

 <p>NORWEGIAN CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURES NETWORK</p>	<h1>Felles nasjonal mal for GCP kurs</h1>
Versjon nr. 3.0 Gyldig: 05.07.22	

Introduksjon

NorCRIN partnere besluttet i 2012 å utvikle et nasjonalt GCP opplæringsprogram for å ivareta internasjonale GCP krav for gjennomføring av legemiddelutprøvinger. Det ble nedsatt en arbeidsgruppe bestående av deltakere fra alle NorCRIN partnere. Utgangspunktet for arbeidet er ECRIN sitt dokument (position paper) "GCP training recommendations, level 1». Dette er et 16 timers GCP-kurs. Arbeidsgruppen sammenfattet ECRIN sitt kurs og lagde den gang en mal til et 6 timers GCP-kurs for nybegynnere.

Dokumentet ble revidert i 2017 for å gjenspeile endringer i ICH GCP E6 (R2) og versjon 3.0 av de Nasjonale prosedyrer for klinisk utprøving av legemidler, gyldige fra juni 2017. Dokumentet ble deretter revidert våren 2022 for å gjenspeile endringer i ny forordning for kliniske studier (31.januar 2022, Forordning (EU) Nr. 536/2014) og henviser til versjon 1.0 av de nye CT prosedyrene. De nye CT-prosedyrene benyttes for studier som godkjennes gjennom eller overflyttes til CTIS (Clinical Trial Information System, tilgjengelig fra 31. januar 2022).

Noen av NorCRIN partnerne deler opp GCP-kursene i en hovedutprøverdel og en sponsordel, eller holder kursene på separate dager. Hovedutprøverdel dekker ansvar og roller for hovedutprøvere og andre som bidrar i inkludering og oppfølging av studiedeltagere. Sponsordel dekker sponsors ansvar og roller i legemiddelstudier inkludert bl.a. å skrive protokoll, korrespondere med myndigheter utarbeide pasientinformasjon/samtykke osv.

Det er et ønske fra NorCRIN partnere at alle som tilbyr GCP-kurs gjennom NorCRIN-nettverket registrerer kurset hos TransCelerate. TransCelerate er et gjensidig anerkjennelsesprogram der kursleverandører som inkluderer enkelte minimumskriterier får sitt GCP-kurs listet på TransCelerate sin hjemmeside.. Utprøvere og studiepersonell som kan fremvise kursbevis fra disse kursleverandørene behøver ikke å ta et nytt GCP-kurs før hver ny studie de deltar i.

Følgende har deltatt i arbeidet med utvikling av versjon 3.0 av GCP-malen:

- Fra St. Olavs Hospital: Anja Bye, Sigrun K. Sæther og Inger Storaker
- Fra Haukeland Universitetssykehus: Marianne Flatebø og Anne Mathilde Kvamme
- Fra Oslo universitetssykehus: Martha Colban

Kursinnhold

1. Introduksjon til etiske betraktninger i klinisk forskning og god klinisk forskningspraksis, Good Clinical Practice (GCP)

Innhold:

- Lovverk (historikk og begrunnelse)
- Opprinnelse og prinsipper for International Council for Harmonisation (ICH)-GCP
- Roller og ansvar

Læringsmål:

- Forstå betydningen av historiske begivenheter som har bidratt til den nåværende lovgivningen
- Kjenne til gjeldende lovverk og retningslinjer for kliniske studier og legemiddelutprøvinger
- Forstå betydningen av ICH-GCP prinsippene
- Ha god kunnskap om rollene til sponsor/koordinerende utprøver, monitor, utprøver og myndigheter
- Kjenne studiedeltagernes rettigheter i kliniske utprøvinger og utprøvers plikter til å beskytte dem.

