

Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor

version 1

2012-02-01

Innehåll

Inledning	4
Kontaktuppgifter	4
1 kap. Tillämpningsområde och definitioner	5
Tillämpningsområde (1 §)	5
Definitioner	5
Prövningsläkemedel (2 §)	5
Icke-prövningsläkemedel (Non-Investigational Medicinal Product, NIMP) (3 § g).....	5
Icke-interventionsstudier (3 § f)	6
Prövningsställe (3 § p)	6
2 kap. Bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar i andra författningar	7
Etikprövningslagen (3 §)	7
3 kap. Allmänna bestämmelser	7
Icke-kliniska studier som förutsättning för klinisk läkemedelsprövning (2 §)	7
Prövningar där prövningsläkemedel ges till människor för första gången (3 §).....	8
Prövarens kvalifikationer (5 §).....	8
4 kap. Ansvarsfördelning	8
Sponsorns ansvar (1 och 2 §§)	8
Prövarens ansvar (3 och 4 §§).....	9
5 kap. Ansökan om tillstånd	9
Ansökans innehåll (1 §)	9
Ansökningsformuläret (1 § a)	9
Följebrev (1 § b).....	10
Prövarhandbok (1 § d samt 5 och 6 §§).....	10
Dokumentation om ingående läkemedel (1 § e och 7 §)	11
6 kap. Hantering och märkning av prövningsläkemedel	12
Allmänna regler (1-3 §§)	12
Särskilda krav vid hantering av prövningsläkemedel (6 och 7 §§)	13
7 kap. Ändringar av prövningen	14
Väsentliga ändringar (2 och 4 §§)	14
8 kap. Säkerhet och säkerhetsrapportering	15
Brådskande säkerhetsåtgärder (1 och 2 §§)	15
Rapportering av incidenter (3-5 §§).....	16

Rapportering av misstänkta allvarliga oförutsedda biverkningar (SUSARs) (6-9 §§)	17
Årlig rapportering av misstänkta allvarliga biverkningar (10 §)	18
Rapportering av överträdelser och avvikelser (11 §)	18
9 kap. Rapportering efter prövningens avslutande.....	19
10 kap. Hantering av handlingar.....	19
Upprättande och förvaring av handlingar (1 §)	19
Bilaga	19
Märkning av prövningsläkemedel.....	19
1 §	19
2 §	20
6 §	20

Inledning

Denna vägledning är avsedd att främja en enhetlig tillämpning av Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor. Vägledningen vänder sig till de aktörer (bl.a. läkemedelsföretag, prövare och tillverkare av prövningsläkemedel) som medverkar i genomförandet av kliniska läkemedelsprövningar på människor.

Avsikten med vägledningen är att beskriva och tolka innehållet i gällande regelverk. En vägledning kan innehålla ytterligare information jämfört med de bindande reglerna, och syftar till att öka förståelsen för lagstiftningens krav. Vägledningen är inte rättsligt bindande, utan ger exempel och rekommendationer som kan vara till hjälp vid tillämpningen av regelverket.

Vägledningen presenterar Läkemedelsverkets uppfattning i avseenden där önskemål framförts om ytterligare klargörande och kommer att kompletteras efter hand.

Vägledningen följer föreskrifternas uppställning och dokumenten bör läsas tillsammans. Paragrafer i vägledningen hänvisar till motsvarande paragraf i föreskrifterna. Endast de paragrafer där ett klargörande ansetts nödvändigt är kommenterade.

Vägledningen är ett komplement till den information om kliniska prövningar som finns på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se/kliniskaprovningar.

Kontaktuppgifter

Adress: Läkemedelsverket
Enheten för kliniska prövningar och licenser
Box 26
751 03 Uppsala

Telefon: 018-17 46 00 (växeln)

E-post: registrator@mpa.se

1 kap. Tillämpningsområde och definitioner

Tillämpningsområde (1 §)

Vid tveksamhet om tillstånd behövs för en klinisk läkemedelsprövning bör Läkemedelsverket tillfrågas. Tillstånd behövs om det är ett läkemedel som studeras och om prövningen är interventionell.

För vägledning om huruvida prövningen är interventionell hänvisas till den nedanstående vägledningstexten rörande definition av icke-interventionsstudier.

Läkemedelsverket bedömer om den studerade produkten är ett läkemedel. En kombinationsprodukt som innehåller både ett läkemedel och en medicinteknisk komponent och utgör en integrerad enhet klassificeras i sin helhet som antingen läkemedel eller medicinteknisk produkt.

Om produkten klassificeras som läkemedel ska den medicintekniska komponenten antingen uppfylla de väsentliga kraven som anges i bilaga 1 till Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2003:11) om medicintekniska produkter eller Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2001:5) om aktiva medicintekniska produkter för implantation, samt i tillämpliga fall de särkrav som gäller för medicintekniska produkter vilka innehåller vävnad av animaliskt ursprung (bilaga 11, LVFS 2003:11).

