

Guidedokument till Clinical Trials Information System, CTIS

Klinisk prövning av läkemedel enligt 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.

Innehåll

Om dokumentet.....	3
1 Introduktion.....	3
2 Tillgång till CTIS	4
2.1 Arbetsätt i CTIS – User management approach	4
2.1.1 Organisation-centric approach.....	4
2.1.2 Trial-centric approach	4
2.2 Användarkonto	4
2.3 Inloggning.....	4
2.4 Registrering av prövning och tilldelning av roller i CTIS	5
2.4.1 Organisation-centric approach.....	5
2.4.2 Trial-centric approach	5
2.4.3 Titel.....	5
2.4.4 Användarbehörigheter	5
3 Hantering av personuppgifter i CTIS	5
3.1 Dataminimering	6
3.2 Signaturer.....	6
4 Grundansökan - klinisk prövning i CTIS	7
4.1 Att tänka på vid arbete i CTIS.....	7
4.2 Mallar.....	7
4.3 Publika eller icke publika versioner	8
4.4 CTIS ansökans olika sektioner	9
4.4.1 Form	9
4.4.2 MSC (Member State Concerned)	10
4.4.3 Part I	10
4.5 Skicka in ansökan (submit).....	13
4.6 Specifikt om biobanksansökningar vid prövningar.....	14
5 Hantera och svara på RFI (Request for information)	14
6 Hantera och svara på RFI (Request for information)	14
6.1 Besvara RFI – specifika synpunkter	15

6.2	Besvara RFI – uppdatering av ansökan	15
6.3	Skicka in svar på RFI (Submit RFI)	15
7	Beslut	16
7.1	Tidslinje för handläggning av multinationell ansökan	17
7.2	Dokumentation i prövningspärmerna	17
8	Uppdateringar under prövningens gång	17
8.1	Prövningsstart och rekryteringsstart	17
8.2	Årlig säkerhetsrapport	17
8.2.1	Mall för årlig säkerhetsrapport	18
8.3	Tillfälligt avbrott av prövningen (Temporary halt).....	18
8.4	Rekryteringsavslut.....	19
8.5	Ansökan om väsentlig ändring	19
8.5.1	Form	20
8.5.2	Besked om godkänd ändring - tillstånd.....	20
8.6	Icke-väsentliga ändringar – om aktuellt	20
8.7	SUSARs – om aktuellt.....	21
8.8	Övriga notifieringar – om aktuellt.....	21
9	Efter prövningens avslut	21
10	EMA träningsmaterial – sponsor workspace	22
11	Checklista - klinisk prövning i CTIS	23

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 1.0, 2025-12-04.

Om mallen laddades ner för längesedan rekommenderar vi dig att besöka [Kliniskastudier.se](https://kliniskastudier.se) för att säkerställa att den senaste versionen används.

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

1 Introduktion

Ansökan om klinisk läkemedelsprövning görs via EU:s gemensamma webbportal [Clinical Trials Information System \(CTIS\)](#). I enlighet med EU-förordningen [Clinical Trials Regulation \(CTR\) 536/2014](#) sker ett samordnat granskningsförfarande inom EU/EES.

Detta guidedokument riktar sig till icke-kommersiella sponsorer. Det beskriver vad som gäller i Sverige och hänvisar till svenska myndigheter. Dokumentet är ett stöd – men inte heltäckande – och bör läsas tillsammans med EMAs (European Medicines Agency's) [CTIS Sponsor Handbook](#).

I Sverige granskas ansökan av

- [Läkemedelsverket \(LV\)](#)
- [Etikprövningsmyndigheten \(EPM\)](#)
- Om relevant: Regionalt Biobankscentrum (RBC), som lämnar ett rådgivande yttrande.

Mer information finns på respektive myndighets webbplats.

Den offentliga delen av CTIS är tillgänglig för patienter, vårdpersonal, forskare, media och allmänheten. Den möjliggör öppen tillgång till data från kliniska prövningar i EU/EES, i linje med CTR:s transparens mål. I den publika delen kan man söka pågående prövningar: [Search clinical trials and reports](#).

Sponsorn, representerad av den ansvariga forskaren (så kallad sponsorrepresentant), ansvarar för att sammanställa ansökan och hantera den kliniska prövningen, inklusive uppdateringar och rapportering, i CTIS.

2 Tillgång till CTIS

2.1 Arbetssätt i CTIS – User management approach

För sponsorer av kliniska prövningar finns två olika arbetssätt att välja på, organisationscentrerat (organisation-centric) eller prövningscentrerat (trial-centric) ansökningsförfarande. Detta är inte ett val den enskilda sponsorrepresentanten gör, utan kontakt tas med ansvarig organisation för att stämma av vad som gäller.

2.1.1 Organisation-centric approach

Organisationscentrerat ansökningsförfarande är tänkt för större organisationer med flera kliniska prövningar i CTIS, och kräver att det registreras en CTIS High Level Administrator genom EMA. Organisationscentrerat ansökningsförfarande ger en tydlig översikt av alla prövningar registrerade av en sponsor, och ökad säkerhet genom kontroll över vilka användare som har access till systemet.

2.1.2 Trial-centric approach

Prövningscentrerat ansökningsförfarande används oftast av mindre organisationer med ett fåtal kliniska prövningar i CTIS. Här skapas ansökan direkt av en sponsorrepresentant, som automatiskt får fulla rättigheter att skapa och skicka in ansökan.

2.2 Användarkonto

För tillgång till CTIS krävs ett personligt användarkonto hos EMA. Personer som inte har ett EMA-konto sedan tidigare, skapar det via [EMA Account Management](#). Klicka på “Create an EMA account (Self-Register)” och fyll i registreringsformuläret. Använd mejladress knuten till sponsororganisationen som representeras. Notera att tvåfaktorsautentisering behöver aktiveras och att inloggning behöver kopplas till organisationen.

[Information om användarkonto i CTIS](#)

2.3 Inloggning

[Logga in i CTIS](#) med EMA-konto och tvåfaktorsautentisering. Välj “CTIS log in - Sponsor workspace” i övre högra hörnet.

2.4 Registrering av prövning och tilldelning av roller i CTIS

2.4.1 Organisation-centric approach

Vid organisationscentrerat ansökningsförfarande måste sponsorrepresentanten först kontakta sin regions administratör, som registrerar den nya prövningen i CTIS och tilldelar sponsorrepresentanten en roll så arbetet med ansökan i CTIS kan påbörjas. Efter inloggning i CTIS, klicka på Search och välj EU CT-numret för aktuell prövning i listan, och klicka därefter på [IN] längst ner på sidan för att öppna upp ansökan.