Lovverk (historikk og begrunnelse)

[Referansedokument](#)

Eksempler fra historien som kan benyttes for å forklare hvordan man er kommet frem til nåværende regelverk

- Sulfonilamide mot streptokokker, giftig, førte til opprettelse av FDA
- Thalidomid: manglet preklinisk dokumentasjon, ingen overvåking av fosterskade. Krav til preklinikk, gravide ble ekskludert fra utprøving, nasjonale legemiddelkontroller opprustet og intensivert, oppfølging av godkjente legemidler
- Nürnberg kodeksen

Opprinnelse og prinsipper for International Council for Harmonisation (ICH)-GCP.

GCP er en internasjonal etisk og vitenskapelig standard som gjelder for hele EØS-området. Var et samarbeid mellom myndigheter og industri, grunnlagt i 1990 av Europa, USA og Japan, men flere land følger standarden i dag. I Norge er ICH-GCP en lovpålagt standard for kliniske legemiddelutprøvinger. Formålet med standarden er å harmonisere krav slik at legemidler utviklet et sted kan godkjennes av andre lands myndigheter.

Roller og ansvar

[Roles and Responsibilities in Clinical Trials](#)

Mer spesifikt om sponsors ansvar i en legemiddelstudie er beskrevet i SOP [Checklist Initiation of Clinical Trial Sponsor](#), [Checklist Conduct of Clinical Trial Sponsor](#) og [Checklist Completion of Clinical Trial Sponsor](#). Hovedutprøvers ansvar er beskrevet i [Checklist Conduct of Clinical Trials Center](#) og [Checklist Completion of Clinical Trial Centre](#).

2. Introduksjon til metodikk som benyttes ved kliniske utprøvinger

Innhold:

- Definisjonen av en klinisk legemiddelutprøving
- Faser i en legemiddelutvikling med rekkefølge og varighet.
- Metodikk: Kort om studiedesign, randomisering, blinding etc

Læringsmål:

- Forstå formålet med kliniske legemiddelutprøvinger
- Kjenne de forskjellige fasene i legemiddelutviklingen, formål og populasjonsstørrelse (antall produkter som frafaller på hvert trinn).
- Kjenne til de vanligste begrepene knyttet til studiedesign.

Faser i legemiddelutvikling med rekkefølge og varighet.

Se prosedyre for [Tidligfaseutprøvinger](#).

Metodikk: Kort om studiedesign, randomisering, blinding etc

Se prosedyre [Randomisering, blinding og avblinding](#)

3. Planleggingsfasen av en legemiddelutprøving

Innhold:

- Obligatoriske søkeinstanser
- Intern godkjenning
- Studieprotokoll
- Studiearkiv
- Kvalitetssikringssystemer

Læringsmål:

- Kjenne til søknadsprosess til myndigheter.
- Kjenne til andre viktige søkeinstanser (Regional etikkomité (REK) og Statens legemiddelverk (SLV) etter gammelt regelverk)
- Kjenne til formålet og krav til innhold i studieprotokoll
- Kjenne til hvor og hvordan man får studien registrert på offentlige nettsteder (EU CTR/CTIS, Helsenorge.no etc)
- Vite hvordan og hvorfor man skal gjennomføre en risikovurdering av en studie
- Kjennskap til kvalitetssikringssystemer som kan brukes gjennom hele studieprosessen
- Kjenne formål og innhold i et studiearkiv (Investigator site file (ISF) og Trial master file (TMF))

Obligatoriske søkeinstanser

Se prosedyre [Søknadsprosess, godkjenning og oppstart](#).

Fra 31. januar 2022 reguleres kliniske studier under et nytt europeisk regelverk, EU CTR Nr. 536/2014 (erstatte Direktiv 2001/20/EC). Den nye forordningen har blant annet som mål å harmonisere saksbehandlingen av kliniske studier innen Europa, øke sikkerheten til personer som deltar i kliniske studier og sikre åpenhet rundt data fra kliniske studier. Harmoniseringen av saksbehandling av kliniske

studier vil innebære en rekke administrative endringer for både søker og myndigheter, blant annet ved at søknaden til både Legemiddelverket og etikkomiteen skal sendes inn via en ny EU-portal, også kalt CTIS (Clinical Trial Information System). Søker vil motta et felles vedtak etter avsluttet vurdering av søknaden. CTIS vil brukes gjennom hele livsløpet til en klinisk studie inkludert endringsmeldinger, rapportering og inspeksjon. Søknader om kliniske studier med GMO-legemidler må søkes i gammel prosedyre også etter at forordningen har tredd i kraft.

