



Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk

LVFS 2003:6

Utkom från trycket
den 28 juli 2003

beslutade den 26 juni 2003.

Innehållsförteckning

- 1 kap. Tillämpningsområde och definitioner.
- 2 kap. Regelverkets syfte
- 3 kap. Ansvarsfördelning i prövningen.
- 4 kap. Ansökningsprocedur
- 5 kap. Granskning före prövningens påbörjande
- 6 kap. Kontakter under prövningens genomförande
- 7 kap. Kontakter i samband med prövningens avslutande
- 8 kap. Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring
- 9 kap. Utbyte av information om prövningen

Läkemedelsverket meddelar med stöd av 17 § läkemedelsförordningen (1992:1752) följande föreskrifter och allmänna råd om klinisk prövning av läkemedel för humant bruk.¹

1 kap. Tillämpningsområde och definitioner

1 § Dessa föreskrifter skall tillämpas på klinisk prövning av läkemedel på människa, inklusive biotillgänglighets- och bioekvivalensstudier. Så kallade icke-interventionsstudier omfattas inte av föreskrifterna.

Allmänna råd till 1 §

Bestämmelserna i dessa föreskrifter gäller i tillämpliga delar även för radioaktiva läkemedel samt för naturläkemedel, homeopatika, vissa utvärtes medel och produkter tillverkade med genteknologi.

För varje prospektiv studie på försökspersoner eller patienter av en kemisk eller biologisk substans i syfte att klarlägga dess egenskaper som ett potentiellt läkemedel krävs att en ansökan om tillstånd lämnas in till Läkemedelsverket. Det gäller även prövning av ett läkemedel på godkänd indikation, med godkänd dosering och med godkänt administrerings sätt när syftet är att ytterligare belysa effekt och/eller säkerhet. För prövningar där en substans eller ett läkemedel ingår utan att syftet är att studera dess egenskaper som läkemedel

¹ Jfr parlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT nr L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex. 32001L0020).

behöver inte ansökan ges in till Läkemedelsverket. Det räcker i dessa fall med godkännande från etikkommitté. Ett exempel på en prövning av detta slag är när man utnyttjar en substans kända egenskaper för att åstadkomma ett fysiologiskt tillstånd i syfte att studera detta tillstånd eller när man vid studier av icke-farmakologisk behandling vill standardisera ett fysiologiskt tillstånd genom samtidig farmakologisk behandling.

Vid tveksamhet om tillstånd behövs för en klinisk prövning bör verket tillfrågas.

2 § De uttryck som används i läkemedelslagen (1992:859) har samma betydelse i dessa föreskrifter.

3 § I dessa föreskrifter avses med följande termer, vilka här har samma innebörd som i direktiv 2001/20/EG

- a. *klinisk prövning*: varje undersökning på människa som syftar till att upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska och/eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera försöksläkemedel, och/eller identifiera eventuella biverkningar av ett eller flera försöksläkemedel och/eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera försöksläkemedel i syfte att säkerställa dessas säkerhet och/eller effekt. Klinisk prövning kan genomföras på en eller flera platser, i en eller flera av medlemsstaterna i EU.
- b. *Multicenterprövning*: en klinisk prövning som genomförs enligt samma protokoll men på fler än ett prövningsställe och därigenom av fler än en prövare och där prövningsställena kan ligga i en medlemsstat i EU, i flera medlemsstater och/eller i medlemsstat(er) och i tredje land.
- c. *Icke-interventionsstudie*: en studie där läkemedlet/läkemedlen förskrivs på sedvanligt sätt och i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. Den specifika behandling som patient tilldelas bestäms inte i förväg i ett prövningsprotokoll utan faller inom ramen för gängse praxis och förskrivningen av läkemedlet är klart åtskild från beslutet att ta med patienten i studien. Inga ytterligare diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer skall tillämpas på patienterna och epidemiologiska metoder skall användas för analysen av insamlade data.
- d. *Prövningsläkemedel*: en farmaceutisk beredning av aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens i en klinisk prövning, inklusive produkter som redan är godkända för försäljning men som används eller sammansätts (bereds eller förpackas) på annat sätt än det som är godkänt för försäljning, eller som används på en indikation som inte omfattas av godkännandet för försäljning, eller som används för att erhålla ytterligare information om den beredning som är godkänd för försäljning.
- e. *Sponsor*: en individ, företag, institution eller organisation som tar ansvar för att påbörja, organisera och/eller finansiera en klinisk prövning.
- f. *Prövare*: en läkare eller en person som tillhör en yrkesgrupp som har godkänts i medlemsstaten för att få utföra prövningar på grund av att den besitter den vetenskapliga bakgrund och erfarenhet i patientvård som erfordras. Prövaren är ansvarig för genomförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe. Om en prövning genomförs av en grupp av indi-

- vider på ett provningsställe, är provaren den som är ansvarig ledare för gruppen och kan kallas ansvarig provare.
- g. *Prövarhandbok (Investigator's brochure, IB)*: en sammanställning av kliniska och icke-kliniska data om provningsläkemedlet eller provningsläkemedlen, som har betydelse för provningen av läkemedlet eller läkemedlen på människa.
 - h. *Protokoll*: ett dokument som beskriver syften, utformning, metodik, statistiska överväganden och organisation av en provning. Termen protokoll avser protokollet, senare versioner av protokollet och protokollstilllägg.
 - i. *Försöksperson/patient*: en individ som deltar i en klinisk provning antingen som mottagare av försöksläkemedlet eller som kontrollperson.
 - j. *Informerat samtycke*: ett skriftligt, daterat och undertecknat beslut att delta i en klinisk provning, som fattats frivilligt och efter adekvat information om provningens art, betydelse, innebörd och risker och som dokumenteras på lämpligt sätt. Samtycke skall lämnas av varje person som är kapabel till det. Saknar personen förmåga att lämna samtycke kan det göras av vederbörandes legala ställföreträdare. Är personen i fråga beslutskapabel men oförmögen att skriva, kan muntligt samtycke lämnas i närvaro av åtminstone ett vittne i sådana undantagsfall som anges i nationell lagstiftning.
 - k. *Etikommitté*: en oberoende nämnd i en medlemsstat, som består av hälso- och sjukvårdssakkunniga och ledamöter som står utanför sjukvården, vars ansvar det är att skydda rättigheter, säkerhet och välbefinnande för de personer som deltar i en provning och att tillgodose det allmänna krav på försäkran om att detta skydd föreligger. Kommittén skall bl.a. avge ett yttrande om provningsprotokollet samt om provarnas lämplighet och huruvida tillräckliga resurser finns för provningen. Kommittén skall vidare yttra sig om de procedurer och dokument som skall användas för att ge försökspersoner/patienter information och inhämta deras informerade samtycke.
 - l. *Inspektion*: den förrättning vid vilken en läkemedelskontrollmyndighet genomför en officiell granskning av dokument, utrustning och resurser, registreringar och kvalitetssäkringsåtgärder och varje annan resurs som enligt myndighetens bedömning har samband med den kliniska provningen och som kan finnas på provningsplatsen, hos sponsorn och/eller hos kontraktsorganisationen eller hos någon annan organisation som myndigheten anser kan behöva inspekteras.
 - m. *Oönskad händelse (adverse event)*: varje oönskad medicinsk händelse hos en patient eller försöksperson som deltar i en klinisk provning och som fått ett försöksläkemedel och vilken inte nödvändigtvis har orsaksamband med den givna behandlingen.
 - n. *Oönskad reaktion (adverse reaction)*: alla ogynnsamma och oavsedda svarsreaktioner på ett försöksläkemedel oavsett given dos.
 - o. *Allvarlig oönskad händelse eller allvarlig oönskad reaktion*: varje oönskad medicinsk händelse eller effekt som oavsett dos resulterar i dödsfall, är livshotande, kräver sjukhusvård eller förlänger ett redan påbörjat vårdtillfälle på sjukhus, förorsakar ett varaktigt eller betydelsefullt handikapp eller funktionsnedsättning, eller utgör en medfödd missbildning eller medfödd defekt.

