

Januar 2024
Version 1.0
Lægemiddelstyrelsen/Kliniske Forsøg:
T: +45 44 88 91 23
E: kf@dkma.dk
Lægemiddelstyrelsen/Medicinsk Udstyr:
T: +45 44 88 95 95
E: med-udstyr@dkma.dk
De Videnskabetiske Medicinske Komitéer:
T: +45 72 21 66 77
E: dketik@dketik.dk

Vejledning til koordineret ansøgningsproces for kombinationsstudier i Danmark

Indholdsfortegnelse

Indledning	2
Parallel indsendelse af IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning	3
Parallel validering af IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning	3
Parallel vurdering af IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning	4
Afgørelse for IVDR-ansøgning i en nationalt koordineret proces med CTR-ansøgning	4

Indledning

I 2021 og 2022 trådte tre væsentlige forordninger i kraft: Forordningen for kliniske lægemiddelforsøg (CTR)¹, forordningen for medicinsk udstyr (MDR)² samt forordningen for in vitro diagnostisk medicinsk udstyr (IVDR)³. Med de tre forordninger er der kommet nye krav til ansøgninger om tilladelse til kliniske forsøg med lægemidler samt afprøvning af medicinsk udstyr og ydeevneundersøgelser. Ansøgninger om kliniske lægemiddelforsøg skal jf. CTR indsendes via IT-systemet Clinical Trials Information System (CTIS), som understøtter en koordineret vurdering mellem EU-medlemslandene. For afprøvninger af medicinsk udstyr og visse undersøgelser af ydeevne af medicinsk udstyr til in vitro diagnostik skal der som noget nyt ansøges om tilladelse hos både Lægemiddelstyrelsen (LMST) samt Videnskabsetiske Medicinske Komiteer (VMK). Ansøgning om tilladelse under IVDR og MDR er endnu ikke koordineret mellem EU medlemslandene.

De nye krav jf. CTR og IVDR kan være særligt udfordrende ved kliniske lægemiddelforsøg, hvor der samtidig udføres en undersøgelse af ydeevne for et medicinsk udstyr til in vitro diagnostik (IVD). For disse såkaldte kombinationsstudier skal sponsorer ansøge om tilladelse for både det kliniske lægemiddelforsøg samt for undersøgelse af ydeevne af IVD før det kliniske forsøg kan opstartes. Et igangværende projekt i EU, det såkaldte 'COMBINE' projekt⁴ som LMST er ansvarlig for at koordinere, undersøger disse udfordringer nærmere.

For at styrke snitfladen mellem kliniske lægemiddelforsøg og medicinsk udstyr i Danmark, har sponsorer for kombinationsstudier nu mulighed for at ansøge under en national koordineret proces hos LMST og VMK. Denne nationale koordinerede proces skal øge kvaliteten og lette proceduren omkring godkendelse af kombinationsstudier, sikre at sponsorer får samtidige afgørelser på henholdsvis det kliniske forsøg under CTR og ydeevneundersøgelsen under IVDR, samt at muliggøre en parallel opdatering af dokumenter i begge ansøgningsprocesser. Den koordinerede proces sikrer ligeledes at ansøgningerne vurderes samtidig og af den samme videnskabsetiske komite hos VMK, samt at den kliniske vurdering hos LMST er koordineret på tværs af de ansvarlige sektioner.

Den nationale koordinerede ansøgningsproces er mulig når Danmark er involveret i et mononationalt eller multinationalt klinisk lægemiddelforsøg i CTIS. I Danmark vil myndighederne, som beskrevet i dette dokument, koordinere processen imellem ansøgningen om lægemiddelforsøget i CTIS (CTR-ansøgning) og ansøgningen om undersøgelse af ydeevne (IVDR-ansøgning), uanset om Danmark er rapporterende medlemsland (Reference Member State, RMS) eller berørt medlemsland (Member State Concerned, MSC). Vi gør dog opmærksom på, at der vil være forskelle i frister og hvordan IVDR-ansøgningen koordineres, alt efter om Danmark er RMS eller MSC ved lægemiddelforsøget i CTIS. Det vil blive prioriteret at påtage sig RMS-rollen under CTR for kombinationsstudier, hvis sponsor peger på DK.

Sponsor gøres særligt opmærksom på følgende der gælder i den koordinerede proces:

- Indsendelse af IVDR-ansøgningen til LMST og VMK kan ske op til 5 dage før, dog senest samtidig som CTR-ansøgningen indsendes via CTIS.
- Validering og vurdering af IVDR-ansøgning i LMST og i VMK sker parallelt med validering og vurdering af CTR-ansøgning, og følger frister i CTIS. Det vil sige at frister for at indsende svar på anmodningen om supplerende oplysninger (request for information / RFI) i CTIS er gældende for både IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning.
- Sponsor skal svare samtidig på RFI for IVDR- og CTR-ansøgning.

¹ [Clinical Trials Regulation \(EU\) No 536/2014](#)

² [Medical Device Regulation \(EU\) 2017/745](#)

³ [In Vitro Diagnostic Regulation \(EU\) 2017/746](#)

⁴ Mere information om 'COMBINE' på EU Kommissionens hjemmeside: [Combined studies - European Commission \(europa.eu\)](#)

- IVDR-ansøgningens afgørelse vil altid falde kort tid inden CTR-ansøgningens afgørelse

Yderligere instrukser om den nationale koordinerede proces og krav til sponsor i denne forbindelse kan læses i de efterfølgende afsnit i denne vejledning og i Figur 1.

For generelle krav til ansøgning om kliniske lægemiddelforsøg henvises der til [information om CTR på LMST hjemmesiden](#), og for ansøgning om undersøgelse af ydeevne henvises til [IVDR](#) og [information på LMST hjemmesiden](#) samt [VMKs vejledning](#).

Parallel indsendelse af IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning

Sponsor skal være opmærksom på følgende ved brug af den nationale koordinerede ansøgningsproces:

- Sponsor kan indsende IVDR-ansøgningen til LMST og VMK **op til 5 dage før**, men skal indsendes senest samtidig med at CTR-ansøgningen indsendes i CTIS.
- Ydeevnestudiet af udstyret ansøges som hidtil ved at indsende en fællesmail (fx via Eudralink) med LMST (med-udstyr@dkma.dk) og VMK (dketik@dketik.dk) som modtagere af den samme e-mail.
- Det kliniske lægemiddelforsøg ansøges via CTIS. Det er et krav, at Part I og Part II af ansøgningen om lægemiddelforsøget indsendes samtidig i CTIS.

I følgebrevet for både IVDR- og CTR-ansøgningen skal følgende fremgå:

- Orientering om at der er tale om et 'kombinationsstudie / combined study' og henvisning til EU CT-nummer for lægemiddelforsøg i CTIS og EUDAMED2 CIV-ID nummer, hvis dette allerede er allokeret af en IVD-myndighed for IVD-studiet.
- Bekræftelse af samtidig indsendelse (dog IVDR-ansøgning op til 5 dage før CTR-ansøgning).
- Tilkendegivelse fra sponsor om et ønske om koordineret proces, og derunder sponsors accept af at processen, herunder frister på svar på RFI, følger sponsors frister gældende for CTR-ansøgning som anført i CTIS.
- Liste over hvilke af de indsendte dokumenter der er identiske mellem IVDR-ansøgningen og CTR-ansøgningen (inklusive version og dato).

Parallel validering af IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning

Validering af IVDR-ansøgning i LMST og VMK, og CTR-ansøgning i CTIS sker parallelt i den koordinerede proces.

Sponsor skal være opmærksom på, at svar på validering for både IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning sendes under frister gældende for CTR-ansøgning i CTIS. Derfor vil sponsors frist for svar på RFI for IVDR-ansøgning være defineret ud fra gældende frister for CTR-ansøgning i CTIS. Dette betyder også, at sponsor skal indsende svar på RFI for IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning samtidig. Derved vil både IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning kunne erklæres valide samtidig jf. tidsfrister under CTR i CTIS, med samme dag 0 som start af vurderingsfasen. Koordineret proces forudsætter at begge ansøgningen bliver erklæret valide.

Svarer sponsor ikke samtidig på RFI under validering fra hhv. IVDR- og CTR-ansøgning kan en koordineret proces ikke gennemføres. Det samme gælder, hvis sponsoren modtager en administrativ RFI for en af ansøgningerne. Den administrative RFI sendes til sponsor for at sikre den parallelle proces i de tilfælde, hvor der er RFI kun på én af ansøgningerne. Den administrative RFI skal ligeledes besvares indenfor fristen i CTIS.

- Svar på RFI under validering for IVDR-ansøgning indsendes via mail til LMST og VMK.
- Svar på RFI under validering for CTR-ansøgning indsendes via CTIS.
- Efterspurgte dokumenter fremsendes på e-mail eller lægges i CTIS som relevant.

Parallel vurdering af IVDR-ansøgning og CTR-ansøgning

Vurdering af IVDR-ansøgning i LMST og i VMK sker parallelt med vurdering af CTR-ansøgning. I en koordineret proces vil det være den samme etiske komité hos VMK, som vurderer både IVDR og CTR-ansøgningen. Ligeledes vil der i LMST være en koordineret klinisk vurdering af ansøgningerne mellem de relevante sektioner.

Vurderingen af ansøgningerne starter dag 0, det vil sige den dag ansøgningerne er erklæret valide.

Sponsor skal være opmærksom på, at frister for CTR-ansøgning i CTIS vil definere sponsors frist for svar på RFI for IVDR-ansøgning således at fristen i CTIS for CTR-ansøgning vil være gældende for begge ansøgninger. **For at en koordineret proces kan gennemføres, skal sponsors svar på RFI indsendes samtidig for IVDR- og CTR-ansøgning.** Det samme gælder, hvis sponsoren modtager en administrativ RFI for en af ansøgningerne. Den administrative RFI kan sendes til sponsor for at sikre den parallelle proces i de tilfælde hvor der er RFI kun på en af ansøgningerne. Den administrative RFI skal ligeledes besvares indenfor fristen i CTIS.

- Svar på RFI under vurderings-fasen for IVDR-ansøgning indsendes via mail til LMST og VMK.
- Svar på RFI under vurderings-fasen for CTR-ansøgning indsendes via CTIS.
- Efterspurgte dokumenter fremsendes på e-mail eller lægges i CTIS som relevant. Det er sponsors ansvar at sikre, at alle dokumenterne i CTIS er opdaterede jf. krav i RFI både under IVDR- og CTR-ansøgning.

Afgørelse for IVDR-ansøgning i en nationalt koordineret proces med CTR-ansøgning

Efter indsendelse af svar kan sponsor forvente afgørelse om IVDR-ansøgning fra LMST inklusiv VMKs udtalelse senest dag 45 efterfulgt af en afgørelse om CTR-ansøgning. Det vil sige, at med en koordineret proces vil IVDR-afgørelsen altid falde kort tid inden afgørelsen om ansøgningen om lægemiddelforsøget.

Afgørelse om ansøgningen om lægemiddelforsøget følger gældende frister i CTIS.

Figur 1 Tidslinje over processen