2.4.2 Trial-centric approach

Vid prövningscentrerat ansökningsförfarande loggar sponsorrepresentanten in i CTIS (se avsnitt 2.1.2), och skapar en ny ansökan genom knappen + New trial. För att registrera ansökan krävs att organisationen är registrerad i EMAs Organisation Management Service (OMS). [Sök efter organisationer här](#).

2.4.3 Titel

Titeln ska vara på engelska om det är en multinationell prövning. För en prövning som endast involverar Sverige kan titeln vara på engelska eller svenska, men ska oavsett stämma överens med titeln som används i protokollet.

2.4.4 Användarbehörigheter

Om fler användare ska involveras i CTIS ansvarar sponsorrepresentanten även för att ge rätt roll till utvalda användare.

3 Hantering av personuppgifter i CTIS

Det är en organisation, och ingen enskild person, som är sponsor för en klinisk prövning, och därmed är organisationen också juridiskt ansvarig för personuppgiftshanteringen. Om flera organisationer har personuppgiftsansvar ska detta beskrivas i ett skriftligt avtal. Användare i CTIS ansvarar för att följa de rutiner och riktlinjer som sponsororganisationen tillhandahåller.

Som sponsorrepresentant är det viktigt att sätta sig in i hur behandling av personuppgifter hanteras i CTIS och hur personuppgifter kan skyddas.

Personuppgifter får endast behandlas i CTIS för att uppfylla ändamålen för CTR. Behandling ska följa dataskyddsprinciperna enligt GDPR, och vara tillräcklig, relevant och begränsad till vad som är nödvändigt för ändamålet.

När ansökan ska skickas in i CTIS bekräftar sponsorrepresentanten både med hjälp av en kryssruta och genom uppladdade dokument att behandlingen av personuppgifter i CTIS är i full överensstämmelse med GDPR och tillämplig nationell dataskyddslagstiftning.

3.1 Dataminimering

Generellt ska användning av personuppgifter minimeras, särskilt i dokument som blir publika. I publika dokument får endast namn på sponsorrepresentant och ansvariga prövare uppges. Tänk på att även ta bort metadata, så som information om dokumentförfattare eller person som kommenterat/svarat i ett dokument med spårade ändringar.

För dokument som blir publika, men där ytterligare personuppgifter än de som nämns ovan krävs, kan det bli nödvändigt med två versioner av dokumentet. Då ska en version med maskerade personuppgifter laddas upp i CTIS "for publication" och en andra icke-publik version där alla uppgifter är synliga ska laddas upp som "not for publication" (se avsnitt 4.3).

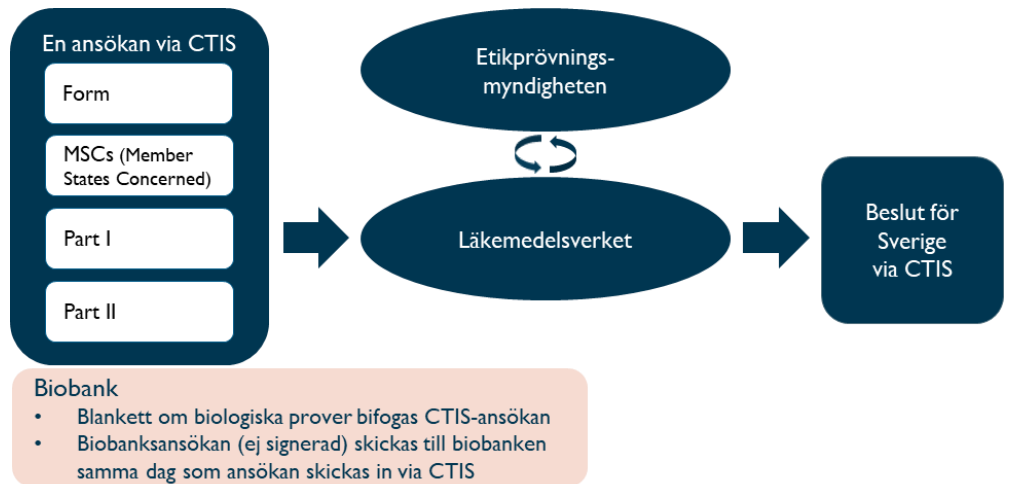
Efter att ansökan fått ett beslut om tillstånd blir följande dokument publika: protokoll, synopsis, produktresumé, rekryteringsförfarande, försökspersonsinformation och samtyckesblankett, undantaget Category 1 prövningar (se avsnitt 4.4.1.4). Översikt över samtliga fält i CTIS som blir publika finns i Sponsorhandboken, [sektion 2.2 Clinical trial application data fields and documents](#).

3.2 Signaturer

Inga dokument som laddas upp i CTIS för publicering ska vara signerade. Tänk på att signering kan krävas på versioner av dessa dokument i Prövarpärm / Sponsorpärm.

4 Grundansökan - klinisk prövning i CTIS

Bild 1. Tillståndsprocess via CTIS



4.1 Att tänka på vid arbete i CTIS

All kommunikation med myndigheterna sker i dagsläget i CTIS och det kommer inga meddelanden eller påminnelser via mejl. Mejlutskick planeras att införas 2026. Kontrollera Notices & alerts i sponsors workspace i CTIS regelbundet för att inte missa viktig kommunikation.

För att kunna fylla i och registrera data i ansökan, klicka på hänglåsymbolen som ska vara låst för att kunna lägga in data eller göra ändringar.

Obligatoriska fält i CTIS är markerade med en asterisk (*).

Det finns fyra funktioner i övre listan till höger i CTIS (se Bild 2):

Bild 2.



- Check: Kontrollera att ansökan är komplett. Rödmarkerade fält visar var komplettering krävs.
- Save: Spara registrerade data ofta, eftersom detta inte sker automatiskt.
- Cancel: Ta bort hela ansökan, kan bara göras i "draft" mode, dvs innan ansökan sänts in.
- Submit: Skicka ansökan för granskning av LV och EPM när den är komplett ifylld och alla nödvändiga dokument är uppladdade.

4.2 Mallar

Obligatoriska dokument som ska bifogas vid en ansökan finns listade i avsnitt 10: Checklista - klinisk prövning i CTIS.