- p. *Oförutsedd önskad reaktion*: en önskad reaktion, som till sin natur eller svårighetsgrad inte stämmer överens med den information om läkemedlet som är tillämplig (d v s prövarhandboken för ett försöksläkemedel utan godkännande för försäljning eller produktresumén för ett läkemedel som är godkänt för försäljning).

De definitioner av övriga termer som ges i riktlinjerna CPMP/ICH/135/95², CPMP/ICH/377/95³ och CPMP/ICH/287/95 modifierad⁴ gäller även dessa föreskrifter.

2 kap. Regelverkets syfte

1 § Kliniska prövningar av läkemedel skall planeras, genomföras, redovisas och rapporteras i överensstämmelse med internationellt accepterade krav på etisk och vetenskaplig standard för att säkerställa rättigheter, säkerhet och välbefinnande för dem som deltar i en läkemedelsprövning som försökspersoner eller patienter samt tillförlitligheten av de resultat som erhålls.

2 § Principerna för god klinisk sed (Good Clinical Practice, GCP) och Helseforsksdeklarationen skall tillämpas.

Allmänna råd till 2 §

I kommissionens riktlinjer om GCP vid genomförandet av klinisk prövning⁵ anges principerna för GCP. En utförligare beskrivning av systemet finns i riktlinjerna CPMP/ICH/135/95.

De riktlinjer som utarbetats av kommissionen kommer att finnas på kommissionens hemsida www.eudra.org.

3 § Förutsättningen för att få genomföra en klinisk prövning är att tillstånd lämnas av Läkemedelsverket och att godkännande ges av etikkommitté.

Allmänna råd till 3 §

Vägledning för ansökan om tillstånd och övriga kontakter med Läkemedelsverket med anledning av en klinisk prövning finns också i kommissionens riktlinjer till direktivet 2001/20/EG. Från Läkemedelsverkets hemsida, www.mpa.se kommer det att finnas en länk till kommissionens riktlinjer.

Kontakterna med Läkemedelsverket skall ske i enlighet med kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning⁶.

² Note for Guidance on Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95.

³ Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95).

⁴ Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Data Elementys for Transmission of Individual Case Safety Reports (CPMP/ICH/287/95 modification).

⁵ Guideline on good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.

⁶ Detailed guidance on the submission to competent authorities of a request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use.

Vägledning för ansökan till etikkommitté finns i kommissionens riktlinjer om ansökan om godkännande från etikkommitté⁷. Beskrivning av det svenska systemet för etikkommittégranskning kan fås via länk från Läkemedelsverkets hemsida, www.mpa.se

Har den som ansökt hos Läkemedelsverket om tillstånd för klinisk prövning inte fått besked om att det finns invändningar mot prövningen inom sex-tio dagar från det att en valid ansökan kommit in till Läkemedelsverket anses tillstånd ha meddelats och prövningen får påbörjas, se vidare 5 kap.

4 § De prövningsläkemedel som används i klinisk prövning skall vara tillverkade och tillhandahållas enligt principerna för god tillverkningssed (Good Manufacturing Practice, GMP).

Allmänna råd till 4 §

Information om kraven på de prövningsläkemedel som används i kliniska prövningar finns i kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning, se även nedan i 4 kap. Kraven för tillverkning av läkemedel i Läkemedelsverkets föreskrifter LVFS 1995:3 och LVFS 1996:2 gäller även för läkemedel för klinisk prövning.

3 kap. Ansvarsfördelning i prövningen

1 § Den som ansvarar för genomförandet av den kliniska prövningen på prövningsstället skall ha tillräcklig kompetens, vara lämplig för uppgiften, ha tillgång till erforderliga resurser under hela den tid prövningen pågår samt svara för erforderliga kontakter enligt vad som framgår nedan av 5, 6 och 7 kap.

Allmänna råd till 1 §

Ansvarig prövare skall vara leg. läkare och ha specialistkompetens eller motsvarande, eller i tillämpliga fall vara leg. tandläkare och vara utbildad inom det för prövningen aktuella medicinska ämnesområdet. Dessutom krävs dokumenterad erfarenhet av medverkan i kliniska läkemedelsprövningar, kunskaper om vetenskaplig metodik och principerna för GCP, god kunskap om prövningsläkemedlet och erfarenhet av det medicinska omhändertagandet av personer som planeras ingå i prövningen. Saknar ansvarig prövare tidigare praktisk erfarenhet av deltagande i klinisk prövning kan undantag från kravet beviljas under förutsättning att det kommer att ges särskild handledning och speciell övervakning.

Vid multicenterprövningar kan de kontakter som erfordras mellan Läkemedelsverket, sponsor och ansvariga prövare på de deltagande prövningsställena ske genom en prövare som utsetts att samordna arbetet på de olika prövningsställena, dvs. den koordinerande prövaren. För koordinerande prövare gäller

⁷ Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an ethics committee opinion on a clinical trial on a medicinal product for human use.

samma krav på kompetens som för ansvarig prövare även om den koordinerande prövaren inte personligen har ansvar för ett prövningsställe.

Alla som medverkar i en prövning skall vara lämpliga för sina uppgifter. Det får inte föreligga omständigheter som kan göra att vederbörandes objektiva medverkan i prövningen ifrågasätts, t.ex. ekonomiska bindningar som kan innebära ekonomisk vinning.

Det åligger den ansvarige prövaren att kontrollera att det finns tillgång till lämplig och kompetent personal, att erforderliga resurser finns samt att medarbetarna får relevant information om prövningen. Bedömningen av att dessa krav är uppfyllda ankommer på etikkommittén.

2 § Avser prövaren att i prövningen ta med sådana patienter eller försökspersoner som inte själva kan ta ställning till om de vill delta, skall särskilt höga krav ställas på redovisningen av skälen för att ändå genomföra prövningen på dessa liksom på redovisningen av nytta, obehag och risker med att delta. Avgörande skall vara att prövningen är nödvändig för att konfirmera data som erhållits vid klinisk prövning på personer som kan ge informativt samtycke eller med annan vetenskaplig metodik samt att prövningen skall ha direkt samband med det kliniska tillståndet eller endast kunna genomföras på dessa patienter eller försökspersoner.

Allmänna råd till 2 §

Information om kraven för klinisk prövning på sårbara grupper, t.ex. på barn, finns i riktlinjer som utarbetats av CPMP⁸ som är tillgängliga på EMEAs⁹ hemsida, www.emea.eu.int.

3 § Prövaren skall se till att de patienter eller försökspersoner som ingår i en prövning har ett fullgott skydd för sina rättigheter, sin integritet och sitt välbefinnande och får den information som behövs för ställningstagande till om de vill delta. De som tillfrågas skall frivilligt lämna ett informativt skriftligt samtycke. Om de tillfrågade inte själva kan lämna skriftligt samtycke skall skälen till att ändå ta med dem i prövningen anges och den procedur man avser att tillämpa beskrivas utförligt.

Allmänna råd till 3 §

Av kommissionens riktlinjer om ansökan om godkännande från etikkommitté framgår vad informationen bör innehålla. För klinisk prövning där barn och beslutsinkompetenta personer deltar ställs särskilda krav. För ytterligare information hänvisas till regelverket om etikkommittéernas arbete.

Patientinformationen och proceduren för att inhämta samtycke granskas av etikkommittén. Läkemedelsverket granskar patientinformationen med avseende på vissa aspekter, t.ex. uppgifter om risker med deltagandet.

Personuppgifter som hanteras inom ramen för klinisk prövning av läkemedel skall behandlas i enlighet med bestämmelserna i personuppgiftslagen (1998: 204). Detta innebär att behandlingen av dessa personuppgifter som

⁸ The Committee for Proprietary Medicinal Products.

