

## REGLUGERÐ

### um klínískar lyfjarannsóknir á mönnum.

#### I. KAFLI

#### Almenn ákvæði.

##### 1. gr.

##### *Gildissvið.*

Reglugerð þessi tekur til klínískra lyfjarannsókna á mönnum.

Reglugerðin tekur ekki til lækningatílauna á einstökum sjúklingum eða rannsókna án inngríps.

Í þessari reglugerð eru sett sérákvæði varðandi framkvæmd klínískra lyfjarannsókna, þ.m.t. fjölsetrarannsóknir á mönnum með lyfjum einkum að því er varðar framkvæmd góðra klínískra starfshátta við lyfjarannsóknir (GCP).

Um vinnslu persónuupplýsinga í tengslum við klínískar lyfjarannsóknir gilda lög nr. 77/2000 um persónuvernd og meðferð persónuupplýsinga og reglur settar á grundvelli þeirra að svo miklu leyti sem þær víkja ekki fyrir sérákvæðum reglugerðar þessarar.

Tilhögun, framkvæmd og skýrslugerð við allar klínískar lyfjarannsóknir, þar með taldar rannsóknir á aðgengi (bioavailability and bioequivalence), skal vera í samræmi við meginreglurnar um góða klíníska starfshætti.

##### 2. gr.

##### *Skilgreiningar.*

Í reglugerð þessari hafa eftirfarandi hugtök svofellda merkingu:

- a. *Lyf*: Lyf eru efni eða efnasamsetningar sem falla undir skilgreiningu lyfjahugtaksins í 5. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.
- b. *Klínísk rannsókn*: Kerfisbundin rannsókn á lyfi í þeim tilgangi að afla þekkingar eða staðfesta þekkingu á verkun, milliverkun, aukaverkun, lyfjahvörfum eða rannsaka lækningalegt gildi.
- c. *Góðir klínískir starfshættir (GCP)*: Staðall fyrir tilhögun, stjórn, framkvæmd, eftirlit, skráningu gagna og tilkynningu niðurstaðna klínískra rannsókna, sem tryggir að gögn og túlkun niðurstaðna úr rannsókninni séu trúverðugar og nákvæmar og að réttindi, öryggi og velferð þátttakanda séu virt.
- d. *Fjölsetra rannsókn (multi-centre clinical trial)*: Klínísk rannsókn sem fer fram samtímis á mörgum stöðum og eftir sömu rannsóknaráætlun.
- e. *Rannsakandi (investigator)*: Læknir eða tannlæknir sem hefur heimild til að framkvæma klíníska lyfjarannsókn. Ef einungis einn rannsakandi tekur þátt í klínískri lyfjarannsókn telst hann einnig aðalrannsakandi sbr. f-lið.
- f. *Aðalrannsakandi (principal investigator)*: Rannsakandi sem ber ábyrgð á framkvæmd klínískrar lyfjarannsóknar á hverju rannsóknarsetri. Aðalrannsakandi getur í ákveðnum tilfellum einnig verið bakhjarl, sbr. i-lið.
- g. *Umsjónaraðili rannsókna*: Sá aðalrannsakandi sem samhæfir framkvæmd klínískra lyfjarannsókna í þeim íslensku setrum sem taka þátt í fjölsetrarannsókn.
- h. *Þátttakandi (subject)*: Einstaklingur sem tekur þátt í klínískri lyfjarannsókn, annaðhvort sem viðtakandi rannsóknarlyfs eða sem hluti af viðmiðunarhópi.
- i. *Bakhjarl (sponsor)*: Einstaklingur, félag, stofnun, samtök eða fyrirtæki sem gegnir því hlutverki að koma á fót, stjórna og/eða fjármagna klíníska lyfjarannsókn. Ef enginn bakhjarl er tengdur rannsókninni skal aðalrannsakandi sinna hans hlutverki.

- j. *Vaktari (monitor)*: Sá einstaklingur sem fylgist með því að rannsókn hafi eðlilegan gang og gætir þess að hún sé framkvæmd í öllum atriðum samkvæmt rannsóknaráætlun, stöðluðum verkferlum, gildandi leiðbeiningum um góða klíniska starfshætti og íslenskum lögum og reglum.
- k. *Rannsóknaráætlun (clinical trial protocol)*: Skjal þar sem fram kemur markmið, tilhögun, aðferðafræði, tölfræðilegar aðferðir og skipulag klínískrar lyfjarannsóknar.
- l. *Upplýsingarit rannsakanda (investigator's brochure)*: Samantekt á klínískum og forklínískum gögnum um rannsóknarlyfið sem máli skipta fyrir klíniska rannsókn á lyfinu í mönnum.
- m. *Upplýst samþykki*: Samþykki sem veitt er skriflega og af fúsum og frjálsum vilja, eftir að einstaklingur sem tekur þátt í klínískri lyfjarannsókn hefur m.a. verið upplýstur um eðli hennar, mikilvægi, afleiðingar og hugsanlega áhættu. Viðkomandi einstaklingur verður að vera fær um veita samþykki sitt eða aðili sem til þess er bær lögum samkvæmt fyrir hans hönd. Ef einstaklingurinn er ekki fær um að skrifa má í undantekningartilvikum veita munnlegt samþykki í vitna viðurvist.
- n. *Eftirlit (inspection)*: Sú aðgerð stjórnvalds að láta fara fram opinbera endurskoðun á skjölum, aðstöðu, skrám, gæðatryggingarmálum og öllum öðrum hlutum sem stjórnvaldið telur að tengist klínísku lyfjarannsókninni og sem kunna að vera staðsettir á prófunarsetri, í starfsstöðvum bakhjarls og/eða samningsbundinna rannsóknarstofnanna eða á öðrum stöðum sem stjórnvaldið telur að þurfi að skoða.
- o. *Meintilvik (adverse event)*: Sérhver óæskilegur læknisfræðilegur atburður hjá þátttakanda í klínískri rannsókn og sem er ekki endilega í orsakatengslum við þá meðferð.
- p. *Aukaverkun (adverse reaction)*: Öll óæskileg áhrif, sem ekki eru fyrirætluð, af þeim skömmtum sem notaðir eru af rannsóknarlyfi.
- q. *Alvarleg meintilvik (serious adverse event) eða alvarleg aukaverkun (serious adverse reaction)*: Skaðleg eða óvænt viðbrögð eða áhrif þar sem hver skammtur leiðir til dauða, lífshættulegs ástands, veldur fötlun, fæðingargalla, sjúkrahúsvist eða lengingar á sjúkrahúsvist.
- r. *Óvænt aukaverkun (unexpected adverse reaction)*: Aukaverkun sem vegna eðlis, alvarleika eða afleiðinga þeirra er ekki eins og getið er um í upplýsingariti rannsakanda um prófunarlyf eða samantekt á eiginleikum lyfs (SPC).
- s. *Rannsókn án inngríps (non-interventional trial)*: Rannsókn þar sem lyfið eða lyfjunum er ávísað á venjulegan hátt í samræmi við skilmála markaðsleyfisins. Meðferð sjúklingsins ákvarðast ekki fyrir fram af rannsóknaráætlun heldur er hún samkvæmt gildandi venju. Fyrirmælin um lyfið eru skýrt afmörkuð frá þeirri ákvörðun að sjúklingurinn skuli vera hluti af rannsókninni. Ekki skal beita neinum viðbótargreiningum eða -eftirliti við meðhöndlun sjúklings og nota skal faraldsfræðilegar aðferðir við greiningu gagnanna sem er aflað.

### 3. gr.

#### *Fjölsetrarannsóknir.*

Fjölsetrarannsóknir á Íslandi verða að hafa umsjónaraðila sem ber ábyrgð á því að samhæfa setrin sem taka þátt í viðkomandi rannsókn.

Þegar íslensk setur taka þátt í fjölþjóðlegri fjölsetrarannsókn verður að vera til staðar umsjónaraðili fyrir íslensku setrin.

## 4. gr.

*Ábyrgð.*

Aðalrannsakandi, eða eftir atvikum rannsakandi, er ábyrgur fyrir viðkomandi rannsókn og fyrir þeim skýrslum og tilkynningum sem ber að senda skv. 29. – 33. gr. eftir því sem við á sbr. þó 30. gr. Aðalrannsakandi, eða eftir atvikum rannsakandi, ber ábyrgð á vali, meðferð og eftirliti með þátttakendum. Aðalrannsakandi, eða eftir atvikum rannsakandi, og bakhjarl sem undirrita umsókn um klínísku rannsókn bera ábyrgð á því að rannsóknin sé framkvæmd samkvæmt gildandi reglum. Í fjölsetrarannsóknnum er það umsjónaraðili rannsóknarinnar sem ber þessa ábyrgð, nema á tilkynningum um meintilvik en rannsakendur og aðalrannsakandi eru ábyrgir fyrir þeim.

Þegar klínísk lyfjarannsókn er framkvæmd í samvinnu við bakhjarl er honum skylt að taka þátt í vinnu við þær skýrslur og tilkynningar sem ber að senda.

## 5. gr.

*Tryggingar.*

Þátttakendur í klínískri lyfjarannsókn skulu vera tryggðir á fullnægjandi hátt fyrir hugsanlegu heilsutjóni vegna rannsóknarinnar.

Aðalrannsakandi, eða eftir atvikum rannsakandi, er ábyrgur fyrir því að fullnægjandi tryggingar séu fyrir hendi.

## 6. gr.

*Siðfræðilegt mat.*

Leggja skal vísindalegt og siðfræðilegt mat á allar klínískar lyfjarannsóknir áður en þær hefjast. Þetta mat skal vera í höndum vísindasiðanefndar sbr. 2. gr. laga um réttindi sjúklinga nr. 74/1997 og reglugerð um vísindarannsóknir á heilbrigðissviði nr. 552/1999 eða siðanefndar viðkomandi stofnunar.

Með ósk um mat vísindasiðanefndar, eða eftir atvikum siðanefndar viðkomandi stofnunar, skulu fylgja eftirfarandi gögn:

- a. Útfyllt umsóknareyðublað.
- b. Rannsóknaráætlun, sbr. 9. gr.
- c. Viðbótarupplýsingar um ýmis atriði tengd rannsókninni, sbr. 10. gr.
- d. Upplýsingar um rannsóknar- og samanburðarlyf, sbr. 11. gr.
- e. Afrit af umsókn til Lyfjastofnunar.
- f. Eintak af upplýsingum til þátttakenda og upplýstu samþykki, sbr. 18. gr.
- g. Afrit af staðfestingu á tryggingu, sbr. 5. gr.

Umsóknin skal vera undirrituð af aðalrannsakanda. Ef rannsóknin fer fram á sjúkrahúsi eða annarri heilbrigðisstofnun, skal yfirlæknir, yfirmaður deildar eða stofnunar einnig skrifa undir umsóknina. Ef rannsóknin er gerð í samvinnu við bakhjarl skal fulltrúi hans einnig undirrita umsóknina.

Þegar vísindasiðanefnd, eða eftir atvikum viðkomandi siðanefnd, undirbýr álit sitt skal hún einkum taka tillit til eftirfarandi:

- a. Gildi og tilhögunar klínísku lyfjarannsóknarinnar.
- b. Hvort mat á ætluðum ávinningi og áhættu sé fullnægjandi og hvort niðurstöðurnar eigi við rök að styðjast.
- c. Rannsóknaráætlunarinnar.
- d. Hæfis rannsakanda/aðalrannsakanda og aðstoðarmanna hans.
- e. Upplýsingarits rannsakandans.
- f. Gæða aðstöðunnar.

