

1 HENSIKT

Hensikten med denne prosedyren (Standard Operating Procedure - SOP) er å beskrive hvilke krav som stilles til dokumentasjon av utprøvningspreparater i en klinisk legemiddelutprøving, og hvordan prosessen med utarbeidelse, revidering og distribusjon av dokumentasjonen skal utføres.

SOP-en skal sikre at nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH -GCP) spesifisert i [Referansedokumentet](#) overholdes.

2 OMFANG

SOP-en er gjeldende i kliniske legemiddelutprøvinger.

Dersom sponsor er ekstern, f.eks. et legemiddelfirma, kan sponsors SOP-er benyttes, forutsatt at disse er i tråd med nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH GCP.

3 ANSVAR

Sponsor har overordnet ansvar for at denne SOP følges.

Sponsors ansvar skal være beskrevet i de styrende dokumenter (kvalitetssystem) ved det enkelte Helseforetak (HF)/ den enkelte institusjon. Oppgaver kan delegeres. Delegering av oppgaver skal foreligge skriftlig.

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier skal sørge for at nødvendig dokumentasjon av utprøvningspreparater foreligger.

4 FREMGANGSMÅTE OG ARBEIDSFORDELING

4.1 HVILKE KRAV GJELDER FOR DOKUMENTASJON AV UTPRØVINGSPREPARATER?

Krav til dokumentasjon av utprøvningspreparater (Investigational Medicinal Product(s)) inkluderer dokumentasjon av ev. sammenligningspreparat (active comparator) og ev. placebo.

Dokumentasjon skal fremlegges ved søknad om godkjenning av legemiddelutprøvingen til Statens legemiddelverk (SLV) og Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Dokumentasjonen av utprøvningspreparatet/-ene danner grunnlag for godkjenningsmyndighetenes vurdering av studien og den totale sikkerheten ved preparatene.

Dokumentasjonen skal gi utprøvere og annet studiepersonell nødvendig informasjon for bl.a. å:

- ivareta forsøkspersonene og deres sikkerhet under gjennomføring av studien.
- forstå hensikten med studien og vurdere nytte-/risikoforholdet ved utprøvingen
- ivareta viktige hensyn ved protokollen og administrasjon av utprøvningspreparatet/-ene

Investigator's Brochure (IB) og øvrige dokumenter skal merkes med versjonsnummer og dato.

Følgende dokumentasjon er aktuelt å legge ved søknaden til REK og SLV for ulike utprøvningspreparater:

4.1.1 Preparatomtale- Summary of Product Characteristics (SmPC) (kun SLV)

For preparat med markedsføringstillatelse (MT) benyttes vanligvis godkjent preparatomtale, Summary of Product Characteristics (SmPC) i stedet for Investigator's Brochure. Dette så fremt preparatet benyttes slik beskrevet i preparatomtalen (for eksempel samme indikasjon og dosering) og det ikke er gjort endringer ved preparatet.

SmPC-en skal foreligge på engelsk eller norsk. SmPC trenger ikke vedlegges søknaden til SLV, dersom preparatet har MT i Norge, men kan istedet henvises til.

4.1.2 Investigator's Brochure

Investigator's Brochure (IB) er en sammenfatning av fysiske, kjemiske og farmasøytiske egenskaper samt formulering, prekliniske og kliniske data som omhandler utprøvningspreparatet/-ene og som er relevant for utprøving av preparatet/-ene i mennesker. Dette inkluderer data fra tidligere dyreforsøk, kliniske forsøk, toksisitet, farmakokinetiske og farmakodynamiske data. IB skal også inneholde en sammenfatning av data med veiledning til utprøver.

Kravene til innhold i en Investigator's Brochure er spesifisert i kapittel 7 i ICH [GCP](#). Det anbefales å bruke vedlagte [sjekklister](#) og/eller [mal](#) for Investigator's Brochure for å sikre at kravene til innhold ivaretas.

Opplysningene i Investigator's Brochure skal gis i en kortfattet, enkel, objektiv, avbalansert og ikke-reklamemessig form.