⁹ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

huvudregel skall anmälas till Datainspektionen. I personuppgiftsförordningen (1998:1191) finns dessutom bestämmelser som föreskriver att vissa integritetskänsliga personuppgiftsbehandlingar måste anmälas till Datainspektionen för förhandskontroll. Detta gäller behandling av personuppgifter om genetiska anlag som framkommer vid genetisk undersökning. Om sådana personuppgifter hanteras inom ramen för en klinisk prövning måste anmälan göras till Datainspektionen för förhandskontroll oavsett om en etikkommitté har granskat och godkänt studien och oavsett om de som deltagit i prövningen har lämnat sitt informerade samtycke.

4 § Den ansvarige prövaren skall se till att de som ingår i en prövning som försökspersoner eller patienter har tillgång till den medicinska vård som erfordras under prövningen för den aktuella sjukdomen och för eventuella oönskade händelser som inträffar. Prövaren skall också se till att patienter och försökspersoner får den vård och uppföljning som är nödvändig efter att deltagandet i prövningen har avslutats och som erfordras utöver vad deras tillstånd annars skulle kräva.

Allmänna råd till 4 §

Då en patient tas om hand inom ramen för en klinisk läkemedelsprövning skall det regelverk som gäller för sjukvård tillämpas. Detta innebär att det t.ex. skall föras patientjournal eller motsvarande på sedvanligt sätt enligt patientjournallagen (1985:562) och Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd. Det skall framgå av journalen att patienten deltar i en klinisk prövning och vad prövningen innebär i form av behandling, dosering och behandlingstider. Undersökningar av betydelse för vården av patienten skall redovisas. Vid blindade prövningar kan läkemedelsbehandlingen anges med samma uppgifter som står på läkemedlets märkning för att blindningen inte skall äventyras. Tilldelas patienten ett kodnummer i prövningen bör detta anges i journalen för att, om så krävs, koden snabbt skall kunna brytas utan tillgång till kodlistan. Även uppgift om var kodkuverten förvaras bör finnas i patientens journal.

När koden bryts skall det anges i journalen vilken behandling patienten fick.

Om patienten lämnar sitt tillstånd är det lämpligt att prövaren informerar patientens ordinarie läkare om att patienten deltar i en klinisk prövning.

Under den tid patienten ingår i en prövning bör patienten av säkerhetsskäl förses med och rekommenderas att bära med sig ett kort med information om prövningen. Av kortet bör framgå att patienten deltar i en klinisk prövning, vilka försöksläkemedel som ingår (enligt märkningen på läkemedelsförpackningen) samt vem som kan kontaktas för att lämna ytterligare information om prövningen och hur denne kan nås.

I kliniska prövningssammanhang jämställs försökspersoner med patienter och samma system skall tillämpas även för friska försökspersoner.

Behandling som eventuellt erfordras för patienter eller försökspersoner efter att den kliniska prövningen avslutats behöver inte ges på den plats där prövningen genomförts eller av prövaren, men det är prövarens uppgift att se till att patienten eller försökspersonen blir omhändertagen på ett tillfredsställande sätt.

5 § Ansvarig provare är skyldig att se till att provningen genomförs och rapporteras på föreskrivet sätt. Delegerar den ansvarige provaren delar av sina arbetsuppgifter i provningen till annan skall denna överlåtelse ske skriftligt. Det skall anges vad som omfattas av överlåtelsen.

Allmänna råd till 5 §

Vid genomförandet av provningen får avsteg inte göras från de krav som anges i protokollet eller i de villkor som ställdes då tillstånd beviljades, om inte synnerliga skäl föreligger, se 6 kap.

Överlåtelse av arbetsuppgifter kan ske till medarbetare på provningsstället. Till en annan organisation, såsom en CRO (Contract Research Organisation), kan delegeras t.ex. rekrytering och annonsering efter patienter/försökspersoner eller analyser av prover eller granskning av registrerade resultat. Delegation av arbetsuppgifter skall ske skriftligt och finnas tillgänglig på provningsstället på begäran och vid inspektion.

6 § Ansvarig provare eller koordinerande provare skall ge sponsor, berörd etikkommitté och Läkemedelsverket all den kompletterande information som begärs.

Allmänna råd till 6 §

Kompletterande information kan komma att begäras i samband med ansökan, i samband med de rapporter ansvarig provare är skyldig att lämna eller i samband med kontroller av hur provningen genomförs.

7 § De(n) som har medicinskt ansvar och administrativt ledningsansvar för provningsstället (t.ex. områdeschef eller verksamhetschef vid enhet som deltar i provningen) skall genom intyg eller på annat sätt bekräfta att han eller hon är informerad om provningen, att ansvarig provare är lämplig samt skall ansvara för att erforderliga resurser finns tillgängliga under hela den tid provningen pågår.

Allmänna råd till 7 §

Vid alla läkemedelsprovningar skall det finnas en medicinskt ansvarig person på provningsstället. Detta gäller även då provningsläkemedel för första gången ges till friska försökspersoner (fas I). Varje provningsställe och ansvarig provares lämplighet för att genomföra provningen skall bekräftas. Detta kan bl.a. ske genom ett intyg från den som har ansvar för den medicinska verksamheten.

Den som har administrativt ledningsansvar på den enhet där man avser att genomföra en provning ansvarar för att provningen inte påverkas negativt t.ex. av andra provningar som pågår eller planeras starta under samma tidsperiod.

Om flera kliniker berörs och/eller medverkar bör den som är administrativt ansvarig försäkra sig om att övriga berörda kliniker är oförhindrade att medverka och att resurser finns för samarbetet.

Intyg skall finnas tillgängliga på begäran och för inspektion på provningsstället och skall bifogas ansökan till den etikkommitté, som bedömer provningsställets resurser och ansvarig provares lämplighet.

8 § Sponsor ansvarar för att erforderliga tillstånd för läkemedelsprovning har inhämtats och svarar för kontakterna med ansvarig eller koordinerande provare och med Läkemedelsverket, före, under och efter provningen samt för kontroll av att erforderliga godkännanden från etikkommitté sänds till Läkemedelsverket.

Allmänna råd till 8 §

Sponsor är den som åtagit sig att fullgöra de uppgifter som åligger sponsor enligt dessa föreskrifter.

I de fall uppgifterna som sponsor och ansvarig eller koordinerande provare fullgörs av samma person, ”sponsor-investigator” (enligt riktlinjerna CPMP/ICH/135/95) skall detta framgå av ansökningsblanketten till Läkemedelsverket.

9 § Sponsor ansvarar för att de som arbetar med provningen i sponsors organisation har tillräcklig kompetens för sina arbetsuppgifter samt att det finns skriftliga instruktioner för arbetet och att dessa följs. Sponsor ansvarar för att en fortlöpande kvalitetskontroll (monitorering) och kvalitetssäkring (auditering) sker av de metoder som används och av de data som samlas in.

Sponsors medarbetare är skyldiga att lämna de uppgifter som Läkemedelsverket efterfrågar och medverka i de kontroller som Läkemedelsverket behöver utföra för att fullgöra sin tillsynsfunktion.

Allmänna råd till 9 §

Läkemedelsverket kan t.ex. behöva få uppgifter från sponsor i samband med misstanke om att förhållanden av betydelse för provningen har ändrats, att kraven för genomförandet inte uppfylls, eller att säkerheten och/eller det vetenskapliga värdet av studien ifrågasätts. I samband med rapporteringen av oönskade händelser eller reaktioner kan verket begära in kompletterande information för sitt ställningstagande.

10 § Sponsor ansvarar för att den dokumentation som åberopas som underlag för bedömningen av en läkemedelsprovning liksom av senare protokolländringar, kompletteringar och rapporter är fullständig och korrekt samt att det vid behov sker en kontinuerlig uppdatering av inlämnad dokumentation.

11 § Prövningsläkemedel skall tillhandahållas av sponsor utan kostnad om inte särskilt undantag från detta krav har beviljats av Läkemedelsverket.

Allmänna råd till 11 §

Det åligger sponsor att se till att samtliga prövningsläkemedel finns tillgängliga och att uppdaterad information om dessa redovisas för Läkemedelsverket.

