

1 HENSIKT

Hensikten med denne prosedyren (Standard Operating Procedure - SOP) er å beskrive fremgangsmåten og krav til meldinger ved endringer i en allerede godkjent klinisk legemiddelutprøving. Endringene kan f.eks. forekomme i: protokollen, Investigator's Brochure (IB), informasjonsskriv og samtykkeerklæring eller i dokumentasjonen av utprøvningspreparatet.

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.

Nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier/ hovedutprøver ved enkeltcenterstudier har ansvar for at alle endringene dokumenteres, samt at vesentlige endringer sendes inn til SLV og/eller REK, og godkjennes før implementering.

4 FREMGANGSMÅTE OG ARBEIDSFORDELING

4.1 HVEM

Nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier/ hovedutprøver ved enkeltcenterstudier har plikt til å vurdere prosjektets forsvarlighet, særlig risiko - nytte, og om nødvendig stanse eller endre prosjektet. Dette innebærer en vurdering av:

- om endringer er nødvendig
- hvilke dokumenter (protokoll, informasjonsskriv og samtykkeerklæring, CRF, IB osv.) som påvirkes
- om endringene er å betrakte som vesentlige eller som ikke-vesentlige.

Dersom det fremkommer nye forhold eller opplysninger vedrørende den kliniske utprøvingen eller legemidlet som vil kunne påvirke forsøkspersonens sikkerhet, skal nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier/ hovedutprøver ved enkeltcenterstudier umiddelbart iverksette nødvendige sikkerhetstiltak for å hindre at forsøkspersonene påføres skade. I multisenterstudier gjøres dette i samarbeid med hovedutprøvere.

Nasjonal koordinerende utprøver/ hovedutprøver skal i disse tilfeller umiddelbart informere REK og SLV om endringene og de tiltak som er iverksatt.

4.2 VESENTLIGE ENDRINGER

For å vurdere hvilke endringer som er vesentlige og som derfor skal sendes til REK og/eller SLV for godkjenning, er det to definisjoner som må tas hensyn til.

Vesentlige endringer i henhold til definisjon under kap. 5 i forskrift om klinisk utprøving av legemidler er endringer som:

- a) kan få innvirkning på forsøkspersonenes sikkerhet, eller
- b) kan medføre endringer av fortolkningen av den vitenskapelige dokumentasjon, eller
- c) er betydningsfulle

Vesentlige endringer i henhold til definisjon under § 11. i helseforskningsloven er endringer i forskningsprosjektets formål, metode, tidsløp eller organisering.

REK og SLV har utarbeidet praktiske veiledninger om hvordan man skal forholde seg til disse definisjonene og meldeplikt knyttet til det. Dette er nærmere beskrevet under i avsnitt 4.3 og 4.4. om melding til henholdsvis SLV og REK.

Alle vesentlige og ikke-vesentlige endringer skal dokumenteres i studiearkivet hos sponsor og utprøver, og må være tilgjengelige ved en eventuell inspeksjon fra myndigheter.

4.3 HVORDAN MELDE ENDRINGER TIL SLV

Vesentlige endringer som påvirker protokollen eller utprøvningspreparatet skal sendes til SLV for godkjenning. Enkelte endringer i gjennomføring/ledelse av den kliniske studien skal sendes SLV kun til orientering. Se SLVs [tabell](#) som oppsummerer dette.

Fremgangsmåte og saksbehandlingstid er beskrevet i kapitell 5 i [veiledningen](#) til forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker.

Meldingen skal bestå av:

- Signert følgebrev med EudraCT-nummer, protokoll-kode, utprøvingens tittel, endringens identifikasjon (amendment code) navn på søker og sammendrag av endringene.
- En detaljert beskrivelse av endringen og hva som er årsaken til endringen.
- Utfylt endringsskjema ([Substantial Amendment Notification Form](#)).
- Kopi av endrede dokumenter med tydelig markerte endringer (bruk f.eks. "spor endringer").
- Hvis endringen påvirker innholdet i det opprinnelige EudraCT-skjemaet, skal EudraCT-skjemaet oppdateres og vedlegges endringsmeldingen. Legg ved både XML-filen (full versjon) og en signert pdf-versjon.

