

## Planlegging, gjennomføring og avslutning av legemiddelstudier

Gjelder for: Hele SiV  
Dokumenttype: Retningslinje  
Sist endret: 25.06.2024

### 1. HENSIKT

Prosedyren:

- skal bidra til god og etisk forsvarlig medisinsk og helsefaglig forskning i henhold til internasjonale og nasjonale lover, forskrifter og ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP)
- er veiledende for alle kliniske legemiddelstudier som gjennomføres ved Sykehuset i Vestfold (SiV)

### 2. ANSVAR

Sponsor  
Administrerende direktør  
Forskning- og innovasjonsdirektør  
Forskningssjef  
Klinikkssjef  
Avdelingssjef  
Personvernombud  
[Forskningsansvarlige](#)  
[Prosjektledere](#)  
Prosjektmedarbeidere

Sponsor har overordnet ansvar for at prosedyren/retningslinjen følges. Sponsors oppgaver kan delegeres, jfr. [Roller og ansvar i legemiddelstudier og utprøving av medisinsk utstyr](#). Dersom sponsor er ekstern, f.eks. et legemiddelfirma, kan sponsors prosedyrer / retningslinjer benyttes, forutsatt at disse er i tråd med internasjonale og nasjonale lover, forskrifter og ICH GCP, og ivaretar sykehusets interne krav. Avdelingssjef er ansvarlig for at prosedyrene og retningslinjene for legemiddelstudier er kjent og følges i avdelingen.

### 3. PLANLEGGING

I legemiddelstudier ved SiV skal nasjonale prosedyrer benyttes, [disse finner du her](#). For legemiddelstudier som regnes som avansert behandling (dvs. somatisk celleterapi, genterapi eller vevsterapi) se [SOP LM Clinical trials of advanced therapy medicinal products](#).

#### 3.1 Interne og eksterne godkjenninger

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonalt koordinerte utprøver ved multisenterstudier skal sørge for at studien forankres i egen institusjon og i deltakende institusjon. Studien skal meldes inn til intern godkjenningsprosess [via denne lenken](#). I den interne godkjenningsprosessen vil innmelder bli stegvis veiledet ift hvilke godkjenninger som må innhentes før studien kan starte. Forankring hos avdelingssjef og klinikkssjef bli innhentet via systemet. Endelig tilrådning fra Personvernombudet (godkjenning av oppstart) gis i systemet. [Her finner du introduksjonsvideo og brukerveiledning til systemet](#).

##### 3.1.1 Søknad til REK og DMP i CTIS

Prosjektet innhenter nødvendige godkjenninger fra REK og DMP via CTIS, se denne prosedyren for hvordan registrere din studie i CTIS: [Opprettelse av søknad i CTIS](#).

Følg videre NorCrim prosedyren for nærmere beskrivelse av søknadsprosessen i CTIS og nødvendige vedlegg: [APPLICATION PROCESS, APPROVALS AND START-UP](#).

For kliniske studier med medisinske produkter som inneholder eller består av genetisk modifiserte organismer (GMO) og som skal benyttes i mennesker, må det sendes søknad både til CTIS og til [GMO@legemiddelverket.no](mailto:GMO@legemiddelverket.no). Se [Clinical trials with GMOs in medicinal products - Norwegian Environment Agency](#).

### 3.2 Forsikring

Det kreves at en særskilt forsikring, kalt Legemiddelforsikringen, er tegnet for forsøkspersonene. Forsikring tegnes ved å kontakte [Legemiddelansvarsforeningen](#) på e-post adresse [unedv@bahr.no](mailto:unedv@bahr.no). 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).

### 3.3 Avtaler

Samarbeidsparter skal motta relevante dokumenter som studiens protokoll, Case Report Forms og dokumentasjon av utprøvningspreparater (Investigators's brochure) til gjennomsyn før avtaler inngås.

- I multisenterstudier skal det som hovedregel lages avtale som regulerer partenes rettigheter og plikter i prosjektet, se [CT-Documents and Agreements - www.norcrin.no](#). Avtalen skal inngås på autorisert nivå, og ved SiV er det Forsknings sjef som er autorisert til å godkjenne multisenterstudier etter delegering fra Forskning- og innovasjonsdirektør (forskningsansvarlig ved SiV).
- Det bør også vurderes om det er behov for en databehandleravtale. I samarbeidsavtalen, i protokollen til prosjektet og i samtykkeskrivet skal det beskrives hvordan forskningsdata skal utveksles mellom institusjonene. Hvis dette ikke er beskrevet her må utveksling av forskningsdata reguleres i en [databehandleravtale](#), jfr. [Lagring og sikring av data i forsknings-, innovasjons- og kvalitetsprosjekter / registre](#). Ved SiV er det Administrerende Direktør som skal signere databehandleravtaler.
- Dersom aktuelt, må det inngås skriftlig avtale med apotek og/eller institusjon med tilvirkertillatelse (som innebærer produksjon av legemidler, merking av legemidler, ompakking osv). Tilvirkertillatelse må dokumenteres. Se [Mal for avtale med Sykehusapoteket i klinisk utprøving](#) og [Prismal fra Sykehusapoteket](#).
- Det anbefales å inngå skriftlige avtaler med lokale samarbeidsparter/avdelinger som skal levere deltjenester i studien, eks. patolog, røntgen og laboratorier. Forespørsel om bistand fra Sentrallaboratoriet i et forskningsprosjekt sendes ved bruk av skjemaet [Prosjektsøknad - Sentrallaboratoriet](#).

### 3.4 Melding til Legemiddelkomiteen ved SiV

Melding til [Legemiddelkomiteen](#) ved SiV sendes av Forsknings- og innovasjonsavdelingen når studien er godkjent for oppstart ved SiV.

### 3.5 Registrering

Hovedutprøver ved SiV skal sikre at legemiddelstudien blir registrert på sykehusets nettsider under «Kliniske studier», jfr. [Registrering på siv.no/kliniske-studier](#). Det er ikke behov for at studien registreres på clinicaltrials.gov når den søker godkjenning via CTIS.

### 3.6 Datahåndtering

Data i en klinisk legemiddelstudie skal være nøyaktige, sikre, pålitelige, analyseklare og sporbare. Informasjonssikkerhet og personvern skal ivaretas i alle ledd av datahåndteringen. I kliniske legemiddelstudier skal det være en databehandlingsplan, enten som del av protokollen eller som et eget vedlegg. Arbeidet med databehandlingsplan bør starte samtidig som utarbeidelse av protokollen og være ferdig før første pasient inkluderes. Det skal lages en kildedataliste for studien, enten som del av protokollen eller som eget vedlegg. For mer informasjon om datahåndtering og datahåndteringsplan se [SOP CT Data Management](#).

### 3.7 Utgifter

Forsøkspersoner som deltar i kliniske studier skal få sine reiseutgifter dekket etter samme prosedyrer og regelverk som gjelder for andre pasienter, se [Søk om penger med papirskjema - Helsenorge](#).

Utprøvningspreparat, inkludert sammenligningspreparat og tilhørende utstyr skal gjøres gratis tilgjengelig for forsøkspersoner.

### 3.8 Delegering av studiespesifikke oppgaver

Hovedutprøver har ansvar for å opprette og vedlikeholde en logg over kvalifisert personale som er delegert studiespesifikke oppgaver ved senteret. Se [AGREEMENTS, INFORMATION ROUTINES AND DELEGATION OF TASKS](#), her finner du blant annet lenke til mal for delegeringslogg. Alle studierelaterte oppgaver og funksjoner skal være avklart, opprettet og fordelt før oppstart av studien. Delegeringsloggen må oppdateres ved endringer underveis i studien.

### 3.9 Kompetansekrav

Oppgaver skal kun delegeres til kvalifisert personell. Kvalifikasjoner skal dokumenteres med CV for utprøvere og annet studiepersonell. Gjennomgått studiespesifikk opplæring skal dokumenteres i delegeringslogg eller egen opplæringsplan.