Det är vidare sponsors uppgift att se till att korrekt märkning påförs. Anvisningar om kraven på märkning av prövningsläkemedel finns i annex 13 till volym 4 av publikationen Läkemedelsregler inom Europeiska Unionen¹⁰, se vidare 4 kap 4 §.

Läkemedelshanteringen skall ske genom apotek om inte särskilt undantag från detta krav beviljats av Läkemedelsverket. Apoteket får lämna ut läkemedel då tillstånd från verket finns för prövningen, se 10 § Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd om tillstånd för försäljning av icke godkända läkemedel (LVFS 1995:7). Apoteket kan även lämna ut prövningsläkemedel i de fall skriftligt tillstånd inte erfordras (jfr 5 kap 4 §) och inga invändningar mot prövningen meddelats från verket inom de tidsfrister som anges i 5 kap.

Vid vissa typer av studier kan undantag beviljas från kravet att tillhandahålla prövningsläkemedel gratis. Ansökan om undantag lämnas in till verket samtidigt som ansökan om tillstånd till prövningen. Undantag kan komma i fråga t.ex. vid prövning där prövningsläkemedlet används enligt godkännande för försäljning eller utgörs av ett sällsynt läkemedel (orphan drug) med beräknad liten försäljningsvolym.

12 § Om sponsor delegerar samtliga eller delar av sina åligganden till annan skall delegationen ske skriftligen och det skall tydligt framgå vilka arbetsuppgifter som omfattas och vem som skall genomföra arbetsuppgifterna.

Allmänna råd till 12 §

När sponsor skriftligen delegerar arbetsuppgifter till annan, t.ex. till en CRO, skall delegationshandlingen finnas tillgänglig på begäran och vid inspektion. Sponsor behåller ansvaret för att prövningen genomförs enligt de villkor som angavs då prövningen fick tillstånd att påbörjas. På ansökningsblanketten skall anges vilka arbetsuppgifter som delegerats samt namnet på den eller dem som arbetsuppgifterna delegerats till.

13 § Sponsor svarar för att de som ingår i prövningen som patienter eller försökspersoner genom försäkring eller på annat sätt är garanterade ett fullgott ekonomiskt skydd, om skador skulle uppkomma i samband med prövningen.

Allmänna råd till 13 §

Skador som uppkommer vid klinisk prövning kan omfattas av patientförsäkring enligt patientskadelagen (1996:799) och/eller läkemedelsförsäkringen.

4 kap. Ansökningsprocedur

1 § För alla kliniska läkemedelsprövningar skall en ansökan om tillstånd lämnas till Läkemedelsverket, av sponsor eller sponsors ombud. Den blankett som fastställts av verket skall användas.

¹⁰ Revised Annex 13, Manufacture of investigational medicinal products, Volume 4 of the rules governing medicinal products in the European Union.

Proceduren för ansökan om tillstånd, genomförande, rapportering och kvalitetskontroll av läkemedelsprövningar skall uppfylla de gemensamma krav för EUs medlemsländer som fastställts av europeiska kommissionen.

Blanketten som fastställts av Läkemedelsverket är gemensam i alla medlemsstater. Blanketten kan hämtas elektroniskt från verkets hemsida, www.mpa.se, från kommissionens eller från EMEAs hemsida.

Ansökan till etikkommitté består av två delar. Den ena delen utgörs av den för EU gemensamma blankett som används för ansökan till Läkemedelsverket. Den andra delen, som skall innehålla detaljerad information om prövningen, kan skilja sig mellan medlemsstaterna, se vidare kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd respektive godkännande för klinisk prövning.

Läkemedel integrerat i en medicinteknisk produkt.

Om en medicinteknisk produkt som en integrerad del innehåller en substans som anses vara ett läkemedel när den används separat, kan produkten i vissa fall betraktas som ett läkemedel. Om läkemedlet ej är godkänt för det avsedda ändamålet skall en ansökan om läkemedelsprövning göras. För definition av en medicinteknisk produkt respektive ett läkemedel hänvisas till 2 § lagen (1993:584) om medicintekniska produkter och till läkemedelslagen (1992:859).

I kommissionens riktlinjer MEDDEV 2.1/3 rev 2¹¹ ges riktlinjer för gränsdragningsfrågor mellan bl.a. läkemedel och medicintekniska produkter.

Krav beträffande klinisk prövning av medicintekniska produkter finns i LVFS 2001:6 samt LVFS 2001:5. Utvärdering av prestanda hos in vitro diagnostiska produkter i samband med klinisk prövning av läkemedel regleras i LVFS 2001:7.

2 § På ansökningsblanketten som sänds till Läkemedelsverket skall det finnas ett för prövningen unikt nummer, ett s k Eudract-nummer, vilket erhålls från den europeiska kliniska prövningsdatabasen.

Allmänna råd till 2 §

Prövningsnummer kan sponsor hämta elektroniskt från EMEAs Eudract-databas. Numret är unikt för prövningsprotokollet och skall anges vid alla kontakter med myndigheterna som rör läkemedelsprövning som genomförs enligt det protokollet. Protokollet har samma Eudract-nummer oberoende av antalet prövningsställen eller deltagande länder inom EES-området. Närmare information om hur numret erhålls och vilka uppgifter som då måste finnas om den planerade prövningen finns angivet i kommissionens riktlinjer om den europeiska databasen¹². På Läkemedelsverkets hemsida finns en länk till EMEAs Eudract databas där numret erhålls.

¹¹ MEDDEV2.1/3 rev 2 July 2001: Demarcation between: Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices, Directive 93/42 on medical devices and Directive 65/65/EEC relating to medicinal products.

¹² Detailed guidance on the European clinical trial database.

3 § Ansökningsblanketten skall sändas in elektroniskt till Läkemedelsverket. Ansökningsblanketten skall även ges in skriftligen i ett original och fem kopior.

Allmänna råd till 3 §

På EMEA skall det finnas en databas med uppgifter om kliniska läkemedelsprövningar. Ansökningsblanketten skall sändas in elektroniskt eftersom den innehåller uppgifter om prövningen som Läkemedelsverket, efter kontroll, överför elektroniskt till den kliniska prövningsdatabasen Eudract. Vissa uppgifter på blanketten är specifika för varje medlemsstat. I Kommissionens riktlinjer om den europeiska databasen finns information om systemet och syftet med databasen.

4 § Den till ansökan hörande dokumentationen skall inges skriftligen till Läkemedelsverket i sex exemplar eller i det mindre antal som verket i särskilda fall kan komma att kräva.

Allmänna råd till 4 §

Uppgifter om format och innehåll i ansökan och den dokumentation som bör bifogas finns i kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning och på Läkemedelsverkets hemsida. Om avsteg görs av sökanden från de angivna kraven på dokumentation skall dessa motiveras.

För Läkemedelsverkets handläggning är det t.ex. tillräckligt att prövarhandboken, sammanställning av uppgifter om försöksläkemedlen (IMP), den skriftliga informationen om prövningen och formuläret för informerat samtycke samt märkningsförslaget sänds in i tre exemplar (antalet exemplar som erfordras kommer att finnas specificerat på Läkemedelsverkets hemsida).

Den dokumentation som innehåller tekniska och vetenskapliga uppgifter kan sändas in på engelska. Den information som skall lämnas till försökspersoner eller patienter skall finnas i en svensk version.

Under vissa förhållanden kan mindre omfattande dokumentation sändas in, vilket framgår av kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning. Har samma dokumentation sänts in till Läkemedelsverket tidigare, räcker det med en tydlig hänvisning till när och i vilket sammanhang den har skickats in.

All dokumentation skall redovisas enligt de krav som anges i kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning.

Tillkommande dokumentationskrav för prövningar av läkemedel som består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer anges i förordningen (2002:1086) om utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön.

När genetiskt modifierade organismer ingår i en klinisk prövning utgör förordningen (2002:1086) det svenska införlivandet av direktiv 2001/18/EG¹³.

