

2006-03-17

Kliniska prövningar

En klinisk prövning är en undersökning på människa som syftar till att t.ex. upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska eller farmakodynamiska effekterna av ett läkemedel. Syftet med prövningen kan också vara att identifiera eventuella biverkningar, studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett läkemedel i syfte att säkerställa dess säkerhet och effekt.

OBS! Sedan 1 maj 2004 gäller EU-gemensamma regler för att ansöka om och genomföra en klinisk prövning. Detta dokument beskriver de tidigare, nationella reglerna för kliniska prövningar vilka fortfarande gäller för

- veterinärmedicinska läkemedelsprövningar,
- ansökningar som har lämnats före den 1 maj 2004.

Innehåll

Kliniska prövningar.....	1
1. Ansökningsförfarande för klinisk prövning.....	2
2. Handläggningstider och avgifter.....	3
3. Märkningsförslag.....	3
4. Kemisk farmaceutisk dokumentation.....	4
5. Farmako-toxikologiska dokumentationskrav för kliniska prövningar.....	5
6. Klinisk och kinetisk dokumentation.....	6
7. Genetiska analyser och kliniska prövningar.....	7
8. Biverkningsrapportering.....	7

1. Ansökningsförfarande för klinisk prövning

Ansökan skrives på särskild blankett och skickas tillsammans med övriga erforderliga handlingar till:

Enheten för Kliniska prövningar/Licenser
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Prövningen skall läggas upp enligt Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk prövning, LVFS 1996:17

De etiska principerna i Helsingforsdeklarationen skall följas.

Alla kliniska prövningar skall bedömas av etikkommitté efter separat ansökan.

För kliniska prövningar av läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer kan tillstånd krävas även av Arbetsmiljöverket och i vissa fall av Kemikalieinspektionen.

Strålskyddsetikommitté har att bedöma risknivån vid radiologiska undersökningar, tillförsel av isotoper mm.

Handläggningstiden på Läkemedelsverket räknas från den dag då kompletta handlingar inkommit.

Enligt gällande föreskrifter skall komplett ansökan inskickas i tre exemplar, men för att underlätta handläggningen är det enhetens önskemål att handlingarna istället skickas in i det antal exemplar som anges inom parentes efter respektive dokument nedan.

Följande dokumentation skall skickas in:

- Fullständigt ifylld ansökningsblankett med underskrifter av provare, klinikchef (eller motsvarande) och eventuell sponsor (6 ex)
- Prövningsprotokoll (6 ex)
- Patientinformation samt blankett för informerat samtycke (6 ex)
- Kopia på ansökan till etikkommitté (6 ex)
- Farmako-toxikologisk dokumentation1 (3 ex)
- Klinisk dokumentation (3 ex)
- Säkerhetsvärdering för den aktuella studien (3 ex)
- Kemisk-farmaceutisk dokumentation2 (2 ex)
- Tillverkningstillstånd2 (2 ex)
- Märkningsförslag3 (2 ex)

Observera att om ovannämnda dokumentation finns i protokollet eller i medföljande Investigator's Brochure behöver motsvarande inte skickas in som separata dokument. Hänvisning till dokumentation insänd för tidigare prövning eller i samband med ansökan om godkännande för

marknadsföring kan ske. Har dokumentationen uppdaterats skall denna version insändas och förändringarna markeras.

1)Behöver ej inskickas vid prövning av i Sverige godkända preparat på godkänd indikation i godkänd dosering.

2)Behöver ej inskickas vid prövningar av i Sverige godkända preparat.

3)Behöver ej inskickas vid öppna prövningar på i Sverige godkända preparat på godkänd indikation

2. Handläggningstider och avgifter

Handläggningstid

Handläggningstiden för klinisk prövning är 30 dagar.

Handläggningstiden räknas från den dag då fullständiga ansökningshandlingar har inkommit.

I de fall komplettering erfordras efter slutbedömning, är handläggningstiden efter inkommen komplettering 28 dagar.

Avgift

Avgift: 30 000 kronor

Vid multicenterstudier debiteras för varje ytterligare center 1000 kronor.

Avgiften faktureras betalningsansvarig.

Avgiftsbefrielse kan beviljas om prövaren inte erhåller ekonomiskt stöd eller assistans i annan form från extern part (t ex forskningsfond eller läkemedelsföretag)

3. Märkningsförslag

Se LVFS 1996:17 kap 13, dessa uppgifter skall finnas med på etiketterna.