- g. Hvort ritaðar upplýsingar, sem láta á í té, séu viðunandi og tæmandi svo og málsmeðferðin sem fylgja skal við að fá upplýst samþykki og rökin sem færð eru fyrir rannsóknnum á einstaklingum sem eru ófærir um að veita upplýst samþykki með tilliti til sérstakra takmarkana sem mælt er fyrir um í 19. gr.
- h. Hvort ákvæði hafi verið sett um tryggingu eða skaðabætur ef klíníska rannsóknin leiðir til meiðsla eða dauða.
- i. Trygginga eða skaðabóta sem nema bótaábyrgð rannsakanda og bakhjarls.
- j. Fjárhæða og eftir því sem við á hvernig þóknun rannsakanda og þátttakenda og hugsanlegum rétti þeirra til skaðabóta er háttað.
- k. Fyrirkomulags við nýskráningu þátttakenda.

Viðkomandi siðanefnd hefur að hámarki 60 daga frá viðtökudegi gildir umsóknar til að skila rökstuddu álitinu til umsækjanda og Lyfjastofnunar.

Viðkomandi siðanefnd má krefjast viðbótargagna einu sinni frá því að gild umsókn berst og skal umsóknarferlið stöðvað þar til umbeðin gögn berast siðanefndinni.

Ekki er heimilt að framlengja 60 daga tímamörkin sem um getur í 3. mgr., nema um sé að ræða prófanir í tengslum við lyf til genameðferðar eða lækninga með líkamsfrumum eða lyfjum sem innihalda erfðabreyttar lífverur. Í því tilviki er leyfilegt að framlengja tímamörk um 30 daga að hámarki. Telji viðkomandi siðanefnd nauðsynlegt að ráðfæra sig við aðra hópa eða nefndir er henni heimilt að framlengja tímamörkin í allt að 180 daga frá því að gild umsókn barst. Ef um er að ræða lækningar með dýrafrumum eru engin skilgreind tímamörk fyrir mat á umsókn.

Hyggist viðkomandi siðanefnd framlengja ofangreind tímamörk skal hún tilkynna umsækjanda um þá fyrirætlan sína.

Um tilkynningu allra breytinga, sem geta haft áhrif á öryggi þátttakenda eða niðurstöður rannsóknarinnar eða sem eru á annan hátt mikilvægar, fer samkvæmt 1. mgr. 15. gr.

#### 7. gr.

##### *Persónuvernd.*

Tilkynna skal allar klínískar lyfjarannsóknir til Persónuverndar áður en þær hefjast, í samræmi við lög um persónuvernd og meðferð persónuupplýsinga nr. 77/2000 með síðari breytingum og reglur sem Persónuvernd setur á grundvelli þeirra laga um tilkynningarskylda og leyfisskylda vinnslu persónuupplýsinga.

## II. KAFLI

### **Umsókn um klíníska lyfjarannsókn.**

#### 8. gr.

##### *Umsókn um klíníska lyfjarannsókn.*

Umsókn um klíníska lyfjarannsókn skal send Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd en þarf ekki nauðsynlega að berast þessum aðilum samtímis.

Með umsókn til Lyfjastofnunar um leyfi til klínískrar rannsóknar skulu fylgja eftirfarandi gögn:

- a. Útfyllt umsóknareyðublað.
- b. Rannsóknaráætlun, sbr. 9. gr.
- c. Viðbótarupplýsingar um ýmis atriði tengd rannsókninni, sbr. 10. gr.
- d. Upplýsingar um rannsóknar- og samanburðarlyf, sbr. 11. gr.
- e. Afrit af umsókn til viðkomandi siðanefndar.
- f. Eintak af upplýsingum til þátttakenda og upplýstu samþykki, sbr. 18. gr.
- g. Afrit af staðfestingu á tryggingu, sbr. 5. gr.

Umsóknin skal vera undirrituð af aðalrannsakanda. Ef rannsóknin fer fram á sjúkrahúsi eða annarri heilbrigðisstofnun, skal yfirlæknir, yfirmaður deildar eða stofnunar einnig skrifa undir umsóknina. Ef rannsóknin er gerð í samvinnu við bakhjarl skal fulltrúi hans einnig undirrita umsóknina.

Litið er á fjölsetrarannsókn sem eina rannsókn. Þegar um fjölsetrarannsókn er að ræða, skal ein umsókn send Lyfjastofnun og hún undirrituð af umsjónaraðila rannsóknarinnar. Umsókninni skulu einnig fylgja viðbótarumsóknareyðublað fyrir hvert setur á Íslandi, undirritað af aðalrannsakanda þess.

Taka skal fram í rannsóknaráætlun hvort rannsóknin er hluti af fjölþjóðarannsókn.

Lyfjastofnun getur gefið nánari leiðbeiningar um útfyllingu umsóknareyðublaða og fylgigögn.

Á umsóknareyðublaði á að koma fram það númer sem umsækjendur fá við skráningu rannsóknarinnar í evrópskan gagnagrunn fyrir klínískar rannsóknir. Þetta númer á að nota í öllum samskiptum við Lyfjastofnun þar á eftir.

