

Roller og ansvar i legemiddelstudier og utprøving av medisinsk utstyr

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

1. HENSIKT

Prosedyren:

- skal beskrive de overordnede roller, ansvar, myndighet og oppgavefordeling ved planlegging, oppstart, gjennomføring og avslutning av kliniske legemiddelutprøvinger og utprøving av medisinsk utstyr uten CE-merking, eller utenfor gjeldende CE-merking.
- skal sikre at internasjonale og nasjonale lover, forskrifter og ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP) overholdes for kliniske legemiddelutprøvinger. For utprøving av medisinsk utstyr er nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og GCP (NS EN ISO14155-2011) spesifisert i [MU-SOP](#).
- er veiledende for alle kliniske legemiddelstudier og klinisk utprøving av medisinsk utstyr uten CE-merking eller utenfor gjeldende CE-merking, som skal gjennomføres ved Sykehuset i Vestfold (SiV)

2. ANSVAR

Sponsor
Administrerende direktør
Forsknings- og innovasjonsdirektør
Klinikkjef
[Forskningsansvarlige](#)
[Prosjektledere](#)
Prosjektmedarbeidere

Dersom sponsor er ekstern, f. eks. et legemiddelfirma eller produsent av medisinsk utstyr, kan sponsors SOP-er (standard operating procedure) benyttes, forutsatt at disse er i tråd med nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og retningslinjer.

3. Rolle-, ansvar-, myndighet og oppgavefordeling

De viktigste funksjoner/roller i gjennomføringen av en legemiddelstudie og utprøving av medisinsk utstyr er sponsor, samarbeidende helseforetak, hovedutprøver, nasjonal koordinerende utprøver, studiemedarbeidere og monitor. En kort beskrivelse av funksjonene og tilhørende roller og ansvar er gitt nedenfor. Se også [Retningslinje Roller, ansvar og oppgavefordeling i forskningsprosjekter ved Sykehuset i Vestfold HF](#).

3.1 Sponsor

En person, et firma, en institusjon eller organisasjon som er ansvarlig for iverksetting, ledelse og/eller finansiering av en klinisk studie. Helseforetaket ved øverste leder kan være sponsor. Dvs. at helseforetaket der hovedutprøver er ansatt vil være sponsor ved enkeltcenterstudier. Helseforetaket der nasjonal koordinerende utprøver er ansatt, vil være sponsor ved multisenterstudier.

I kliniske legemiddelutprøvinger og utprøving av medisinsk utstyr på oppdrag fra industrien eller annen ideell organisasjon i Norge eller utlandet (oppdragsstudier, se [Retningslinje Oppdragsstudier](#)), vil oppdragsgiver være sponsor.

Sponsors ansvar og oppgaver for legemiddelutprøvinger følger av [ICH GCP kapittel 5, forskrift om klinisk utprøving av legemidler](#) og [helseforskningsloven §§ 5 og 6 med forskrift](#). For medisinsk utstyr vil sponsors ansvar og oppgaver følge [God klinisk praksis](#)

[\(NS-EN ISO 14155:2011\)](#), [forskrift om medisinsk utstyr](#) og [helseforskningsloven §§ 5 og 6](#) med forskrift.

Av oppgaver som det tilligger sponsor å sørge for blir fulgt opp, er:

- å sikre at studien innhenter alle nødvendige godkjenninger
- å etablere og vedlikeholde internkontrollsystem med skriftlige prosedyrer
- å tilrettelegge for forsvarlig organisering, igangsetting, gjennomføring, formidling, avslutning og etterforvaltning av utprøvingene
- at GCP krav følges
- at systemer og rutiner som sikrer at forskningsdata behandles forsvarlig
- å oppnevne en ansvarshavende person for forskningsbiobank der dette er aktuelt
- at det foreligger nødvendig forsikring av forsøkspersonene
- at utprøvningspreparat inkludert sammenlikningspreparat med ev. tilhørende utstyr gjøres gratis tilgjengelig for forsøkspersonen (legemiddelutprøvinger)
- at monitorering av utprøvingen utføres
- at det inngås skriftlig avtale med samarbeidende helseforetak/andre samarbeidsparter for å sikre direkte tilgang til alle studiesentre, kildedata, dokumenter og rapporter for monitorering, auditering og ev. inspeksjoner.