¹³ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG (EGT nr L 106, 17.4.2001, s. 1, Celex 32001L0018).

5 § Till ansökan skall fogas ett förslag till svensk märkning av förpackningar med prövningsläkemedel.

Märkningen måste anpassas efter uppläggningsen av prövningen och efter förpackningens storlek. I märkningen skall följande uppgifter finnas:

- (a) namn, adress och telefonnummer till sponsor eller sponsors ombud
- (b) läkemedlets namn eller kodbeteckning, styrka, beredningsform, administreringsätt och mängd,
- (c) satsnummer eller annat identifieringssätt,
- (d) referenskod för prövningen,
- (e) patientens kodnummer i prövningen och eventuellt nummer på besöket,
- (f) ansvarig prövares namn
- (g) dosering samt i förekommande fall teknisk anvisning och/eller bruksanvisning (hänvisning till separat skriftlig anvisning kan göras),
- (h) "För klinisk prövning",
- (i) förvaringsanvisning,
- (j) utgångsdatum enl ISO standard,
- (k) "Förvaras utom syn- och räckhåll för barn" (kan utelämnas om läkemedlet enbart skall användas på sjukhus).

Radioaktiva läkemedel skall märkas med uppgifter om stråldos och texten "innehåller radioaktivt ämne".

Vid dubbelblindade studier kan prövningsläkemedlets namn anges som "x/y" eller "x/placebo".

Satsnummer och utgångsdatum skall anges på sådant sätt att innehållets identitet i förpackningen inte avslöjas.

Vid användning av läkemedel godkänt för försäljning i Sverige, som tillhandahålls särskilt för prövning, skall tilläggsmärkning med a), d) samt e) – h) påföras förpackningen.

Allmänna råd till 5 §

Under punkt a) i märkningen kan telefonnummer och adress utelämnas om patienten erhåller ett patientkort där dessa uppgifter ingår och instrueras att alltid bära det med sig.

I tilläggsmärkningen av läkemedel som är godkänt för försäljning skall således följande uppgifter ingå: a) sponsor (om annan än tillverkaren eller ansvarig prövare)

- d) referenskod för prövningen
- e) patientens kodnummer i prövningen/identitet och ev. nummer på besöket
- f) ansvarig prövares namn
- g) dosering
- h) "För klinisk prövning".

Tilläggsmärkning får utföras av tillverkare som har tillstånd för sådan tillverkning eller av apotek.

Bestämmelserna om märkning av läkemedelsförpackning i Läkemedelsverkets receptföreskrifter (LVFS 1997:10) skall följas i tillämpliga fall.

I Annex 13 anges de specifika GMP-krav som gäller för provningsläkemedel.

6 § För multicenterprovningar skall en komplett ansökan lämnas in. För varje provningsställe som avses delta skall namn och befattning för ansvarig provare samt adress anges på blanketten.

Allmänna råd till 6 §

Vid multicenterprovningar skall det provningsprotokoll som lämnas in tillsammans med ansökan vara undertecknat av sponsor och av den koordinerande provaren. På varje provningsställe skall finnas ett protokoll underskrivet av ansvarig provare. Läkemedelsverkets bedömning gäller för projektet som helhet.

Alla provningsställen som anmäls som deltagare i Sverige skall finnas förtecknade på ansökningsblanketten. Varje provningsplats identifieras sedan genom det tillägsnummer som verket ger det i ansökan och som endast kommer att användas internt inom verket. Med ett provningsställe avses en klinisk enhet. Detta innebär att flera provningsställen kan förekomma inom samma sjukhus i de fall flera kliniker medverkar.

I etikkommitténs granskning av provningen ingår även att för varje provningsställe bedöma den ansvarige provarens kompetens och provningsställets lämplighet.

Sponsor lämnar information till verket om vilka provningsplatser och ansvariga provare som fått godkännande av etikkommittén. Verkets respektive etikkommitténs granskning kan ske successivt eller parallellt.

Handläggningen av ansökan om tillägg av provningsställen efter det att provningen påbörjats regleras i 6 kap, 1 och 3 §§.

5 kap. Granskning före provningens påbörjande

1 § Granskningen hos Läkemedelsverket påbörjas när genomgång av ansökan visat att den är valid. Att ansökan är valid innebär att den i tillämpliga delar innehåller de uppgifter och den dokumentation som framgår av ansökningsblanketten.

Allmänna råd till 1 §

Inledningsvis gör Läkemedelsverket en genomgång av ingivna handlingar för att kontrollera att den insända ansökan är valid. Detta är en administrativ kontroll av att samtliga dokument som anges på ansökningsblanketten har sänts in. Har något dokument utelämnats skall detta motiveras särskilt. Denna genomgång beräknas ta tre till fem dagar efter det att ansökan kommit in till verket. Föreligger brister meddelar verket sponsor vad som saknas och anger en svarsfrist, vanligen trettio dagar, inom vilken tid resterande dokument skall ha inkommit till verket. När ansökan är valid får sponsor besked om att verkets granskning påbörjas, dvs. klockan startas för de nedan angivna gransknings-tiderna. Inkommer inte den begärda kompletteringen inom svarsfristen avvisas ansökan.

Under vilka förutsättningar en förkortad ansökan kan ges in, och vad det innebär, framgår av kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning.

2 § Prövningen kan påbörjas om godkännande från etikkommitté föreligger och om Läkemedelsverket inte meddelar sponsor grundade skäl för att den inte kan accepteras senast inom sextio dagar efter det att ansökan förklarats vara valid. För prövning av vissa slag av läkemedel gäller särskilda krav, se 4 och 5 §§.

Allmänna råd till 2 §

När ansökan bedömts vara valid beräknas handläggningen normalt ske inom trettio dagar. Läkemedelsverket lämnar skriftligt besked om resultatet när granskningen är klar. Om inget besked lämnats till sponsor inom sextio dagar efter det att besked lämnats om att ansökan är valid kan det förutsättas att verket inte har invändningar och prövningen kan då påbörjas under förutsättning att det föreligger godkännande från etikkommitté. För vissa typer av prövningar gäller krav på skriftligt tillstånd och andra tidsfrister för granskning, se nedan.

3 § Sponsor har möjlighet att vid ett tillfälle sända in kompletterande uppgifter för att avhjälpa de brister som anges som skäl för att prövningen inte kan accepteras. Detta skall ske inom den tidsfrist som Läkemedelsverket anger. Om den begärda kompletteringen inte har inkommit inom den angivna tiden skall ansökan avslås.

Allmänna råd till 3 §

Under den primära handläggningstiden på trettio dagar identifieras eventuella brister i ansökan. Läkemedelsverket meddelar då sponsor skälen för att prövningen inte kan påbörjas och ger sponsor möjlighet att vid ett tillfälle, inom tio dagar, inkomma med komplettering för att avhjälpa bristerna. Denna tidsfrist motiveras av att verket inte har möjlighet att "stoppa klockan" och att handläggningen på verket tillåts ta maximalt sextio dagar. Verket har att inom den totala handläggningstidens sextio dagar ta ställning till den insända kompletteringen. Undantagsvis kan verket medge en förlängd tidsfrist om särskilda skäl föreligger. Kompletteringen måste dock alltid vara Läkemedelsverket tillhanda i sådan tid att verket hinner ta ställning till den inom sextio dagar från det att klockan startats. Om de angivna bristerna inte kan avhjälpas och/eller kompletteringen inte är verket tillhanda inom den angivna tidsfristen avslås ansökan.

Exempel på sådana brister är betydande svagheter i dokumentationen, bristande farmaceutisk kvalitet på försöksläkemedel, toxiska effekter som medför säkerhetsrisk, allvarliga brister i försöksplaneringen och/eller i samordningen mellan de olika faserna i planen för att dokumentera försöksläkemedlet eller en ovetenskaplig uppläggning av prövningen.