Studieprotokoll

Se prosedyre for [Protokoll](#) og [Protokollmal](#).

Studiearkiv

Se prosedyre for [Studiearkiv](#).

Kvalitetssikringssystemer

Se prosedyre for [Kvalitet og risikostyring](#).

Se [Checklist Initiation of Clinical Trial Sponsor](#)

Sponsor må implementere et system for å sikre kvalitet gjennom alle steg i forskningsprosessen, inkl:

- Kritiske momenter i protokollen som sikrer pasientsikkerhet og god datakvalitet
- Risikovurdering på systemnivå (for eksempel SOPer, eCRF, personell)
- Risikovurdering på studienivå (studiedesign, datainnsamling, etc)
- Risikoevaluering (sannsynligheten for at feil inntreffer, muligheten til å avdekke feil, konsekvensen av feil for pasientene og kvaliteten av resultatene)
- Risikoreduksjon (sponsor skal avgjøre hvilke risiko man kan akseptere, og hvilke risikoer man bør sette inn tiltak for å redusere). Tiltak for risikoreduksjon kan beskrives i protokoll, monitoreringsplan, avtaler, SOPer og opplæringsplaner).
- Dokumentering, opplæring og kontinuerlig evaluering av kvalitetssystemer (sponsors ansvar)

4. Rekruttering, inklusjon og oppfølging av deltakere

Innhold:

- Inklusjon og rekruttering av pasienter
- Samtykkeprosessen
- Compliance
- Persondata, konfidensialitet, personvern

Læringsmål:

- Definere rekruttering og inklusjon
- Kjenne til strategier for pasientrekruttering og utfordringer.
- Forstå samtykkeprosessen for barn med foreldre og for voksne, og hvordan den skal dokumenteres
- Forstå hvem som kan være involvert i samtykkeprosessen og hva som kan delegeres fra hovedutprøver
- Forstå forskjellen på trekking av samtykke, trekking av deltaker og avbrudd av intervensjonen
- Forstå nødvendigheten av korrekt oppfølging av deltakere ihht. protokoll
- Vite hvordan man ivaretar personvern og konfidensialitet

NorCRIN prosedyrer:

Inklusjon og rekrutteringen av pasienter

Se prosedyre [Utarbeidelse av skriftlig informasjon og samtykkeerklæring](#). Annonser og standardbrev rettet mot potensielle deltakere må være godkjent av REK i forkant.

Samtykkeprosessen

Se prosedyre [Innhenting av samtykke](#).

- Avbrudd av intervensjonen
 - Forsøksperson avslutter studieintervensjonen, men følger alle protokollfestede prosedyrer.
 - Oftest etter klinisk vurdering på grunn av uakseptable bivirkninger
- Avbrudd av studiedeltakelse
 - Forsøksperson avslutter oppfølgingen, men har ikke trukket samtykket til innsamling av data
 - Oftest etter praktiske forhold som flytting eller invalidisering
- Trekking av samtykke
 - Forsøksperson kan ikke kontaktes og info kan ikke hentes fra andre kilder, unntatt dersom det er klart avtalt i forbindelse med trekking av samtykket, eller tillatt etter søknad til REK
 - Biologisk materiale skal ikke destrueres selv om deltaker krever det. Unntak gjelder for farmakogenetiske prøver.

Forsøkspersonen må både datere og signere selv, før den som gir muntlig informasjon og innhenter skriftlig samtykke signerer. Samtykkeprosessen gjelder for personer med full samtykkekompetanse. Hovedutprøver skal vurdere om det er grunn til å tro at forsøkspersonen har situasjonsbetinget redusert samtykkekompetanse. Utfyllende informasjon om personer med redusert eller ingen samtykkekompetanse finnes i Utprøverforskriften § 2.9 og Veileder til Helseforskningsloven. Der foreligger spesielle krav til utforming og innhenting av samtykke dersom forsøkspersonen er under 18 år.

Compliance

Begrepet Compliance står for samsvar med protokollen, selv om det oftest brukes for tablett-telling og dokumentasjon på korrekt bruk av utprøvningspreparatet gjennom studien. Det er vesentlig å få frem at også undersøkelser og prosedyrer skal dokumenteres som gjennomført i samsvar med protokollen, for at resultatet av studien skal bli etterrettelig og etterprøvbart.

Persondata, konfidensialitet, personvern

Rutiner for personvern og datalagring skal være beskrevet i studiesenterets system for internkontroll. Standardiserte prosedyrer (SOP) for datahåndtering blir normalt etterspurt ved inspeksjoner. Se prosedyre [Databehandling](#).

Den databehandlingsansvarlige skal sørge for at personopplysningene som behandles:

- er tillatt etter Personopplysningsloven § 8 og § 9 og Personopplysningsforskriften § 2.
- bare nyttes til uttrykkelig angitte formål som er saklig begrunnet i den behandlingsansvarliges virksomhet,
- ikke brukes senere til formål som er uforenlig med det opprinnelige formålet med innsamlingen, uten at den registrerte samtykker,

- er tilstrekkelige og relevante for formålet med behandlingen, og
- er korrekte og oppdatert, og ikke lagres lenger enn det som nødvendig ut fra formålet med databehandlingen

Sensitive personopplysninger gjelder opplysninger om:

- rasemessig eller etnisk bakgrunn, eller politisk, filosofisk eller religiøs oppfatning,
- at en person har vært mistenkt, siktet, tiltalt eller dømt for en straffbar handling,
- helseforhold,
- seksuelle forhold,
- medlemskap i fagforeninger

Personopplysningslovens § 2.8 har klare definisjoner på hva som er sensitive opplysninger i lovens forstand. Hovedutprøver som skal samle inn sensitive opplysninger må avklare dette i egen rubrikk i søknaden til REK for å sikre tillatelse til innhenting av slike opplysninger. Det er ikke tilstrekkelig at dette er omtalt bare i prosjektbeskrivelsen.

Praktisk personvern

- Forsøkspersoner identifiseres normalt med løpenummer, initialer og f.dato. Ved mindre vanlige sykdommer kan initialer og fødselsdato utelates til fordel for fødselsår.
- Liste med full identitet samt legemiddelutprøvingens deltakernummer (koblingsnøkkel) lagres atskilt fra studiedata
- Koblingsnøkkelen er hovedutprøvers ansvar, og skal lagres sikkert på studiesenteret

5. Gjennomføringsfasen: Oppgaver underveis i en legemiddelstudie

Innhold:

- Kildedokumenter og essensielle dokumenter
- Utfylling, korrigering og kontroll av Case Report Form – CRF
- Håndtering av studielegemidlet
- Monitorering
- Avslutning av studie

Læringsmål:

- Forstå forskjellen mellom essensielle dokumenter og kildedokumenter
- Ha oversikt over de viktigste dokumenter som må være på plass før oppstart av inklusjon
- Kjenne til ansvaret studieteamet har for innsamling av fullstendige, nøyaktige og sporbare data
- Beskrive aspekter som kreves for å sikre god kvalitet på målinger og vurderinger
- Definere de ulike typer data og kildedata
- Forstå konsekvensen av manglende data
- Forstå ansvaret til studieteamet i håndteringen av studiemedisin, sammenlignet med rutinebehandling (medisin som ikke er med i en studie)
- Kjenne til korrekt håndtering av studiemedisin
- Kjenne ulike rutiner i medikamentregnskap
- Forstå det grunnleggende ved håndtering av biologisk prøvemateriale
- Kjenne til prinsippet med risiko-basert monitorering

- Kjenne til ulike typer monitoreringsvisitter
- Forstå hva som kreves av studiestedet i forhold til forberedelser, gjennomføring og oppfølging av en monitoreringsvisitt
- Kjenne til sentralisert monitorering og hvordan dette bidrar til mer effektiv monitorering og høyere kvalitet på data
- Kjenne til hva som kreves av studiestedet ved avslutning av en studie
- Kjenne til kravene for oppbevaring og lagring av de essensielle dokumentene på studiestedet

Se [Checklist Conduct of Clinical Trial Sponsor](#) & [Checklist Conduct of Clinical Trials Center](#)

Kildedokumenter og essensielle dokumenter

Se prosedyre [Study files](#) for informasjon om essensielle dokumenter som må være på plass før oppstart av en legemiddelutprøving.

Se prosedyre for [Case report form og patient reported outcom.](#)

Innsamlet data

Innsamlede data skal være relevante og nødvendige for å nå forskningsprosjektets mål/endepunkter i protokoll. De er ment å være et speilbilde av forsøkspersonens behandlingsforløp og skal danne grunnlaget for legemiddelutprøvingens sikkerhetsrapportering og publisering av resultat. Innsamlede data er hovedutprøvers ansvar, men oppgaven kan delegeres til kvalifisert personale. Innsamlet data kan ikke benyttes til formål som er uforenelige med det opprinnelige formålet som forsøkspersonen samtykket til.

Biologisk prøvemateriale

Forskning på humant biologisk materiale er i Helseforskningsloven § 4 definert som organer, deler av organer, celler og vev og bestanddeler av slikt materiale fra levende og døde mennesker. Dette innebærer at alle typer fysisk materiale fra det menneskelige legeme er humant biologisk materiale i lovens forstand. Ekstra samtykke kan kreves fra forsøkspersonen for innhenting av utvidet biologisk materiale om dette ikke er dekket av hovedsamtykket i studien.

Utfylling, korrigerings og kontroll av Case Report Form – CRF

Hovedutprøver er ansvarlig for at CRF er komplett utfylt, men kan delegeres oppgaven til annen kvalifisert person. Dette må føres på delegeringslogg.

Håndtering av studielegemidlet

Se prosedyre [Medicinal product management during clinical trials.](#)

Monitorering

Se prosedyre [Monitorering.](#)

Avslutning av studie

Se prosedyre [Avslutning, rapportering og arkivering.](#)

[Checklist Completion of Clinical Trial Sponsor](#) & [Checklist Completion of Clinical Trial Centre.](#)

6. Introduksjon til sikkerhet

Innhold:

- Definisjoner og klassifisering av uønskede medisinske hendelser (AE, SAE, SUSAR)
- Rapportering og håndtering av uønskede medisinske hendelser, inkludert avblinding

Læringsmål:

- Forstå at kontinuerlig innsamling av sikkerhetsdata er et krav fra myndighetene og at prosessen inkluderer vurdering av nytte/risiko for pasienten.
- Kunne koble viktige sikkerhetstermer og forkortelser til de riktige definisjonene
- Forstå forskjellen mellom “uønsket medisinsk hendelse” (adverse event) og “bivirkning” (adverse reaction)
- Kunne liste opp kriteriene som definerer en alvorlig uønskede medisinsk hendelse (SAE)
- Forstå forskjellen mellom en ”severe” og en ”serious” medisinsk hendelse
- Beskrive prosessen for identifikasjon, tilfredsstillende rapportering og håndtering av alvorlige medisinske hendelser
- Kjenne til noen omstendigheter der avblinding kan forsvares
- Forstå følgene av avblinding

Definisjoner og klassifisering av uønskede medisinske hendelser (AE, SAE, ADR, SUSAR)

Se prosedyre om [Sikkerhetsrapportering](#).

Rapportering og håndtering av uønskede medisinske hendelser, inkludert avblinding

Se prosedyre om [Sikkerhetsrapportering](#) og om [Avblinding](#).

- Oppfølging og rapportering av AE underveis og etter studiens slutt bør være beskrevet i protokoll.
- Sykehusinnleggelse generelt under studieperioden (f.eks. har brukket foten i skibakken og ikke sannsynlig har noe med legemiddelet/behandlingen å gjøre) skal også meldes som SAE såfremt dette ikke utelukkes i protokoll.
- SUSAR på forsøkspersoner som viser seg å ha fått PLACEBO skal ikke rapporteres såfremt reaksjonen ikke er assosiert med komparatoren.

