Direktoratet for
medisinske produkter

Forordning for kliniske utprøvinger

Søknader, endringer og korrespondanse

Kristina Berg Lorvik, M.Sc., PhD
Seniorrådgiver, Enhet for klinisk utprøvning og innovasjon

Direktoratet for medisinske produkter (DMP)

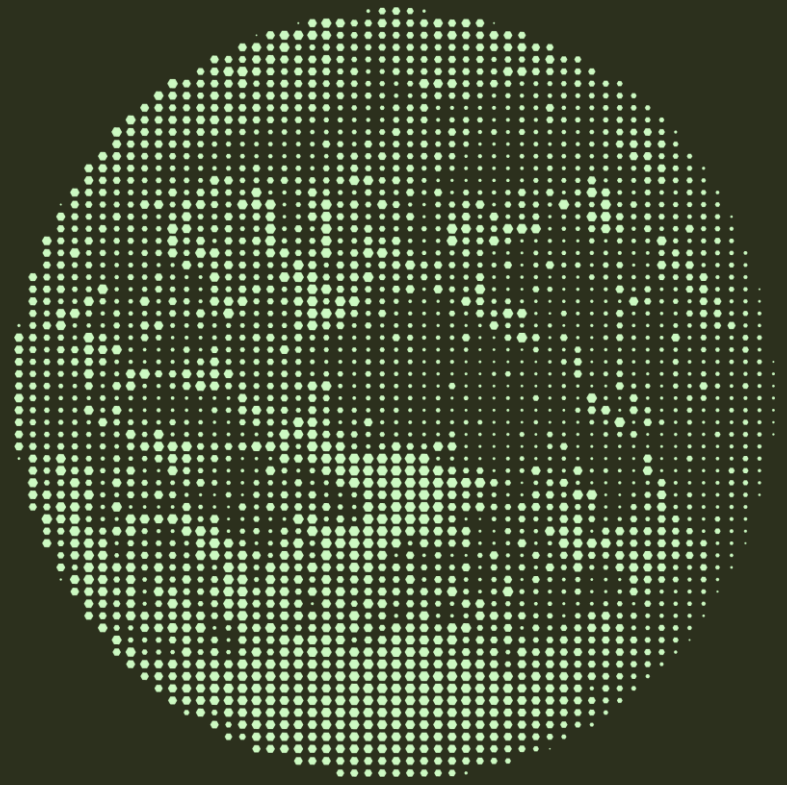
Vi er cirka 400 ansatte

Farmasøyter, 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

Underlagt Helse- og omsorgsdepartementet



Medisinske produkter til det beste for fellesskapet

Virker det?



Er det trygt nok?



Er det verdt pengene?



Er det tilgjengelig?



Brukes det riktig?



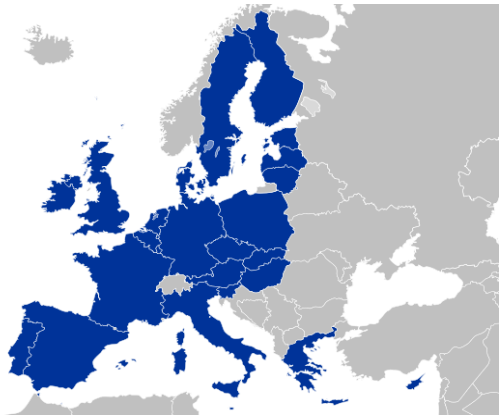
Regelverk

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 mulitinasjonale 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 (Etiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker)

- **Nasjonalt regelverk og retningslinjer:**
  - Legemiddelloven kapittel 2, legemiddelforskriften (Kap 15: klinisk utprøvning)
  - Forskrift om klinisk utprøving skal opphøre (DMP levert forslag til HOD).

EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines

Page contents

Set of documents that are applicable to clinical trials authorised under the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014

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

Latest updates

Documents

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

Set of documents that are applicable to clinical trials authorised under the Clinical Trials Regulation (EU) No 536/2014

- Quick guide for sponsors - Regulation 536/2014 in practice

Questions and Answers Document - Regulation (EU) 536/2014 (July 2026)

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



RMS= Reference Member State, MSC= Member State Concerned

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



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

Sikker tilgang

Hvilke studier gjelder Forordningen for?