Mallar för de obligatoriska dokumenten kan hämtas från:

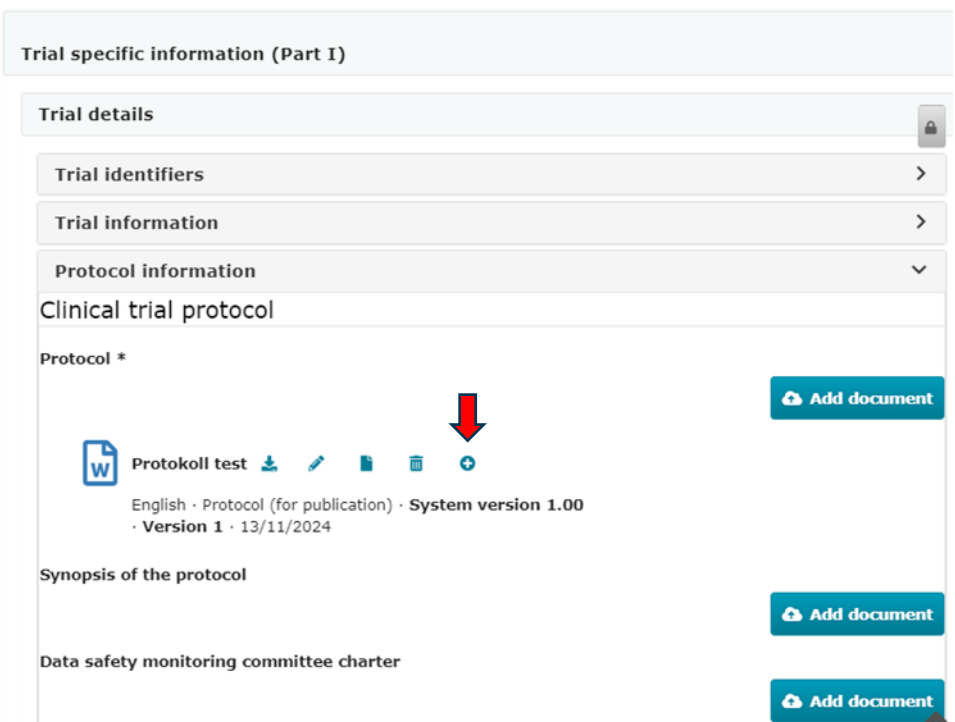
- [Läkemedelsverkets webbplats](#)
- [Kliniska Studier Sveriges webbplats](#)
- [Europeiska mallar via Clinical Trials Coordination Group \(CTCG\) – Key documents list](#)

Kontrollera om det finns mallar som är specifika för din organisation.

Alla dokument som laddas upp i CTIS ska vara versionsdaterade i sidhuvud/sidfot. Versionsnummer och datum ska inte inkluderas i dokumentets filnamn (läs mer här: [CTCG Best Practice Guide](#)).

4.3 Publika eller icke publika versioner

Dokument laddas upp i CTIS genom att klicka på Add document under respektive avsnitt. Det första dokumentet i varje avsnitt blir publikt (for publication). För att lägga in versioner som inte ska vara publika, då originalversionen exempelvis innehåller konfidentiell information eller personuppgifter, klicka på + symbolen vid aktuellt dokument (se Bild 3, röd pil). Vid ändringar i ett dokument, till exempel under granskningsförfarandet eller vid en väsentlig ändring, krävs även att en version med spårade ändringar laddas upp som visar vilka ändringar som gjorts. Denna version laddas också upp genom att klicka på + symbolen (enligt Bild 3).



The screenshot shows the CTIS interface for 'Trial specific information (Part I)'. On the left, a navigation menu lists 'Form', 'MSCs', 'Part I', 'Part II', 'Evaluation', and 'Timetable'. The main content area is titled 'Trial details' and contains several sections: 'Trial identifiers', 'Trial information', and 'Protocol information'. Under 'Protocol information', there is a section for 'Clinical trial protocol' with a 'Protocol *' field. A document titled 'Protokoll test' is shown with a red arrow pointing to a plus sign icon, indicating the option to add a new version. Below this, there are sections for 'Synopsis of the protocol' and 'Data safety monitoring committee charter', each with an 'Add document' button.

Bild 3.

4.4 CTIS ansökans olika sektioner

Rubrikerna nedan anges på engelska för att det ska vara lättare att hitta rätt i CTIS. Stöd för vilka mallar som kan användas vid ansökan finns i avsnitt 10: Checklista - klinisk prövning i CTIS.

4.4.1 Form

4.4.1.1 Cover letter

Följebrevet ska innehålla de specifika punkter som anges i [CTR bilaga I B. följebrev](#). Se även länk till mall för följebrev i avsnitt 10: Checklista - klinisk prövning i CTIS. Några exempel:

- Specificera var referenssäkerhetsinformationen finns.
- Om det är aktuellt med en låginterventionsprövning, beskriv hur prövningen uppfyller kriterierna.
- Vid behov, ansök om hjälp från LV med SUSAR-rapportering.
- Ansök, med motivering, om reducerad ansökningsavgift (akademiska sponsorer).

4.4.1.2 Proof of payment of fee

Se information om avgifter på [Läkemedelsverkets webbplats](#). Länk till mall för faktureringsunderlag finns i avsnitt 10: Checklista - klinisk prövning i CTIS. Läkemedelsverket skickar faktura när ansökan konstaterats valid. Om prövningen är multinationell, kontrollera om faktureringsunderlag även behöver bifogas från övriga deltagande länder (MSCs).

4.4.1.3 Compliance with regulation

Sponsorrepresentant ska intyga följsamhet till dataskyddsförordningen (GDPR). Se även länk till mall i avsnitt 10: Checklista - klinisk prövning i CTIS.

4.4.1.4 Trial category

Vid val av Trial Category gäller generellt definitionerna nedan, för detaljer se [Revised CTIS Transparency Rules](#).

- Category 1 - Pharmaceutical development clinical trials: fas I prövningar.
- Category 2 - Therapeutic exploratory and confirmatory clinical trials: fas I/II, fas II och fas III prövningar.
- Category 3 - Therapeutic use clinical trials: fas III/IV, fas IV, samt låginterventionsprövningar.

4.4.2 MSC (Member State Concerned)

Registrera deltagande medlemsstater (MSC) och antalet försökspersoner för respektive land.

Föreslå rapporterande medlemsstat (RMS) som kommer att ansvara för handläggningen av prövningen.

Inga dokument laddas upp under sektion MSC.

4.4.3 Part I

Ladda upp relevanta dokument. Om prövningen är multinationell, kontrollera vad som gäller för övriga länder, se Annex II och III i EUs CTR [Questions & Answers](#) dokument.

4.4.3.1 Trial details

Prövningsprotokoll ska vara på engelska, men accepteras på svenska om endast prövningsställen i Sverige medverkar.