7. Kvalitetssikring, monitorering, audit og inspeksjon

Innhold:

- Grunnleggende om kvalitetsledelse, (kvalitetssikring, inkludert SOP og kvalitetskontroll)
- Monitorering, audit og inspeksjon
- Datahåndtering

Læringsmål:

- Forstå viktigheten av kvalitetsledelse i kliniske utprøvinger
- Kunne beskrive hva som inngår i et kvalitetssystem, som f.eks. prosedyrer, opplæring.
- Forstå forskjellen på kvalitetskontroll og kvalitetssikring
- Forstå forskjellen på monitorering, audit og inspeksjon
- Beskrive mulige funn og konsekvenser av audit og inspeksjoner

- Kjenne til prosesser som sikrer god datahåndtering

Grunnleggende om kvalitetsledelse, (kvalitetssikring, inkludert SOP og kvalitetskontroll)

Se prosedyre [Kvalitetssikring](#)

Kvalitetsledelse

- Å koordinere aktiviteter for å rettlede og styre en organisasjon når det gjelder kvalitet, der målet er å oppfylle forhåndsbestemte krav (Norm: ISO 9001:2015).
- Overordnet system som dokumenterer hvorvidt faste rutiner blir benyttet for å fremstille et produkt eller en tjeneste, og setter standarder for å oppdage og rapportere avvik.
 - Eksempel: Internkontrollsystem

Kvalitetssikring

- Planlagte og systematiske tiltak for å oppnå at et produkt eller en tjeneste vil oppfylle forhåndsdefinerte krav til kvalitet.
 - Eksempel: SOP-er

Kvalitetskontroll

- Å undersøke og bekrefte om et produkt eller en tjeneste tilfredsstillende ønsket kvalitet.
 - Eksempel: Monitorering, audit og inspeksjon

ICH GCP kapittel 5.1 stiller detaljerte krav til Sponsor's rolle og ansvar for kvalitetssikringen av en utprøving.

Monitorering, audit og inspeksjon

Se prosedyre [Monitorering](#).

Datahåndtering:

Se prosedyre om [Data management](#).

Endringer siden forrige versjon - Versjonshåndtering

Dokumentet skal ha versjonsnummer, samt minimum måned og år for når versjonen er gjort allmenngyldig for NorCRIN partnere. En endringsbeskrivelse vil gi en oversikt over hva som er endret siden forrige versjon

Dokumentet vil revideres fortløpende når nye lover og retningslinjer innen legemiddelutprøving gjøres gjeldende i Norge. Det vil være naturlig å revidere dokumentet ved vesentlige endringer/oppdateringer i de nasjonale prosedyrene for klinisk utprøving av legemidler. NorCRIN sekretariatet vil ha ansvar for å sikre at dokumentet er i henhold til gjeldende lover og regler i Norge. Ved større revideringer vil det være naturlig å trekke inn nødvendig kompetanse fra NorCRIN partnere.

Det vil være det enkelte helseforetaks ansvar å implementere dokumentet i sitt system.

Versjon 1.0

Dette er dokumentets første versjon, og er gjeldende fra den dato dokumentet er implementert i det enkelte HF, etter interne godkjenningprosedyrer.

Versjon 2.0

Dokumentet er revidert for å gjenspeile endringer i ICH GCP E6 (R2) og versjon 3.0 av de Nasjonale prosedyrer for klinisk utprøving av legemidler som er gyldig fra juni 2017.

Versjon 3.0

Dokumentet er revidert revidert våren 2022 for å gjenspeile endringer i ny forordning for kliniske studier (31.januar 2022, Forordning (EU) Nr. 536/2014) og versjon 1.0 av de nye CT prosedyrene. En del tekst er tatt bort og heller byttet ut med lenker til SOPer, for å slippe å gjøre nye oppdateringer i flere dokumenter.