- Intervensjonsstudier med legemidler
- Ny kategori - 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 utprøvingspreparatene 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 I 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 utprøvning

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 + protokollsynopse
✓ 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
  - Helse- og omsorgsdepartementet er klageinstans for DMP sin del av del I

Hva skal søknaden inneholde?

- Del I til DMP/REK KULMU:
  - Følgebrev
  - 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

- Utprøvingspreparatet har markedsføringstillatelse (MT)
- Utprøvingspreparatet skal i utgangspunktet brukes i henhold til SmPC
- Dersom utprøvingspreparatet 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)

Protokoll

Minimumskrav:

- Bakgrunn og rasjonale for studien, samt forhold til klinisk praksis
  - Studiefase, indiksjon, 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



Protokoll forts.

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

Risiko-nyttevurdering for studien

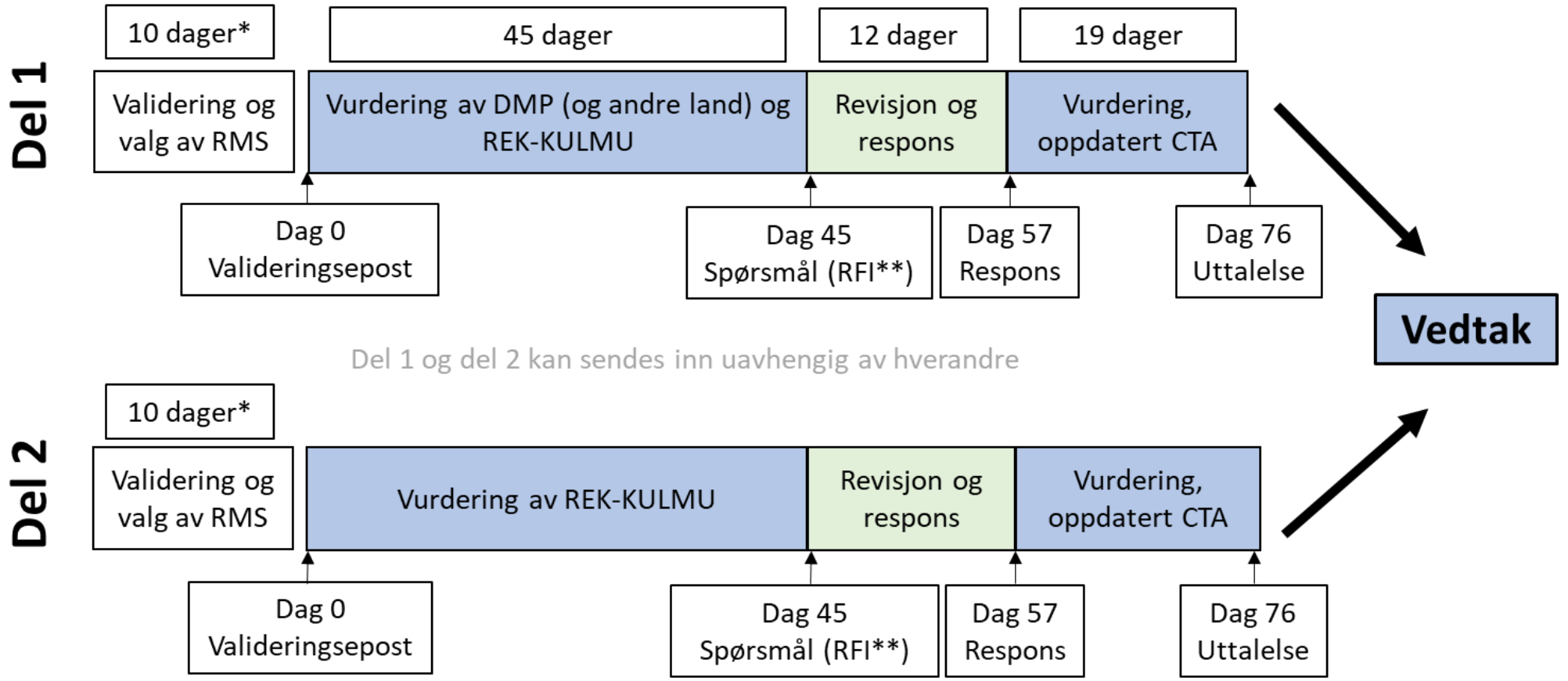


Utforming av protokoll – nyttige verktøy

- Krav til protokoll ved klinisk utprøvning
  - 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

