separat og aktivt samtykke** til dette; det kan ikke være et krav for deltakelse i selve studien
- Det finnes egen mal for slikt samtykke på REK sine hjemmesider
- Formålet med den fremtidige bruken må være tematisk avgrenset til **nærmere bestemte, bredt definerte forskningsformål**
- Prøver til slik annen/fremtidig bruk skal lagres i en generell biobank
- Dersom prøvene skal oppbevares i Norge skal disse lagres i en **norsk generell biobank** som krever en separat søknad om opprettelse til regionale REK
- Dersom materialet skal **overføres til en biobank i utlandet** for oppbevaring og senere bruk i forskning, kan det ikke stå i samtykkeskrivet at REK i Norge har godkjent forskningen, da det er utenfor REK KULMUS mandat å ta stilling til
- Det forutsettes at sponsor/institusjonen inngår nødvendige avtaler for å sikre deltakernes personvern

CTR-søknad: Formaliakrav

- Søknadsdokumenter i CTIS skal navngis etter bestemte regler, CTCG har utviklet en veileder for dette*
- Dersom det etterspørres reviderte dokumenter i vurderingsfasen, skal disse legges ved i sponsors oppdatert søknad med **markerte endringer (track changes)**

*https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/CTCG/2022_09_CTCG_Instruction_naming_documents_CTIS_EU_v1.4.pdf