Sponsor kan delegere sine oppgaver i forbindelse med kliniske legemiddelutprøvinger til en enkeltperson, virksomhet, institusjon eller organisasjon (eks. CRO, contract research organization). Se punkt 3.6. Slik delegering må være skriftlig. Det overordnede ansvaret kan ikke delegeres.

3.2 Hovedutprøver

Hovedutprøver er en utprøver som leder utprøvingen ved det enkelte utprøvssted (HF). Hvis det er en enkeltsenterstudie har hovedutprøver tilsvarende rolle og ansvar som beskrevet under avsnittet nasjonal koordinerende utprøver. Som hovedutprøver må det i tillegg kunne dokumenteres at vedkommende innehar tilstrekkelig kvalifikasjoner for å kunne lede og gjennomføre utprøvingen i eget HF/institusjon, herunder dokumentere ICH GCP-kunnskap og tilsvarende for utprøving av medisinsk utstyr. Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker stiller krav til at utprøver er lege eller tannlege.

Hovedutprøvers ansvar og oppgaver i legemiddelutprøvinger følger av [ICH GCP kapittel 4](#) og i [forskrift om klinisk utprøving av legemidler](#) samt [Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning § 5](#) så langt den passer. Hovedutprøvers ansvar og oppgaver i utprøving av medisinsk utstyr følger av [ISO 14155](#) kapittel 9 samt [helseforskningsforskriften § 5](#) så langt den passer. Av oppgaver som det tilligger hovedutprøver å følge opp, er:

- å sikre tilstrekkelig forankring av utprøvingen i eget helseforetak
- å inngå interne avtaler med samarbeidende enheter/ interne samarbeidsparter
- utarbeide en skriftlig oversikt over delegering av oppgaver til studiemedarbeidere, se [AGREEMENTS, INFORMATION ROUTINES AND DELEGATION OF TASKS](#) for legemiddelutprøvinger og [MU SOP Use of medical device in clinical trials](#) for medisinsk utstyr
- at etiske, medisinske, helsefaglige, vitenskapelige, personvern- og informasjonssikkerhetsmessige forhold ivaretas i den daglige driften ved utprøvsstedet
- ha tilsyn med personer eller parter som hovedutprøver har delegert studierelaterte oppgaver eller funksjoner til, samt sikre at disse er kvalifiserte til de oppgaver og funksjoner de har fått delegert.
- at utprøvingen gjennomføres i henhold til godkjent forskningsprotokoll / Clinical Investigational Plan
- å tilrettelegge for monitorering, ev. audit og inspeksjon, se retningslinje [Kliniske tilganger for monitor - DIPS og MetaVision](#)
- å melde avvik i henhold til interne prosedyrer

Hovedutprøver kan delegere oppgaver til studiemedarbeidere og samarbeidsparter. Slik delegering må være skriftlig. Det overordnede ansvaret kan ikke delegeres.

3.3 Inven2

Økonomisk oppfølging og avtaler med ekstern sponsor håndteres av [Inven2](#). Inven2 er ansvarlig for kontraktsprosessen med oppdragsgivere på vegne av SiV, inkludert kvalitetssikring av kontrakten og forhandling med sponsor om betaling og andre betingelser.

3.4 Studiemedarbeider

Hovedutprøver kan delegere oppgaver til navngitte studiemedarbeidere og/eller samarbeidsparter. Slik delegering må være skriftlig. Studiemedarbeidere vil normalt være andre utprøvere og studiesykepleiere fra samme institusjon som bidrar i prosjektet.

Hovedutprøver har ved delegering et særskilt ansvar for å påse at studiemedarbeiderne innehar tilstrekkelig kompetanse for å gjennomføre de tildelte oppgaver. Det er bare nærmere definerte oppgaver som kan delegeres, ikke ansvaret.

