Etikkomiteenes rolle i vurderingen av klinisk utprøving av legemidler under legemiddelforordningen CTR

Dhaksshaginy Rajalingam, PhD
rådgiver REK KULMU

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

REK
REGIONALE KOMITEER FOR MEDISINSK OG HELSEFAGLIG FORSNINGSETIKK



Agenda

- Organisering av REK KULMU
- Hva vurderer REK KULMU under CTR
- Endringsmeldinger
- ICH-GCP R3
- Ofte stilte spørsmål

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.





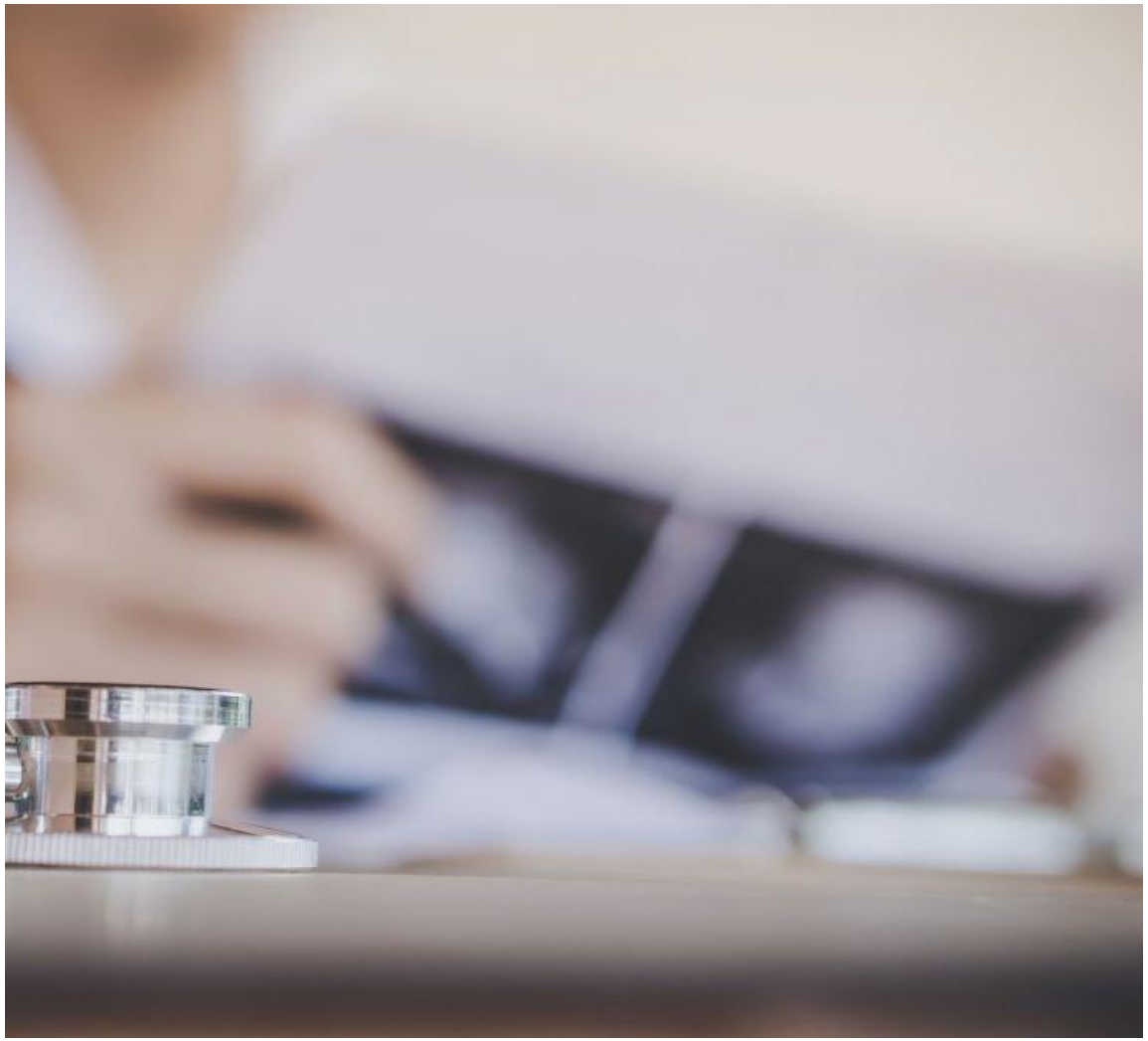
REK KULMU behandler - på vegne av etikkmyndighetene i Norge - søknader innenfor:

- **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 gjelder utfyllende så langt den passer når CTR viser til nasjonal rett
- 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 CTRs frister
- NEM (nasjonal forskningsetisk komité for medisin og helsefag) er klageinstans for REK 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