- Hvis endringen påvirker flere utprøvinger i Norge skal det legges ved en liste over alle utprøvinger som er berørte med tilhørende EudraCT-nummer.
- Dersom det er vesentlige endringer i utprøvningspreparatets dokumentasjon (kvalitet, effekt eller sikkerhet), skal relevant oppsummering av informasjon og dokumentasjon sendes inn.

Meldingen inkludert alle vedlegg sendes pr. e-post til SLV post@legemiddelverket.no tydelig merket med studiens EudraCT-nummer. Vedleggsfilene må ha benevnninger som beskriver filens innhold.

Kopi av innsendt melding til SLV arkiveres i studiearkivet.

Dersom SLV ikke har motsatt seg endringene innen 35 dager etter mottak av komplett søknad, og godkjenning fra REK foreligger, kan endringen implementeres i den kliniske utprøvingen.

4.4 HVORDAN MELDE ENDRINGER TIL REK

Endringer som berører forutsetningene for godkjenning av et prosjekt, skal vurderes av REK. Det skal søkes om godkjenning av vesentlige endringer i prosjektets formål, metode, tidsløp eller organisering. Som oftes gjenspeiler disse endringene seg i protokoll eller informasjonsskriv og samtykkeerklæring. REKs rutiner for prosjektendring er beskrevet på REKs [nettsider](#).

Endringsmeldingen sendes inn av hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonalt koordinerende utprøver ved multisenterstudier via pålogging på REKs [portal](#). På REKs portal finnes det et eget skjema for melding om vesentlige endringer, "Prosjektendring". Ønsker hovedutprøver hjelp til å fylle ut prosjektendringsskjemaet, er det mulig å opprette en medbruker som får tilgang til skjemaet. Oppretting av medbruker kan gjøres i prosjektendringsskjemaet i REK portalen.

Skjema for prosjektendring fylles ut i REKs [portal](#) og endrede dokumenter lastes opp som vedlegg. Dokumentene skal markeres med dato og versjonsnummer. Endringer fra opprinnelig versjon markeres, fortrinnsvis med gul skyggefarge (dersom man ønsker å bruke "spor endringer", må dokumentene konverteres til pdf før de lastes opp i REK portalen, hvis ikke, forsvinner endringene ved overføring til REK).

Når prosjektendringen er sendt via REK portalen, skrives det ut en versjon av innsendt skjema under "Innsendt (kan ikke endres)" i REK portalen. Kopi av innsendt skjema til REK oppbevares i studiearkivet.

REK har en saksbehandlingstid på 35 dager for vesentlige endringer. Endringen kan ikke implementeres før skriftlig godkjenning er mottatt.

4.5 IKKE-VESENTLIGE ENDRINGER

Ikke vesentlige endringer bør inngå i en oppdatert protokoll med ny versjon selv om den ikke skal sendes til godkjenning til myndigheter. Ved neste innsendelse til REK og SLV, kan dokumentasjon om implementerte ikke-vesentlige endringer legges ved innsendelsen til orientering.

5 AVVIKSBEHANDLING

Avviksbehandling i den enkelte studie gjøres i henhold til SOP [Note to File](#) og i henhold til det enkelte helseforetaks/den enkelte institusjons prosedyrer for avviksbehandling.

6 REFERANSER

6.1 EKSTERNE REFERANSER

- [Forskrift om klinisk utprøving av legemidler til mennesker 2009-10-30-1321](#) – særlig kap. 5.
- [Veiledning til forskrift av 30. oktober 2009 om klinisk utprøving av legemidler til mennesker](#) – kap. 5.
- [Helseforskningsloven § 11](#)
- [Oversikt](#) over hvilke endringer SLV anser som vesentlige og ikke-vesentlige
- [REKs rutiner for prosjektendring](#)
- [Endringsskjema](#) som benyttes ved innsendelse av vesentlig endring til SLV

6.2 INTERNE REFERANSER

- SOP [Note to File](#)
- SOP [Rapporteringer og meldinger etter studiestart](#)

7 VEDLEGG

8 DEFINISJONER

- [Definisjoner](#)

9 ENDRINGER SIDEN FORRIGE VERSJON

Versjon 3.0 Denne versjon erstatter SOP 3.5 versjon 2.0: Oppdaterte lenker. Ny versjon av endringsskjema. Oppfordring til å oppdatere protokoll også ved ikke-vesentlige endringer.