Synopsis ska vara på svenska/lokalt språk, därmed krävs flera språkversioner vid en multinationell prövning (en del länder accepterar synopsis på engelska).

Patient facing documents (till exempel frågeformulär, dagbok) laddas upp under Protocol information.

Textfälten i CTIS ska generellt vara på engelska, men accepteras på svenska om endast prövningsställen i Sverige medverkar. Vid multinationell prövning, kolla språkkrav för respektive land (flera språkversioner kan läggas in), se Annex II: Language requirements for part I documents i EUs CTR [Questions & Answers](#) dokument.

4.4.3.2 Sponsors

Sponsor contact: Måste anges, förfyllt efter registrering av prövningen (baserat på vad som är registrerat i OMS).

Scientific contact point och Public contact point: Kan ofta vara samma person i icke-kommersiella prövningar. Använd gärna funktionsbrevlåda och växeltelefonnummer eller dylikt då denna information blir allmänt tillgänglig.

Contact point for union: Det är hit myndigheter vänder sig vid behov. Viktigt att justera med adressuppgifter till verksamheten och kontaktuppgifter direkt till sponsorrepresentant. Denna information blir aldrig publik.

Legal representative: Företrädare inom EU. Ska bara registreras om sponsorn är lokaliserad utanför EU.

Third Parties: I de fall sponsor tilldelar arbetsuppgifter till så kallad tredje part, kan dessa organisationer läggas till här.

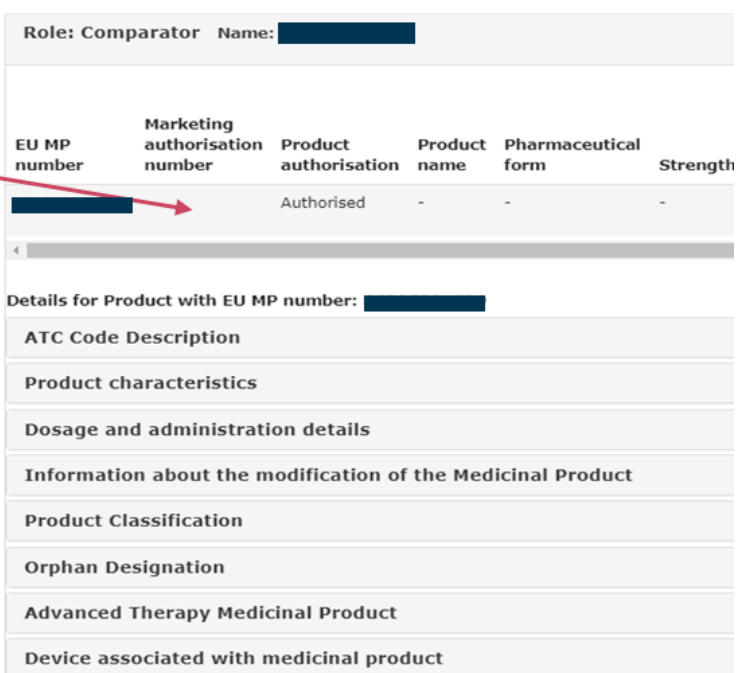
4.4.3.3 Products

Information om diagnos och läkemedel/substans hämtas från bakomliggande databaser. Gör sökning och välj rätt alternativ. Alla läkemedel som marknadsförs inom EU är registrerade i databasen EudraVigilance (xEVMPD) och kan sökas fram. Icke-godkända läkemedel, inklusive icke-marknadsförda formuleringar med en godkänd substans, kräver att läkemedlet först registreras i EudraVigilance av behörig person utsedd av sponsorn. Tänk på att även icke marknadsgodkända (eller modifierade) tilläggs-läkemedel (Auxiliary Medicinal Products) behöver läggas in i CTIS. Samtliga tilläggs-läkemedel ska listas i fölgebrevet.

När läkemedel/substans har hämtats ska information om dosering etc registreras. Klicka på läkemedelsraden så öppnas underliggande fält, som ska fyllas i (se bild 4).

Bild 4.

Klicka på textraden för att öppna upp



EU MP number	Marketing authorisation number	Product authorisation	Product name	Pharmaceutical form	Strength
[REDACTED]	[REDACTED]	Authorised	-	-	-

Details for Product with EU MP number: [REDACTED]

- ATC Code Description
- Product characteristics
- Dosage and administration details
- Information about the modification of the Medicinal Product
- Product Classification
- Orphan Designation
- Advanced Therapy Medicinal Product
- Device associated with medicinal product

SmPC (produktresumé; om marknadsgodkänt läkemedel) eller IB (Investigator's Brochure, prövarhandbok) ska laddas upp (ej båda, trots *).

Compliance with GMP behöver laddas upp om relevant för prövningen. För tillverkning i Sverige behöver kopior laddas upp i CTIS gällande tillverkningstillstånd eller GMP-certifikat, eller så ska hänvisning till tillståndets

nummer anges. Se Läkemedelverkets hemsida för information om [god tillverkningssed för prövningsläkemedel och tilläggläkemedel](#).

IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier): För marknadsgodkända läkemedel som inte modifierats, ange detta som orsak till att IMPD inte laddas upp och hänvisa till SmPC. Om IMPD-Q inte kan fås av produktägaren, se fråga 2.15 i EUs CTR [Questions & Answers](#) dokument för alternativ.

Content labeling - Märkning av prövningsläkemedel och tilläggläkemedel ska innehålla uppgifter i enlighet med kapitel X, artiklarna 66–67, bilaga VI, avsnitt A–D i [CTR](#). Prövningsläkemedel och tilläggläkemedel som är godkända och tillhandahålls i svensk, kommersiell förpackning behöver inte märkas ytterligare för klinisk prövning. [Läs mer på Läkemedelsverkets webbplats för eventuella undantag](#).

4.4.3.4 Part II - SE

Part II ska fyllas i separat för varje MSC och för Sverige ska alla dokument som laddas upp enligt Etikprövningslagen vara på svenska. Kontrollera vad som gäller för övriga länder, se vägledning; Annex III i EUs CTR [Questions & Answers](#) dokument. Trial sites

Adresser för deltagande sjukhus hämtas från en bakomliggande databas (OMS-databas). I OMS registreras adresser till prövningsställen enligt uppsatta kriterier. För regionernas prövningsställen ska de förregistrerade adresserna i OMS användas, oavsett vem som är sponsor. Korrekta adressuppgifter till sjukhus/prövningsställe finns upplagda på [Kliniska Studier Sveriges](#) webbplats. Specifik avdelning och adress anges manuellt under Department i CTIS. Tänk på att namn och kontaktuppgifter till PI för varje prövningsställe blir offentliga.

4.4.3.5 Documents (part II)

Länkar till var mallar för följande dokument kan laddas ner finns under avsnitt 10: Checklista - klinisk prövning i CTIS.

Recruitment arrangement – Utöver protokollet, ska det finnas ett separat dokument med en detaljerad beskrivning av hur urval av försökspersoner sker och vad som är det första rekryteringssteget i prövningen.

Subject information and informed consent form – information till försöksperson och samtyckesblankett.

Suitability of the investigator – ansvarig prövares lämplighet gäller för samtliga involverade prövningsställen, och består av:

- i) CV som ska innehålla information om GCP-utbildning och erfarenhet av kliniska provningar
- ii) Declaration of interest – deklARATION av intressekonflikter

Suitability of the facilities – provningsställets lämplighet. Ett dokument per provningsställe. Ska undertecknas av behörig person med verksamhetsansvar, till exempel verksamhetschef.

Proof of insurance cover or indemnification – försäkringsskydd. I Sverige gäller patientförsäkringen även för försökspersoner om den hälso- och sjukvård som ingår i forskningsstudien bedrivs av regionen. Ta reda på om villkor uppfylls på [LÖFs webbplats](#). Kontrollera om de företag som tillhandahåller aktuella läkemedel är anslutna till Läkemedelsförsäkringen, [LFF](#), och att de även omfattas av läkemedelsförsäkringen enligt högre premie. Om detta inte uppfylls, behövs en separat läkemedelsförsäkring för provningen.

Financial and other arrangements - ska kortfattat beskriva hur provningen finansieras. Det ska även redovisas eventuellt arvode till provningsställe och försökspersoner. Eventuella övriga avtal mellan sponsor och provningsställe ska också redovisas.

Compliance with national requirements on Data Protection – intyga följsamhet till GDPR/övriga nationella lagar. För Sverige räcker det med GDPR-intyget under Form.

Compliance with use of Biological samples – information om överensstämmelser med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prov från inkluderade försökspersoner. Fylls i om biologiska prover samlas in/analyseras, även för provningar som inte omfattar biobanksprover.

4.5 Skicka in ansökan (submit)

Använd knappen "Check" för att kontrollera att alla fält är komplett ifyllda. Rödmarkerade fält visar var komplettering krävs. Det kan vara nödvändigt att klicka på hänslåset vid varje avsnitt för att se formuläret i sin helhet. Vissa avsnitt kräver att man klickar på själva textraden för att öppna upp ytterligare fält. Dessa är: sponsor - contact points, och products - detaljerad läkemedelsinfo. Se även bild 4 under punkt 4.4.3.3.

För att skicka in ansökan, klicka på "Submit". Observera att du måste välja Part I och/eller Part II för de land du vill skicka in. Slutligen, bekräfta att du vill skicka in. Statusen ändras från draft till under evaluation.

4.6 Specifikt om biobanksansökningar vid prövningar

Om den kliniska prövningen innefattar insamling av humanbiologiska prov som omfattas av biobankslagen, ska sponsor skicka in en osignerad biobanksansökan till kliniskaprovningar@biobanksverige.se samma dag som ansökan i CTIS skickas in.

Under granskningen skickar LV ansökan om klinisk läkemedelsprövning till berörd biobank/RBC (Regionalt biobankscentrum) för yttrande. RBC bedömer den dokumentation som berör humanbiologiska prov parallellt med handläggningen hos LV och EPM. Behov av komplettering i biobanksansökan kan därmed åtgärdas under tillståndsprövningen. Biobanksansökan kan dock beviljas först efter att den kliniska prövningen har beviljats regulatoriskt tillstånd i CTIS, och biobanksavtalet träder i kraft när ansökan undertecknats av behörig företrädare. På [Biobank Sveriges](https://www.biobank.sverige.se) webbplats finns mer information.

5 Hantera och svara på RFI (Request for information)

Under handläggning av en prövningsansökan, ansökan om väsentlig ändring eller årlig säkerhetsrapport kan frågor, så kallade RFI, komma från myndigheterna via LV i CTIS.

6 Hantera och svara på RFI (Request for information)

Under handläggning av en prövningsansökan, ansökan om väsentlig ändring eller årlig säkerhetsrapport kan frågor, så kallade RFI, komma från myndigheterna via LV i CTIS.

RFI kan komma både under valideringsfasen och vid utvärdering av Part I och Part II. Först kontrolleras om ansökan är komplett, dvs. valid. Eventuell komplettering ska göras inom 10 dagar. När ansökan är valid startar granskningen och eventuella frågor från myndigheterna ska besvaras av sponsor inom 12 dagar. Det kan även komma frågor från myndighet vid andra tidpunkter, så kallad ad hoc RFI.

RFI aviseras i sponsors workspace under fliken Notices & alerts och under fliken RFI. Genom att klicka på den aktuella prövningens RFI-EU-nummer (RFI-CT-202X-xxxxxx-xx-xx) kommer man till de frågor som är ställda för den specifika prövningen.

Under Timetable kan man se inom vilken period de olika granskningsstegen väntas ske.

6.1 Besvara RFI – specifika synpunkter

RFI för ansökan hittas för den aktuella prövningen under Evaluation (eller under RFI fliken).

Överst på RFI-sidan finns en summerande del och nedanför följer specifika synpunkter som ska besvaras var för sig i respektive avsnitt. Det finns hänglås både för den summerande delen och för varje specifik synpunkt.

För att besvara RFI så klicka på hänglåssymbolen för ett visst avsnitt och skriv in svarstexten i fältet Response. Understödjande dokument kan laddas upp via Add document för varje specifik synpunkt. Observera att ansökningshandlingarna inte uppdateras här (se avsnitt 5.2). Det är viktigt att klicka på Save response för att svaret ska sparas. Klickar man direkt på hänglåssymbolen utan att först spara, går svarstexten förlorad och behöver läggas in igen.

Kom ihåg att låsa upp varje sektion (öppna hänglås) när fråga/RFI är besvarad. Alla RFI måste besvaras inom angiven tidsram och kan bara besvaras en gång.

6.2 Besvara RFI – uppdatering av ansökan

Om RFI kräver uppdatering av ansökan måste man (i tillägg till att svara på RFI enligt ovan) även komplettera/justera ansökan. Klicka på hänglåssymbolen för den summerande delen längst upp på RFI-sidan. Klicka på Change application för att kunna justera ansökningsformulär och prövningsdokumentation för aktuell del av ansökan.