Definitioner

Prövningsläkemedel (2 §)

Termen prövningsläkemedel omfattar alla läkemedel som studeras i prövningen. I det här sammanhanget betraktas även placebo som prövningsläkemedel. Således omfattas såväl det testade läkemedlet som eventuella jämförelseläkemedel eller placebo av termen prövningsläkemedel.

Icke-prövningsläkemedel (Non-Investigational Medicinal Product, NIMP) (3 § g)

Termen icke-prövningsläkemedel har införts för läkemedel utöver prövningsläkemedlen som bestäms av protokollet. Nedan återges exempel på icke-prövningsläkemedel.

Bakgrundsläkemedel: Andra läkemedel som försökspersonerna enligt protokollet ska behandlas med för samma indikation som prövningsläkemedlet. Exempel på bakgrundsläkemedel är behandling med en specificerad cytostatikaregim i en prövning där ett nytt cytostatikum jämförs mot placebo.

Undsättningsläkemedel: Läkemedel som enligt protokollet ska sättas in pga att prövningsläkemedlet har otillräcklig effekt, ger biverkningar eller vid förväntade nödsituationer. Exempel på undsättningsläkemedel är specificerad smärtstillande behandling som tillåts i en smärtprövning i fall där försökspersonen efter administrering av prövningsläkemedlet fortfarande har smärta.

Systematiskt använda läkemedel: Läkemedel som försökspersonerna enligt protokollet ska behandlas med för annan indikation än prövningsläkemedlet. Exempel på systematiskt använda läkemedel är standardisering av cytostatikaregimen i en prövning där ett antiemetiskt läkemedel studeras.

Provokationsläkemedel: Läkemedel som ska användas enligt protokollet för att utlösa en fysiologisk reaktion som sedan används för att studera prövningsläkemedlets effekter. Exempel på provokationsläkemedel är pricktest för att åstadkomma en allergisk reaktion hos sensibiliserade personer i en prövning där ett nytt antihistamin studeras.

Läkemedel som används i utvärderingen av prövningens utfallsmått: Läkemedel som enligt protokollet ska administreras i syfte att mäta effekten av prövningsläkemedlet. Exempel på läkemedel som används i utvärdering av prövningens utfallsmått är en PET-ligand som används för att visualisera hur prövningsläkemedlet binds till receptorn.

Icke-interventionsstudier (3 § f)

Icke-interventionsstudier är sådana prövningar där ett godkänt läkemedel förskrivs och används på det sätt som godkännandet för försäljning föreskriver. Förskrivningen av läkemedlet bestäms inte på förhand av ett protokoll. Inga extra diagnostiska procedurer eller övervakningsprocedurer skall tillämpas på försökspersonerna i sådana prövningar, utan diagnostik och övervakning ska vara i överensstämmelse med aktuell klinisk praxis i rutinsjukvården. Om prövningen avser ett läkemedel och inte omfattas av definitionen av en icke-interventionsstudie, så är den en klinisk läkemedelsprövning. För ytterligare vägledning hänvisas till beslutsträdet i bilagan till EU-kommissionens riktlinjer ”*Questions & Answers Document*”¹.

Prövningsställe (3 § p)

På varje prövningsställe ska det finnas en prövare som är ansvarig för genomförandet av prövningen. Inom ett sjukhus kan flera prövningsställen förekomma i de fall flera kliniker medverkar med egna försökspersoner i prövningen.

¹ EudraLex, Volume 10, Chapter V, Questions & Answers Document - Version 9.0 (August 2011).

Laboratorier, röntgenmottagningar etc, där det endast utförs specifika undersökningar inom ramen för en klinisk prövning är inte att anse som separata prövningsställen.

2 kap. Bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar i andra författningar

Etikprövningslagen (3 §)

De regionala etikprövningsnämnderna är fristående myndigheter som, utifrån etikprövningslagen och tillhörande författningar, prövar ansökningar om godkännande av kliniska läkemedelsprövningar oberoende av Läkemedelsverkets tillståndsgivning.

I Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) påtalas att sponsorn ska förse Läkemedelsverket med en kopia av etikprövningsnämndens beslut. Bakgrunden är att Läkemedelsverket, till skillnad från de regionala etikprövningsnämnderna, kan lägga in uppgift om att sådant beslut lämnats i den gemensamma europeiska prövningsdatabasen EudraCT, som kan nås via Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se/kliniskaprovningar.

3 kap. Allmänna bestämmelser

Icke-kliniska studier som förutsättning för klinisk läkemedelsprövning (2 §)

Närmare uppgifter om vilka icke-kliniska studier som bör vara utförda inför klinisk prövning finns i den aktuella versionen av EU-kommissionens riktlinjer ”*Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals*”².

För anticancerläkemedel hänvisas till den aktuella versionen av riktlinjerna ”*Note for guidance on non-clinical evaluation for anticancer pharmaceuticals*”³ och för bioteknologiska produkter hänvisas till aktuell version av riktlinjerna ”*Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals*”⁴.