I en utprøverinitiert legemiddelutprøving der et farmasøytisk selskap eier/produserer produktet som inngår i studien, kan hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonalt koordinerende utprøver ved multisenterstudier innhente IB fra det farmasøytiske selskapet.

4.1.3 Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) (sendes kun til SLV)

Er en sammenfatning av utprøvningspreparatets og/eller sammenligningspreparatets/placeboens kvalitet, tilvirkning og kontroll (tilvirkningsdokumentasjon). Data fra pre-kliniske og kliniske studier.

Dersom utprøvningspreparatet/-ene har MT i et annet EU/EØS-område eller ICH-land, eller er tidligere vurdert ifm. en klinisk utprøving i Norge, kan forenklet dokumentasjon (simplified IMPD) sendes inn.

For dokumentasjonskrav henvises til "Detailed [guidance](#) on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial".

4.1.4 Dokumentasjon av farmasøytisk, kjemisk, biologisk kvalitet (sendes kun til SLV)

For preparater uten MT. Dokumentasjon sendes inn dersom det ikke er gjort utprøvinger på samme produktet i Norge tidligere (mht produkt, formulering, styrke). Det henvises til den europeiske veiledningen: "[Guideline](#) on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials".

4.1.5 Preklinisk og klinisk dokumentasjon (sendes kun til SLV)

For preparater uten MT. Dokumentasjon sendes inn dersom det ikke er gjort utprøvinger på samme produktet i Norge tidligere (mht stadium i utprøvningsplanene, dosering, varighet og pasientgruppe). Dokumentasjonen fra prekliniske studier skal være i overensstemmelse med europeiske [retningslinjer](#) og ICH [retningslinjer](#) for prekliniske studier.

Ved bruk av preparater med MT, men utenfor markedsføringstillatelsen skal man supplere SmPC med preklinisk og kliniske data for at SLV skal kunne vurdere den totale sikkerheten ved preparatet/ene. Det er ofte tilstrekkelig å sende rasjonalet for eller publiserte artikler som argumenterer for bruken utenfor godkjent indikasjon. Dokumentasjonen kan foreligge i protokoll, eller i søknaden. Ved bruk hos barn kan det være nødvendig å sende med preklinisk og klinisk dokumentasjon.

4.1.6 Biologiske preparater (sendes kun til SLV)

Dokumentasjonen skal være i overensstemmelse med følgende retningslinjer: "Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials".

4.1.7 Forenklet kan vi si at kravene til dokumentasjon generelt er som følger:

Utprøvningspreparater:	Krav til dokumentasjon:
Utprøvningspreparat med MT og bruk i tråd med SmPC	SmPC (som henvisning eller vedlegg)
Utprøvningspreparat med MT i et ICH-land (EU/EØS-området, USA og Japan) med f.eks. en annen indikasjon eller annen dosering.	SmPC + IMPD (simplified version) inkludert preklinisk/klinisk dokumentasjon hvis ikke beskrevet i protokoll.
Blinding av utprøvningspreparat med MT i et ICH-land (EU/EØS-området, USA og Japan)	SmPC + IMPD (simplified version)
Utprøvningspreparat med MT i EU/ EØS-område eller ICH-land men ny farmasøytisk form eller styrke som krever annen tilvirkning	SmPC + IMPD (simplified version) inkludert tilvirkningsdokumentasjon. Det er ikke nødvendig med preklinisk/klinisk dokumentasjon.
Utprøvningspreparat uten MT	IB + IMPD
Placebo	Tilvirkningsdokumentasjon skal innsendes. Dersom det brukes fysiologisk saltvann (NaCl 9 mg/ml) trenger man ikke sende inn dokumentasjon, men det må framgå av søknad/protokoll at det er dette som skal brukes som placebo.

For fullstendig oversikt over krav til dokumentasjon henvises til SLVs [veiledning](#) til Forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker, samt [Eudralex](#) volum 10. Hvis det er tvil om krav og omfang av dokumentasjon som er nødvendig, anbefales å ta kontakt med SLV i forkant av søknad.