Studiedesign og forsvarlighet

Nytte/risiko

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

Deltakere/pasientgruppe

- Begrunnelse for inklusjon av gruppen(e)
- Begrunnelse for at særskilte krav i CTR til inklusjon av sårbare grupper (barn, ikke samtykkekompetente) er oppfylt

Rekruttering/samtykkeprosess

Håndtering av biologisk materiale

Datahåndtering og personvern

CTR-søknad del 1: **Dokumenter** som skal lastes opp

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), 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
- Datahåndtering og personvern
- Biologisk materiale

CTR-søknad del 2: **Maler** fra EU-kommisjonen (EudraLex – volume 10)

- Recruitment and Informed consent procedure
- 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
- Compensation for trial participants
- Compliance with applicable rules for biological samples (dersom relevant)

CTR-søknad del 2:
Rekruttering og innhenting av informert samtykke

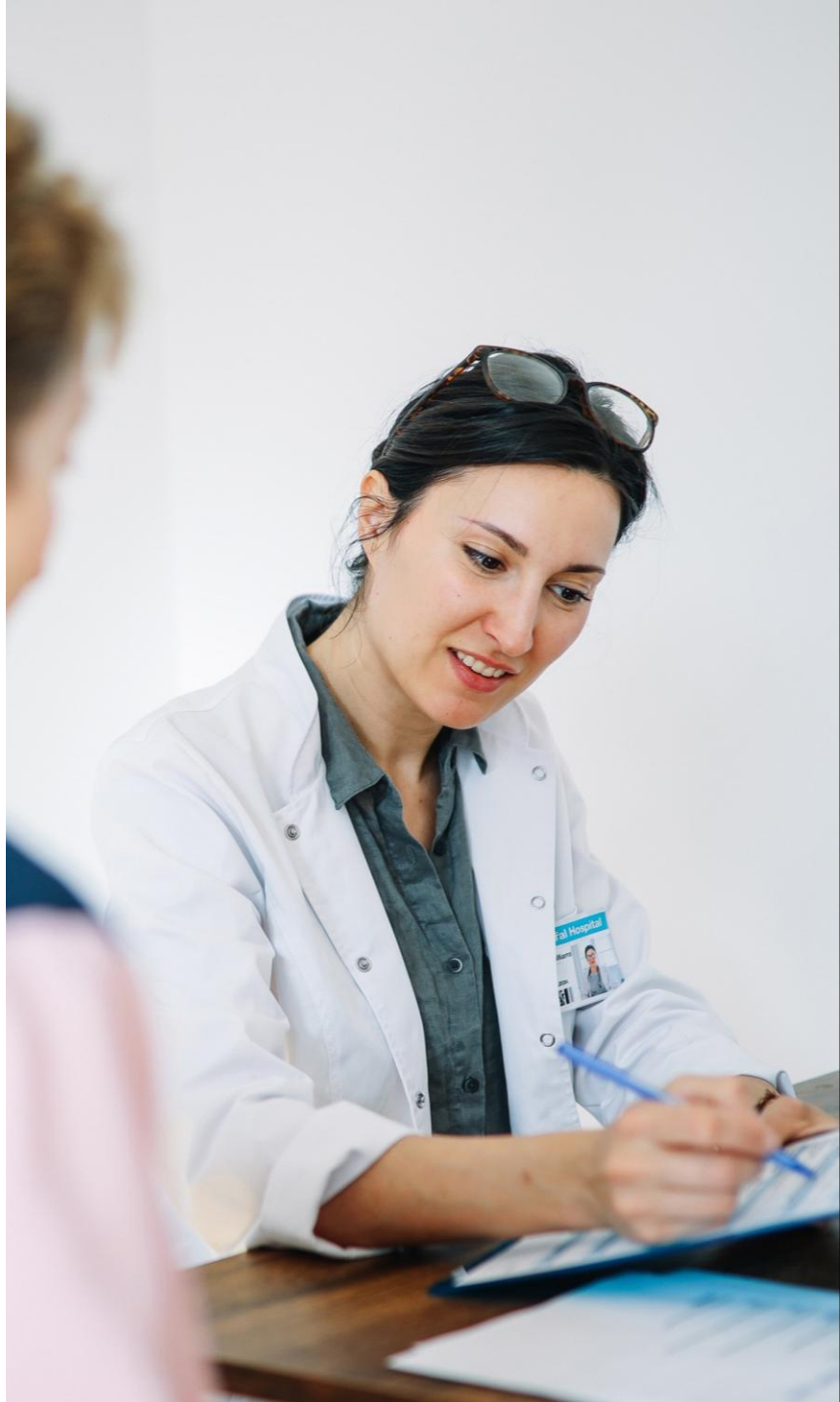
Hvordan rekrutteres deltakerne, ev. materiale som brukes, hvor det skal gjøres, og i hvilke kanaler?