² ICH Topic M 3 (R2), Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals, (CPMP/ICH/286/95)

³ ICH Topic S), Note for guidance on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals (EMA(CHMP/ICH/646107/2008)

⁴ EMA/CHMP/ICH/731268/1998, Committee for medicinal products for human use (CHMP), ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals

Prövningar där prövningsläkemedel ges till människor för första gången (3 §)

Prövningsläkemedel som innehåller aktiv substans som inte tidigare administrerats till människor utgör en potentiell risk och därför ställs särskilda krav på prövarens och den övriga personalens kompetens och på interna rutiner för övervakningen av försökspersonerna.

Sådana läkemedelsprövningar ska utföras vid prövningsställen som är lämpliga för detta ändamål. Läkemedelsverket anser till exempel att det ska finnas omedelbar tillgång till intensivvård vid dessa prövningsställen. Som ett led i bedömningen av prövningsstället utförs vanligtvis en inspektion på prövningsstället under ansökningsperioden.

Den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) riktlinjer för sådana prövningar bör beaktas i alla delar och eventuella avsteg från riktlinjerna bör motiveras i ansökan om tillstånd⁵.

Prövarens kvalifikationer (5 §)

Enligt 13 § läkemedelslagen (1992:859) får en klinisk läkemedelsprövning utföras på människor endast av en legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare. Den som utför prövningen ska ha tillräcklig kompetens på det område som prövningen avser.

I föreskrifterna anges att prövaren ska ha kunskap om och erfarenhet av kliniska prövningar av det aktuella slaget. Med detta avses dokumenterad utbildning i god klinisk sed (Good Clinical Practice, GCP), dokumenterad erfarenhet av tidigare medverkan i klinisk prövning samt god kunskap om prövningsläkemedlet.

4 kap. Ansvarsfördelning

Sponsors ansvar (1 och 2 §§)

Sponsorn får enligt föreskrifterna delegera samtliga eller delar av sina arbetsuppgifter i prövningen. I ansökan om tillstånd till kliniska prövningar i Sverige förutsätts att de delegeringar som är aktuella för de svenska klinikerna anges, till exempel beträffande monitorering och laboratorieanalyser.

Enligt LVFS 2011:19 får sponsorn och prövaren vara samma person. I sådana fall åligger det denna person att uppfylla det ansvar som vilar på båda rollerna.

⁵ EMEA/CHMP/SWP/28367/07, Guideline on the strategies to indentify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products

Prövarens ansvar (3 och 4 §§)

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

Behandling som eventuellt erfordras för försökspersoner efter att den kliniska prövningen avslutats behöver inte ges på den plats där prövningen genomförts eller av prövaren. Det är ändå prövarens uppgift att se till att försökspersonen blir omhändertagen på ett tillfredsställande sätt efter avslutad läkemedelsprövning.

Prövaren och dennes medarbetare är skyldiga att medverka i den kvalitetskontroll (monitorering) och kvalitetssäkring (auditering) som sponsorn ska genomföra.

Legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare ansvarar för att inhämta samtycke till deltagande i en klinisk läkemedelsprövning. I utpräglade undantagsfall, får samtycke inhämtas av annan hälso- och sjukvårdspersonal. Exempel kan vara att behandling enligt prövningsprotokollet *måste* inledas under omständigheter där läkare inte kan närvara, t.ex. under ambulanstransport. Proceduren för inhämtande av samtycke ska framgå av ansökan till etikprövningsnämnden, som bedömer procedurens lämplighet.

5 kap. Ansökan om tillstånd

Ansökans innehåll (1 §)

Innehållet i bestämmelserna är utformat efter EU-kommissionens detaljerade riktlinjer (2010/C 82/01)⁶. Vissa bestämmelser kommenteras mer i detalj i det nedanstående. För ytterligare vägledning hänvisas till EU-kommissionens riktlinjer .

Ansökningsformuläret (1 § a)

Formuläret, som är gemensamt för alla EU-länder, kan hämtas elektroniskt från Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se/kliniskaprovningar genom en länk till EudraCT (European Clinical Trials Database). För prövningar där flera prövningsställen

⁶ EudraLex, Volume 10, Chapter 1, (2010/C 82/01) Detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats ("CT-1")

deltar i Sverige ska endast en ansökan lämnas in. För varje prövningsställe som avses delta ska namn och befattning för prövare samt adress anges på formuläret.

Sponsorn ska ange eventuella delegationer av samtliga eller delar av sina åligganden på ansökningsformuläret. En ändring i delegationerna under pågående prövning *kan* utgöra en väsentlig ändring (se 7 kap. 1 och 2 §§.)

På det elektroniska ansökningsformuläret ska endast prövningsläkemedel anges.

Prövningsnumret hämtas elektroniskt från EudraCT. Numret är unikt för prövningsprotokollet och ska anges vid alla kontakter med EU-myndigheter som rör den aktuella läkemedelsprövningen. Samma EudraCT-nummer gäller för samtliga prövningsställen och deltagande länder.