4.2 NÅR

Dokumentasjon av utprøvningspreparater skal utarbeides eller innhentes før søknad om godkjenning av studien sendes til SLV og REK.

4.3 HVEM

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier skal sørge for at nødvendig dokumentasjon av utprøvningspreparater foreligger, samt validere og oppdatere dokumentasjonen av utprøvningspreparatet/-ene ved behov.

Oppgaver kan delegeres. Om nødvendig kan ekstern ekspertise innhentes fra f.eks. farmasøytisk selskap/ produsent og/eller CRO til utarbeidelse av nødvendig dokumentasjon av preparatene.

4.4 HVORDAN REVIDERE/ ENDRE DOKUMENTASJONEN/ INVESTIGATOR'S BROCHURE

Investigator's Brochure gjennomgås minst en gang i året, og oppdateres når ev. ny relevant informasjon fremkommer. At årlig gjennomgang er foretatt skal dokumenteres.

Ved oppdatering av Investigator's Brochure, skal versjonsnummeret og dato også oppdateres. Det anbefales å skrive hvilken forrige utgave den oppdaterte versjonen erstatter.

Vesentlige endringer i dokumentasjonen av utprøvningspreparatet/-ene/ Investigator's Brochure skal sendes til SLV for vurdering. En vesentlig endring er f.eks. oppdatert nytte-/risiko vurdering av studien eller sikkerhetsprofilen til utprøvningspreparater eller tilbakekallelse/ suspensjon av utprøvningspreparater. Se egen [tabell](#) på SLV sine hjemmesider over hvilke endringer som skal sendes inn. Mindre endringer skal dokumenteres i studiearkivet i form av en Note to File. Se SOP [Note to File](#) .

4.5 HVORDAN SIKRE ANVENDELSE AV SISTE VERSJON AV PREPARATOMTALE (SmPC)

For å sikre at siste versjon av preparatomtalen anvendes i studien anbefales det at det sjekkes minst én gang i året, f.eks. i forbindelse med årsrapportering, se [SOP Årsrapportering](#).

4.6 FORMIDLING AV INFORMASJON OM UTPRØVINGSPREPARATER

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier er ansvarlig for å formidle den til enhver tid gjeldende skriftlige dokumentasjonen av utprøvningspreparatet/-ene til andre utprøvere og studiemedarbeidere i studien. Alle utprøvere skal ha den sist oppdaterte utgaven av dokumentasjonen tilgjengelig. At informasjon om utprøvningspreparatet/-ene er formidlet skal dokumenteres i studiearkivet.

4.7 ARKIVERING

All dokumentasjon av utprøvningspreparatet/-ene er en del av de essensielle dokumentene som skal arkiveres i studiearkivet. Se SOP [Study Files](#) .

5 AVVIKSBEHANDLING

Avviksbehandling i den enkelte studie gjøres i henhold til SOP Note to file (lenke) og i henhold til det enkelte helseforetaks prosedyrer for avviksbehandling.

6 REFERANSER

6.1 EKSTERNE REFERANSER

- [Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker 2009-10-30-1321](#) særlig § 1.11
- [Veiledning til forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker](#)
- [Eudralex volum 10](#)
- [Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial.](#)
- [ICH Guideline for Good Clinical Practice \(GCP\) E6 \(R2\)](#) særlig kap. 7
- [Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials \(CHMP/QWP/185401/2004 final\).](#)
- [ICH guideline M3\(R2\) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals](#)
- [Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials](#)
- [Non clinical guidelines](#)
- [ICH guidelines](#)

6.2 INTERNE REFERANSER

- SOP [Søknadsprosess, godkjenninger og oppstart](#)
- SOP [Study Files](#)
- SOP [Note to File](#)

7 VEDLEGG

- [Template Investigator's Brochure](#)
- [Sjekkliste Investigator's Brochure](#)

8 DEFINISJONER

- [Definisjoner](#)

9 ENDRINGER SIDEN FORRIGE VERSJON

Versjon 3.2. Denne SOP erstatter SOP nr. 2.3 versjon nr. 3.1. Lagt hvordan det kan sikres at siste versjon av SmPC brukes under punkt 4.5.