Om ett befintligt dokument behöver ändras görs det via funktionen update vid sidan av ikonerna för dokumentet. En ny version av dokumentet laddas då upp. Dokumentet behåller samma titel som tidigare, men nytt versionsnummer och datum anges vid uppladdningen. Det krävs även att en version med spårade ändringar (track changes) sänds in som visar skillnaderna mellan den tidigare versionen och den nya.

Om ett helt nytt dokument behöver läggas till i ansökan, dvs inte bara en ny version, görs det via Add document. Funktionen borttagning som ligger vid sidan av ikonerna för dokumentet kan t ex användas om ett dokument laddats upp på fel plats i ansökan. Tidigare versioner av ett dokument ska inte tas bort.

6.3 Skicka in svar på RFI (Submit RFI)

Om uppdatering av ansökan gjorts enligt avsnitt 5.2, så måste ett dokument som beskriver ändringarna (Changes to the application) laddas upp i den

översta summerande delen av RFI. Ändringsdokumentet laddas upp via Add document. Det finns en mall från [Clinical Trials Coordination Group](#) som kan användas. Mallen hittas under Key documents, RFI response List of changes to the application.

Följande ska vara uppfyllt för att kunna trycka på submit-knappen vid RFI:

- Om ansökan har uppdaterats (changes to the application) måste dokument som beskriver ändringar ha laddats upp i den summerande delen under Add document.
- Den summerande delen av RFI ska ha hänglåssymbolen i låst läge.
- Samtliga övriga specifika synpunkter där RFI:er har besvarats ska vara sparade och hänglåssymbolen ska vara i upplåst läge.

Submit-knappen finns längst ner på sidan vid RFI.

Under Notices & alerts kommer meddelande när RFI besvarats och om RFI svaret gäller för Part I eller Part II. Även under Evaluation / Assessment / RFI ändras status till responded.

7 Beslut

När ansökan har granskats regulatoriskt av LV och EPM aviseras beslutet i CTIS under Notices & alerts. Beslutet kan antingen vara beviljat tillstånd, tillstånd med vissa villkor eller avslag. Både Part I och Part II måste ha accepterats för att ansökan ska godkännas i respektive land.

Om prövningen är multinationell kan man via översikten på sidan Evaluation se vilka MSC som har godkänt ansökan.

RMS koordinerar granskning av ansökan. För en multinationell ansökan granskas Part II av varje MSC.

Det finns ett snabbspår för utvärdering av mononationella kliniska läkemedelsprövningar. Snabbspåret innebär att en ansökan blir bedömd inom 26 dagar från det att den är valid. Om det inte finns behov av några kompletteringar godkänns ansökan inom 30 dagar.

Handläggningstiden för multinationella prövningar är maximalt 106 dagar, men kortas om frågor (RFI) uteblir (bild 5). Granskning av dokument kan förlängas med max 50 dagar om ansökan inkluderar till exempel ATMP.

7.1 Tidslinje för handläggning av multinationell ansökan

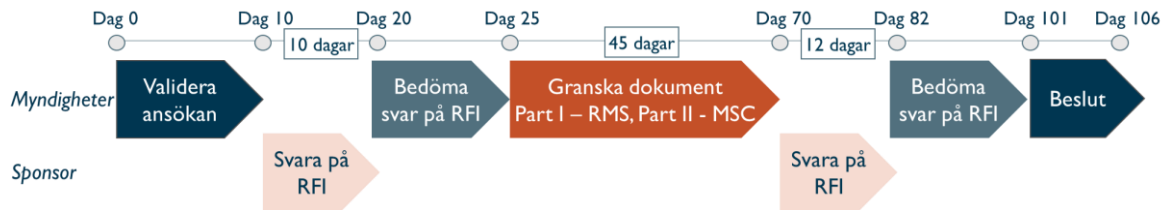


Bild 5. Tidsförlopp multinationell ansökan i CTIS

7.2 Dokumentation i prövningspärlen

Enligt ICH GCP ska det framgå i prövningspärlen att godkännande för prövningen finns och vilka dokument, samt version, som är godkända. Vid GCP-inspektion förväntas att det på något sätt framgår vilka versioner som är de slutligen godkända. Detta kan vara i form av följebrev i kombination med eventuellt RFI svarsbrev, alternativt skärmdumpar från CTIS.

8 Uppdateringar under prövningens gång

Uppdatering av prövningens status ska göras när det är aktuellt och ett flertal uppdateringar är obligatoriska.

8.1 Prövningsstart och rekryteringsstart

Prövningens status i CTIS ska uppdateras inom 15 dagar efter att prövningen startat, samt inom 15 dagar efter att rekryteringen startat. Detta är obligatoriskt och görs separat för varje MSC.

Klicka på fliken Notifications längst upp på prövningens startsida och kryssa i berört land, ange därefter:

- Start trial: fyll i datum när prövningen är godkänd att starta enligt det som definierats i protokollet, till exempel vid första initieringsmöte eller när screening av patienter inleds.
- Start recruitment: fyll i datum för första inkluderade försökspersonen i det aktuella landet. OBS! Rekryteringsstart måste ske inom 2 år efter godkännandet.

8.2 Årlig säkerhetsrapport

Säkerhetsrapportering ska ske årligen, med start ett år efter det initiala godkännandet av prövningen. Den som ska ladda upp och skicka in årliga säkerhetsrapporter måste tilldelas rollen ASR Submitter i CTIS. Kontakta din

administratör för att tilldelas denna roll. För de som själva administrerar sin prövning (behörighet CT admin), klicka på Assign new role under fliken User administration för att skapa denna behörighet. Fliken för ASR i CTIS är enbart synlig för användare som har behörigheten ASR Submitter.

8.2.1 Mall för årlig säkerhetsrapport

Säkerhetsrapporten ska följa ICH:s riktlinjer för Development Safety Update Report (DSUR). För icke-kommersiella sponsorer, där innehavaren av marknadsföringstillståndet för prövningsläkemedlet finns i något av EU/EES-länderna och där SmPC används som referenssäkerhetsinformation (RSI), kan en förenklad mall för ASR användas: [HMA-Simplified template of annual safety report](#).

En årlig säkerhetsrapport bör endast innehålla helt anonym information. StudielD/kod är pseudonymiserad information och ska därför uteslutas i ASR.

ASR-formuläret i CTIS kan ej sparas, utan måste fyllas i och skickas på samma gång.