#### 9. gr.

##### *Rannsóknaráætlun.*

Semja skal rannsóknaráætlun fyrir allar klínískar lyfjarannsóknir. Í rannsóknaráætlun skulu eftirfarandi atriði koma fram:

- a. Bakgrunnur og markmið rannsóknar.
- b. Þátttakendur.
- c. Snið rannsóknarinnar.
- d. Forsendur fyrir vali á úrtaki (inntöku- og útilokunarskilyrði).
- e. Meðferðaráætlun.
- f. Viðmiðunarhópar og meðferð þeirra.
- g. Tölfræðilegar aðferðir og forsendur fyrir stærð úrtaks.
- h. Skráning áhrifa lyfsins og meintilvika.
- i. Rannsóknir til að tryggja öryggi þátttakenda.
- j. Túlkun á niðurstöðum.
- k. Gæðatrygging gagna og aðferða.
- l. Siðfræðilegt mat.
- m. Uppgjör á lyfjabirgðum.

Ef rannsóknin er unnin í samvinnu við bakhjarl, skal gera grein fyrir því hvernig rannsóknin fellur inn í heildarþróun viðkomandi lyfs.

#### 10. gr.

##### *Viðbótarupplýsingar vegna rannsókna.*

Til viðbótar við þau gögn sem áður hafa verið talin upp sem hluti af rannsóknaráætlun, skal einnig senda Lyfjastofnun upplýsingar um:

- a. Hæfni aðalrannsakanda til að framkvæma rannsóknina (menntun, störf og rannsóknir).
- b. Tímaáætlun.
- c. Rannsóknarsetur.
- d. Hvernig fyrri meðferð þátttakanda verður stöðvuð ef með þarf.
- e. Eftirfylgni með þátttakendum að lokinni rannsókn.
- f. Þjálfunaráætlun fyrir starfsfólk rannsóknarinnar.
- g. Viðbrögð við meintilvikum.
- h. Áform um með hvaða hætti niðurstöður rannsóknar verða kynntar.
- i. Meðhöndlun og skráningu rannsóknarlyfja.

- j. Hvernig söfnun og meðferð allra upplýsinga um þátttakendur verður háttað.
- k. Tryggingu þátttakenda.
- l. Merkingu lyfjaumbúða.

## 11. gr.

*Gögn um lyfin.*

Umsókn um klíniska lyfjaprófun skal fylgja samantekt á upplýsingum um efnafræði, lyfjagerðarfræði, líflyfjafræði (pharmacology) í dýrum, eiturefnafræði, líflyfjafræði í mönnum og klíniska eiginleika lyfjanna.

Framleiðsla og innflutningur rannsóknarlyfja skal vera í samræmi við gildandi reglur um framleiðslu og innflutning lyfja.

Rannsóknarlyf skal framleitt í samræmi við leiðbeiningar um góða framleiðsluhætti (GMP).

Lyfjastofnun getur krafist þess að viðbótargögn og nánari skýrslur séu lagðar fram ef þörf krefur.

## III. KAFLI

**Samþykki og framkvæmd rannsókna.**

## 12. gr.

*Samþykki lyfjarannsóknar.*

Mat Lyfjastofnunar á umsókn um klíniska lyfjarannsókn byggir á þeim upplýsingum sem sendar eru með umsókn samkvæmt II. kafla og er meðal annars lagt mat á gæði, öryggi og ætluð áhrif rannsóknarlyfjanna, vísindalegan grunn, rannsóknaraðferð, klínískt notagildi og gæðastaðla.

Samþykki viðkomandi siðanefndar skal meðal annars byggja á þeim atriðum sem talin eru upp í 6. gr.

Framkvæmd rannsóknar má ekki hefjast fyrr en endanlegt samþykki viðkomandi siðanefndar liggur fyrir skv. 6. gr. og að því tilskildu að Lyfjastofnun hafi ekki gert athugasemdir eða tilkynnt umsækjanda um ástæður fyrir synjun umsóknar um klíniska rannsókn innan þeirra tímamarka sem getið er um í 14. gr.

Lyfjastofnun getur synjað umsókn ef:

- a. Öryggi þátttakenda er í hættu.
- b. Rannsóknaráætlun er ekki í samræmi við gildandi staðla.
- c. Lyfjastofnun telur það nauðsynlegt af öðrum ástæðum.

Rannsóknir með lyfjum til genameðferðar verða ekki samþykktar ef lyfin valda breytingum á erfðaeiginleikum kynfruma.

Eftir að gild umsókn hefur borist mun Lyfjastofnun leitast við að senda athugasemdir vegna hennar innan 30 daga. Umsækjendur hafa þá um 10 daga til að senda inn viðbótargögn.

## 13. gr.

*Samþykki Lyfjastofnunar.*

Hafi umsækjanda um klíniska lyfjarannsókn ekki borist neinar athugasemdir frá Lyfjastofnun innan þeirra tímamarka sem tiltekin eru í 14. gr. er heimilt að hefja rannsóknina. Samþykki Lyfjastofnunar er þó ávallt skriflegt þegar um er að ræða klínískar rannsóknir með lyfjum:

- a. Til genameðferðar.
- b. Til lækninga með líkamsfrumum.
- c. Sem innihalda erfðabreyttar lífverur.

- d. Sem þróuð eru með líftæknilegum aðferðum, sbr. reglugerð nr. 2309/93/EB um málsmeðferð bandalagsins við veitingu leyfa fyrir lyfjum sem ætluð eru mönnum og dýrum og eftirlit með þeim og um stofnun Lyfjamálastofnunar Evrópu.
- e. Þar sem virkt innihaldsefni er líffræðilegt efni, upprunnið frá mönnum eða dýrum, eða ef það inniheldur líffræðilega efnisþætti frá mönnum eða dýrum eða ef slíkir þættir eru hluti af framleiðslu lyfsins.

## 14. gr.

*Tímamörk samþykkis á klínískri lyfjarannsókn.*

Lyfjastofnun skal meta umsókn um klíníska rannsókn innan 60 daga frá því að fullgild umsóknargögn hafa borist. Lyfjastofnun metur umsóknargögn þegar þau berast og tilkynnir umsækjanda hvort þau teljast fullgild.

Lyfjastofnun er heimilt að framlengja tímamörkin á mati umsóknar um klíníska rannsókn um 30 daga ef um er að ræða lyf til genameðferðar eða lækninga með líkamsfrumum eða lyf sem innihalda erfðabreyttar lífverur. Ef nauðsynlegt þykir að ráðfæra sig við aðra hópa eða nefndir fyrir utan Lyfjastofnun við mat á rannsóknum með slíkum lyfjum, má framlengja tímamörkin í allt að 180 daga frá því að gild umsókn barst. Ef um er að ræða lækningar með dýrafrumum eru engin skilgreind tímamörk fyrir mat á umsókn.

Hyggist Lyfjastofnun framlengja ofangreind tímamörk skal hún tilkynna umsækjanda um þá fyrirætlun sína.

## 15. gr.

*Breytingar á rannsóknaráætlun.*

Allar breytingar sem geta haft áhrif á öryggi þátttakenda eða niðurstöður rannsóknarinnar eða sem eru á annan hátt mikilvægar skulu tilkynntar Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd ásamt rökstuðningi fyrir breytingunum. Viðkomandi siðanefnd ber að skila inn umsögn um synjun eða samþykki breytinganna innan 35 daga. Lyfjastofnun hefur einnig 35 daga til að senda athugasemdir, en ef engar athugasemdir berast innan þeirra tímamarka taka breytingarnar gildi. Ef umsögn viðkomandi siðanefndar er neikvæð er óheimilt að gera breytingar á aðferðarlýsingu. Ef umsögn viðkomandi siðanefndar er jákvæð og Lyfjastofnun gerir engar athugasemdir innan ofangreindra tímamarka er bakhjarli heimilt að halda framkvæmd rannsóknarinnar áfram samkvæmt breyttri aðgerðarlýsingu.

Samþykki þarf ekki að liggja fyrir í þeim tilvikum þar sem upp koma áður óþekktar aðstæður sem geta ógnað öryggi þátttakenda, og ber bakhjarli og rannsakanda þá að grípa til viðeigandi bráðaaðgerða til að forða þátttakendum frá frekari hættu. Tilkynna skal Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd þegar í stað um þessar aðstæður og viðbrögð við þeim.

## 16. gr.

*Tilkynning um synjun.*

Lyfjastofnun skal tilkynna aðalrannsakanda um synjun umsóknar um klínískar lyfjarannsóknir eða breytingu á rannsókn innan tilskilins frests, sbr. 14. og 15. gr. Þegar um fjölsetra rannsóknir er að ræða skal tilkynna umsýjaraðila rannsóknarinnar um synjun.

## 17. gr.

*Tilkynning um lok klínískrar rannsóknar.*

Tilkynna skal Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd um lok rannsóknar innan 90 daga frá lokum hennar. Ef rannsókn er lokið fyrir en áætlað er skal tilkynna um lok hennar og greina frá ástæðum fyrir því innan 15 daga frá því að rannsókninni lauk.

## IV. KAFLI

**Upplýst samþykki og persónuvernd.**

18. gr.

*Krafa um upplýst samþykki.*

Afla skal upplýsts samþykkis þátttakenda áður en rannsókn hefst enda hafi rannsakandi gefið þátttakendum munnlegar og skriflegar upplýsingar um rannsóknina. Skrifleg staðfesting á þessu skal liggja fyrir frá rannsakanda eða þeim sem hann hefur falið að sjá um upplýsingagjöfina. M.a. skal upplýsa um eftirfarandi:

- a. Nafn, stöðuheiti og heimilisfang bakhjarls rannsóknarinnar.
- b. Nafn, stöðuheiti og heimilisfang þess sem er ábyrgur fyrir rannsókninni auk upplýsinga um umsjónaraðila rannsóknarinnar ef við á.
- c. Hver sé vinnsluaðili rannsóknar, hverjir séu að öðru leyti í samstarfi við þann sem er ábyrgur fyrir rannsókninni og hverjum upplýsingar verða afhentar.
- d. Hver sé tilgangur rannsóknar, hvernig framkvæmd hennar verði háttað í grófum dráttum, hver sé möguleg gagnsemi hennar, hvenær rannsókn byrji og hvenær áætlað sé að henni ljúki.
- e. Hver sé möguleg áhætta og hugsanleg óþægindi þátttakanda í rannsókninni og í hverju þátttakan sé fölgin.
- f. Hvort um slembival sé að ræða.
- g. Aðra hugsanlega meðferð í rannsókninni.
- h. Hvort nauðsynlegt sé að hætta við fyrri meðferð.
- i. Hvort lyf sem ekki hefur markaðsleyfi á Íslandi eða lyfleysa séu þáttur í rannsókninni.
- j. Hugsanlega eftirfylgni.
- k. Upplýsingar um það hvar þátttakandi getur fengið frekari upplýsingar.
- l. Tryggingar þátttakenda.
- m. Hvort aðgangur innlendra og/eða erlendra lyfjafyrivalda (eftirlitsaðila í löndum þar sem setja á lyfið á markað), vaktara og fulltrúa frá gæðaeftirliti lyfjaframleiðandans (auditor) að sjúkraskrá kann að vera nauðsynlegur vegna rannsóknarinnar.
- n. Að þátttakanda í klínískri lyfjarannsókn sé heimilt að afturkalla samþykki og hvaða réttaráhrif það hafi, þ. á m. hvaða afleiðingar afturköllun hefur fyrir þátttakanda í rannsókninni varðandi upplýsingar sem þegar hefur verið safnað og unnar í rannsókninni um hann.

Að öðru leyti en að ofan greinir um öflun samþykkis gilda reglur nr. 170/2001 um það hvernig afla skal upplýsts samþykkis fyrir vinnslu persónuupplýsinga í vísindarannsókn á heilbrigðissviði.

