

# Sponsoransvar - checklista

Klinisk läkemedelsprövning CTR

**Detta dokument är framtaget och kvalitetssäkrat av Kliniska Studier Sverige.**

Vi utvecklar och erbjuder stöd för kliniska studier i hälso- och sjukvården.
Stödet vi erbjuder ger goda förutsättningar för kliniska studier av hög kvalitet.

## Om dokumentet

Detta dokument är framtaget och kvalitetssäkrat av Kliniska Studier Sverige. Våra mallar och stöddokument ses över och uppdateras regelbundet för att följa gällande regelverk. Detta är version 4, 2024-01-11. Checklistan är anpassad för att möta kraven enligt den nya EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel 536/2014 då ansökan görs via den EU-gemensamma portalen CTIS (Clinical Trial Information System).

Om mallen laddades ner för längesedan rekommenderar vi dig att besöka [Kliniskastudier.se](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//kliniskastudier.se/___.YzJlOnJlZ2lvbnNrYW5lOmM6bzo5ZDU2Y2JjNjU4YzY2NWRlNGZkNmVlMmU1OWQzNzM3ZTo2OjE5ZDI6YmY5MDQxYTc1Y2JlODFmMDJmYmFlMTlmNGM2NGM3NjBkN2Y2ZTI5NTQwNDJiYjExZWU4YzBlZTc4OGUyYzI5ODpwOlQ) för att säkerställa att den senaste versionen används.

Om du har förbättringsförslag eller frågor är du välkommen att kontakta oss på info@kliniskastudier.se.

## Information om checklistan

* Det finns en [checklista för prövarens ansvar](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//kliniskastudier.se/forskningsstod-och-radgivning/mallar-och-stoddokument/kliniska-lakemedelsprovningar___.YzJlOnJlZ2lvbnNrYW5lOmM6bzo5ZDU2Y2JjNjU4YzY2NWRlNGZkNmVlMmU1OWQzNzM3ZTo2OjUzYzE6YjFkNmRhYjhkZDc3YzA1NmFiMzExMzc5NmQxN2VkMDE5OWQwNTdjYTE4NTQwMmQ0MjBmZjdlMWI2ZTFkZTlmMjpwOlQ). Om du har båda rollerna (som sponsor och prövare) gäller **båda** checklistorna.
* Momenten i checklistan inte är angivna i kronologisk ordning utan de följer strukturen i ICH-GCP.
* I dokumentet används termen ”försöksperson” vilket avser engelskans ”subjects” det vill säga prövningspatienter eller friska frivilliga.
* Underrubriker i kursiv stil är kontrollsteg, hjälptext och förtydliganden.

## Innehåll

[1. Kvalitetssystem (quality management) 2](#_Toc156806808)

[2. Kvalitetssäkring och – kontroll 3](#_Toc156806809)

[3. Prövningsdesign och rapport 5](#_Toc156806810)

[4. Projektplanering (Trial management), datahantering och arkivering 6](#_Toc156806811)

[5. Val av deltagande prövare/klinik 7](#_Toc156806812)

[6. Försäkring av och kompensation till försökspersoner och prövare 8](#_Toc156806813)

[7. Regulatoriska godkännanden och kontakter 9](#_Toc156806814)

[8. Prövningsläkemedel 11](#_Toc156806815)

[9. Säkerhet och säkerhetsrapportering 12](#_Toc156806816)

## Kvalitetssystem (quality management)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 1.1 | *Sponsor är ansvarig för att etablera system för att säkra kvalitén i alla faser av en prövning. Systemet ska vara riskbaserat och fokusera på de aktiviteter som är viktiga för att säkra försökspersonernas säkerhet och prövningsdatas tillförlitlighet.* Kvalitetssäkra prövningen genom att följa steg 1–7:1. **Identifiera kritiska processer och data i prövningen:** Identifiera de processer och data som är kritiska för försökspersonernas säkerhet och datas kvalitet.
2. **Riskidentifikation:** Identifiera kritiska risker med prövningens processer och data till exempel skriftliga rutiner, datoriserade system, personal, prövningsdesign, datainsamling och samtyckesprocess.
3. **Riskbedömning:** Bedöm och värdera riskerna:
	* Hur sannolikt är det att det går fel? *(likelihood)*
	* Om det sker, vilken betydelse har det för försökspersonernas säkerhet och datas tillförlitlighet? *(impact)*
	* Är det möjligt att upptäcka att det gått fel? *(detectability)*
4. **Riskkontroll:** Bestäm vilka risker som ska reduceras och vilka som kan accepteras och gränser för hur många/vilka fel som kan accepteras. Detta kan göras genom protokollet, redskap för att registrera och rapportera data, skriftliga instruktioner Standard Operating Procedures (SOPar) och träna prövnings-personalen i viktiga processer etc.
5. **Riskkommunikation**: Sponsor ska dokumentera alla aktiviteter i sin kvalitetssäkring, samt kommunicera dessa till alla involverade och berörda.
6. **Genomgång av risker** ska ske under hela prövningen för att säkerställa att prövningen genomförs som planerat och att kvalitetssystemet fungerar. Vid behov ska det göras en ny riskbedömning.
7. **Rapportering av risker:** Dokumentera kvalitetssäkring och dokumentera avvikelser som sker samt dess hantering.
 |  |  |  |

## Kvalitetssäkring och – kontroll

| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 2.1 | Ta fram skriftliga instruktioner (Standard Operating Procedure, SOP) för att säkra att viktiga processer utförs på samma sätt och vid rätt tidpunkt. *Skriftliga instruktioner behöver finnas för allmänna principer, såsom; SOP om SOP, Prövarhandbok, Protokoll och -ändringar, Informerat samtycke, Läkemedelshantering och biverkningsrapportering, Kvalitetskontroll och – säkring, Prövarpärm och arkivering, Validering av system som hanterar data samt Datahantering. Vissa instruktioner kan skrivas in i protokollet.* |  |  |  |
| 2.2 | Säkerställ att prövningen kvalitetskontrolleras/övervakas (*monitorering*) samt vid behov kvalitetssäkras/granskas (*audit*).*Notera att sponsor har ansvar för att granska och agera på påpekanden i monitors och eventuell(a) auditörers rapporter.* |  |  |  |
| 2.2.1 | Anlita monitor som uppfyller följande krav och samla in CV. * Oberoende gällande själva genomförandet av prövningen
* Vetenskaplig och klinisk kompetent för att utföra monitorering av prövningen
* God kunskap om prövningsläkemedlet(-n), protokoll, skriftlig information till prövningsdeltagaren/försöksperson, sponsors skriftliga rutiner, ICH-GCP E6(R2) och gällande lagar och regler.
 |  |  |  |
| 2.2.2 | Upprätta skriftlig plan för riskbaserad monitorering. |  |  |  |
| 2.2.3 | Upprätta avtal för monitorering, samt vid behov för auditering.  |  |  |  |
| 2.3 | Upprätta skriftlig ansvarsfördelning och avtal med alla involverade parter i prövningen till exempel LIF-avtal, signerat protokoll, samt i förekommande fall dokumentation gällande ansvarig biobank (T7a), biobanksavtal (T1.1), materialöverföringsavtal (MTA) om prov skickas för analys, avtal med monitor, laboratorier och apoteksavtal.Om prövningen har fler än en sponsor behöver respektive sponsors skyldigheter fastställs i ett avtal.Kontrollera om ytterligare avtal behövs angående personuppgifter och dataskydd till exempelpersonuppgiftsbiträdesavtal.*Sponsor ska övervaka uppgifter som delegerats till andra organisationer/personer (Sponsors oversight) till exempel kontraktforskningsföretag (CRO) eller andra konsulter.* |  |  |  |

## Prövningsdesign och rapport

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 3.1 | Ta fram ett prövningsprotokoll för prövningen. *Utforma prövningen med hjälp av experter (medicinsk expertis, biostatistiker, farmakologer m.fl.) samt enligt befintliga mallar, se; Kliniska Studier Sveriges protokollmall, EU-förordning 536/2014 (Bilaga 1.D) samt ICH GCP kap 6 och om tillämpligt EU-förordning 536/2014*. |  |  |  |
| 3.2 | När prövningen avslutats, rapportera en sammanfattning av resultaten. *Se även punkt 7.4 - 7.8* |  |  |  |

## Projektplanering (Trial management), datahantering och arkivering

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 4.1 | Bedöm om en *Data monitoring commitee* (säkerhetskommitté) bör upprättas. *Läs mer i* [*Guideline on data monitoring committees referens. EMEA/CHMP/EWP/5872/03*](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf___.YzJlOnJlZ2lvbnNrYW5lOmM6bzo5ZDU2Y2JjNjU4YzY2NWRlNGZkNmVlMmU1OWQzNzM3ZTo2OjYwMDM6MDI2Yjk5NWIwMzM3ZGE5OTc3MzhhMTcwMmNkYzU2ODkyZjQzYjVkMjcyYWI4OWFmOTNiZDgxMWQ2Nzk4MWVkZjpwOlQ) |  |  |  |
| 4.2 | Elektroniska system som används i prövningen är validerade och att det finns skriftliga instruktioner som bl.a. beskriver uppsättning, installation och användning av system, beskriver validering, funktionstest, datainsamling och hantering, säkerhet samt ansvar för olika användare.[*Läs mer på Svensk nationell datatjänst webbplats*](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//snd.gu.se/sv___.YzJlOnJlZ2lvbnNrYW5lOmM6bzo5ZDU2Y2JjNjU4YzY2NWRlNGZkNmVlMmU1OWQzNzM3ZTo2OmFkNzg6ZGM4NDEwYjZiZWZmNmM3NWYzMmM2Y2IyMGFjYTQyOTg1ZWEwM2IxY2U3MGQ3ZWE1Mjc0ODU2MmM0YTFlODJhNjpwOlQ) |  |  |  |
| 4.3 | Det bestäms hur försökspersonernas identitet ska kodas/pseudonymiseras, så att rapporterad data är kodad, men kan kopplas till respektive försöksperson.  |  |  |  |
| 4.4 | All essentiell prövningsdokumentation ska finnas tillgänglig på säker plats före, under och efter prövningen och enligt gällande lagstiftning. *Se ICH GCP kap 8 för de dokument som är essentiella. Notera att arkiveringstiden är minst 25 år för prövningar som genomförs i enlighet med EU-förordning 536/2014 och för Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) 30 år.*  |  |  |  |
| 4.4.1 | Upprätta en sponsorpärm (Trial Master File, TMF). |  |  |  |
| 4.4.2 | Informera alla prövare/kliniker om kraven att samla och förvara prövningsdokumentation under och efter prövningen. |  |  |  |

## Val av deltagande prövare/klinik

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 5.1 | Prövare har tillräckliga kvalifikationer (vetenskaplig, klinisk och GCP-kompetens).* Samla in CV

*Valet är betydelsefullt för att säkerställa att prövningen kan utföras enligt protokollet och att försökspersonernas säkerhet tillvaratas på bästa sätt.* |  |  |  |
| 5.2 | Det finns tillräckligt med resurser (kompetent personal, försökspersoner, tid, lokaler, utrustning). Detta skall dokumenteras och bifogas ansökan i CTIS. |  |  |  |
| 5.3 | Aktuellt protokoll och prövarhandbok (*Investigator’s Brochure, IB*) /produktresumé (*SPC*) finns hos varje deltagande prövare/klinik före avtal ingås.  |  |  |  |
| 5.4 | Samla in prövarens/klinikens samtycke till att utföra prövningen enligt GCP, gällande regelverk, protokoll, att medverka i monitorering och auditering samt arkivering av essentiella prövningsdokument. * Samla in signerat protokoll från alla ansvariga prövare
* Upprätta avtal med deltagande kliniker. Se även punkt 2.3.
 |  |  |  |

## Försäkring av och kompensation till försökspersoner och prövare

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 6.1 | Prövare/klinik har ansvarsförsäkring som täcker de eventuella juridiska tvister som kan uppstå till följd av prövningen. *Notera att prövare/kliniker inom offentlig Hälso- och sjukvård täcks av sjukhusets försäkring.*  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 6.2 | Försökspersonerna är försäkrade för skador som orsakas av deltagandet i prövningen. *I Sverige omfattas patienter som skadas inom vården (och om prövningen utförs inom sjukvården) av Patientskadeförsäkring samt i vissa fall av Läkemedelsförsäkringen (LFF). Vid tveksamhet kontakta sjukhusjurist.* |  |  |  |
| 6.3 | Kompensation till försökspersonerna kan förekomma och ska beskrivas i ansökan om godkännande för genomförandet av prövningen via EU portalen i Clinical Trials Information System (CTIS).  |  |  |  |

## Regulatoriska godkännanden och kontakter

| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 7.2 | Etikprövningsmyndigheten, ansökan görs och tillstånd finns.Från och med 31 januari 2023 görs alla ansökningar till Etikprövningsmyndigheten för läkemedelsprövningar elektroniskt via CTIS. Ansökan omfattar både Etikprövningsmyndigheten och Läkemedelsverket och ett gemensamt beslut ges i CTIS.  |  |  |  |
| 7.3 | Ansökan om insamling av prover till biobank (om tillämpligt).Biobanksansökan sänds till Regionalt biobankscentrum (RBC) parallellt med ansökan om klinisk läkemedelsprövning i CTIS.  |  |  |  |
| 7.4 | Alla prospektiva interventions- och observationsstudier, kliniska prövningar med läkemedel eller annan terapi ska registreras i en offentlig databas före inklusionsstart. Accepterade offentliga databaser är; CTIS , Clinical trials.gov eller se [WHO:s lista](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries___.YzJlOnJlZ2lvbnNrYW5lOmM6bzo5ZDU2Y2JjNjU4YzY2NWRlNGZkNmVlMmU1OWQzNzM3ZTo2OjY0Mjc6MDQ4MGExOTllZGMxZTQ2NGI3ZmNlZjlkNzY5OGIzNmU0MmNmMmFhZjE5ODc1Yjk3YTBhNjJlMmQzMDlmYWZjOTpwOlQ).  |  |  |  |
| 7.5 | Anmälan skall göras till berörd medlemsstat i CTIS inom 15 dagar från att;* + prövningen startats
	+ första försökspersonen genomfört första besöket
	+ rekryteringen avslutats
 |  |  |  |
| 7.6 | Om prövningen avslutas i förtid, eller vid tillfälligt uppehåll meddela Läkemedelsverket/ Etikprövningsmyndigheten via CTIS och prövare/kliniker enligt gällande tidsramar. |  |  |  |
| 7.7 | Rapportera den kliniska prövningens avslut till Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten inom 15 dagar via CTIS |  |  |  |
| 7.8 | Sammanfattning av prövningsresultat.Inom ett år efter avslutad prövning (för pediatrisk prövning inom 6 månader om sponsor har försäljningstillståndet för prövningsläkemedlet) via CTIS lämna in:* + en sammanfattning av resultaten enligt bilaga IV i CTR
	+ en sammanfattning skriven för lekmän enligt bilaga V i CTR.
 |  |  |  |

## Prövningsläkemedel

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 8.1 | Tillhandahålla aktuell information och dokumentation kring prövningsläkemedlet, tilläggsläkemedel, IB eller SPC.  |  |  |  |
| 8.2 | Ansvarig för att prövningsläkemedel/placebo är korrekt tillverkat enligtGood Manufacturing Practice (GMP) samt kodat och etiketterat enligt gällande lagstiftning. Inkludera information i ansökan till Läkemedelsverket.  |  |  |  |
| 8.3 | Om tillämpligt, * att prövningsläkemedel finns tillgängligt för klinikerna, så snart alla regulatoriska godkännande finns för start av och under prövningen.
* upprätta avtal med tillverkare och distributör
* upprätta avtal med sjukhusapotek.
 |  |  |  |
| 8.4 | Tillhandahålla information till deltagande prövare/kliniker om hur prövningsläkemedlet ska förvaras, hanteras, beredas och destrueras. *Kan ingå i protokollet.* |  |  |  |

## Säkerhet och säkerhetsrapportering

| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 9.1 | Kvalificerad medicinsk expertis finns tillgänglig för att ge medicinska råd under prövningen, till exempel ingå i projektteamet. |  |  |  |
| 9.2 | Omgående rapportera alla SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions) till EudraVigilance databasen, samt informera samtliga ansvariga prövare. |  |  |  |
| 9.3 | En årlig sammanställning av säkerhet inklusive misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar skall sändas till Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten via CTIS. |  |  |  |
| 9.4 | Sponsor ska via CTIS underrätta berörda medlemsländer om alla oförutsedda händelser (unexpected events) som kan påverka nytta/riskförhållandet i prövningen, men som inte är misstänkt oförutsedd allvarlig biverkan. Rapporteringen ska ske utan oskäligt dröjsmål, dock senast 15 dagar efter det att sponsorn fått kännedom om händelsen via prövare eller på annat sätt. |  |  |  |
| 9.5 | Hantera och agera på avvikelser från protokoll, SOPar, GCP och gällande regelverk när det uppstår inom sponsors organisation eller rapporteras till sponsor från prövare eller andra involverade parter*. Använd gärna modellen CAPA (corrective action/preventive action).* Dokumentera avvikelser och åtgärder.Bedöm om avvikelsen är en allvarlig överträdelse (serious breach). Om ja, rapportera händelsen via CTIS. *Allvarlig överträdelse som i betydande grad skulle kunna påverka försökspersonernas säkerhet och rättighet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen skall rapporteras senast inom sju dagar från kännedom.*  |  |  |  |