## 4. GJENNOMFØRING

### 4.1 Oppstartsmøte

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier skal sørge for at alle studiemedarbeidere er tilstrekkelig informert om protokollen og utprøvningspreparatet, samt de studierelaterte oppgavene og rutineene de er satt til å ivareta. Det anbefales å avholde et oppstartsmøte ved hvert senter før oppstart av studien (dvs. før inklusjon av første forsøksperson ved senteret). [Du finner aktuelle sjekklister her.](#)

### 4.2 Case report form (CRF)

Case Report Form (CRF) er et rapporteringsskjema der studiespesifikke pasientdata blir registrert. Electronic case report form (eCRF) er forskjellige elektronisk registerverktøy for datainnsamling. For informasjon om utarbeidelse av CRF se [SOP CT Case report form \(CRF\) and patient reported outcome](#). En CRF bør testes på forhånd både for å finne ut hvor tidkrevende den er og for å sjekke at data i CRF kan håndteres og gi svar på hypotesen. Data som registreres i CRF og pasientutfylte skjema skal være aidentifisert, dersom ikke annet er særskilt godkjent av REK, og det skal benyttes en entydig identifikasjonskode for hver forsøksperson. Når en CRF er utarbeidet, skal en instruks opprettes for hvordan den skal fylles ut og formidles til alle det er aktuelt for.

### 4.3 Lagring av data

Alle sensitive data knyttet til legemiddelstudier skal lagres aidentifisert på Sensitivt ved SiV, dersom ikke annet er spesifisert i protokoll og/eller eksterne godkjenninger/avtaler. Når alle interne og eksterne godkjenninger er på plass bestiller hovedutprøver opprettelse av mappe for forskningsdata på Sensitivt område. Bestilling av opprettelse og tilgang til en ny prosjektmappe på Sensitivt område gjøres via Min Sykehuspartner. For fremgangsmåte se pkt. 3.2 i prosedyre [Lagring og sikring av data i forsknings-, innovasjons- og kvalitetsprosjekter / registre](#).

Samtykker og CRF-er skal lagres i et låst skap. eCRF-er skal lagres på Sensitivt område ved SiV dersom ikke annet er spesifisert i protokoll og/eller eksterne godkjenninger/avtaler.

### 4.4 Rapportering til REK og SLV

Det er krav til innsendelse av ulike typer rapporter og meldinger underveis i studien, se. [ONGOING TRIAL REPORTS AND NOTIFICATIONS](#). Uønskede medisinske hendelser skal meldes, jfr. [SAFETY REPORTING](#).

### 4.5 Monitorering

Monitorering er å overvåke fremdriften av en klinisk studie og sikre at den blir gjennomført, dokumentert og rapportert i henhold til protokoll, GCP og regulatoriske krav og relevant lovverk. Monitorering er lovpålagt i legemiddelstudier og studier på medisinsk utstyr som skal CE-merkes, og er en viktig kvalitetssikring av ekstern kompetent fagperson; en monitor. For andre intervensjonsstudier er monitorering valgfritt, men mange velger monitorering fordi det gir en god kvalitetssikring av studien og kan gjøre det lettere å få studien publisert. Monitoren kommer på flere besøk til avdelingen hvor studien gjennomføres for å sjekke ulike kvalitetsparametere, blant annet at dataene som samles inn i studien stemmer overens med opplysningene som står i pasientens journal og andre datakilder. I

forkant av at monitor kommer er det derfor viktig å sikre at monitor får tilgang til alle kliniske systemer det er behov for. Følg denne retningslinjen for å sikre dette: [Kliniske tilganger for monitor - DIPS og MetaVision](#).

## 5. AVSLUTNING

Med avslutning av utprøvingen menes når siste forsøksperson er ute av studien og datainnsamlingen er avsluttet ved alle sentra. Hovedutprøver ved enkeltsentrestudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier skal sørge for at utprøvingen avsluttes korrekt og at essensielle dokumenter arkiveres i Trial Master File (TMF)/Investigator's Site File (ISF), jf. [nasjonale prosedyrer](#).

### 5.1 Hvilke oppgaver skal ivaretas ved avslutning

Avslutning og arkivering av kliniske legemiddelstudier skal gjennomføres jf. [COMPLETION, REPORTING AND ARCHIVING](#).

- Interne- og eksterne samarbeidsparter informeres om at studien er avsluttet.
- Avsluttende monitorering gjennomføres i tråd med monitoreringsplan i studien.
- Studielegemiddelregnskap ved hvert studiesenter skal slutføres og destruksjon eller retur av ubrukte studielegemidler gjennomføres og dokumenteres.
- Når datainnsamling er avsluttet og data kvalitetssikret, skal datafilen låses i tråd med planlagt datahåndtering i studien.
- Nødvendige sluttmeldinger sendes.
- Studien registreres som avsluttet på ClinicalTrials.gov og under «Kliniske studier» på foretakets nettsider, jfr retningslinje [Registrering på siv.no/kliniske-studier](#).

### 5.3 Arkivering

Essensielle dokumenter skal arkiveres både hos sponsor i TMF og ved hvert studiesenter i ISF, jf. [SOP CT Study Files](#). For kliniske legemiddelutprøvinger, er kravet til oppbevaring minst 15 år etter at studien er avsluttet (avsluttet ved alle senter). I tillegg skal kopi av innsendte dokumenter til CTIS, samarbeidsavtaler, databehandleravtale og annen dokumentasjon arkiveres i sykehusets arkivsystem, jfr. [Opprettelse av saker/lagring av dokumenter i Public 360 - forskning/innovasjon/kvalitet](#). Dersom prosjektleder ønsker bistand til å arkivere de aktuelle dokumentene kan de sendes til [forskning@siv.no](mailto:forskning@siv.no), så vil Forsknings- og innovasjonsavdelingen bistå med at dokumentene blir arkivert på riktig sak i arkivsystemet.

Dokumentene skal oppbevares lengre enn femten år, dersom dette følger av annet regelverk eller av avtale mellom sponsor og hovedutprøver. Det er særskilte krav til arkiveringstid for studier som innbefatter somatisk celleterapi, genterapi eller vevsregenerativ behandling. Enkelte dokumenter, deriblant kodelister, skal i slike studier oppbevares i 30 år.

Forskningsdata/Case Report Forms (CRF), kildedata og essensielle dokumenter, herunder kodelisten, skal oppbevares sikkert og adgangsbegrenset, samt sikres mot utilsiktet sletting i arkiveringsperioden. Kodelisten skal oppbevares separat fra forskningsdata/ CRF. De medier som benyttes til arkivering av dokumenter, skal sikre:

- a) at dokumentene forblir fullstendige og leselige i hele den perioden de skal oppbevares
- b) at dokumentene på forespørsel kan stilles til rådighet for myndighetene
- c) at enhver endring i dokumentene kan spores

Hvem som har ansvar for og hvem som har tilgang til studiearkivet/-ene (lokalt) etter avslutning av studien, skal kunne dokumenteres. Kildedata i forsøkspersonenes pasientjournal skal oppbevares i tråd med gjeldende bestemmelser i forskrift om pasientjournal. Når tillatelse fra REK eller lovlig grunnlag til oppbevaring av data ikke lengre er tilstede, skal forskningsdata og kodelister slettes eller anonymiseres. Sponsor skal sørge for at det gis skriftlig beskjed til alle sentra i multisenterstudier når arkiverte forskningsdata og essensielle dokumenter (ISF) ikke lengre skal arkiveres.

## 6. Avviksbehandling

Avvik vedrørende behandling av helseopplysninger eller skade på pasient skal skje i samsvar med sykehusets interne avvikssystem. Avviksbehandling for øvrig skal skje i samsvar med sykehusets rutine for lukking av avvik.

## 6.1 Note to file

Er det en beslutning som er tatt i forhold til enkelte aspekter ved studien og/eller et avvik fra en oppsatt plan, godkjenning, retningslinje eller prosedyre skal det opprettes en Note to File. En Note to file er et dokument bør bestå av følgende:

- Overskrift "Note To File"
- Studiens navn / protokollnummer og EudraCT-nummer
- Hvem den er adressert til, eller bruk uttrykket "til den det måtte angå"
- Beskrivelse av hva saken gjelder og eventuelt hva som er gjort for å hindre gjentakelse. Hvis den gjelder en forsøksperson, nevne forsøkspersonens id-nr i studien og eventuelt initialer
- Dato
- Navn og rolle i studien
- Signatur

Hvis dokumentet gjelder en spesifikk forsøksperson, bør dokumentet oppbevares i en Case Report Form (CRF). Ellers skal dokumentet oppbevares i studiearkivet. For å få best mulig oversikt kan en lage en logg for alle Notes to file i en studie.