Sluttdatoer og noen gjengangere

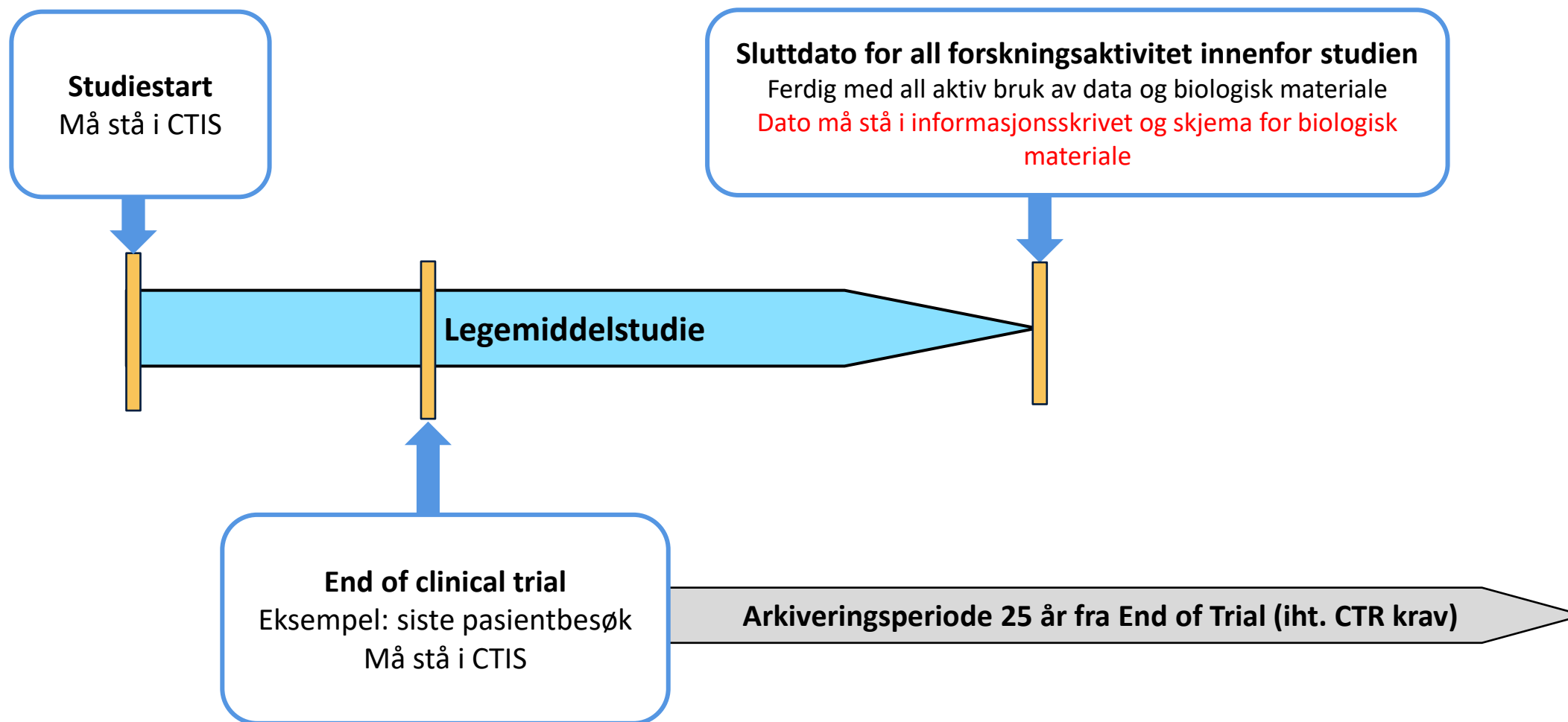
Sluttdatoer

- I protokoll og informasjonsskriv bør det oppgis følgende:
 - **Dato for «end of clinical trial»**, i.e. siste pasientbesøk eller annen dato definert og begrunnet som studieslutt av sponsor
 - **Dato for når all forskningsrelatert aktivitet er antatt å være avsluttet**, inkludert publisering (forskningsaktiv periode)
 - **Dato for når data skal slettes/slutt** på etterkontrollperioden (minst 25 år etter «end of clinical trial»)
- GDPR artikkel 5, Prinsipper for behandling av personopplysninger, krever at personopplysninger skal behandles på lovlig måte, derfor må perioden for forskningsrelatert aktivitet defineres
- Forskningsrelatert aktivitet, som publisering, kan skje parallelt med at lagringsperioden på 25 år for etterkontroll pågår
- Dersom studien blir forsinket, må det meldes/søkes om forlengelse før utløpsdato for godkjenning

Kravet i CTR om arkivering i 25 år er etter vår vurdering ikke til hinder for at filer med anonyme, aggregerte data kan deles underveis i lagringsperioden, men deltakere må informeres om dette i ICF. Det er sponsor/virksomheten som må sikre at et uttrekk er reelt anonymt iht. GDPR og at deltakerne har fått informasjon om at personidentifiserende opplysninger anonymiseres og deles. (HFL §20)



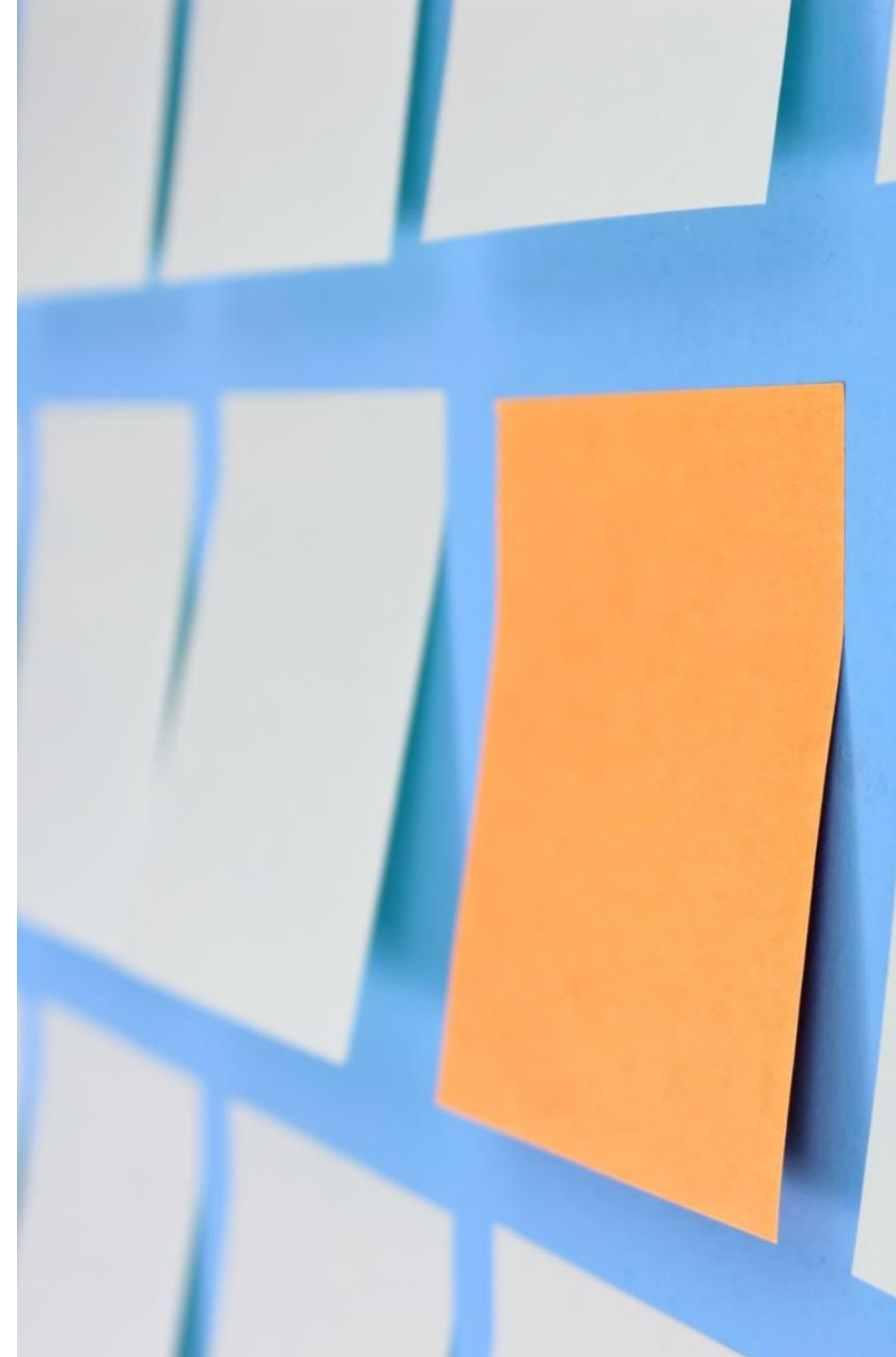
Oversikt over sluttdatoer



Noen gjengangere

- **Protokollsammendraget** skal være på ca på to sider, se til Q&A dokument* punkt 5.8 for veiledning og forståelig for lekpersoner
- Det må sikres at **informasjonsskrivene** oppfyller kravene i CTR, er tilpasset norske forhold og ikke har dårlig/teknisk språk. Det må fremkomme i infoskrivets innledning hva som er studiens formål og hva studien innebærer for deltaker med tanke på risiko/belastning.

**Questions and Answers Document - Regulation (EU) 536/2014*



Noen gjengangere

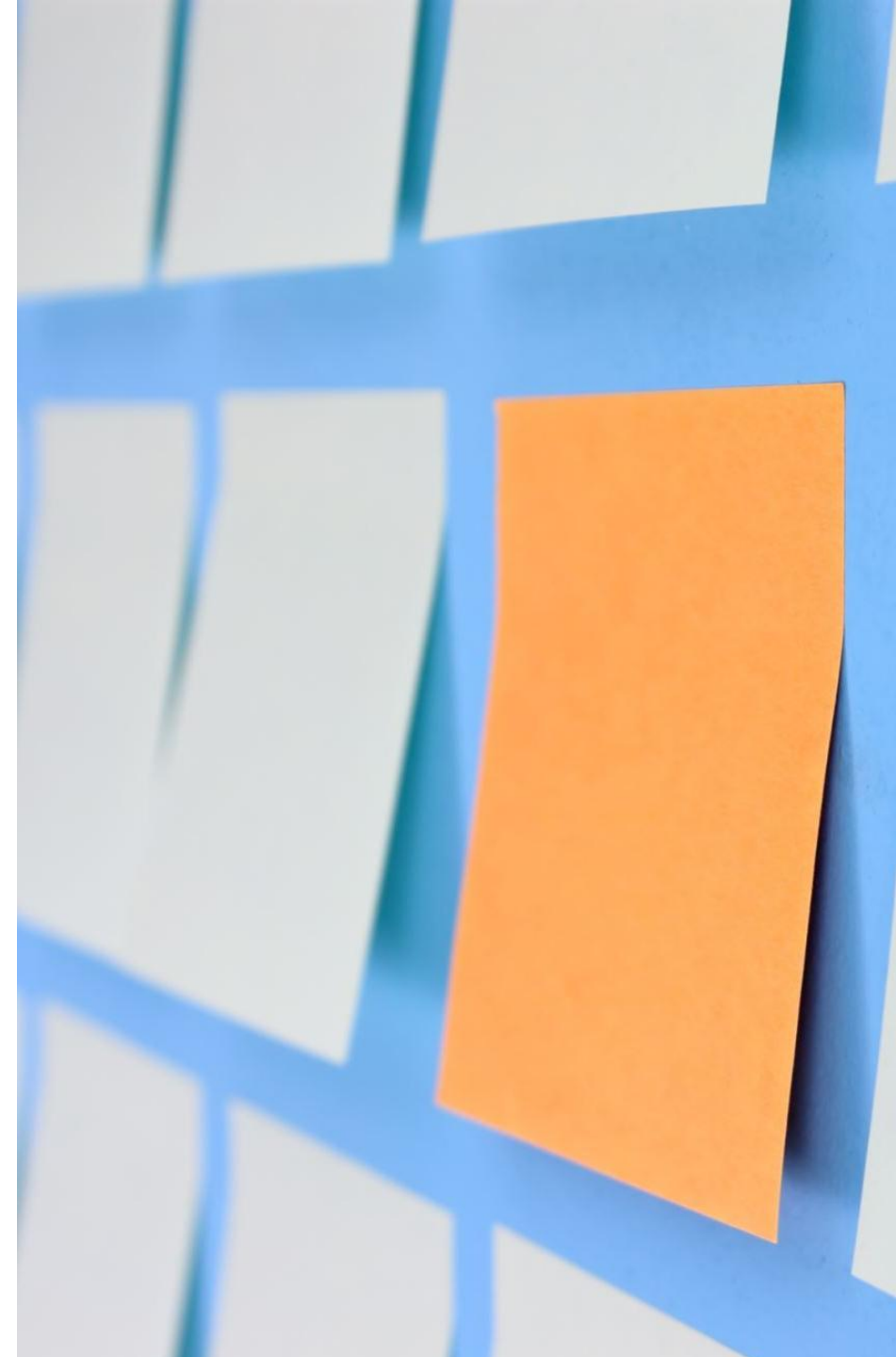
Prosedyrer for biologisk materiale og opplysninger:

Innenfor studien:

- Beskrive og begrunne **nødvendig innsamling, bruk og lagring** av biologisk materiale og opplysninger – både i protokoll og samtykkeskriv
- Beskrive og begrunne **nødvendig tidsperiode for lagring og bruk** av biologisk materiale og opplysninger
- Det må i protokoll og informasjonsskriv angis **hvilke helseopplysninger** som skal innhentes; disse skal være begrenset til å kunne svare ut studiens endepunkter
- Det må være **samsvar mellom protokoll, protokollsammendraget, samtykke og skjema for bruk av biologisk materiale** når det gjelder formål med studien (endepunkt) og materialet man ønsker å samle inn

Fremtidig forskning:

- Det må tydelig beskrives i både protokoll og eget samtykkeskriv dersom det biologiske materiale og opplysninger også skal benyttes til fremtidig forskning utover den omsøkte studien



Før søknaden sendes inn

- Gå gjennom **veiledningsinformasjon** på REK KULMUs side* og EudraLex10**, og tilpass prosedyrer og søknadsdokumenter
- Se spesielt nøye på **informasjonsskrivet og planene for innhenting, oppbevaring og bruk biologisk materiale og data**; forventet informasjon er gitt i REK KULMUs **informasjonsskrivmal for CTR-studier**, tilgjengelig på REKs sider***
- Vi anbefaler at det avtales med sponsor at **lokale utprøvere/forskerteamet i Norge får gjennomgå informasjonsskrivet og andre landsspesifikke dokumenter** før søknaden sende inn, slik at dette blir tilpasset Norge og norske forhold

*https://rekportalen.no/#omrek/REK_KULMU

**https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

***<https://rekportalen.no/#hjem/informasjonskriv>,



Endringsmeldinger



Del 1 og del 2: Endringer



Endringer i studien skal meldes i CTIS



REK KULMU vurderer og gir en uttalelse på vesentlige endringer



Vesentlige endringer (SM) er endringer som berører deltakers sikkerhet og rettigheter, eller som kan ha innvirkning på datakvaliteten



Ikke-vesentlige endringer (NSM) er til informasjon og arkivering i CTIS



Det er sponsors ansvar å vurdere om endringen er en SM eller NSM



For eksempler på endringer i del 1 og del 2 under CTR, se Annex 4 i Q&A*

**Questions and Answers Document - Regulation (EU) 536/2014*

Del 1 og del 2: Endringer og sikkerhetsrapportering



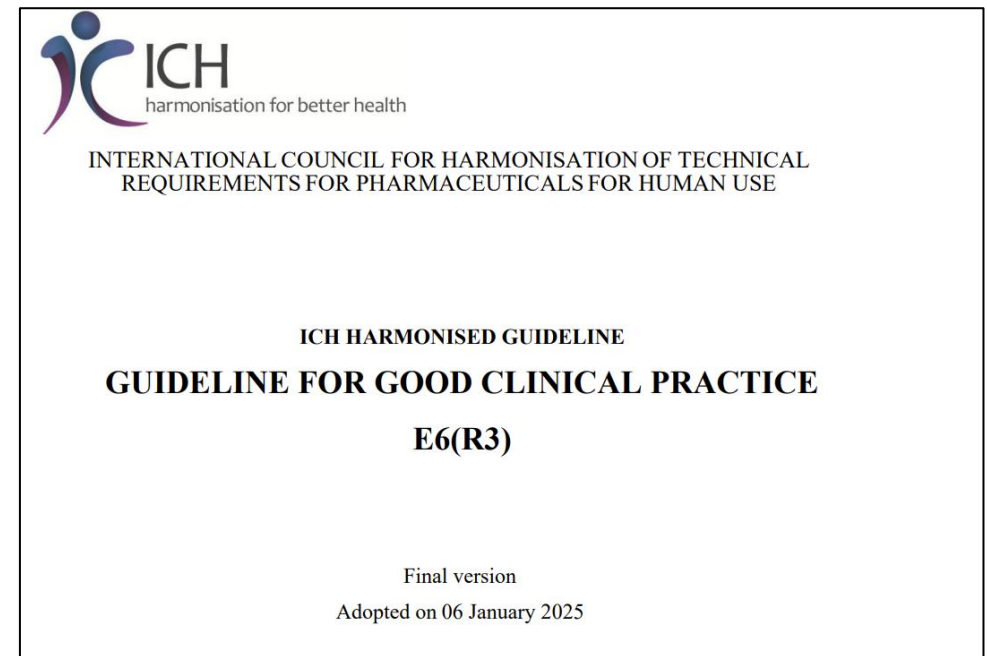
REK KULMU er ikke involvert i sikkerhetsvurdering, det ivaretas av DMP



Dersom det må søkes om endringer i prosjektet som følge av sikkerhetsrapportering, vil REK KULMU imidlertid vurdere selve endringsmeldingen

Revidert ICH Good Clinical Practice E6 (R3)

- Endringene får ingen konsekvenser for den forskningsetiske vurderingen eller fordelingen av oppgaver mellom DMP og REK KULMU
- Viktig at sponsor melder fra dersom hendelser, avvik eller bivirkninger endrer nytte/risikovurderingen – da må protokoll og/eller informasjonsskriv oppdateres og sendes inn som SM
- For nye studier:
 - Vi krever at utprøver (principal investigator) har opplæring i R3 for alle nye studier fra **23. juli 2025**. Bør stå i f.eks. CV at har gjennomført dette, eller en bekreftelse på at opplæring vil bli gjennomført før studien starter
- For pågående studier:
 - Vi gjør ingen ny vurdering av utprøvers kompetanse i allerede godkjente studier. REK KULMU skal ikke motta eventuell oppdatert GCP-dokumentasjon



Spørsmål?



Veiledningsdokumenter og videre informasjon

Eudralex 10: CTR-veiledningsdokumenter og maler for EU/EØS:

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

MedEthicsEU-gruppen for etikkomite-representanter i EU/EØS:

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/medethicseu_en

Opplæringsmateriale for EU-portalen CTIS:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/clinical-trials-human-medicines/clinical-trials-information-system-training-support/clinical-trials-information-system-ctis-online-training-modules>

Regler for navngivning av dokumenter i CTIS:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/CTCG/2022_09_CTCG_Instruction_naming_documents_CTIS_EU_v1.4.pdf

REK KULMUs hjemmeside (oppdateres regelmessig):

https://rekportalen.no/#omrek/REK_KULMU

REK KULMUs maler for informasjonsskriv:

<https://rekportalen.no/#hjem/informasjonskriv>

REK KULMU

rek-kulmu@medisin.uio.no

https://rekportalen.no/#omrek/REK_KULMU