Märkningsförslag på svenska skall alltid redovisas för varje klinisk prövningsansökan. Engelsk etikett kan i vissa fall accepteras för sjukhusprövningar då läkemedlet hanteras av ett litet antal personer.

Kopia av texten på samtliga etiketter skall insändas tillsammans med ansökan.

Flerspråkiga etiketter: begränsa antalet språk, samla informationen på varje språk för sig, använd läsbar stilstorlek.

"Booklets", skall insändas som del av dokumentationen¹, får användas om:

- samtliga obligatoriska uppgifter finns med

- texten är läsbar för patienten
- det är tydligt för patienten var det egna språket finns t ex genom innehållsförteckning
- det är tydligt var provare och patientnummer skall fyllas i
- den kombineras med ett "patientkort" med uppgifter om läkemedlet, ex dosering

¹Alternativt kan hänvisning till företagets standard"booklet", vilken tidigare insänts och godkänts, ske.

4. Regler och riktlinjer

- ICH-GCP (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/013595en.pdf>) Guideline for good clinical practice.
- LVFS 1996:17 Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk läkemedelsprovning.

5. Kemisk farmaceutisk dokumentation

Se även LVFS 1996:17 bilaga 1.

Skall redovisas för varje ansökan, utom för de provningar där marknadsförd produkt används (obs! används placebo eller okänt jämförelseläkemedel måste dokumentation för dessa redovisas). Hänvisning till dokumentation insänd för tidigare provning eller i samband med ansökan om godkännande för marknadsföring kan ske. Har dokumentationen uppdaterats skall denna version redovisas.

Omfattningen av dokumentationen beror delvis på vilken fas i provnings-programmet det handlar om.

Är ansvarig provare=sponsor, bör ansvarig provare be tillverkaren av studieläkemedlet skicka in kemisk farmaceutisk dokumentation direkt till LV. Är apoteket inblandat i tillverkning av aktivt läkemedel och/eller placebo skall deras dokumentation redovisas.

I föreskrifterna anges att tillverkare av läkemedel för klinisk provning skall dokumentera att de följer GMP-regler i någon allmänt accepterad form. Detta innebär att minst ett av följande dokument skall kunna redovisas:

- Tillverkningstillstånd för aktuellt tillverkningsställe
- GMP-certifikat från myndighet vilket skall omfatta anläggningens adress, aktuell produkt/beredningsform eller referera till bifogad kopia av tillverkningstillstånd
- Inspektionsrapport/brev från myndighet med acceptans av tillverkning av aktuell produkt eller motsvarande produkt/beredningsform vid aktuellt tillverkningsställe.

Företaget bör kontakta Läkemedelsinspektionen om ingen av ovanstående handlingar finns tillgängliga för att diskutera situationen.

För att garantera produkternas frihet från TSE gäller att:

Sökanden skall deklarerat om något animalt material från idisslare används som aktiv substans/inaktiv beståndsdel/råvara eller som reagens i produktionen. Om så är fallet skall kopia av utfärdat Ph.Eur.TSE Certificate of Suitability för råvaran eller annan dokumentation angående ursprungsland, vilken vävnad som används och tillverkningsprocess för råvaran insändas för att konfirmera att TSE riktlinjen EMEA/410/01 följs. I de fall inget sådant material används ska detta klart framgå.

Vid förlängning av hållbarhetstiden för studieläkemedel gäller följande:

Enligt Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 1996:17 Bilaga 1) skall vid förlängning av hållbarhetstiden för ett studieläkemedel (prövnings- och/eller jämförelseläkemedel) en ansökan om detta lämnas in till LV. Analyscertifikat från förnyad analys av den aktuella satsen och/eller hållbarhetsdata från längre tids lagring än som tidigare redovisats skall bifogas.

För att förenkla hanteringen av dessa ärenden kan följande tillvägagångssätt tillämpas (gäller ej läkemedel som faller under kategorin bioteknologi produkter, ex. rekombinanta, plasmaderiverade, gen/cell-terapi, vacciner).

- företaget redovisar sin interna SOP för hur en förlängning av hållbarhetstiden för ett studieläkemedel dokumenteras och godkänns
- företaget ansöker till LV om en förlängning av hållbarhetstiden för en eller flera satser av studieläkemedel och hänvisar till tidigare redovisad SOP. Aktuella sats nr, pack koder och utgångsdatum anges
- LV godkänner eller avslår ansökan
- ett godkännande innebär att ommärkning med nytt utgångsdatum kan utföras, antingen på apotek eller hos de företag som innehar Läkemedelsverkets tillstånd till sådan tillverkning.
- uppdaterade hållbarhetsdata kan sedan redovisas i samband med att annan uppdaterad dokumentation insänds eller vid nästa ansökan om klinisk prövning med det aktuella studieläkemedlet

Detta innebär samtidigt att den hållbarhetsdokumentation som redovisas för ett nytt studieläkemedel i samband med ansökan om klinisk prövning skall omfatta både det planerade hållbarhetsprogrammet och de resultat som erhållits.