## 7. Internkontroll

Sykehuset i Vestfold HF har ansvar for å sikre internkontroll av legemiddelstudier og dette vil gjøres ved hjelp av jevnligte revisjoner.

## 8. INTERNE REFERANSER

<a href="#">1.1.8.3.1.1</a>	<a href="#">Uønsket hendelse - styringsdokument.</a>
<a href="#">1.6.3.1.1.14</a>	<a href="#">Kliniske tilganger for monitor - DIPS og MetaVision</a>
<a href="#">1.9.1.1</a>	<a href="#">Roller, ansvar og oppgavefordeling i forskningsprosjekter ved Sykehuset i Vestfold HF</a>
<a href="#">1.9.1.4</a>	<a href="#">Opprettelse av saker/lagring av dokumenter i Public 360 - forskning/innovasjon/kvalitet</a>
<a href="#">1.9.2.1.1</a>	<a href="#">Oppstart av forskningsprosjekter</a>
<a href="#">1.9.2.1.3</a>	<a href="#">Informasjonsskriv, samtykke, dispensasjon og personvern i forskning</a>
<a href="#">1.9.2.1.5</a>	<a href="#">Lagring og sikring av data i forsknings-, innovasjons- og kvalitetsprosjekter / registre</a>
<a href="#">1.9.2.1.15</a>	<a href="#">Brukerveiledning for innmeldere - Intern godkjenningssprosess</a>
<a href="#">1.9.2.2.1</a>	<a href="#">Registrering i NVA - prosjekt</a>
<a href="#">1.9.2.2.3</a>	<a href="#">Registrering i ClinicalTrials.gov</a>
<a href="#">1.9.2.2.4</a>	<a href="#">Registrering på siv.no/kliniske-studier</a>
<a href="#">1.9.3.1.1</a>	<a href="#">Roller og ansvar i legemiddelstudier og utprøving av medisinsk utstyr</a>
<a href="#">1.9.3.1.3</a>	<a href="#">Mal for avtale med Sykehusapoteket i klinisk utprøving</a>
<a href="#">1.9.3.1.4</a>	<a href="#">Prismal fra Sykehusapoteket</a>
<a href="#">1.9.3.1.5</a>	<a href="#">Opprettelse av søknad i CTIS</a>
<a href="#">2.3.4.1.2.5</a>	<a href="#">Prosjektsøknad - Sentrallaboratoriet</a>

## 9. EKSTERNE REFERANSER

[EU Forordning 536/2014](#)  
[Helseforskningsloven](#)  
[ICH Guideline for Good Clinical Practice \(GCP\) E6\(R1\)](#)  
[Veileder til Helseforskningsloven](#)  
[Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker](#)  
[Veiledning til forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker](#)  
[Statens legemiddelverk](#)  
[REK Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk](#)  
[REK Mal for informasjonsskriv og samtykke legemiddelutprøving](#)  
[REK Rutiner for prosjektendring](#)  
[Forskningsetisk bibliotek – Legemiddelutprøving](#)  
[Forskningsetisk bibliotek – Informert samtykke](#)  
[Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning](#)

[Cristin](#)  
[ClinicalTrials.gov](#)  
[EudraCT web portal](#)  
[Helsedirektoratet](#)  
[Declaration of the End of Trial Form](#)  
[SOP LM Protocol](#)  
[SOP LM Clinical trials of advanced therapy medicinal products](#)  
[SOP LM Dokumentasjon av utprøvningspreparater](#)  
[LM Mal for samarbeidsavtale multisenterstudie](#)  
[SOP LM Datahåndtering](#)  
[LM Mal agende oppstartsmøte](#)  
[LM Sjekkliste oppstartsmøte](#)  
[SOP LM Case report form \(CRF\) and patient reported outcome \(PRO\) form management](#)  
[SOP LM Rapporteringer og meldinger etter studiestart](#)  
[SOP LM Rapportering av uønskede medisinske hendelser og bivirkninger.](#)  
[SOP LM Study Files](#)  
[CT-Documents and Agreements - www.norcrin.no](#)  
[Forside - www.norcrin.no](#)  
[LAF - Kliniske forsøk - Utprøvere](#)  
[Home | Beta ClinicalTrials.gov](#)  
[Søk om penger med papirskjema - Helsenorge](#)

## **10.VEDLEGG**