Följebrev (1 § b)

Vad följebrevet ska innehålla framgår av EU-kommissionens detaljerade riktlinjer⁷. Observera att det tydligt ska framgå var i dokumentationen referenssäkerhetsinformationen för prövningsläkemedlet finns.

Prövarhandbok (1 § d samt 5 och 6 §§)

Om prövningen gäller ett läkemedel som är godkänt i ett ICH-land (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) och används i enlighet med godkännandet krävs ingen prövarhandbok, utan bara hänvisning till godkänd produktresumé (SmPC, Summary of Product Characteristics) eller motsvarande dokumentation. I fall där det godkända prövningsläkemedlet används utanför godkännandet ska dock produktresumén kompletteras med relevanta icke-kliniska och kliniska uppgifter som stödjer användningen av prövningsläkemedlet i prövningen. Vid oklarhet om användningen av ett godkänt prövningsläkemedel faller inom eller utanför godkännandet bör Läkemedelsverket tillfrågas.

Om prövningsläkemedlet enligt protokollet endast identifieras i form av den aktiva substansen ska sponsorn välja den produktresumé bland de tillgängliga produktresuméerna för substansen som bäst återspeglar referenssäkerhetsinformationen för prövningen.

⁷ EudraLex, Volume 10, Chapter 1, (2010/C 82/01) Detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats ("CT-1")

Referenssäkerhetsinformationen kan finnas antingen i prövarhandboken eller i produktresumén. Om den ingår i prövarhandboken ska prövarhandboken ha ett klart definierat avsnitt för referenssäkerhetsinformationen. För vidare information se EU-kommissionens detaljerade riktlinjer⁸.

En kopia av prövarhandboken eller produktresumén enligt ovan ska alltid bifogas ansökan till Läkemedelsverket.

Dokumentation om ingående läkemedel (1 § e och 7 §)

Dokumentationen om prövningsläkemedlet bör innehålla information om kvaliteten hos alla prövningsläkemedel (dvs. inklusive referensprodukt eller jämförelseläkemedel och placebo), tillverkningen och kontrollen av prövningsläkemedlet samt uppgifter från icke-kliniska studier, kliniska läkemedelsprövningar och läkemedlets kliniska användning. Denna dokumentation benämns ofta IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier). Omfattningen av dokumentationen framgår av EU-kommissionens detaljerade riktlinjer, kap. 1⁹.

För vidare vägledning om vad som ska ingå i dokumentationen avseende kvalitet, tillverkning och kontroll (benämns även farmaceutisk kvalitetsdokumentation) hänvisas till EU-kommissionens riktlinjer kap. 3¹⁰.

Motsvarande dokumentationskrav gäller även för icke-prövningsläkemedel och dokumentationen ska således ingå i ansökan. För vidare vägledning om icke-prövningsläkemedel samt dokumentationskraven för dessa hänvisas till EU-kommissionens riktlinjer kap. 3¹¹.

⁸ EudraLex, Volume 10, Chapter II, Monitoring and Pharmacovigilance, (2011/C 172/01) Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')

⁹ EudraLex, Volume 10, Chapter 1, (2010/C 82/01) Detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats ('CT-1')

¹⁰ EudraLex, Volume 10, Chapter III, Quality of the investigational medicinal products

¹¹ EudraLex, Volume 10, Chapter III, Guidance on investigational medicinal products (IMPS) and 'non-investigational medicinal products' (NIMPS) (Rev. 1, March 2011)

6 kap. Hantering och märkning av provningsläkemedel

Allmänna regler (1-3 §§)

Sedan lagen (2009:366) om handel med läkemedel trädde kraft har förutsättningarna för läkemedelshanteringen i kliniska läkemedelsprövningar förändrats. Som en konsekvens av det finns i LVFS 2011:19 inte längre något generellt krav på att läkemedelshanteringen ska ske genom apotek.

Lagen om handel med läkemedel omfattar enligt Läkemedelsverkets tolkning provningsläkemedel och därmed också distribution av provningsläkemedel.

Bestämmelserna i lagen om handel med läkemedel innebär att olika bestämmelser gäller för distribution av provningsläkemedel till provningsställen inom sjukhus respektive till provningsställen utanför sjukhus.

Vad som avses med sjukhus i lagen om handel med läkemedel är inte fullständigt klart. Begreppet definieras inte i lagtexten och kommenteras bara relativt allmänt i lagens förarbeten. Sammanfattningsvis avses med sjukhus en inrättning som ska finnas för att erbjuda vård som kräver inläggning, normalt över natten (sluten vård), men där det också kan bedrivas vård som inte kräver inläggning (öppen vård). För den del av öppenvården som ska svara för grundläggande hälso- och sjukvård men som inte kräver sjukhusens medicinska och tekniska resurser används begreppet primärvård.

Mot bakgrund av det ovan nämnda används i bestämmelserna om hantering av provningsläkemedel i LVFS 2011:19 begreppet **sjukhuskliniker** för provningsställen inom sjukhus.

För övriga provningsställen används i LVFS 2011:19 begreppet **primärvården**. Observera att det också kan omfatta provningsställen som fysiskt ligger i ett sjukhus men som inte tillhör sjukhusorganisationen.

Enligt Läkemedelsverkets tolkning av rättsläget får provningsläkemedel till sjukhuskliniker distribueras av de funktioner eller aktiviteter som utgör sjukhusapotek i lagens mening, och till primärvården av apotek som har öppenvårdsapotekstillstånd, eller av den som har tillstånd att bedriva partihandel.

Frånsett i lagen om handel med läkemedel finns bestämmelser som är tillämpliga på provningsläkemedel bland annat i 19 § läkemedelslagen och i Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:11) om partihandel med läkemedel. Läkemedelsverket utarbetar för närvarande

nya föreskrifter om sjukhusens läkemedelsförsörjning, vilka också kommer att ha betydelse för hanteringen av provningsläkemedel.

Distribution till sjukhuskliniker:

Enligt bestämmelserna i lagen om handel med läkemedel (5 kap.) är det vårdgivarens ansvar att bestämma hur läkemedelsförsörjningen till sjukhus ska organiseras. I lagen anges att det för ändamålet ska finnas sjukhusapotek, vilket definieras som den funktion eller de aktiviteter som tillgodoser läkemedelsförsörjningen till eller inom sjukhus. Distributionen av provningsläkemedel till sjukhuskliniker som deltar i kliniska provningar kan således endast ske genom de kanaler som vårdgivaren har bestämt ska användas för sjukhusets läkemedelsförsörjning. Läkemedelsverket har inte möjlighet att ge dispens från kravet att provningsläkemedel till dessa kliniker ska gå via sjukhusapotek.

Distribution till primärvården:

När det gäller distribution av provningsläkemedel till primärvården är situationen annorlunda eftersom bestämmelserna om sjukhusens läkemedelsförsörjning inte är tillämpliga. Aktörer som får distribuera till primärvården är apotek som har öppenvårdsapotekstillstånd, eller den som har tillstånd att bedriva partihandel.

Partihandel definieras enligt lagen om handel med läkemedel bland annat som innehav och leverans av läkemedel (1 kap. 4 §). I lagen anges att det krävs tillstånd från Läkemedelsverket för att bedriva partihandel (3 kap. 1 §). I och med att det inte finns något generellt krav på att provningsläkemedel ska gå via apotek är det enligt Läkemedelsverkets uppfattning möjligt för partihandlare att leverera provningsläkemedel direkt till primärvården. Av Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:11) om partihandel med läkemedel framgår vidare att den som har tillstånd att tillverka läkemedel också har rätt att bedriva partihandel med sådana läkemedel som omfattas av tillståndet (2 kap. 1 §), dvs leverera provningsläkemedel till primärvården.

I lagen om handel med läkemedel finns inte några bestämmelser som är direkt tillämpliga på apotek som har öppenvårdsapotekstillstånd vad avser deras hantering av provningsläkemedel. LVFS 2011:19 har dock utformats med utgångspunkten att lagstiftaren avsett att apotek med öppenvårdsapotekstillstånd ska kunna hantera provningsläkemedel till primärvården på samma sätt som tidigare. Detta gäller samtliga apotek med öppenvårdsapotekstillstånd, dvs även sådana sjukhusapotek som avses i lagen om handel med läkemedel, när de har öppenvårdsapotekstillstånd.

Särskilda krav vid hantering av provningsläkemedel (6 och 7 §§)

I föreskrifterna anges särskilda krav som ställs vid leverans och kontroll av provningsläkemedel, oavsett vem som distribuerar dem. Vägledning till 6 § a-d:

- a) Uppgifterna ska finnas på följesedel eller förpackningar vid leverans av provningsläkemedel för att säkerställa spårbarhet.
- b) Vilken klimatkontroll som krävs är helt beroende av provningsläkemedlets specifikation, dvs krav på förvaringsbetingelser.
- c) Vilken mottagningskontroll som är lämplig följer av avtalet och specifikationen för uppdraget mellan sponsorn och den mottagande parten. Det kan t.ex. röra sig om bekräftelse av att det inte föreligger några synliga fel och brister, avläsning och rapportering av temperatur registrerad under transport, o.s.v. Provningsläkemedel som kräver särskilda förvaringsbetingelser ska omhändertas direkt vid mottagandet och förvaras i enlighet med dessa.
- d) Kontrollen ska göras av apotek eller partihandlare innan provningsmaterialet lämnar apoteket respektive partihandlaren. Kontrollen ska göras mot specifikationer i avtalet med sponsorn och den aktuella beställningen. Ett minimikrav är att rutinerna för denna kontroll ska vara fastställda av farmaceut. Apotekens befintliga rutiner vad gäller expedition av läkemedel mot rekvisition, tillsammans med rutiner enligt ett för den kliniska provningen upprättat apoteksavtal är exempel på vad en sådan kontroll kan innebära.

Av föreskrifterna följer att den första leveransen till ett provningsställe får ske först när Läkemedelsverket lämnat tillstånd till den kliniska läkemedelsprovningen, och det förutsätts att det finns ett avtal som reglerar kontroller enligt ovan. Detta avtal förutsätts även innehålla uppgift om vilka personer på respektive provningsställe som har rätt att rekvirera eller beställa provningsläkemedel. Vid transport efter utlämnande gäller bestämmelserna i 6 § b.

De så kallade receptföreskrifterna¹² är inte tillämpliga för provningsläkemedel, utom när Läkemedelsverket beviljat tillstånd till en provning där försökspersonerna enligt provningsprotokollet ska hämta provningsläkemedlet på öppenvårdsapotek på recept.

7 kap. Ändringar av provningen

Väsentliga ändringar (2 och 4 §§)

Vad som avses med väsentliga ändringar anges på ett övergripande sätt i 2 § LVFS 2011:19. Utförligare vägledning om vilka typer av ändringar som är att betrakta som väsentliga finns i kap. 3 i EU-kommissionens detaljerade riktlinjer¹³.

¹² LV:s föreskrifter (LVFS 2009:13) om förordnande och utlämnande av läkemedel och teknisk sprit

Anmälan om väsentliga ändringar ska göras på det EU-gemensamma formuläret "*Substantial Amendment Notification Form*". Formuläret kan hämtas på EU-kommissionens webbplats via en länk på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se/kliniskaprovningar.

Det är viktigt att ändringarna är tydligt motiverade samt att konsekvenserna för försökspersonerna och prövningens vetenskapliga värde beskrivs. Mer information finns i EU-kommissionens detaljerade riktlinjer¹⁴.

8 kap. Säkerhet och säkerhetsrapportering

De grundläggande bestämmelserna för säkerhetsrapportering finns i LVFS 2011:19. EU-kommissionen har utfärdat riktlinjer som mer i detalj beskriver hur rapporteringen går till¹⁵.

Brådskande säkerhetsåtgärder (1 och 2 §§)

Försökspersonernas säkerhet får inte äventyras i en prövning. Både sponsorn och prövaren är skyldiga att tillvarata försökspersonernas säkerhet. Denna skyldighet medför att prövaren och sponsorn får vidta åtgärder utan föregående godkännande från Läkemedelsverket om dessa nödvändiga från säkerhetssynpunkt.

I en dubbelblind prövning är det viktigt att prövaren har omedelbar tillgång till och kan bryta koden för en enskild försöksperson om kännedom om den faktiska behandlingen är nödvändig för det fortsatta omhändertagandet av försökspersonen. Processer för att hantera sådana situationer ska finnas på plats och beskrivas i protokollet. Sponsorn får inte i onödan försvåra eller fördröja prövarens kodbrytning.

I vissa fall kan ytterligare åtgärder krävas för att tillvarata försökspersonernas säkerhet. I sådana fall blir det oftast nödvändigt att tillfälligt avbryta prövningen för att skapa tid för att ytterligare värdera risken och se över vilka åtgärder som kan bli nödvändiga för att förhindra att risk uppstår. I vissa fall kan det vara tillräckligt att avbryta inklusionen av nya

¹³ EudraLex, Volume 10, Chapter 1, (2010/C 82/01) Detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats ("CT-1")

¹⁴ EudraLex, Volume 10, Chapter 1, (2010/C 82/01) Detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats ("CT-1")

¹⁵ EudraLex, Volume 10, Chapter II, Monitoring and Pharmacovigilance, (2011/C 172/01) Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')

försökspersoner. I andra fall kan det vara nödvändigt att omedelbart avbryta en pågående behandling. Sådana åtgärder ska snarast anmälas till Läkemedelsverket genom formuläret för väsentliga ändringar. Efter förnyad bedömning av säkerheten kan sponsorn finna att prövningen kan starta igen efter att ytterligare säkerhetsåtgärder har införts i protokollet, t.ex. genom en ändring av in- eller exklusionskriterier, en ändrad dosering av prövningsläkemedlet eller en tätare övervakning av försökspersonerna.

Sponsorn får inte starta en avbruten prövning utan godkännande från Läkemedelsverket. Ansökan om att få starta en avbruten prövning ska också ske genom formuläret för väsentliga ändringar. I fall där sponsorn bedömer att prövningen av säkerhetsskäl måste avslutas i förtid ska anmälan till Läkemedelsverket istället ske på formuläret för avslutande av prövningen (se 9 kap. 2 §). I praktiken blir det dock ofta nödvändigt att fortsätta att följa upp försökspersonernas säkerhet i prövningen varför även denna situation initialt bör anmälas till Läkemedelsverket på formuläret för väsentliga ändringar.

Rapportering av incidenter (3-5 §§)

Prövaren är skyldig att registrera och rapportera incidenter i enlighet med de krav som anges i protokollet. Syftet med registreringen är att få uppgifter om typ, frekvens och svårighetsgrad av incidenter med det vidare syftet att kartlägga prövningsläkemedlets biverkningsprofil. I en kontrollerad klinisk prövning kan de uppgifter som samlas in för det testade prövningsläkemedlet jämföras med motsvarande uppgifter för placebo eller annan jämförelsebehandling.

Incidenter kan vara biverkningar eller andra medicinska händelser bland de studerade försökspersonerna. I vissa fall kan de även vara utfallsmått i prövningen. För prövningar som har en säkerhetskommitté, DMC (Data Monitoring Committee), som övervakar säkerheten i en prövning där försökspersonernas sjukdom är associerad med betydande dödlighet eller sjuklighet kan undantag accepteras för rapportering av incidenter som samtidigt är utfallsmått i prövningen. De undantagna utfallsmåtten ska tydligt anges i protokollet. En förutsättning är att de rapporteras som utfallsmått till DMCn som ansvarar för övervakningen av dessa säkerhetsdata. Ytterligare information om DMC finns i EMAs riktlinjer ”Data Monitoring Committee”¹⁶.

Sådana allvarliga incidenter som prövaren ska rapportera till sponsorn omedelbart bör rapporteras inom 24 timmar efter att prövaren har fått kännedom om dem. I dessa situationer

¹⁶ EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr, Committee for medicinal products for human use (CHMP), Guideline on data monitoring committees

ska prövaren bedöma sambandet med prövningsläkemedlet och följa upp incidentens förlopp och påverkan på försökspersonen.

Rapportering av misstänkta allvarliga oförutsedda biverkningar (SUSARs) (6-9 §§)

Misstänkta allvarliga biverkningar som är oväntade med prövningsläkemedlen, SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions), ska av sponsorn skyndsamt rapporteras till EudraVigilance-databasen (se 8 kap. 9 §). Det är referenssäkerhetsinformationen för prövningsläkemedlen som utgör grunden för bedömningen av om biverkningen är oväntad eller ej. Dödliga och livshotande biverkningar ska rapporteras inom sju dagar efter att de har kommit till sponsorns kännedom (se 8 kap. 6§). För övriga allvarliga biverkningar gäller 15 dagar (se 8 kap. 7 §). Om informationen inte är komplett ska sponsorn efterfråga den saknade informationen och komplettera rapporten. SUSARs ska om möjligt rapporteras avblindat, dvs med angivelse av vilket prövningsläkemedel försökspersonen fick Biverkningar på placebo ska endast rapporteras om det kan misstänkas att någon komponent i placeboberedningen har orsakat biverkningen.

Enligt EU-kommissionens detaljerade riktlinjer ska sponsorn också bedöma och bifoga till rapporten sin bedömning av sambandet med prövningsläkemedlet. Biverkningen ska betraktas som misstänkt om antingen prövaren eller sponsorn har bedömt att ett samband är möjligt.

Rapporteringen till EudraVigilance-databasen kräver att sponsorn eller den person/organisation som sponsorn har delegerat SUSAR-rapporteringen till är registrerad (som avsändare) i EudraVigilance-databasen. För sponsorer som inte är registrerade i EudraVigilance-databasen finns möjligheten att vända sig till det företag som innehar marknadsföringstillståndet för det läkemedel som studeras för hjälp med SUSAR-rapportering.

För icke-kommersiella sponsorer med otillräckliga ekonomiska resurser och som har uttömt andra möjligheter till SUSAR-rapportering och som studerar ett i EU-godkänt läkemedel tar Läkemedelsverket emot SUSARs som rapporteras på CIOMS-formulär (Council for International Organisations of Medical Sciences) till Läkemedelsverket och rapporterar dem vidare till EudraVigilance-databasen. En överenskommelse ska i sådana fall göras i förväg med Enheten för kliniska prövningar på Läkemedelsverket. Sponsorer som önskar använda sig av denna möjlighet bör därför redan i samband med ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning påtala behovet av hjälp med SUSAR-rapportering och redovisa vilka ansträngningar som gjorts för att få tillstånd en fungerande SUSAR-rapportering.

Den skyldighet som sponsorn har att rapportera SUSARs till Läkemedelsverket anses vara uppfylld om sponsorn rapporterar SUSARs elektroniskt till EudraVigilance-databasen. För att bevara prövningens integritet rekommenderas det att rapportering av SUSARs till prövare i en blind prövning sker utan avblindning, dvs. utan angivelse av vilket prövningsläkemedel försökspersonen fick.

Den skyldighet som sponsorn har att rapportera SUSARs till etikprövningsnämnden bör enligt Läkemedelsverkets uppfattning endast gälla SUSARs som uppstår i Sverige

Årlig rapportering av misstänkta allvarliga biverkningar (10 §)

Sponsorn ska årligen sammanställa säkerhetsinformation DSUR (Development Safety Update Reports) rörande det testade prövningsläkemedlet. Formatet för den årliga säkerhetssammanställningen bör överensstämma med ICHs riktlinjer ”*Development Safety Update Report*”¹⁷.

Den årliga säkerhetssammanställningen ska skickas till Läkemedelsverket och etikprövningsnämnden. Skyldigheten att lämna in årliga säkerhetssammanställningar upphör efter att prövningen har avslutats (dvs uppfyllt den i protokollet specificerade definitionen på prövningens avslutande) i Sverige.

Rapportering av överträdelser och avvikelser (11 §)

Avvikelse från prövningsprotokoll, GCP och andra regelverk inträffar ibland i kliniska prövningar. I majoriteten av dessa fall rör det sig om mindre avvikelser som inte påverkar försökspersonernas integritet eller säkerhet, eller signifikant påverkar prövningens vetenskapliga värde. Sådana fall ska dokumenteras i studiedokumentationen hos prövare och sponsorn, så att lämpliga åtgärder kan vidtas. Dessutom ska dessa avvikelser beaktas i den finala rapporten för prövningen. Den här typen av mindre avvikelser behöver inte meddelas Läkemedelsverket under pågående klinisk prövning.

Det är endast överträdelser och avvikelser som på ett signifikant sätt direkt påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersonerna eller prövningens vetenskapliga värde som omedelbart under pågående klinisk prövning ska rapporteras till Läkemedelsverket. Sådant rapportering ska företrädesvis göras i skriftlig form där händelsen och efterföljande åtgärder beskrivs.

¹⁷ EudraLex, Volume 10, Chapter II, Monitoring and Pharmacovigilance, (2011/C 172/01) Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (‘CT-3’)

Det är sponsorns ansvar att bedöma konsekvenserna av inträffade överträdelser och avvikelser, och därmed också besluta om Läkemedelsverket ska informeras.

9 kap. Rapportering efter prövningens avslutande

En klinisk prövningsrapport bör utformas i enlighet med ICH-riktlinjen *Structure and content of clinical study reports*¹⁸. En synopsis utformad i enlighet med Annex 1 av ovan angivna riktlinje utgör den sammanfattande rapport som ska lämnas in till Läkemedelsverket.

10 kap. Hantering av handlingar

Upprättande och förvaring av handlingar (1 §)

Bestämmelser om skyldighet att föra patientjournal och dess innehåll finns bland annat i patientdatalagen (2008:355) och Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd.

Bilaga

Märkning av prövningsläkemedel

Reglerna i bilagan är utformade efter annex 13 i EU-kommissionens riktlinjer för god tillverkningssed¹⁹. Om sponsorn önskar utelämna vissa uppgifter som ska anges enligt LVFS 2011:19 ska detta motiveras i ansökan.

1 §

Förslag till märkning av förpackningar med prövningsläkemedel ska ingå i ansökan om klinisk läkemedelsprövning (5 kap. 1 § i och 6 kap. 8 §). Texten i märkningen ska anges, dock krävs inte information om fullständig utformning av etiketterna. Märkningen ska vara på svenska. Informationen i märkningen ska kunna förstås och textstorleken vara sådan att den kan läsas.

Vid användning av flerspråkiga etiketter t.ex. i form av etikethäften ("booklets") är det viktigt att det tydligt framgår var informationen på svenska finns. Anvisningar bör ges om hur etikethäftet kan öppnas och en innehållsförteckning bör finnas. Om viss information ges på annan plats än på den svenska sidan, bör de svenska begreppen anges och hänvisning ges till var informationen finns.

¹⁸(CPMP/ICH/137/95) ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports

¹⁹EudraLex Volume 4, EU guidelines to good manufacturing practice medicinal products for human and veterinary use , Annex 13 - manufacture of investigational medicinal products

2 §

b) Läkemedelsnamn på produkter under utveckling eller på godkända produkter som modifierats kan anges som substanskod eller som föreslaget eller godkänt INN (*International Non-proprietary Name*, dvs generiskt namn för aktiv substans). Om INN finns för substansen bör det företrädevis användas istället för en kod.

Läkemedelsnamn bör även anges för prövningsläkemedel som har packats blindat. Namnet kan då anges som "xxxx/placebo" alternativt "xxxx/yyyy". Att läkemedelsnamn används, även när prövningsläkemedlen har blindats, bidrar till ökad säkerhet för försökspersonerna.

c) För blindat prövningsläkemedel kan annat nummer än satsnummer anges för ingående satser av prövningsläkemedel för att möjliggöra identifiering och spårbarhet. Exempelvis kan packningsordernummer anges, alternativt kan varje förpackning med prövningsläkemedel förses med ett unikt nummer.

Vissa uppgifter kan behöva kompletteras i märkningen i samband med att prövningsläkemedlet lämnas ut till patient, t.ex. utlämningsdatum och försökspersonens kodnummer i prövningen, vilket får utföras av personal på kliniken.

6 §

Särskild hanteringsanvisning eller säkerhetsvarning i märkningen bör anges för t.ex. radioaktiva, cytotoxiska substanser.