6. Farmako-toxikologiska dokumentationskrav för kliniska prövningar

NOTERA: Vi kräver alltid en säkerhetsvärdering där prövaren tar ställning till den föreslagna prövningen mot bakgrund av fynd i utförda studier, se LVFS 1996:17, bilaga 2, svensk/engelsk version. I säkerhetsvärderingen skall såväl farmakologiska och toxikologiska försök på djur som kliniska prövningar beaktas. Skattning av exponeringsmarginaler skall i tillämpliga fall utföras baserat på uppmätt systemisk exponering och inte på tillförd dos.

Dokumentation avseende ett läkemedels farmakologiska och toxikologiska egenskaper skall bifogas ansökan enligt gällande föreskrifter, se LVFS 1996:17, 7 kap och bilaga 2, svensk/engelsk version. Vilka prekliniska studier som skall vara utförda i förhållande till det kliniska prövnings-

programmets olika faser finns beskrivet i såväl detta dokument som i International Conference on Harmonisation (ICH) dokumentet ICH Topic M3. I ICH topic M3 finns dessutom referenser till ytterligare dokument med mer detaljerad information om hur de olika farmakologiska-toxikologiska studierna skall vara utförda. Studierna skall i de fall de utgör underlag för en säkerhetsvärdering vara utförda enligt Good Laboratory Practice (GLP).

Ovannämnda föreskrifter gäller generellt för läkemedelssubstanser/produkter. För vissa typer av produkter/prövningar, som bioteknologiskt framställda produkter, vacciner och genterapiprövningar finns dessutom speciella dokumentationskrav enligt nedan.

För bioteknologiskt framställda produkter finns speciella dokumentationskrav enligt International Conference on Harmonisation (ICH) dokumentet ICH topic S6 som skall vara uppfyllda inför en framtida registrering och därmed, i tillämpliga delar, även inför kliniska prövningar.

Beträffande genterapiprövningar gäller dokumentet "Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products".

Beträffande vacciner gäller dokumentet "Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines". Observera att när vaccinet är avsett att ges mer än en gång skall toxicitet vid upprepad tillförsel dokumenteras.

Huvudsyftet med dessa föreskrifter är att prövaren skall tillhandahålla ett fullgott, kvalitetssäkrat, experimentellt underlag för att Läkemedelsverkets farmako-toxikologiska handläggare skall kunna bedöma möjlig effekt av, samt risk för försöksperson/patient med den tilltänkta behandlingen.

Referenser

- LVFS 1996:17 (svensk)
- LVFS 1996:17 (in english)
- ICH topic M3,. Timing of Pre-clinical Studies in Relation to Clinical Trials : <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/028695en.pdf>
- ICH topic S6, Safety Studies for Biotechnological Products: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/030295en.pdf>
- EMEA Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/308899en.pdf>
- EMEA Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/046595en.pdf>
- Helsingforsdeklarationen: <http://www.wma.net/>

7. Klinisk och kinetisk dokumentation

För krav på klinisk och kinetisk dokumentation se LVFS 1996:17, bilaga 3.

Dessutom hänvisas för prövning av produkter avsedda för vissa terapiområden till specifika Note for Guidance.

8. Genetiska analyser och kliniska prövningar

Kontakta kliniska prövningar för att få den senaste informationen.

Information avser kliniska läkemedelsprövningar där genetiska analyser planeras ingå och utgör ingen föreskrift utgiven av Läkemedelsverket men speglar verkets aktuella ståndpunkt i frågan i avvaktan på lagstiftning på området.

Innehållet ansluter sig till MFR:s biobankdokument och har förankrats i forskningsetikkommittéernas policyskapande organ, MFR:s nämnd för forskningsetik.

9. Biverkningsrapportering

Oväntade och allvarliga biverkningar som inträffar inom ramen för en klinisk prövning skall i enlighet med LVFS 1996:17 samt LVFS 1998:7 rapporteras till Läkemedelsverket.

Biverkningsrapporterna skall sändas till:

Biverkningsenheten
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala