



Direktoratet for
medisinske produkter

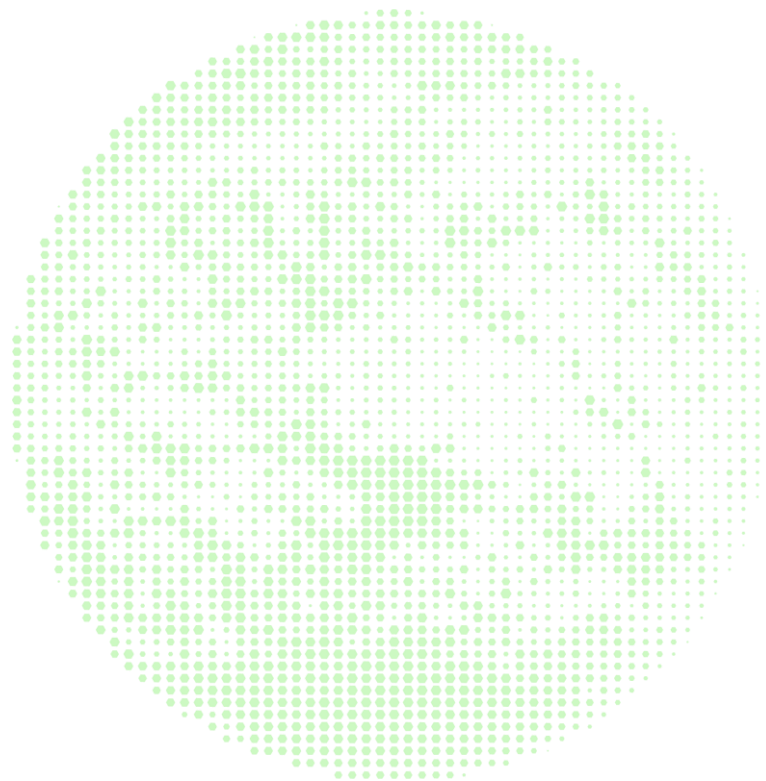
Forordning for kliniske utprøvinger

Søknader, endringer og korrespondanse

Ingvild Aaløkken
Spesialrådgiver, Enhet for klinisk utprøvning og innovasjon

Direktoratet for medisinske produkter (DMP)

- Vi er cirka 400 ansatte
- Hver fjerde ansatt er farmasøyt
- Økonomer, veterinærer, leger, jurister, biologer, statistikere, kjemikere +++
- Deltar aktivt i et omfattende EU-samarbeid
- Tett samarbeid med andre aktører: sykehus, etater, industri, grossister, kommuner, pasientgrupper



Våre ansvarsområder

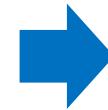
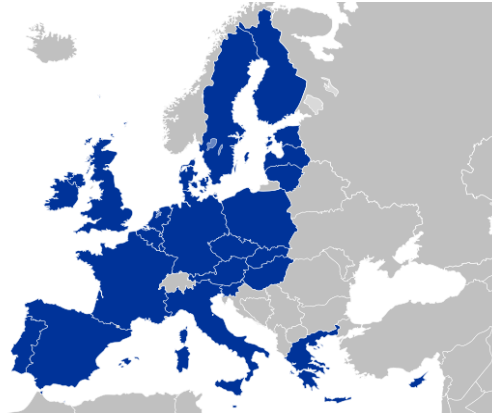
- Vurdere og godkjenne legemidler
- Medisinsk utstyr
- Gi råd om riktig bruk, vurdere bivirkninger og alvorlige hendelser
- Følge med på markedsaktører
- Sørge for forsyningssikkerhet og beredskap
- Støtte forskning og innovasjon
- Gjøre helseøkonomiske vurderinger

Underlagt Helse- og omsorgsdepartementet



Regelverk

Harmonisering av regelverk for klinisk utprøving



Før 2004: Ingen harmonisering

Nasjonale regelverk, ulike prosesser i hvert medlemsland.

Clinical Trials Directive (EU 2001/20/EC)

Noe harmonisering, men nasjonale systemer og prosesser varierte

Fra 1. mai 2004

Clinical Trials Regulation (No.536/2014)

Full harmonisering, samarbeid om vurdering av multinasjonale studier, felles EU portal & database.

Fra 31. januar 2022

Aktuelt regelverk



Europeisk regelverk

- (EU) No 536/2014 – Forordningen (CTR – Clinical Trials Regulation)
 - Tilhørende retningslinjer (EudraLex Volume 10; Clinical trials guidelines)
 - GCP-retningslinjer (GCP/CPMP/ICH/95) ICH-GCP R3
 - Helsinkideklarasjonen (Etske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker)
- **Nasjonalt regelverk og retningslinjer:**
 - Legemiddeloven kapittel 2, legemiddelforskriften (Kap 15: klinisk utprøving)
 - Forskrift om klinisk utprøving skal opphøre (DMP levert forslag til HOD). Nasjonale bestemmelser vil komme i legemiddelforskriften.
- **Revisjon av forordningen er på gang – BioTech Act (implementering 2028??)**

Public Health

[Home](#) > [Medicinal products](#) > [Eudralex](#) > [EudraLex - Volume 10](#)

EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines

PAGE CONTENTS

Set of documents applicable to
clinical trials authorised under
Regulation EU No 536/2014

Set of documents applicable to
clinical trials authorised under
Directive 2001/20/EC

Volume 10 of the publication "The rules governing medicinal products in the European Union" contains guidance documents applying to clinical trials.

A number of documents in Volume 10 have been revised and updated to bring them in line with the changes required by the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014. Additionally, new documents were prepared to cover new aspects introduced by the same Regulation.

In order to make a distinction between documents applicable to clinical trials authorised under Directive 2001/20/EC and documents relevant to clinical trials authorised under Regulation (EU) No 536/2014, these documents are listed in two separate pages on the Eudralex Volume 10 website.

Forordning for kliniske utprøvninger (CTR No.536/2014)

Forordning for klinisk utprøving– noen hovedtrekk

- Gjøre EU mer attraktivt for kliniske studier
- Mer offentlighet – flere dokumenter blir offentliggjort
- Beskytte forsøkspersonene – sikre gode data
- Harmonisert krav til dokumentasjon i Europa
- Felles EU-portal for søknad, svar og samarbeid (CTIS)
- Forenkling av søknadsprosess – felles søknad
- Koordinert vurdering mellom landene i Europa
- Et land er ansvarlig (RMS), de andre er medansvarlig (MSC)
- REK KULMU og DMP skal samarbeide om vurderingen av studien



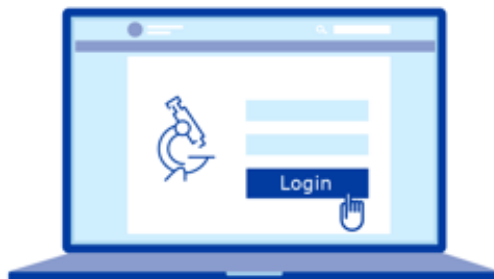
CTIS (Clinical Trials Information System)



Et **offentlig nettsted** hvor alle og enhver kan søke etter informasjon om kliniske utprøvinger



Åpen tilgang



Et **arbeidsområde for sponsorer** der sponsorer av kliniske utprøvinger og organisasjonene som jobber med dem kan søke om og administrere kliniske utprøvinger i opptil 30 land i EU/EØS



Sikker tilgang



Et **arbeidsområde for myndighetene** i EU-medlemsstater, EØS-land og Europakommisjonen for å vurdere, godkjenne og føre tilsyn med kliniske utprøvinger

Hvilke studier gjelder Forordningen for?

- Intervensjonsstudier med legemidler
- Lavintervensjonsstudier (low intervention clinical trials)
- Industri og akademia
- Nasjonale og multinasjonale utprøvinger
- Ikke dekket av Forordningen:
 - Ikke-intervensjonsstudier (observasjonsstudier)
 - Medisinsk utstyr (egen forordning i 2021)



Hva er en klinisk utprøving?

Definisjon i Forordningen:

Klinisk studie - enhver studie som involverer mennesker som har til hensikt:

- a) å undersøke eller bekrefte de kliniske, farmakologiske eller andre farmakodynamiske effektene av ett eller flere legemidler;
- b) å identifisere eventuelle bivirkninger av ett eller flere legemidler; eller
- c) å studere absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskillelse av ett eller flere legemidler;

med mål om å fastslå sikkerheten og/eller effekten av disse legemidlene.

Klinisk utprøving – klinisk studie som oppfyller ett eller flere av følgende krav:

- a) valget av en bestemt terapeutisk strategi for forsøkspersonen er gjort på forhånd og avviker fra normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat,
- b) beslutningen om å forskrive utprøvningspreparatene tas samtidig med beslutningen om å inkludere forsøkspersonen i den kliniske studien, eller
- c) det anvendes framgangsmåter for diagnostikk eller overvåking av forsøkspersonene utover normal klinisk praksis

Beslutningstre for å bestemme om det er en klinisk utprøving

- Clinical trial regulation No 536/2014, Questions and Answers, Annex I: Decision tree

Is a medicinal product being investigated ? (1)	What effects of the medicinal product are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?	Is your clinical trial a low-intervention clinical trial?
If you answer no to l the question in column A below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to f the question below go to column B.	If you answer no to all the questions in column B below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to any of the questions below go to column C	If you answer no to all the questions in column C below, the investigation does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to any of the questions below go to column D - the investigation is a clinical study as described in article 2(2)(1) of Regulation EU No 536/2014.	If you answer NO to all the questions in column D below, the clinical study is a non-interventional study that does not fall within the scope of Regulation EU No 536/2014 If you answer yes to any of the questions below go to column E – the study is a clinical trial according to Regulation EU No 536/2014	If your answer NO to any of the questions below in column E, the trial is a clinical trial within the scope of Regulation EU No 536/2014 but is NOT a low-intervention clinical trial as defined in Regulation EU No 536/2014. If you answer YES to ALL of the questions below, the trial is a low-intervention clinical trial. A specific set of risk-adaptations can be applied.

Søknader om klinisk utprøving

CTR søknad består av del 1 og del 2

Del 1

DMP og REK KULMU

Koordinert vurdering alle berørte land

- Er det «low-intervention»?
- Risiko/nytte vurdering
- ✓ Protokoll + protokoll-synopse
- ✓ Tilvirking og import (DMP)
- ✓ Merking (DMP)
- ✓ IB

Del 2

REK KULMU

Nasjonal vurdering

- Informasjonsskriv, rekruttering og personvern
- Kompensasjon til forsøkspersoner
- Er utprøvingssenteret egnet
- CV og habilitetserklæring
- Forsikring
- Bruk av biologisk materiale

REK KULMU og DMP samarbeider om vurdering av søknaden

- Koordinering

- DMP koordinerer mellom Norge (REK KULMU og DMP) og andre land
- Norge er vedtaksmyndighet når del I og del II er ferdig

- Vurdering/utredning

- DMP og REK KULMU vurderer del I
- Dersom en er negativ blir det negativt svar fra Norge
- REK KULMU vurderer del II
- DMP fatter formelt vedtaket på vegne av Norge og legger inn i CTIS når del I og II er ferdige
- Felles vedtaksbrev fra DMP og REK KULMU

Hva skal søknaden inneholde?

• Del I til DMP/REK KULMU:

- Følgerebrev
- EU-CT skjema (metadata om studien, fylles ut i CTIS)
- Protokoll
- Klinisk dokumentasjon (Investigator Brochure (IB), Summary of Product Characteristics (SmPC) eller publikasjoner)
- Preklinisk dokumentasjon (IB eller publikasjoner)
- Dokumentasjon på kvalitet (SmPC, eller IMPD for legemidler uten MT i EU)
- Merking
- Begrunnelse dersom studien er en «Low intervention clinical trial»

• Del II til REK KULMU (ikke REK-portalen)

- Informasjonsskriv
- CV til utprøver + habilitetserklæring
- Rekruttering og kompensering av forsøkspersoner
- Biologisk materiale
- Forsikring
- Dokumentasjon på studiesenterets egnethet (site suitability)



Kriterier for lavintervensjonsstudier

- Utprøvningspreparatet har markedsføringstillatelse (MT)
- Utprøvningspreparatet skal i utgangspunktet brukes i henhold til SmPC
- Dersom utprøvningspreparatet ikke brukes i samsvar med MT må bruken støttes i vitenskapelig publisert litteratur
- Minimal tilleggsrisiko for forsøkspersonene i forhold til klinisk praksis
- Reduserte krav til monitorering, sikkerhetsrapportering, og sporbarhet for studielegemidlene
- Se recommendation paper «Risk proportionate approaches in clinical trials»



Preklinisk dokumentasjon og legemidlets kvalitet

● Preklinisk dokumentasjon

- Valg av preklinisk modell
- Identifisere substansens toksikologiske profil
- Farmakokinetikk (absorpsjon, distribusjon og eliminasjon)
- Estimere biologisk effektiv dose for First-in-human studie
- etc.

● Kvalitet - Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD)

- stabilitet
- forurensninger
- merking av studielegemiddel
- GMP – good manufacturing practice
- etc.

Dokumentasjon på legemidlets produksjonskvalitet

- ◆ Legemidler med markedsføringstillatelse (MT) - SmPC
 - Dersom hyllevare - ok 😊
 - Dersom ikke hyllevare – ta kontakt med oss.. 😬
- ◆ Legemidler uten MT i EU – IMPD
 - Dersom IMPD ikke er tilgjengelig - ta kontakt med oss

Legemidler i studien: Investigational and Auxiliary Medicinal Products

- ◆ IMP- investigational medicinal product

- “a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial”

- ◆ AxMP- Auxiliary medicinal product

- “a medicinal product used for the needs of a clinical trial as described in the protocol, but not as an investigational medicinal product”

- ◆ Mer om AxMPs:

- [Auxiliary Medicinal Products in Clinical Trials:
2017_06_28_recommendation_on_axmps_0.pdf \(europa.eu\)](#)

Merking av utprøvningspreparater – Annex VI

Etiketten skal inneholde følgende opplysninger:

- navn, adresse og telefonnummer til sponsor, CRO eller utprøver (hovedkontakt for informasjon om produktet, utprøvingen og avblinding)
- farmasøytisk legemiddelform, administrasjonsmåte, dosering og for åpne utprøvinger skal også legemidlenes navn/kodebetegnelse og styrke/potens angis.
- batch-nummer og/eller id-nummer, for å identifisere innholdet og pakkeprosedyren
- kode for å identifisere utprøvingen, utprøvingsstedet, utprøver og sponsor dersom dette ikke fremkommer andre steder
- forsøkspersonenes identifikasjonsnummer/studienummer,
- navn på utprøver dersom dette ikke fremkommer i a) eller d)
- teknisk bruksanvisning (ved behov, det kan ev. refereres til brosjyre eller et annet forklarende dokument som er beregnet på forsøkspersonen, eller annen bruker),
- «Til klinisk utprøving»
- oppbevaringsbetingelser
- utløpsdato ("anvendes senest"/"utløpsdato") (måned/år),
- «Oppbevares utilgjengelig for barn», unntatt når produktet brukes i utprøvinger der produktet ikke tas med hjem til forsøkspersonen

Unntak: Legemidler med MT trenger ikke studiespesifikk merking så lenge studien ikke involverer blinding

Protokoll

Minimumskrav:

- Bakgrunn og rasjonale for studien, samt forhold til klinisk praksis
 - Studiefase, indikasjon, standardbehandling, resultater fra tidligere studier
- Definerte objektiv og endepunkter
 - Målemetoder
 - Tidspunkter
- Design, begrunnet
 - Kontrollert, ukontrollert, aktiv kontroll, placebokontrollert
 - Varighet av studien
- Populasjon
 - Inklusjons- og eksklusjonskriterier

*AN EARLY PROTOTYPE FOR GENERATING
CLINICAL TRIAL OUTCOME SHORTCUTS.*



Protokoll forts.

- Dosevalg
- Oppfølging av pasienten
- Sikkerhet:
 - registrering og rapportering
- Statistikk
 - Metoder
 - Utvalgsstørrelse
- Legemiddelhåndtering og –regnskap
- Regulatoriske krav, inkl GCP

Risiko-nyttevurdering for pasienter i studien



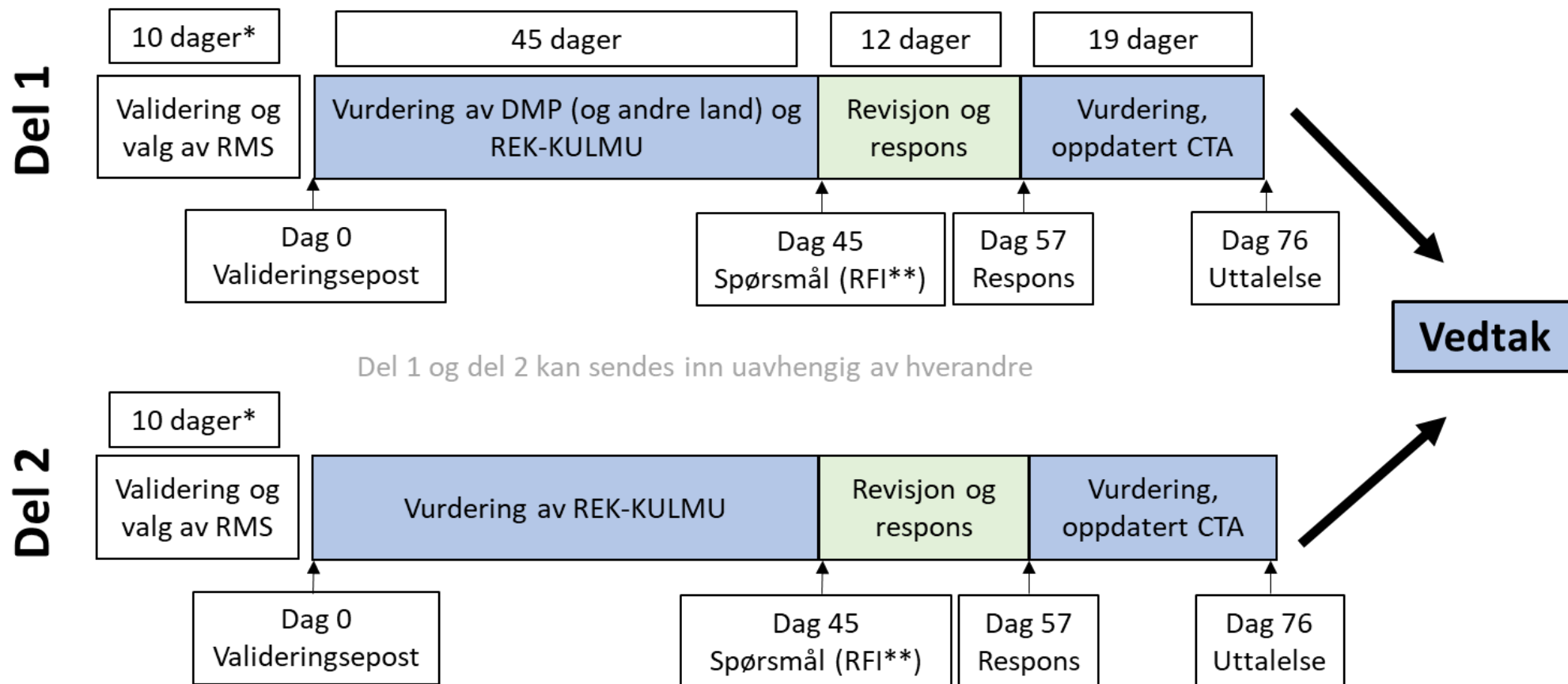
Utforming av protokoll – nyttige verktøy

- Krav til protokoll ved klinisk utprøving
 - CTR Annex I
 - ICH-GCP kapittel 6
- NorCRIN verktøy:
 - Protokollmal
 - Sjekkliste for protokoll
- Helseforetakene
 - Forskningsstøtte

Saksgang nye søknader