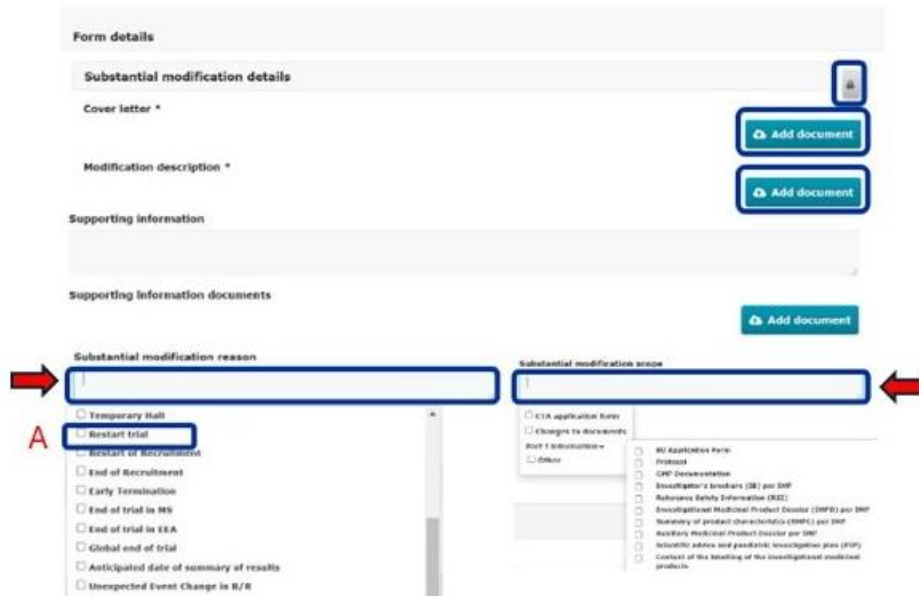
- Färdigställ säkerhetsrapporten inklusive relevanta tabeller.
- Ta fram IB eller SmPC och ha tillgång till rapporteringsperiod och ev information om händelser som inträffat, dvs listning av Serious adverse reactions (SARs) och Serious adverse events (SAEs).
- Logga in i CTIS.
 - Öppna formuläret för säkerhetsrapporten genom att klicka på knappen +NEW ASR i sponsors workspace, under fliken Annual safety reporting.
 - Fyll i informationen för de fyra stegen: Sponsor information, Clinical trial details, ASR reporting period details och ladda upp SmPC eller IB samt säkerhetsrapporten som pdf-filer under Supporting documents.

8.3 Tillfälligt avbrott av prövningen (Temporary halt)

När en sponsor avbryter genomförandet av en klinisk prövning, utan att detta föreskrivs i prövningsprotokollet, ska ett tillfälligt avbrott rapporteras i CTIS om sponsorn avser att återuppta prövningen. Det tillfälliga avbrottet rapporteras genom att välja Temporary halt under Notifications för aktuellt land/länder.

Om det tillfälliga avbrottet görs av säkerhetsskäl eller förändrad nytta-riskbalans så krävs en ändringsansökan med en motivering till att prövningen kan återstartas. Skäl för ändringsansökan anges i Form i CTIS genom att välja Restart trial, se bild 6 (A).

Bild 6.



8.4 Rekryteringsavslut

Uppdatering av prövningens status i CTIS ska göras inom 15 dagar från det att rekryteringen avslutats. Detta är obligatoriskt och görs separat för varje MSC. Klicka på fliken Notifications längst upp på prövningens startsida och kryssa i aktuellt land, ange därefter:

- End recruitment, fyll i datum när rekryteringsperioden avslutades i det gällande landet.

8.5 Ansökan om väsentlig ändring

Efter ett beviljat tillstånd för en klinisk läkemedelsprövning kan sponsorn göra ändringar av prövningen. Om det rör sig om väsentliga ändringar i prövningsprotokollet eller i någon annan dokumentation som ligger till grund för tillståndet, krävs en av myndigheterna godkänd ändringsansökan.

En ändring av en prövning betraktas som väsentlig om den sannolikt kommer att ha en betydande inverkan på försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller på tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen. Det är sponsors ansvar att, med hjälp av dessa kriterier, bedöma om en ändring är väsentlig eller ej. I Annex IV, EUs CTR [Questions & Answers](#) dokument, finns exempel på olika typer av ändringar som kräver godkännande.

- Starta en ansökan om väsentlig ändring på provningens startsida. Se till att vara på undersida Summary och välj +CREATE i det övre högra hörnet.
- Välj vilken typ av ändring det är:
 - i) Single trial substantial modification: för att uppdatera information för endast en provning, eller
 - ii) Multi trial substantial modification: för att uppdatera information för flera provningar som har samma provningsläkemedel (IMP) och samma sponsor.
- Välj om ändringsansökan avser del I, del II eller båda (olika kostnad beroende på vilken/vilka delar av ansökan som ändringen avser).

En ansökan om väsentlig ändring (part I) kan inte skickas in samtidigt som någon annan ansökan för samma kliniska provning pågår. Detta gäller vare sig det är en utredning av en grundansökan, en begäran om att lägga till berörd medlemsstat (MSC) eller en ansökan om en annan väsentlig ändring.

I följebrev och ändringsdokument ska ändringen/tillägget beskrivas detaljerat. Mall för följebrev för ändringsansökan samt mall "Modification description" finns att hämta från [Clinical Trial Coordination Group \(CTCG\)](#) under Key documents list. Alla dokument som påverkas av den väsentliga ändringen behöver bifogas i en version med och en version utan spårade ändringar.

8.5.1 Form

I denna sektion ska ändringsansökans karaktär, skäl och omfattning beskrivas (substantial modification reason, substantial modification scope, se Bild 6).

8.5.2 Besked om godkänd ändring - tillstånd

När ändringsansökan har validerats och granskats regulatoriskt av LV och/eller EPM, aviseras beslutet i CTIS under Notices & alerts. Beslutet är antingen beviljat tillstånd, tillstånd med vissa villkor eller avslag. Validering tar 6 dagar, granskning 38 dagar (om det inte finns behov av komplettering) och slutligen kommer beslut efter ytterligare 5 dagar. Under granskningsperioden kan sponsorn få frågor, RFI (se avsnitt 5 - Hantera och svara på RFI), och då förlängs perioden med 31 dagar.

8.6 Icke-väsentliga ändringar – om aktuellt

Icke-väsentliga ändringar (non-substantial modifications, NSM) kräver ingen ansökan till myndigheterna. Dock ska informationen i CTIS uppdateras med ändringar som är relevanta för myndigheternas tillsyn av provningen. Ett exempel på sådan ändring är kontaktuppgifter till sponsor. Övriga icke-väsentliga ändringar kan laddas upp i samband med nästa väsentliga ändring.