Studiemedarbeidere som er definert som helsepersonell etter helsepersonelloven, har et selvstendig ansvar etter [helsepersonelloven § 4](#) om krav til forsvarlig pasientbehandling.

3.5 Monitor

Enhver legemiddelutprøving og utprøving av medisinsk utstyr som er utenfor gjeldende CE-merking, skal ha oppnevnt en person (monitor) med ansvar for monitorering av studien. Monitor utøver sin virksomhet på oppdrag fra sponsor. Monitor kan enten være intern eller ekstern, men kan ikke være samme person som noen av utprøverne eller studiemedarbeiderne. Den som monitorerer forutsettes blant annet å ha inngående kjennskap til alle relevante lover og regler for utprøvingen og tilstrekkelig vitenskapelig og/eller klinisk kunnskap om studiene.

Monitor skal utføre monitorering etter gjeldende monitoreringsplan/avtale for den enkelte utprøving og i henhold til [ICH GCP 5.18/NS-EN ISO 14155:2011](#) 8.2.4, herunder gjennomføre monitoreringsbesøk og rapportere til sponsor/hovedutprøver gjennom monitoreringsrapporter, jf. [CT SOP MONITORING](#).

3.6 Ansvars- og oppgavefordeling i multisenterstudier

Med multisenterstudie menes utprøving som gjennomføres ved flere institusjoner etter samme protokoll. Samarbeidende HF der den enkelte hovedutprøver i multisenterstudier er ansatt. Samarbeidende helseforetak er forskningsansvarlig og databehandlingsansvarlig for den del av prosjektet som gjennomføres i eget HF.

3.6.1 Nasjonal koordinerende utprøver

I multisenterstudier skal det være en nasjonal koordinerende utprøver med ansvar for utprøvingen ved de aktuelle studiesentrene i Norge. Nasjonal koordinerende utprøver er i slike tilfeller den samme som prosjektleder i henhold til helseforskningsloven og derav ansvarlig for å innhente nødvendige godkjenninger, herunder eventuell rapportering. Nasjonal koordinerende utprøver skal være et bindeledd mellom sponsor og de norske sentra. Nasjonal koordinerende utprøver kan også fungere som hovedutprøver i egen institusjon og vil da ha samme ansvar som beskrevet under punkt 3.2.

Nasjonal koordinerende utprøvers ansvar og oppgaver følger av [ICH GCP kapittel 4, forskrift om klinisk utprøving av legemidler](#) på mennesker samt [helseforskningsforskriften § 5](#) så langt den passer for kliniske legemiddelutprøvinger og [NS-EN ISO 14155-2011, forskrift om medisinsk utstyr](#) (vedlegg AIMU VI, 3.2), samt [helseforskningsforskriften § 5](#) så langt den passer for utprøving av medisinsk utstyr. Av oppgaver som det tilligger nasjonal koordinerende utprøver å følge opp, er:

- å innhente godkjenning fra REK og Statens Legemiddelverk via Clinical Trials Information System (CTIS), se [Opprettelse av søknad i CTIS](#) og [Planlegging, gjennomføring og avslutning av legemiddelstudier](#)
-
- å sørge for rapportering og melding av endringer
- å sikre nødvendig forankring av utprøvingen i eget helseforetak
- å informere samarbeidende helseforetak om utprøvingen
- å søke ytterligere godkjenning for spesielle utprøvinger som f.eks. genmodifiserte organismer, genterapi, genetiske undersøkelser
- at etiske, medisinske, helsefaglige, vitenskaplige, personvern- og informasjonssikkerhetsmessige forhold ivaretas i den daglige driften
- at utprøvingen gjennomføres i henhold til godkjent forskningsprotokoll/Clinical Investigational Plan
- å tilrettelegge for monitorering, ev. audit og inspeksjon, for monitorering ved SiV se retningslinje [Kliniske tilganger for monitor - DIPS og MetaVision](#)
- å melde avvik i henhold til interne prosedyrer