*Dersom det er spørsmål ved validering legges det opp til 15 dager til

**RFI = Request for Information



Under utprøvingen

- ◆ Endringssøknader
- ◆ Sikkerhetsregistrering og –rapportering
- ◆ Årsrapporter
- ◆ Notifikasjoner
- ◆ Sluttrapport

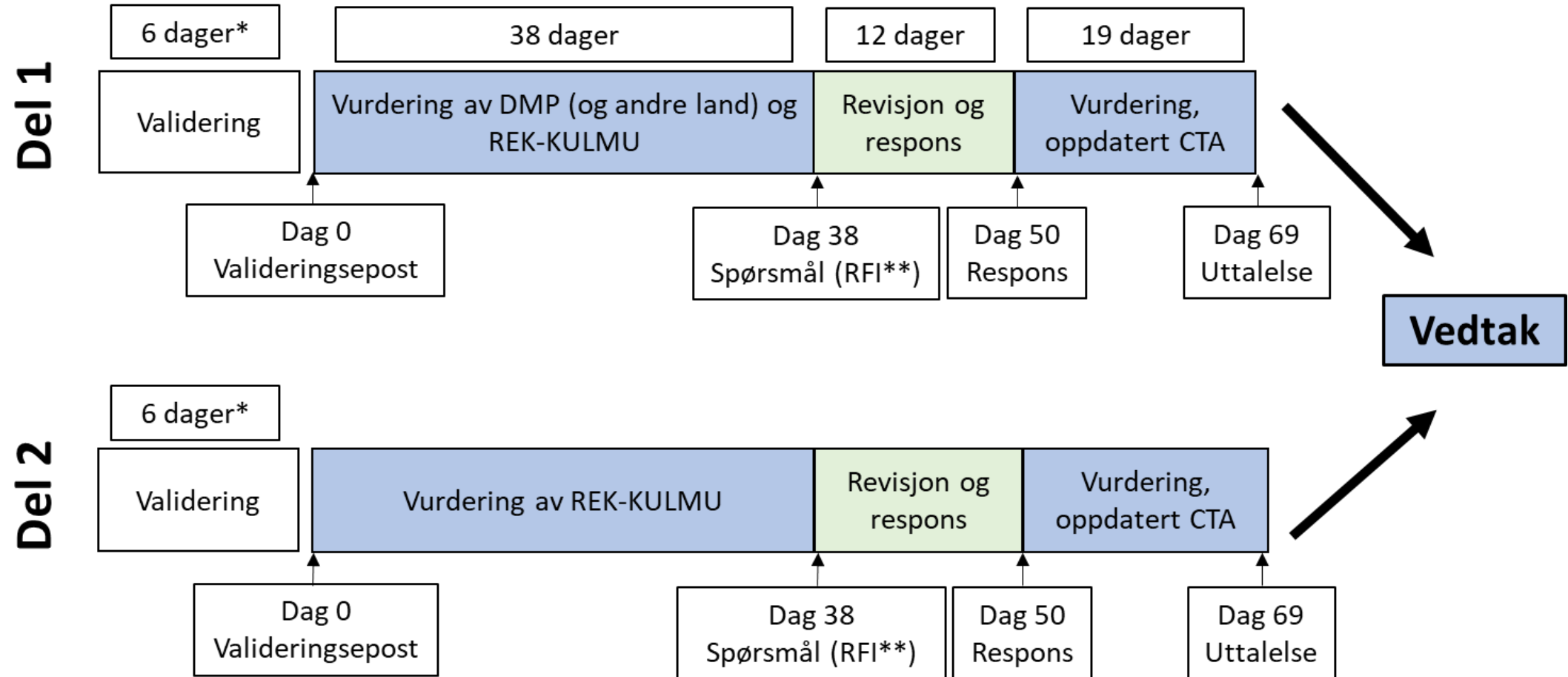
Endringer i utprøvingen (del I)