4 § Prövningar där läkemedel med speciella karakteristika ingår får endast genomföras efter det att Läkemedelsverket givit skriftligt tillstånd och god-

kännande lämnats av etikkommitté. Till denna grupp hör läkemedel som innehåller aktiv(a) beståndsdel(ar) eller komponenter som är biologiska produkter och/eller biologiska produkter av humant eller animalt ursprung eller där sådana komponenter erfordras i tillverkningen.

Allmänna råd till 4 §

Bestämmelsen innebär att sponsor inte kan påbörja prövningen om Läkemedelsverket inte lämnat besked. I övrigt gäller 2 och 3 §§ på samma sätt som för andra läkemedel.

5 § För granskning av prövningar av läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi liksom av all terapi där genetiskt modifierade organismer ingår, gäller särskilda regler. I dessa fall kan Läkemedelsverket förlänga handläggningstiden med trettio dagar utöver de tidigare angivna sextio dagarna. I vissa fall kan det krävas att granskningsperioden utsträcks med ytterligare nittio dagar till sammanlagt hundraåttio dagar. Skriftligt tillstånd från Läkemedelsverket krävs för dessa prövningar.

Allmänna råd till 5 §

En förlängning av Läkemedelsverkets handläggningstid kan erfordras t.ex. då granskningen fordrar omfattande konsultation av extern expertis. Information om att granskningstiden blir förlängd kommer att lämnas inom cirka trettio dagar efter att granskningen har påbörjats.

En längre tidsfrist än tio dagar för att insända begärda kompletteringar kan komma att medges.

6 § För Läkemedelsverkets granskning av prövningar av xenogen cellterapi föreligger ingen begränsning i handläggningstid. Innan en sådan prövning påbörjas krävs skriftligt tillstånd från verket.

7 § Sponsor är skyldig att se till att de uppgifter och den dokumentation som ges in i ansökan om tillstånd från Läkemedelsverket är densamma som utgjort eller kommer att utgöra underlag för etikkommitténs bedömning.

Allmänna råd till 7 §

För multicenterprövningar gäller principen att det skall finnas ett godkännande av projektet från en etikkommitté. Utöver den del av ansökningsblanketten som används för ansökan både till Läkemedelsverket och till etikkommitté skall en särskild blankett användas för ansökan till etikkommitté. Information om etikkommittéernas arbete kan erhållas från Vetenskapsrådet, www.vr.se. En länk till beskrivningen av de procedurer för handläggning av ansökningar som tillämpas av etikkommittéerna kommer också att finnas på Läkemedelsverkets hemsida, www.mpa.se.

De uppgifter och den dokumentation som skall ingå i ansökan till etikkommittén finns beskrivna i kommissionens riktlinjer om ansökan om godkännande från etikkommitté.

Om etikkommittén vid sin granskning ställt villkor för godkännande, som medför ändringar i den dokumentation som redan sänts till verket, skall sponsor se till att verket får kännedom om ändringarna. Verket tar då ställning till om ändringarna är av sådan betydelse att ett redan fattat beslut måste omprövas.

8 § Det åligger sponsor att tillse att kopia av etikkommitténs motiverade utlåtande kommer Läkemedelsverket tillhanda inom femton dagar från det att det kommit till sponsor.

Allmänna råd till 8 §

Handläggningen hos etikkommittén kan ske före, efter eller parallellt med granskningen hos Läkemedelsverket. Om yttrande från etikkommittén inte sänds med ansökan till verket är sponsor skyldig att se till att det kommer verket tillhanda. Av etikkommitténs utlåtande skall prövningens Eudract-nummer framgå samt vilka prövningsplatser och ansvariga prövare som godkänts som deltagare i en multicenterprövning.

6 kap. Kontakter under prövningens genomförande

1 § Vill sponsor efter det att prövningen påbörjats genomföra väsentliga ändringar i protokollet eller av den dokumentation som sänts in tidigare, krävs nytt tillstånd av Läkemedelsverket. Ansökan om tillstånd skall sändas elektroniskt till verket på fastställd blankett. Ansökningsblanketten och dokumentationen skall även sändas in skriftligen i sex exemplar eller i det mindre antal som verket anger. Hänvisning kan göras till tidigare insänt material.

Allmänna råd till 1 §

Vad som avses med väsentlig ändring och kraven på den dokumentation som skall bifogas framgår av kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning. Den blankett som skall användas är gemensam för alla medlemsstater i EU och kan hämtas från Läkemedelsverkets hemsida.

Av den insända dokumentationen skall det framgå tydligt vad ändringen avser och skälen för denna. Uppgift om ändringar som kräver godkännande endast av etikkommitté skall sändas för information till Läkemedelsverket, se 3 §.

Mindre ändringar, där tillstånd inte erfordras, skall finnas dokumenterade hos sponsor och hos ansvarig prövare. Dokumentationen skall kunna göras tillgänglig på begäran från verket och vid en inspektion. Det åligger sponsor att bedöma om en ändring är att betrakta som en väsentlig ändring eller en mindre ändring.

2 § Den planerade, väsentliga ändringen kan genomföras om Läkemedelsverket inte har angivit grundade skäl för att så inte kan ske och under förutsättning att ändringen godkänts av etikkommitté. Har Läkemedelsverket gjort motiverade invändningar mot en ansökan om ändring skall sponsor beakta verkets invändningar och anpassa ändringsförslaget till dessa eller avstå från att genomföra ändringen.

Allmänna råd till 2 §

Etiktkommittén skall yttra sig över en ansökan om väsentlig ändring senast inom trettiofem dagar från dagen för mottagandet av ansökan. Ingen tidsfrist finns angiven i direktiv 2001/20/EG för den behöriga myndighetens granskning. I kommissionens riktlinjer för ansökan om tillstånd för klinisk prövning anges som vägledning att myndigheten bör underrätta sökanden om eventuella invändningar mot ändringsförslaget inom trettiofem dagar. Läkemedelsverket kommer att lämna skriftligt besked inom trettiofem dagar efter det att en ändringsansökan mottagits.

3 § Uppgift om väsentliga ändringar i prövningen där granskningen åvilar etiktkommitté, skall ges in till Läkemedelsverket för information. En sådan väsentlig ändring kan vara att ytterligare ansvariga prövare eller prövningsställen tillkommer som medverkande i en läkemedelsprövning, för vilken Läkemedelsverket beviljat tillstånd. Sponsor ansvarar för att information om ändringen lämnas till verket inom femton dagar efter det att sponsor erhållit etiktkommitténs godkännande av ändringen.

Allmänna råd till 3 §

Som framgår av kommissionens riktlinjer för ansökan om tillstånd respektive godkännande för klinisk prövning kan antingen etiktkommitté eller Läkemedelsverket ansvara för granskningen av viss dokumentation, medan annan dokumentation granskas av båda i enlighet med de krav som beslutats nationellt. Detta innebär att all dokumentation inte behöver sändas in till båda, se kommissionens ovan nämnda riktlinjer. Om en väsentlig ändring görs i den dokumentation som endast behöver sändas till och granskas av etiktkommitté skall verket informeras om detta och vice versa.

Informationen till verket om resultatet av etiktkommitténs granskning kan ske t.ex. genom att sponsor försäkrat sig om att etiktkommittén sänt in sitt utlåtande till verket.

Information om tillkommande prövningsställe(n) och namn på ansvarig(a) prövare skall sändas till verket för att verket skall kunna fullgöra sin uppgift som tillsynsmyndighet. Härför erfordras att verket har kännedom om samtliga ställen där prövningen genomförs och tidpunkten när den påbörjas. Det kravet är uppfyllt om sponsor försäkrar sig om att verket fått en kopia av utlåtandet från etiktkommittén.

4 § Prövaren är skyldig att omedelbart vidta de åtgärder som behövs för att avhjälpa akut fara eller risk för de försökspersoner eller patienter som ingår i en prövning. Sponsor skall snarast meddela Läkemedelsverket och etiktkommittén om de åtgärder som vidtagits.

Allmänna råd till 4 §

Då information lämnas till Läkemedelsverket skall blanketten för anmälan om väsentlig ändring användas. Proceduren för kontakterna med Läkemedelsverket framgår av kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning.

5 § Sponsor skall omedelbart underrätta Läkemedelsverket om förändringar i de förhållanden som gällde då prövningen fick tillstånd samt om det finns anledning att ifrågasätta säkerheten för dem som ingår i prövningen eller prövningens vetenskapliga värde.

Allmänna råd till 5 §

Bestämmelsen avser t.ex. säkerhetsproblem som identifierats eller nya uppgifter om försöksläkemedlet som föranleder annan tolkning av tidigare insänd dokumentation eller vid kvalitetsproblem i genomförandet av prövningen.

6 § Läkemedelsverket kan begära information eller klarlägganden av sponsor om de ändrade förhållanden som inträtt enligt 5 §, om det inte föreligger omedelbar risk för de försökspersoner eller patienter som ingår. Sponsor och/eller ansvarig prövare skall tillhandahålla de begärda uppgifterna inom en vecka.

Föreligger omedelbar risk skall studien avbrytas om inte annan åtgärd är tillräcklig.

Allmänna råd till 6 §

Endast om tiden medger det har sponsor och prövaren möjlighet att i förväg påverka och/eller kommentera verkets beslut att i förtid avbryta en prövning.

Läkemedelsverket kan få kännedom om ändrade förhållanden eller förutsättningar för prövningen t.ex. genom information från sponsor eller prövare, från andra källor eller genom verkets inspektioner.

7 § Avbryter sponsor en pågående prövning skall Läkemedelsverket snarast informeras, dock senast inom femton dagar. Skälen för avbrytandet skall anges liksom konsekvenserna för de patienter eller försökspersoner som deltar eller har deltagit i prövningen samt vilka åtgärder som planeras.

Allmänna råd till 7 §

Vidare information finns i kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning. För att prövningen skall kunna återupptas fordras nytt tillstånd från Läkemedelsverket.

8 § Får Läkemedelsverket kännedom om omständigheter som gör att försökspersoner eller patienter utsätts för risk eller att kvaliteten på prövningens genomförande kan ifrågasättas kan verket tillfälligt eller slutligt förbjuda fortsatt prövning. Verket meddelar sponsor och ansvarig prövare och/eller koordinerande prövare beslutet.

Allmänna råd till 8 §

Läkemedelsverket informerar även etikkommittén samt övriga kontrollmyndigheter inom EU som givit tillstånd till prövningen samt EMEA och kommissionen.

Sponsor kan ansöka om tillstånd att fortsätta prövningen och verket prövar då om bristerna avhjälpats och om de åtgärder som vidtagits är tillräckliga.

9 § Sponsor skall meddela Läkemedelsverket om prövningen inte har påbörjats på något prövningsställe som fått tillstånd. Besked skall lämnas snarast efter det att sponsor fattat beslut härom och senast inom femton dagar efter beslutet. Skälen för beslutet skall anges.

10 § Om särskilda skäl föreligger kan Läkemedelsverket begära rapport om prövningens fortskridande.

Allmänna råd till 10 §

Rapport kan begäras t.ex. i samband med att Läkemedelsverket lämnar tillstånd till att prövningen påbörjas, då tillstånd ges till att genomföra en väsentlig ändring, om det visats föreligga ändrade förhållanden för genomförandet eller efter rapporter om oönskade händelser.

För studier som är tidiga i utvecklingen av ett försökläkemedel, fas 1, kan rapporter under pågående prövning komma att krävas. I protokollet kan t.ex. anges vilka villkor som skall föreligga för att nästa steg i prövningsplanen skall få genomföras. Det kan bl.a. gälla höjning av dos eller ändrad beredningsform. Ett tillstånd kan då lämnas av verket med villkor att resultatet av vissa steg i prövningsplanen skall avrapporteras innan nästa får genomföras.

11 § Prövaren är ansvarig för övervakning av säkerheten för dem som ingår i prövningen som försökspersoner eller patienter. Prövaren skall omedelbart rapportera samtliga allvarliga oönskade händelser till sponsor, om det inte framgår av protokollet eller prövarhandboken att omedelbar rapportering inte krävs. Därefter skall prövaren så snart som möjligt lämna detaljerad(e) skriftlig(a) rapport(er). Av rapporterna skall framgå det unika kodnummer som patienten eller försökspersonen har i prövningen.

Allmänna råd till 11 §

Rapporteringen av oönskade händelser bör ske i enlighet med vad som framgår av kommissionens riktlinjer om insamlande, kontroll och presentation av rapporter om oönskade reaktioner i klinisk prövning¹⁴ och om den europeiska databasen för allvarliga oönskade händelser i klinisk prövning¹⁵.

12 § Oönskade händelser och/eller avvikande laboratorievärden, som i protokollet anges vara kritiska för säkerhetsövervakningen, skall prövaren rapportera till sponsor enligt de krav och inom de tidsramar som fastställts i protokollet.

¹⁴ Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use.

¹⁵ Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions.

13 § Om en försöksperson eller patient som ingår i en prövning avlider, skall prövaren rapportera händelsen till sponsor och ge sponsor och etikkommittén all den ytterligare information som begärs.

14 § Sponsor skall i detalj dokumentera alla oönskade händelser som prövare rapporterar. När en prövning eller delar av en prövning genomförs i Sverige skall dokumentationen på begäran sändas till Läke-medelsverket.

15 § Sponsor skall ansvara för att all relevant information om misstänkta, allvarliga, oförutsedda oönskade reaktioner som är dödliga eller livshotande registreras och rapporteras till Läke-medelsverket och andra berörda kontrollmyndigheter inom EU samt till etikkommittén snarast möjligt och senast inom sju dagar efter att det inträffade har blivit känt hos sponsor. Relevanta uppföljande uppgifter skall därefter sändas in inom ytterligare åtta dagar. Rapporteringen till verket skall ske elektroniskt på fastställd blankett.

Allmänna råd till 15 §

Anvisningar om de procedurer som gäller för rapporteringen av biverkningar finns i kommissionens riktlinjer om insamlande, kontroll och presentation av rapporter om oönskade reaktioner i klinisk prövning och om den europeiska databasen för allvarliga oönskade händelser i klinisk prövning

16 § Sponsor skall rapportera alla övriga misstänkta, allvarliga, oförutsedda oönskade reaktioner till Läke-medelsverket och berörd etikkommitté inom högst femton dagar efter det att de kommit till sponsors kännedom.

Allmänna råd till 16 §

Se vidare kommissionens riktlinjer om insamlande, kontroll och presentation av rapporter om oönskade reaktioner i klinisk prövning.

17 § Sponsor är skyldig att informera alla prövare om de misstänkta, allvarliga, oväntade reaktioner som inträffar eller rapporteras.

Allmänna råd till 17 §

Anvisningar om de procedurer som skall följas för rapporteringen av misstänkta, allvarliga, oväntade reaktioner (SUSAR) finns i kommissionens riktlinjer om insamlande, kontroll och presentation av rapporter om oönskade reaktioner i klinisk prövning.

18 § En gång per år, under den tid en prövning pågår i Sverige, skall sponsor tillstålla Läke-medelsverket och etikkommittén en lista över alla misstänkta allvarliga oönskade reaktioner som har inträffat under perioden samt en bedömning av säkerheten för dem som ingår i prövningen som försökspersoner eller patienter.

Allmänna råd till 18 §

Anvisningar om utformningen av sådana listor och tidpunkten för inlämnande finns i kommissionens riktlinjer om insamlande, kontroll och presentation av rapporter om oönskade reaktioner i klinisk prövning.

7 kap. Kontakter i samband med prövningens avslutande

1 § Det åligger sponsor att inom nittio dagar på fastställd blankett rapportera till Läkemedelsverket att en prövning har avslutats i Sverige om detta skett i enlighet med definitionen i protokollet.

Allmänna råd till 1 §

Information om proceduren lämnas i kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning. Den blankett som skall användas är gemensam för medlemsstaterna och kan hämtas från Läkemedelsverkets hemsida.

2 § När en prövning avslutas i förtid enligt sponsors beslut, skall sponsor inom femton dagar rapportera detta till Läkemedelsverket på fastställd blankett. Skälen till beslutet skall anges.

Allmänna råd till 2 §

Kommissionens riktlinjer om ansökan om tillstånd för klinisk prövning ger vägledning om proceduren för rapportering. Den blankett som skall användas är densamma som anges i 1 §.

3 § En sammanfattande rapport om prövningen skall sändas in till Läkemedelsverket senast inom tolv månader efter det att hela studien har avslutats.

Allmänna råd till 3 §

Vid internationella multicenterprövningar beräknas tidpunkten för rapportens inlämnande från det att prövningen har avslutats eller avbrutits vid det sista prövningsstället oberoende av i vilket land detta sker.

8 kap. Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring

1 § Prövaren är ansvarig för att det är god kvalitet i allt arbete och på alla data som registreras i prövningen. Prövare och medarbetare är skyldiga att medverka i den kvalitetskontroll (monitorering) och kvalitetssäkring (auditering) sponsor skall genomföra.

Allmänna råd till 1 §

De kvalitetskrav som skall uppfyllas skall följa de principer som redovisas i riktlinjerna CPMP/ICH/135/95. Sponsor är skyldig att kontinuerligt granska kvaliteten i hur prövningen genomförs och data registreras och rapporteras, se 2 §.

Ansvarig prövare skall tillse att regelverket om skydd för patientuppgifter beaktas vid kontrollerna. Det skall t.ex. finnas en i vederbörlig ordning utformad sekretessförbindelse, som är undertecknad av dem som i sin granskning får tillgång till konfidentiella uppgifter.

2 § Sponsor skall se till att det finns skriftliga, fungerande procedurer för kvalitetskontroll (monitorering) och kvalitetssäkring (auditering), att dessa följs samt att erforderliga åtgärder genomförs inom ramen för dessa procedurer och att de dokumenteras.

Allmänna råd till 2 §

Kraven på sponsors system för kontroll av genomförandet av prövningen, monitorering och audit, finns i kommissionens riktlinjer om GCP vid genomförandet av klinisk prövning och i riktlinjerna CPMP/ICH/135/95.

3 § Prövare och sponsor är skyldiga att upprätta och förvara de handlingar som erfordras för att de förhållanden och de uppgifter som registrerats i samband med prövningen skall kunna verifieras. Uppgifterna skall kunna göras tillgängliga i läsbart skick på begäran av Läke medelsverket och vid verkets inspektioner.

Allmänna råd till 3 §

Vägledning om vilka handlingar som skall finnas, krav på kvalitet och var original respektive kopior kan förvaras finns i kommissionens riktlinjer, Trial Master File and Archiving¹⁶, och i riktlinjerna CPMP/ICH/135/95.

Övergripande bestämmelser om arkivering finns i arkivlagen (1990:782) och arkivförordningen (1991:446). Riksarkivet har utfärdat föreskrifter i anslutning till denna lagstiftning.

När det gäller uppgifter registrerade på ADB-medium ges vägledning i Riksarkivets föreskrift och allmänna råd (RA-FS 1994:2) om upptagningar för automatisk databehandling (ADB-upptagningar).

Arkiveringstiden skall anpassas till gällande regler och bör inte vara kortare än 10 år efter det att prövningen avslutats och slutrapport föreligger.

Om ansvarig prövare och/eller sponsor inte själv(a) kan svara för arkivering av sin dokumentation kan uppgiften delegeras. När så sker skall sponsor respektive ansvarig prövare informeras om hur detta ordnats.

4 § Prövare och sponsor är skyldiga att medverka i erforderlig omfattning vid de inspektioner som Läke medelverket företar på prövningsställe(n), där försöksläke medel tillverkas och förpackas, på laboratorier som används för analyser inom ramen för prövningen och/eller i sponsors anläggningar eller på andra platser som verket finner nödvändiga att inspektera för att klarlägga hur prövningen genomförts.

¹⁶ Detailed guidance on the Trial Master File and archiving.

Allmänna råd till 4 §

Läkemedelsverket kan utföra såväl GCP- som GMP- inspektioner med anledning av en klinisk prövning. Inspektionerna kan genomföras enligt ett nationellt program eller på begäran av kommissionen och i samarbete med andra kontrollmyndigheter inom EU. I kommissionens riktlinjer för GCP- och GMP- inspektioner anges kraven på kompetens hos inspektörerna^{17 18} och proceduren för genomförande av inspektioner^{19 20} som genomförs gemensamt med andra kontrollmyndigheter.

Kap 9. Utbyte av information

1 § Prövare och sponsor skall till Läkemedelsverket lämna den information som erfordras för att verket skall kunna fullgöra sin tillsyn över kliniska prövningar och för att verket skall kunna lägga in uppgifter i de för EU gemensamma databaserna.

Allmänna råd till 1 §

Inom EU har gemensamma databaser upprättats för att säkerställa en god övervakning av de prövningar som fått tillstånd och öka säkerheten för dem som ingår som patienter eller försökspersoner. De två aktuella databaserna, EUDRACT-databasen och databasen för rapporter av oönskade händelser i klinisk prövning, beskrivs i riktlinjer som anges i de allmänna råden till 6 kap 15 §. Databaserna är tillgängliga endast för myndigheterna, kommissionen och EMEA.

2 § Sponsor är skyldig att informera Läkemedelsverket om de ändringar i dokument och/eller procedurer som begärs av etikkommittén och som utgör en förutsättning för godkännande.

Allmänna råd till 2 §

Eftersom etikkommittén och Läkemedelsverket arbetar oberoende av varandra och bådas arbete kan ge krav på ändringar har det utarbetats ett system för utbyte av information mellan berörd etikkommitté och verket.

3 § Läkemedelsverket skall tillse att alla misstänkta, oväntade, allvarliga oönskade händelser vid användning av ett prövningsläkemedel i enlighet med godkännandet för försäljning, som kommer till verkets kännedom från annan källa än sponsor, blir registrerade och vidarebefordras till innehavaren av godkännandet för försäljning om denne är sponsor.

4 § Läkemedelsverket skall ge relevant information till berörda parter med beaktande av gällande sekretessregler.

¹⁷ Detailed guidelines on the qualifications of inspectors who should verify compliance in clinical trials with the provisions of good clinical practice.

¹⁸ Detailed guidance on the qualifications of GMP inspectors.

¹⁹ Detailed guidelines on the inspection procedures for the verification of GCP compliance.

²⁰ Detailed guidance on the inspection procedures for the verification of GMP compliance.

Som exempel kan nämnas att hela eller relevanta delar av rapporterna från de inspektioner som Läkemedelsverket genomför sänds t.ex. till sponsor, ansvarig prövare och i vissa fall även till apoteket och etikkommittén.

5 § Läkemedelsverket skall medverka bl.a. med inspektörer i de internationella team som begärs för inspektioner av t.ex. prövningsplatser, laboratorier, tekniska avdelningar och/eller sponsorer och/eller CRO vid provningar som genomförts i Sverige, i övriga medlemsstater eller i tredje land.

Allmänna råd till 5 §

Upplysning om de system som upprättats för samarbetet mellan kontrollmyndigheternas inspektorat lämnas bl.a. i kommissionens riktlinjer om procedurer för GCP-inspektioner.

§ 6 Läkemedelsverket kan meddela undantag (dispens) från bestämmelserna i dessa föreskrifter

Dessa föreskrifter träder i kraft den 1 maj 2004.

Övergångsbestämmelser

Dessa föreskrifter skall tillämpas på ansökningar om tillstånd till klinisk prövning som ges in till Läkemedelsverket efter den 1 maj 2004.

Läkemedelsverket

GUNNAR ALVAN

Anna Maria Åslundh-Nilsson