19. gr.

*Rannsóknir á börnum og einstaklingum með skerta hæfni til að gefa upplýst samþykki.*

Áður en klínísk rannsókn getur hafist á börnum undir lögaldri verður að liggja fyrir samþykki foreldra eða þeirra er barni koma í foreldrastað samkvæmt ákvæðum barnalaga. Eftir því sem kostur er skal barn haft með í ráðum og alltaf ef það er 12 ára eða eldra.

Ákvæði lögræðislaga gilda um samþykki fyrir klínískri lyfjarannsókn á fullorðnum einstaklingum sem vegna andlegrar fötlunar, sjúkdóms eða af öðrum ástæðum sem þau lög tilgreina eru ófærir um að veita samþykki sitt. Viðkomandi einstaklingur skal hafður með í ráðum eftir því sem kostur er.

Rannsóknir á einstaklingum með skerta hæfni til að gefa upplýst samþykki má einungis framkvæma að uppfylltum skilyrðum þessarar greinar og ef:



- a. Niðurstöður rannsóknarinnar gætu haft jákvæða þýðingu fyrir heilsu viðkomandi einstaklings.
- b. Sambærilega rannsókn er ekki hægt að framkvæma á einstaklingum með óskerta hæfni til að veita upplýst samþykki.
- c. Viðkomandi einstaklingur er ekki mótfallinn þátttöku.

Foreldrar eða þeir er koma barni í foreldrastað samkvæmt ákvæðum barnalaga geta gefið samþykki fyrir þátttöku þess þó að rannsóknin gefi ekki niðurstöður sem geti komið að beinu gagni fyrir heilsu þess. Þetta er háð því að rannsóknin hafi í för með sér lágmarksáhættu og -óþægindi fyrir viðkomandi einstakling, sé ætlað að auka marktækt þekkingu á ástandi hans, eða sjúkdómi og sú þekkingaraukning geti haft þýðingu fyrir viðkomandi einstakling eða aðra í sama aldursflokki eða með sama sjúkdóm eða ástand.

## 20. gr.

*Skriflegt samþykki eða vottað munnlegt samþykki.*

Samþykki samkvæmt 18. gr. skal ávallt vera skriflegt, dagsett og undirritað af þátttakanda sem er fær um að veita samþykki sitt. Munnlegt samþykki er nægjanlegt í undantekningartilvikum þegar þátttakandi er ekki fær um að skrifa nafn sitt og skal það þá gefið í vitna viðurvist og bókað á samþykkisyfirlýsinguna.

Samþykki skv. 19. gr. skal ávallt vera skriflegt.

## 21. gr.

*Afturköllun samþykkis.*

Þátttakandi getur hvenær sem er afturkallað samþykki sitt fyrir þátttöku í klínískri rannsókn. Við afturköllun samþykkis lýkur þátttöku viðkomandi samstundis og skilyrðislaust. Þátttakandi má ekki á nokkurn hátt vera látinn gjalda fyrir ákvörðun sína um að hætta þátttöku.

## 22. gr.

*Aðgangur að sjúkraskrá þátttakanda.*

Um aðgang að sjúkraskrá þátttakanda fer samkvæmt ákvæðum laga um réttindi sjúklunga nr. 74/1997. Ávallt skal gera þátttakanda í klínískri lyfjarannsókn grein fyrir því að Lyfjastofnun, lyfjastofnanir landa þar sem sækja á um markaðsleyfi fyrir viðkomandi lyf, vaktari og starfsfólk gæðaeftirlits lyfjaframleiðandans (auditor) kunni að hafa þörf fyrir upplýsingar úr sjúkraskrá viðkomandi í þeim tilgangi að tryggja gæði rannsóknarinnar og sem eru nauðsynlegar fyrir gæðaeftirlitið.

Aðgangur að sjúkraskrá felur ekki í sér rétt til að fara með trúnaðarupplýsingar út af heilbrigðisstofnun. Slíkar upplýsingar má einungis fjarlægja á formi sem er ekki persónugreinanlegt.

Erlend lyfjastofnun verður að tilkynna Lyfjastofnun fyrirfram um fyrirhugað eftirlit sitt með rannsókn sem framkvæmd er hér á landi.

Þegar aðgangur er veittur á að færa það inn í sjúkraskrá.

## 23. gr.

*Þagnarskylda við aðgang að sjúkraskrá í tengslum við klínískar lyfjarannsóknir.*

Sá sem fær aðgang að sjúkraskrá í tengslum við klínískar lyfjarannsóknir er bundinn þagnarskyldu varðandi upplýsingar sem hann fær aðgang að. Lyfjastofnun getur krafist þess að fá skriflega staðfestingu með umsókn skv. 8. gr. á vitneskju um þagnarskyldu.

Þagnarskyldan helst þó látið sé af starfi.

## 24. gr.

*Upplýsingar til þátttakenda og öryggisráðstafanir.*

Upplýsingar sem hafa verulega þýðingu og sem snerta þátttakendur í rannsókninni og sem fram koma meðan rannsóknin stendur yfir verður rannsakandi að kynna fyrir þátttakendum.

Sé um að ræða atvik sem tengist framkvæmd rannsóknarinnar eða þróun rannsóknarlyfsins og sem líkleg eru til að hafa áhrif á öryggi þátttakendanna skulu bakhjarlinn og rannsakandinn gera allar þær öryggisráðstafanir sem nauðsynlegar eru til að vernda þátttakendur gegn bráðri hættu. Bakhjarlinn skal þegar í stað tilkynna stjórnvöldum um slík atvik og þær ráðstafanir sem gerðar hafa verið og sjá til þess að viðkomandi siðanefnd sé einnig tilkynnt um þau.