- Vesentlige endringer
 - Endringer som kan få innvirkning på forsøkspersonenes sikkerhet (endret benefit/risk)
 - Endringer som kan medføre endringer av fortolkningen av den vitenskapelige dokumentasjonen
- Endringer som er vesentlige vurderes av DMP og REK KULMU
- Ikke-vesentlige endringer informeres om (i følgebrev) ved innsendelse av neste vesentlige endring. NB! Ikke-vesentlige endringer i kjernedokumentasjon kan ikke innsendes til myndighetene «til informasjon».
- Se våre hjemmesider for oversikt over hva som er en vesentlig endring, eller CTR og Q&A spm 3 og Annex IV
- Det er ikke mulig å ha to parallelle vesentlige endringsmeldinger til vurdering samtidig

*Dersom det er spørsmål ved validering legges det opp til 15 dager til

**RFI = Request for Information

Saksgang endringssøknader

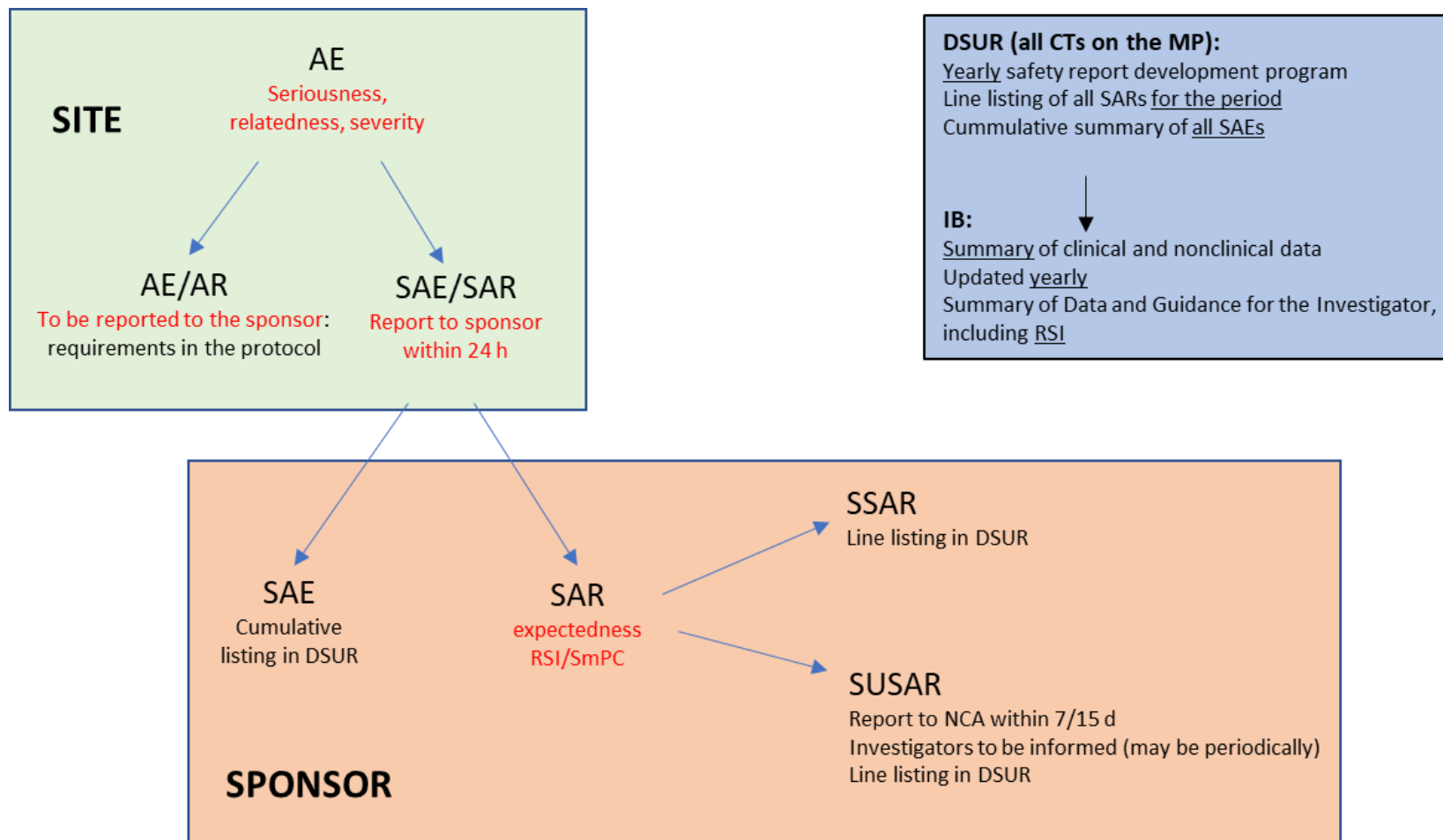


Registrering og rapportering av sikkerhet i kliniske studier

- Krav følger av:
 - (EU) No 536/2014 – Forordningen
 - ICH E2F Development safety update report

[Low-intervention studier: risikobasert tilnærming for sikkerhetsregistrering](#)

Registrering og rapportering av sikkerhet



SUSAR rapportering

- Alle SUSAR`er skal meldes via EudraVigilance
- Opprett EudraVigilance konto
 - Det kan være mulig at din institusjon/forskningsstøtte har nødvendig tilgang



The screenshot shows the EudraVigilance website. At the top left is the European Medicines Agency (EMA) logo with the text "EUROPEAN MEDICINES AGENCY" and "SCIENCE MEDICINES HEALTH". To the right is a search bar with a "Search" button. Below this is a dark blue navigation bar with links: "Medicines", "Human regulatory", "Veterinary regulatory", "Committees", "News & events", "Partners & networks", and "About us". Below the navigation bar is a breadcrumb trail: "Home > Human regulatory: overview > Research and development > Pharmacovigilance: research and development > EudraVigilance". The main content area has a light blue background. It features the title "EudraVigilance" in large blue font, followed by a "Share" button. Below the title is a paragraph: "EudraVigilance is the system for managing and analysing information on suspected adverse reactions to medicines which have been authorised or being studied in clinical trials in the European Economic Area (EEA). The European Medicines Agency (EMA) operates the system on behalf of the European Union (EU) medicines regulatory network." At the bottom of this section are three buttons: "Human", "Regulatory and procedural guidance", and "Pharmacovigilance".

Årsrapport- ASR (Annual Safety Report)

- Årlig vurdering av sikkerhet (på tvers av studier).
Fornyhet benefit/risk vurdering.
- Krav i ICH-E2F ([development safety update report](#)) skal etterleves
- Gjelder ikke for studier med varighet under ett år
- ASR skal innsendes i CTIS
- Forenklet ASR for ikke-kommersielle sponsorer

[Simplified template of Annual Safety Report](#)

- ASR - enkeltstudier
 - Årsrapport for studien
 - Kan utarbeides for flere legemidler i en studie (feks for akademiske studier)
 - Fra studiestart til studieslutt

- ASR – for (enkel)legemidler (DSUR)
 - DSUR: development safety report
 - Legemidler omtales som aktiv substans i denne sammenhengen
 - For en aktiv substans (eller kombinasjoner)
 - Beskriver sikkerhet på tvers av alle pågående studier
 - Skal utarbeides fra tidspunkt for start av første studie til tidspunkt for «End of trial» i siste studie

Rapporteringskrav underveis i studien

Reporting requirements under the Clinical Trials Regulation

For clinical trials authorised under the **Clinical Trials Regulation**, sponsors must report the information below for assessment by the relevant EU and EEA authorities.