3.7 Delegering av sponsoroppgaver

Ved utprøverinitierte utprøvinger som utgår fra et helseforetak eller annen institusjon er det naturlig at en del av sponsoroppgavene delegeres til hovedutprøver i enkeltcenterstudier eller nasjonal koordinerende utprøver i multisenterstudier. Følgende sponsoroppgaver delegeres til hovedutprøver (enkeltsenterstudie) eller nasjonal koordinerende utprøver (multisenterstudie):

- å utforme protokoll/CIP, informasjonsskriv, samtykkeerklæring og ev. Investigator's Brochure og/eller farmasøytisk-kjemisk dokumentasjon/dokumentasjon for det medisinske utstyret, CRF/spørreskjema samt studiespesifikke retningslinjer, jf. For legemiddelutprøvinger: [se nasjonale prosedyrer her](#). For medisinsk utstyr [MU Use of medical device in clinical trials](#)
- kommunikasjon med regulatoriske myndigheter, inkludert innhente godkjenning via CTIS, statusrapportering og rapportering av sikkerhetsdata.
- at det for legemiddelutprøvinger gjøres en risikovurdering av studien i forkant av pasientrekrutteringen og at denne gjennomgås jevnlig under studiens gang, jf. [NorCrins retningslinje Kvalitetsstyring](#), og for medisinsk utstyr gjøres en risikovurdering i henhold til [ISO 14971](#) før utprøvingen starter. En oppsummering av denne skal inkluderes i Investigator's Brochure
- at en plan for datahåndteringen beskrives og følges jf. [CT SOP Datahåndtering](#)
- at nytte- og risikoforholdet ved å gjennomføre utprøvingen fortløpende blir vurdert
- å vurdere hvorvidt uavhengig data-/sikkerhetsmonitoreringskomité skal opprettes i utprøvingen
- vurdering av alvorlige uønskede medisinske hendelser (Serious Adverse Events (SAE)) og melding av Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR), jf. [ONGOING TRIAL REPORTS AND NOTIFICATIONS](#) for legemiddelutprøvinger og [MU SOP Use of medical device in clinical trials](#)
- å drive legemiddel- eller utstyrshåndtering jf. [nasjonale prosedyrer](#). For medisinsk utstyr [MU SOP Use of medical device in clinical trials](#) og [NS ISO 14155 2011](#) kapittel 6.9.
- å informere alle samarbeidsparter i utprøvingen om endringer i protokoll/CIP, informasjonsskriv, framdrift og andre vesentlige endringer i forbindelse med gjennomføring av den kliniske utprøvingen, jf. [AGREEMENTS, INFORMATION ROUTINES AND DELEGATION OF TASKS](#).
- å sørge for nødvendig opplæring av alle utprøvere og studiepersonell i henhold til protokoll og retningslinjer i den enkelte utprøvingen
- å informere alle hovedutprøvere om mistenkte bivirkninger som er alvorlige og uventede, jf. [AGREEMENTS, INFORMATION ROUTINES AND DELEGATION OF TASKS](#) for legemiddelstudier. For medisinsk utstyr skal hovedutprøvere informeres om alle «serious adverse events» og enhver defekt ved utstyret som kan føre til «serious adverse event» jf [ISO 14155:2011](#) og [Guidelines on medical devices – clinical investigations: serious adverse event reporting . MEDDEV 2.7/3](#)