## V. KAFLI

**Kröfur til rannsakanda og rannsókna.**

## 25. gr.

*Menntunarkröfur til rannsóknaraðila.*

Rannsakandi þarf að uppfylla viðeigandi kröfur um menntun og fagþekkingu til þess að mega framkvæma klíniska rannsókn sbr. e-lið 2. gr.

## 26. gr.

*Alþjóðlegar reglur um klínískar lyfjarannsóknir.*

Klínískar lyfjarannsóknir skulu framkvæmdar í samræmi við ákvæði Helsinki-yfirlýsingar Alþjóðafélags lækna.

## 27. gr.

*Rannsóknaráætlun og grunnupplýsingar.*

Rannsókn skal framkvæma í samræmi við rannsóknaráætlun, sbr. 9. gr. Á meðan á rannsókn stendur skal allur búnaður vera aðgengilegur hjá viðkomandi rannsóknaraðila.

Allar grunnupplýsingar um rannsóknina skulu geymdar á aðgengilegan hátt á rannsóknarsetri í minnst 15 ár eftir að lokaskýrsla rannsóknarinnar liggur fyrir.

Allar verklýsingar og skráðar upplýsingar hjá hverjum þeim sem hefur tekið þátt í framkvæmd klínískrar rannsóknar, skulu varðveittar á aðgengilegan hátt í minnst 15 ár eftir að lokaskýrsla rannsóknarinnar liggur fyrir.

## 28. gr.

*Merking og afhending lyfja.*

Allar umbúðir lyfja sem notuð eru í klínískum rannsóknum skulu merktar með áletruninni „Til klínískrar rannsóknar“. Þetta á einnig við um umbúðir lyfja með markaðsleyfi.

Á umbúðirnar skal jafnframt skrá upplýsingar um:

- a. Nafn lyfsins eða kóða þess.
- b. Lotunúmer eða sannkennslisnúmer.
- c. Nafn, heimilisfang og síma aðalrannsakanda eða bakhjarls.
- d. Notkunarfyrimæli lyfsins.
- e. Skömmun lyfsins.
- f. Geymslufyrimæli.
- g. Fyrningu.
- h. Tæknileg notkunarfyrimæli (ef við á).

Upplýsingarnar skulu vera á íslensku.

Lyf vegna klínískra rannsókna, skulu vera í vörslu og umsjá lyfjabúðar eða sjúkrahús-apóteks, sem ber ábyrgð á varðveislu og meðferð þeirra.

Lyfjastofnun getur í sérstökum tilvikum veitt undanþágu frá kröfum þessarar greinar að fenginni skriflegri beiðni þar um.

29. gr.

*Tilkynningarskylda vegna meintilvika.*

Rannsakandi skal tafarlaust tilkynna bakhjarli um öll alvarleg meintilvik sem ekki er lýst í rannsóknaráætlun, í upplýsingariti rannsakanda og/eða í samantekt um lyf (SPC). Ítarlegar skriflegar upplýsingar má senda seinna til bakhjarls. Bakhjarl gefur tilkynningunni sérstakt númer.

Rannsakandi tilkynnir bakhjarli um öll meintilvik og/eða rannsóknarniðurstöður utan öryggismarka rannsóknarinnar.

Ef meintilvik er dauðsfall skal rannsakandi, tilkynna það bakhjarli, Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd og þeir aðilar geta krafist nánari gagna.

30. gr.

*Tilkynningarskylda vegna aukaverkana.*

Bakhjarl skal sjá til þess að Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd sé tilkynnt um allar alvarlegar aukaverkanir, sem upp kunna að koma. Ef enginn bakhjarl er tengdur rannsókninni, sbr. i-lið 2. gr. hvílir þessi skylda á aðalrannsakanda eða eftir atvikum rannsakanda. Eftirfarandi tímafrestur gildir fyrir þessar tilkynningar:

- a. Aukaverkun sem leiðir til dauða eða óvænts lífshættulegs ástands af völdum rannsóknarlyfs, skal tilkynnt þegar í stað eða innan viku (7 daga) frá því atvikið átti sér stað.
- b. Allar ætlaðar alvarlegar og/eða óvæntar aukaverkanir skal tilkynna innan 15 daga.

Bakhjarl skal senda upplýsingar til allra rannsakenda um alvarlegar, óvæntar aukaverkanir sem tengjast rannsóknarlyfinu.

Halda skal skrá yfir allar ætlaðar alvarlegar aukaverkanir af völdum rannsóknarlyfs og skal skrá þessi vera hluti af ársskýrslu rannsóknar, sbr. 33. gr.

Halda skal skrá yfir öll meintilvik af völdum rannsóknarlyfs og skráin skal birt í heild í lokaskýrslu, sbr. 33. gr.

Tilkynningu samkvæmt a- og b-lið þessarar greinar skal fylgja greinargerð um hvort rannsókn hafi verið hætt eða hvort blindun hafi verið aflétt (afkóðun) svo og áhættumat rannsakanda um afleiðingar þess að rannsókn sé framhaldið.

Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd geta krafist sérstakrar samantektar á meintilvikum.

Lyfjastofnun skal sjá til þess að allar ætlaðar óvæntar alvarlegar aukaverkanir (suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs)) vegna rannsóknarlyfs, sem tilkynntar eru, séu tafarlaust skráðar í evrópskan gagnagrunn sem aðeins lyfjastofnanir aðildarríkja EES, Lyfjamálastofnun Evrópu og framkvæmdastjórnin hafa aðgang að.

31. gr.

*Tilkynningarskylda vegna breytinga á rannsókn.*

Aðalrannsakandi, eða eftir atvikum rannsakandi, umsjónaraðili rannsóknar ef um fjölsetra rannsókn er að ræða, bakhjarl eða fulltrúi hans skulu senda skriflega rökstudda tilkynningu til Lyfjastofnunar og viðkomandi siðanefndar þegar breytingar eru gerðar á rannsóknaráætlun:

- a. Ef mögulegt er að breytingar verði á öryggi sjúklinga.

- b. Ef breytingin hefur í för með sér breytingu á túlkun á niðurstöðum.
- c. Ef um verulegar breytingar á áður samþykktri rannsóknaráætlun er að ræða.

Bakhjarl skal láta Lyfjastofnun vita um:

- a. Þegar tafir verða á því að rannsóknin hefjist.
- b. Þegar rannsókninni er hætt fyrir áætluð lok.

Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd meta og þurfa að samþykkja verulegar breytingar í áður tilgreindri rannsóknaráætlun áður en þær taka gildi, sbr. 12. – 17. gr.

### 32. gr.

#### *Tilkynningarskylda vegna breytinga á rannsóknarlyfi o.fl.*

Aðalrannsakandi, eða eftir atvikum rannsakandi, skal tilkynna til Lyfjastofnunar allar verulegar breytingar, sem gerðar eru á skráningargögnum lyfja sem notuð eru í klínískum rannsóknum m.a.:

- a. Allar breytingar á efnafræðilegum eða lyfjafræðilegum skráningargögnum.
- b. Allar breytingar á lyfjafræði, eiturefnafræði og klínískum heimildum sem geta haft þýðingu fyrir framhald rannsóknarinnar.

Tilkynningar samkvæmt þessari grein skulu gerðar í samræmi við 12. – 17. gr.

### 33. gr.

#### *Ársskýrsla og lokaskýrsla.*

Þegar rannsókn varir lengur en eitt ár skal senda ársskýrslu til Lyfjastofnunar og viðkomandi siðanefndar, þar sem greint er frá stöðu rannsóknarinnar svo og samantekt á öllum alvarlegum meintilvikum, sbr. 29. gr. og 30. gr.

Í síðasta lagi ári eftir að rannsókninni er lokið á að senda lokaskýrslu til Lyfjastofnunar og viðkomandi siðanefndar. Ef magn upplýsinga, sem vinna þarf úr er umtalsvert, er hægt að senda inn beiðni um framlengingu frestsins til þess að skila inn lokaskýrslu. Það sama á við ef aðrar sérstakar ástæður valda því að ekki er hægt að ljúka gerð lokaskýrslu innan eins árs frá lokum rannsóknarinnar.

Lokaskýrslan á að vera stutt samantekt á helstu niðurstöðum og mat á þeim ásamt samantekt yfir öll meintilvik.

Aðalrannsakandi, bakhjarl eða fulltrúi hans skal senda lokaskýrsluna, nema þegar um fjölsetra rannsókn er að ræða, þá skal umsjónaraðili rannsóknar senda lokaskýrsluna. Ef klínísk rannsókn er gerð í samvinnu við bakhjarl eða fulltrúa hans bera þeir einnig ábyrgð á að ársskýrsla og lokaskýrsla séu sendar Lyfjastofnun og viðkomandi siðanefnd.

## VI. KAFLI

### **Eftirlit, stöðvun og viðurlög.**

### 34. gr.

#### *Opinber eftirlitsaðili.*

Lyfjastofnun hefur eftirlit með að ákvæðum þessarar reglugerðar sé fylgt við framkvæmd klínískra rannsókna, sbr. 45. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum.

### 35. gr.

#### *Eftirlit.*

Lyfjastofnun er heimilt að framkvæma eftirlit á starfsemi allra þeirra sem taka þátt í framkvæmd klínískra rannsókna bæði meðan á rannsókn stendur en einnig eftir að rannsókn er lokið.

Starfsmenn Lyfjastofnunar eru bundnir þagnarskyldu um allt er þeir kunna að verða varir við í eftirlitsstörfum sínum.

## 36. gr.

*Stöðvun klínískra rannsókna.*

Lyfjastofnun getur stöðvað tímabundið eða bannað framkvæmd klínískrar rannsóknar með tilliti til öryggis sjúklinga, þegar framkvæmd rannsóknarinnar er á einhvern hátt ábótavant eða ef aðrar gildar ástæður liggja fyrir. Lyfjastofnun skal tilkynna bakhjarli rannsóknar um ákvörðun sína.

Um afturköllun samþykkis vísindasiðanefndar eða eftir atvikum siðanefndar viðkomandi stofnunar fer skv. 6. gr. reglugerðar um vísindarannsóknir á heilbrigðissviði.

## 37. gr.

*Viðurlög.*

Brot gegn ákvæðum reglugerðar þessarar varða viðurlögum samkvæmt ákvæðum XV. kafla lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum. Um mál sem rísa kunna út af brotum á reglugerð þessari fer að hætti opinberra mála.

## VII. KAFLI

**Lagaheimild. Gildistaka. Brottfall.**

## 38. gr.

Reglugerð þessi, sem sett er samkvæmt heimild í 9. og 47. gr. lyfjalaga nr. 93/1994 með síðari breytingum, öðlast þegar gildi.

Jafnframt fellur úr gildi reglugerð nr. 284/1986 um klínískar rannsóknir á lyfjum.

Ákvæði þessarar reglugerðar taka mið af tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/20/EB frá 4. apríl 2001 um samræmingu á lögum og stjórnslufyrirmælum aðildarríkjanna um góðar klínískar starfsvenjur við framkvæmd klínískra prófana á lyfjum sem ætluð eru mönnum og tilskipun Evrópuþingsins og ráðsins nr. 2001/83/EB frá 6. nóvember 2001 um bandalagsreglur um lyf sem ætluð eru mönnum.

*Heilbrigðis- og tryggingamálaráðuneytinu, 12. maí 2004.*

**Árni Magnússon.**

*Davíð Á. Gunnarsson.*