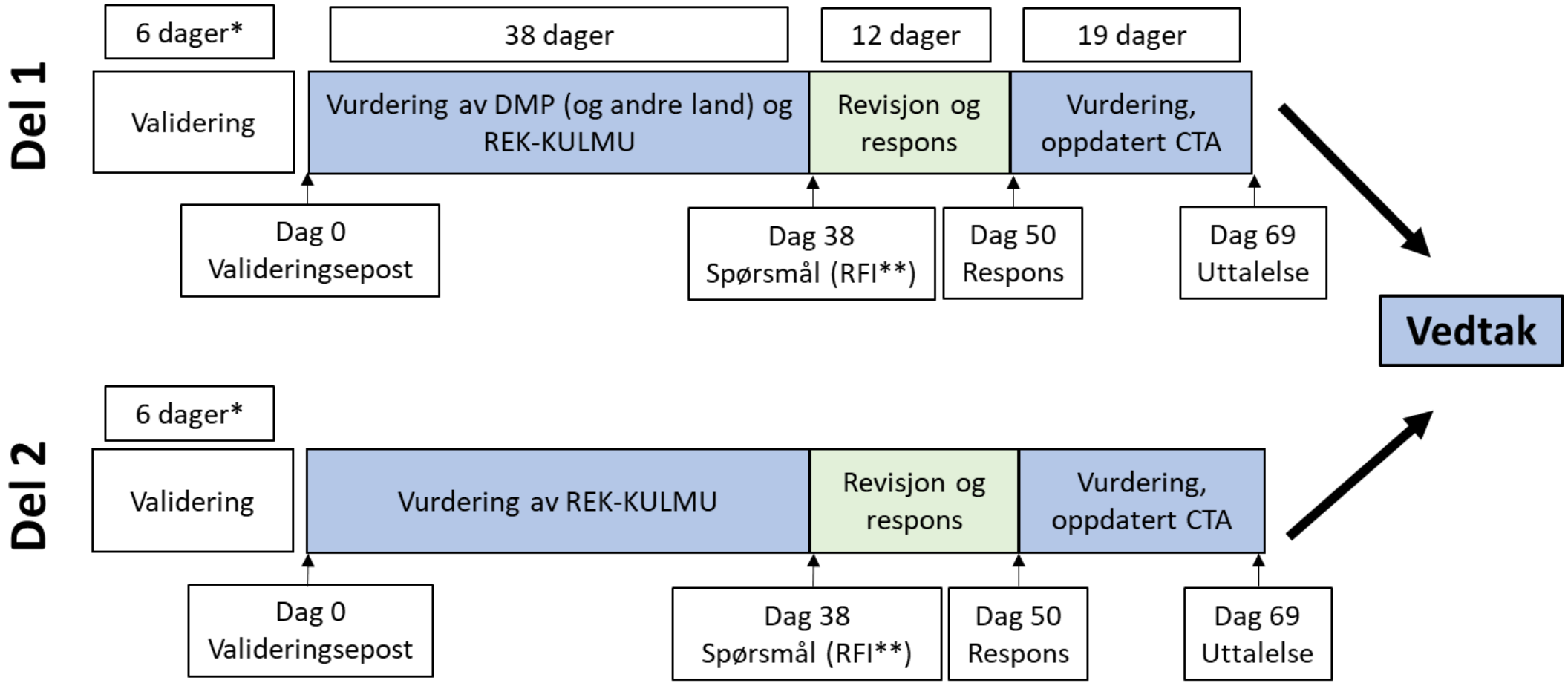
- Endringssøknader
- Sikkerhetsregistrering og –rapportering
- Årsrapporter
- Notifikasjoner
- Sluttrapport

Endringer i utprøvingen (del I)

- Vesentlige endringer
  - Endringer som kan få innvirkning på forsøkspersonenes sikkerhet (endret nytte/risiko)
  - 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 retningslinje for Development safety update report

Low-intervention studier: risikobasert tilnærming for sikkerhetsregistrering

Bivirkningsregistrering og rapportering

AE

Aalvorlighet (seriousness), kausalitet, alvorlighetsgrad (severity)