- å sørge for at forskningsansvarlige ved øvrige samarbeidende HF/part(er) er tilstrekkelig orientert om utprøvingen og at det inngås skriftlige avtaler med alle hovedutprøvere/ senter, jf. [AGREEMENTS, INFORMATION ROUTINES AND DELEGATION OF TASKS](#).
- å opprette en Trial Master File (TMF) for utprøvingen som inkluderer dokumenter fra hvert enkelt studiesenter (helseforetak). I tillegg sørge for at det opprettes en Investigator's Site File (ISF) ved hvert studiesenter, jf. [CT SOP Study Files](#) for legemiddelutprøving og [MU SOP Use of medical device in clinical trials](#) for medisinsk utstyr
- å avslutte og arkivere legemiddelutprøvingen jf. [COMPLETION, REPORTING AND ARCHIVING](#) og [MU SOP Use of medical device in clinical trials](#) for medisinsk utstyr.
- å underskrive på vegne av sponsor (institusjonen) på alle søknader, meldinger og rapporter, om ikke annet er spesielt nevnt
- å sørge for at det blir tegnet nødvendig forsikring via legemiddelansvarsforeningen for legemiddelstudier og bekreftelse fra NPE/annen forsikring for utprøving av medisinsk utstyr
- for legemiddelstudier som regnes som avansert behandling (dvs. somatisk celleterapi, genterapi eller vevsterapi); sørge for at særkrav til protokoll og informasjonsskriv inkluderes samt at det skal legges en plan for oppfølging av pasientene der det er relevant. Sørge for at særskilte krav for hendelsesrapportering følges, at utprøvningspreparatene er sporbare fra giver til mottaker og at det foreligger et legemiddelregnskap samt at særskilte krav til dokumentasjon og arkivering følges, jf. [CT SOP GCP for advanced therapies](#).

Dersom det i utprøvinger, på oppdrag for ekstern sponsor, er ønskelig å delegere konkrete oppgaver til hovedutprøver eller nasjonal koordinerende utprøver, så skal dette reguleres i egen avtale mellom partene. Dvs. mellom sponsor og den institusjonen der vedkommende utprøver er ansatt.

4. AVVIKSBEHANDLING

Avvik i den enkelte studie gjøres i henhold til [Legemiddelstudier - Note to file](#). Avvik vedrørende behandling av helseopplysninger eller skade på pasient skal skje i samsvar med sykehusets interne avvikssystem. Avvik avdekket under monitorering av en klinisk utprøving skal håndteres iht. [PROTOCOL DEVIATION HANDLING](#). Avviksbehandling skal skje i samsvar med sykehusets rutine for lukking av avvik.

5. INTERNE REFERANSER

1.6.3.1.1.14	Kliniske tilganger for monitor - DIPS og MetaVision
1.9.1.1	Roller, ansvar og oppgavefordeling i forskningsprosjekter ved Sykehuset i Vestfold HF
1.9.2.1.2	Formalisering og oppstart av multisenterstudier
1.9.3.1.2	Planlegging, gjennomføring og avslutning av legemiddelstudier
1.9.3.1.5	Opprettelse av søknad i CTIS
1.9.3.2.1	Oppdragsstudier

6. EKSTERNE REFERANSER

[Helsepersonelloven](#)
[Forskrift om klinisk utprøving av legemidler](#)
[Helseforskningsloven](#)
[Forskrift om organisering av medisinsk og helsefaglig forskning](#)
[Forskrift om medisinsk utstyr FOR-2005-12-15-1690](#)
[Guidelines on medical devices – clinical investigations: serious adverse event reporting. MEDDEV 2.7/3](#)
[ICH Guideline for Good Clinical Practice \(GCP\) E6 \(R2\)](#)
[Klinisk undersøkelse av medisinsk Utstyr til bruk på mennesker, God klinisk praksis \(ISO 14155:2011\)](#)
[Medical devices -- Application of risk management to medical devices \(ISO 14971:2007\)](#)

[Veiledning til forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker](#)

[SOP Clinical trials of advanced therapy medicinal products](#)

[AGREEMENTS, INFORMATION ROUTINES AND DELEGATION OF TASKS](#)

[CT SOP MONITORING](#)

[Opprettelse av søknad i CTIS](#)

[NorCrins retningslinje Kvalitetsstyring](#)

[CT SOP Datahåndtering](#)

[ONGOING TRIAL REPORTS AND NOTIFICATIONS](#)

[CT SOP Study Files](#)

[COMPLETION, REPORTING AND ARCHIVING](#)

[CT SOP GCP for advanced therapies](#)

[PROTOCOL DEVIATION HANDLING](#)

7. VEDLEGG