TYPE OF INFORMATION	DESCRIPTION	WHERE TO REPORT
Suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)	Adverse reactions due to medicines administered in a <u>clinical trial</u> that are unexpected and serious.	EudraVigilance
Unexpected events	Events that affect the benefit-risk balance of a <u>clinical trial</u> that were unforeseen, e.g. an unexpected increase in the incidence of expected serious adverse reactions that may be clinically important. Unexpected events do not include SUSARs.	Clinical Trials Information System (CTIS) 
Urgent safety measures	Measures taken to protect <u>clinical trial</u> subjects due to an unexpected event that is likely to seriously affect the benefit-risk balance of the <u>clinical trial</u>	
Serious breaches	Transgressions against the <u>clinical trial</u> protocol or the <u>Clinical Trials Regulation</u> that are likely to significantly affect the safety and rights of a subject or the reliability and robustness of the data generated in the <u>clinical trial</u>	
Annual safety reports	Yearly updates on the safety of each <u>investigational medicinal product</u> used in a <u>clinical trial</u>	

Notifikasjoner

- ◆ Etter at studien er godkjent (jf. CTR art 36-38):
 - .. start of a clinical trial
 - .. first visit of the first subject in relation to that Member State
 - .. end of the recruitment of subjects in that Member State
 - .. temporary halt of a clinical trial in all Member States concerned
 - .. temporarily halted clinical trial is resumed
- ◆ Tidsfrist for innsending av en notifikasjon er 15 dager

Rapportering når studien er slutt

Notification (i CTIS) ved:

- End of recruitment (15 d)
 - End of trial EU/third countries (Last Patient Last Visit) (15 d)
 - Summary of the results, lay language (1 y)
-
- Dersom studien inngår i MT: Clinical Study Report innen 30 dager etter MT

Tips til å jobbe med CTIS

- Søknaden må være komplett – søker må sette seg nøye inn i kravene til søknaden
- Følg brevet må skrives i henhold til kravene i Forordning (EU) Nr. 536/2014 – se Annex I, del B (cover letter).
- Søknaden må legges korrekt inn i CTIS
 - Informasjon som legges inn i feltene i søknadsskjema i CTIS (strukturert data) må samsvare med søknadsdokumentasjonen, f.eks versjonsnummer, versjonsdato, studieinformasjon etc.
 - Dokumenter med personlig informasjon (f. eks wet ink signaturer) eller forretningshemmeligheter skal lastes opp i CTIS som «not for publication» (i tillegg til evt. sladdet versjon som angis som «for publication»)
- Søker kan motta spørsmål (Request for Information - RFI) i forbindelse med både valideringsfasen og vurderingsfasen av en søknad.
- Dersom søknadsdokumentasjonen (f. eks protokollen) må oppdateres som følge av RFI, må det lastes inn en ny versjon i den opprinnelige delen av søknaden.
- Merk at det ikke sendes ut epost varsler når spørsmålene blir sendt av myndighetene, søkere må selv inn i CTIS og følge med.
- Det er ikke teknisk mulig å forlenge fristen for å besvare RFI – ved overskridelse av fristen blir søknadsprosessen avbrutt og søker må sende inn søknad på nytt
- Ved tekniske utfordringer i forbindelse med bruk av CTIS, ta kontakt med EMA Service Desk: [Service Desk - Service Desk \(europa.eu\)](https://service-desk.europa.eu)

Vi hjelper gjerne til

- Generelle spørsmål og søkeplikt: klut@dmp.no
- DMP har en råd- og veiledningstjeneste *Ask-us*: ask-us@dmp.no
 - Preklinikk, kvalitet og klinikk
 - Protokollveiledning
 - Veiledning i forbindelse med utvikling av legemidler

Nyttige lenker CTIS og CTR

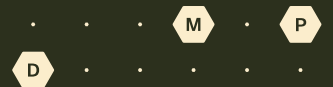
- Informasjon om CTIS: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-regulation>
- CTIS-opplæring og støtte: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support>
- Nettbasert modulær opplæring om CTIS-funksjoner: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>
- Håndbok i CTIS for sponsorer: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support#handbook-for-clinical-trial-sponsors-section>
- CTIS-nyhetsbrev: [https://www.ema.europa.eu/en/news-events/publications/newsletters#clinical-trials-information-system-\(ctis\)-highlights-section](https://www.ema.europa.eu/en/news-events/publications/newsletters#clinical-trials-information-system-(ctis)-highlights-section)
- For informasjon om Forordningen: [EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines | Public Health \(europa.eu\)](#) and [Draft - Questions and Answers Document - Regulation \(EU\) 536/2014 – Version 4.1 \(September 2021\)](#)

dmp.no

helsenorge.no

  Direktoratet for medisinske produkter

Direktoratet for
medisinske produkter



Direktoratet for
medisinske produkter