Hvem informerer og hvem innhenter samtykke?

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

Fra 1. juni 2026 skal REK'ene ikke lenger gi dispensasjon fra taushetsplikt for oppslag i journal for rekrutteringsformål (i tråd med revidert HPRL), men det er fortsatt relevant for etikkvurderingen å beskrive hvordan deltakerene skal rekrutteres til studien



CTR-søknad del 2: **Samtykkeprosess**

Informasjon om studien skal gis av studielege eller andre i studieteamet som kjenner studien godt

Pasienten skal ha mulighet til å diskutere studiedeltakelse med en lege

Dersom det kan foreligge et avhengighetsforhold, skal samtykke innhentes (signeringen) av en person som ikke har dette avhengighetsforholdet

Dersom lege er ansvarlig for pasientens behandling (fra før eller fremover) anses det som at det foreligger at avhengighetsforhold



CTR-søknad del 2: Samtykke i studier som inkluderer mindreårige

Alle med foreldreansvar skal samtykke på vegne av de under 18 år

Deltakere som er 16 og 17 år skal selv samtykke til deltakelse i et separat samtykkeskriv, i tillegg til foresattes samtykke

Deltakere som er under 16 år kan ikke avgi formelt samtykke, men barnets mening om deltakelse skal respekteres

Når det gjelder fremtidig forsking uten legemsinngrep skal barnet selv samtykke når de fyller 16 år, uten foreldresamtykke





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 informasjonsskriv på andre språk enn norsk, det er sponsors ansvar å sikre god kvalitet på ev. oversettelser



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 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



CTR-søknad del 2:
Krav til utprøver og studiesenter

Hovedutprøver (PI)

- DOI (Declaration of Interest)
- CV
    - Det må fremkomme i CV hva slags kompetanse utprøver har knyttet til klinisk forskning, inkludert:
        - Erfaring med pasientgruppen og behandling av denne
        - Erfaring med klinisk forskning
        - Kjennskap til Good Clinical Practice (GCP) R3 (alternativt legge ved GCP-kursbevis)

Studieteamet

- Må ha kompetanse på pasientgruppen det skal forskes på, for eksempel kompetanse innen pediatri i barnestudier, beskrives i Site suitability skjema



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

- Godkjennelse av studien innebærer godkjennelse av at det opprettes **studiespesifikk biobank**

- Det må fremkomme - av søknad og i informasjonsskriv - **en dato for når biobanken opphører og materialet destrueres**

- **Studiespesifikke forskningsbiobanker** opphører når analysene er avsluttet; normalt innen 2-5 år etter siste pasientbesøk



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**
- Lagring av prøver i Norge krever opprettelse av generell biobank godkjent av regionale REK
- Dersom det kan være aktuelt å bruke innsamlede opplysninger og materiale til andre formål senere, bør det planlegges for dette allerede når man søker ved å opprette register og generell biobank, og innhente bredt samtykke fra deltakerne
- Lagring av prøver i utlandet er underlagt regelverket i landet hvor prøvene oppbevares

CTR-søknad: **Formaliakrav**

Søknadsdokumenter i CTIS skal navngis etter bestemte regler

Dersom det etterspørres reviderte dokumenter i vurderingsfasen, skal disse legges ved i sponsors tilsvar/oppdatert søknad med **markerte endringer (track changes)**

Revidert dokument skal legges "oppå" tidligere versjon av dokumentet i dossieren i CTIS, ikke som nytt/separat dokument eller i responsen til merknaden



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 sikkerhets-vurdering, det ivaretas av DMP



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

ICH-GCP R3

ICH-GCP 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
- Vi krever dokumentert opplæring i R3 eller en bekreftelse på at opplæring vil bli gjennomført før studien starter



Ofte stilte spørsmål

Varighet og lagring

- I informasjonsskrivet skal 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 biologisk materiale er planlagt destruert**
  - **Dato for når data er planlagt slettet** (minst 25 år etter «end of clinical trial»)
- Dersom studien blir forsinket, må det meldes/søkes om forlengelse før utløpsdato for godkjenning



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**

Vi anbefaler at det avtales med sponsor **at lokale utprøvere/forskerteamet i Norge får gjennomgå informasjonsskrivet og andre landsspesifikke dokumenter** før søknaden sendes inn, slik at dette blir tilpasset Norge og norske forhold



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 etikkkomite-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/rek-kulmu/

REK KULMUs maler for informasjonsskriv:
https://rekportalen.no/rek-kulmu/informasjonsskriv-ctr-mdr-ivdr/maler-rek-kulmu/

REK
REGIONALE KOMITEER FOR MEDISINSK OG HELSEFAGLIG FORSNINGSETIKK

REK KULMU

rek-kulmu@medisin.uio.no

https://rekportalen.no/rek-kulmu/