AE/AR

Rapporteres til sponsor:
Spesifikke krav i protokoll

SAE/SAR

Rapporteres til sponsor innen 24 timer:
Spesifikke krav for enkelte SAE i protokoll

UTPRØVER



SPONSOR



SAE

Kausalitet, Forventethet RSI (IB/SmPC)

SAR

Kausalitet, Forventethet RSI (IB/SmPC)

forventet SAR

SUSAR

Rapporteres til EudraVigilance innen 7/15 d
Informer utprøver (kan være periodisk)





Årsrapport (ASR/DSUR):

- Årlig sikkerhetsrapport av IMP/studien
- SARer for rapporteringsperioden
- Kumulativ SAEer og SARer

IB:

- Minst årlig gjennomgang og oppdatering ved ny relevant info.
- Sammendrag og veiledning for utprøver (inkl. RSI)

CTR 536/2014, Kapittel VII Art. 40, 41, 42

ICH E2A: Clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting

SUSAR rapportering

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



Årsrapport- ASR (Annual Safety Report)

- Årlig vurdering av sikkerhet (på tvers av studier). Fornyet 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 – for (enkelt) aktiv substans

- Årsrapporter bør i hovedsak utformes og sendes på aktiv substans nivå (eller fast kombinasjon)
- Beskriver sikkerhet på tvers av alle pågående studier med samme aktiv substans
- Årsrapporter skal sendes inn årlig fra start av første studie, til «end of trial» i siste studie
- ASR for AxMPer er ikke nødvendig, men relevant informasjon om AxMPer skal inkluderes i ASR for de aktuelle aktive substansene.

ASR – enkeltstudier

- Unntaksvis, kan årsrapport sendes inn på klinisk studienivå (f.eks akademiske studier)
- Årsrapport skal sendes inn årlig fra godkjenning av studien og fram til studieslutt
- Mal for forenklet ASR basert på ICH-E2F
  - Ikke-kommersielle sponsorer
  - Enkelt klinisk studie
  - IMP med markedsføringstillatelse i et av EU/EØS-landene
  - Avsnitt 4.8 av SmPC brukes som RSI

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 clinical trial that are unexpected and serious.	EudraVigilance
Unexpected events	Events that affect the benefit-risk balance of a clinical trial 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 clinical trial subjects due to an unexpected event that is likely to seriously affect the benefit-risk balance of the clinical trial	
Serious breaches	Transgressions against the clinical trial protocol or the Clinical Trials Regulation that are likely to significantly affect the safety and rights of a subject or the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial	
Annual safety reports	Yearly updates on the safety of each investigational medicinal product used in a clinical trial	

Notifikasjoner

- Etter at studien er godkjent, er følgende notifikasjoner påkrevd (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: Clinial Study Report innen 30 dager etter MT

Tips til å jobbe med CTIS

Før innsending

- **Komplett søknad**: Sett deg inn i dokumentasjonskravene i CTR, Annex I. Bruk gjerne CTCGs maler for følgebrev.
- **Strukturerte data**: Kontroller at informasjonen i CTIS samsvarer med søknadsdokumentasjonen (f.eks. studieinformasjon, versjonsnummer og datoer).
- **Vedlegg**: Last opp dokumentene på riktig sted, i søkbart og kopibart format og med tydelige filnavn i tråd med CTCGs anbefalinger.
- **Publisering**: Følg CTIS Transparency Rules. Dokumenter som skal publiseres, må ved behov lastes opp i både sladdet («for publication») og komplett («not for publication») versjon.

Etter innsending

- **Følg med i CTIS**: Hold oversikt over meldinger og frister. E-postvarsler kan aktiveres under «Personal Profile».
- **Spørsmål fra myndighetene (RFI)**: Kan komme både under validering og vurdering. Oppdaterte dokumenter må lastes opp i søknadsdossieret, i ren versjon og med sporede endringer (tracked changes).
- **Frister**: Fristene kan ikke forlenges. Manglende svar innen fristen kan føre til at søknaden bortfaller/lapser.

Ved tekniske problemer: Kontakt EMA CTIS Service Desk. Se også CTIS Sponsor Handbook for veiledning.

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
- Eudralex: EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines | Public Health (europa.eu)

dmp.no

helsenorge.no

Direktoratet for medisinske produkter

Direktoratet for
medisinske produkter

Direktoratet for
medisinske produkter