Se EUs CTR [Questions & Answers](#) dokument fråga 3.4 för mer information om NSM.

8.7 SUSARs – om aktuellt

Misstänkt oförutsedd allvarlig händelse (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR) skickas inte in via CTIS utan ska anmälas till EudraVigilance-databasen. För detta krävs en speciell access. För icke-kommersiella sponsorer kan LV ta emot rapporter för SUSARs som inträffat i Sverige och rapportera dem vidare till EudraVigilance-databasen. Detta måste i så fall efterfrågas i följebrevet till ansökan och beskrivas i prövningsprotokollet.

Läs mer om säkerhetsrapportering enligt förordning 536/2014 på [LVs webbplats](#).

8.8 Övriga notifieringar – om aktuellt

Uppdatering av prövningen ska göras löpande i det fall något av nedan inträffar. Läs mer här: [EMA guideline for the notifications of serious breaches](#)

- Allvarliga överträdelser (Serious breaches): Överträdelse av EU-förordningen eller gällande prövningsprotokoll som sannolikt i betydande grad kommer att påverka försökspersonens säkerhet och rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten hos data som genereras vid den kliniska prövningen. Sponsor ska rapportera allvarliga överträdelser via CTIS utan oskäligt dröjsmål, dock inom sju dagar efter att sponsor fått vetskap om överträdelsen.
- Oförutsedda händelser (Unexpected events): Sponsor ska via CTIS underrätta berörda MSC om oförutsedda händelser som kan påverka nytta/riskförhållandet i en prövning, men som inte är SUSARs. Detta ska ske utan oskäligt dröjsmål, dock inom 15 dagar efter det att sponsorn har fått kännedom om händelsen.
- Brådskande säkerhetsåtgärder (Urgent safety measures): om en oförutsedd händelse sannolikt kommer att påverka nytta/riskförhållandet allvarligt ska sponsorn och prövaren vidta lämpliga brådskande säkerhetsåtgärder för att skydda försökspersonerna. Sponsorn ska rapportera detta via CTIS utan oskäligt dröjsmål inom 7 dagar efter att åtgärderna vidtogs.

9 Efter prövningens avslut

Uppdatering av prövningens status ska göras i CTIS inom 15 dagar från det att prövningen avslutats. Detta är obligatoriskt och görs separat för varje MSC.

Klicka på fliken Notifications längst upp på sponsorsidan och kryssa i aktuellt land, ange därefter:

- End of trial, fyll i datum för sista besöket för den sista försökspersonen i det gällande landet, eller en senare tidpunkt enligt definitionen i protokollet.

Inom ett år efter prövningens avslut ska en sammanfattning av resultat publiceras. På prövningens startsida, under fliken Trial Results, laddas följande rapporter upp:

- Summary of Results, innehållet specificeras i [Annex IV i CTR](#). Rapporten bör skrivas på engelska, men kan skrivas på svenska om enbart svenska prövningsställen deltar.
- Summary for Layperson, innehållet i Summary for Layperson beskrivs i [Annex V i CTR](#). Denna rapport ska skrivas på svenska (nationellt språk).

En fullständig klinisk studierapport behöver endast laddas upp i CTIS om prövningen ska vara till grund för marknads godkännande.

10 EMA träningsmaterial – sponsor workspace

EMA tillhandahåller utbildningsmaterial online om hur man som Sponsor för kliniska prövningar använder CTIS: [Clinical Trials Information System \(CTIS\): training and support](#). Här hittas till exempel Sponsor handbook, en guide som med bilder och ytterligare länkar beskriver allt som krävs för att skapa en ansökan i CTIS och ändra, uppdatera och underhålla dokumentationen under prövningens livscykel.

I handbokens Annex II finns även länkar till CTIS Video Tutorials (YouTube) [CTIS Sponsor Handbook](#).

11 Checklista - klinisk prövning i CTIS

	Ladda upp följande dokument	Klart
Form	<ul style="list-style-type: none"> Cover letter (Följebrev) ^a 	
	<ul style="list-style-type: none"> Proof of payment (Faktureringsunderlag) ^b 	
	<ul style="list-style-type: none"> Compliance with Regulation (EU) 2016/679 (Följsamhet till dataskyddsförordningen) ^c 	
MSC	Inga dokument laddas upp i denna del	
Part I	<ul style="list-style-type: none"> Protocol (Prövningsprotokoll) ^d 	
	<ul style="list-style-type: none"> Synopsis (en per MSC, nationellt språk) ^d 	
	<ul style="list-style-type: none"> Investigator's Brochure (IB) <u>eller</u> SmPC 	
	<ul style="list-style-type: none"> Compliance with GMP (om relevant för prövningen) 	
	<ul style="list-style-type: none"> IMPD (om inte applicerbart i prövningen ska detta motiveras) 	
	<ul style="list-style-type: none"> Content labeling (Märkning av läkemedel) ^d 	
Part II	Ladda upp följande dokument per MSC: (på svenska för svenska prövningsställen)	
	<ul style="list-style-type: none"> Recruitment Arrangements (Förfarande för rekrytering och samtyckesprocessen) ^b 	
	<ul style="list-style-type: none"> Subject information and informed consent form (Information till försöksperson och samtyckeblankett) ^d 	
	<ul style="list-style-type: none"> Proof of insurance cover or indemnification (Försäkringsskydd) ^d 	
	<ul style="list-style-type: none"> Financial and other arrangements (Ersättning för deltagande i klinisk prövning) ^b. Observera att mallen från Läkemedelsverket behöver kompletteras med information om prövningens finansiering och ersättning till prövare och prövningsställe. 	
	<ul style="list-style-type: none"> Compliance with national requirements on Data Protection (Följsamhet till dataskyddslagstiftning) [*] 	
	<ul style="list-style-type: none"> Compliance with use of Biological samples (Följsamhet med regler för hantering av biologiska prov) ^b 	
Part II	Ladda upp följande dokument per prövningsställe:	
	<ul style="list-style-type: none"> Suitability of the investigator: <ul style="list-style-type: none"> Ansvarig prövares CV ^b Deklaration av intressekonflikter ^b 	
	<ul style="list-style-type: none"> Suitability of the facilities (Resursintyg) ^b 	

^a) Mall finns framtagen av HMA-Clinical Trials Coordination Group (CTCG) [Heads of Medicines Agencies: Clinical Trials Coordination Group](#) - se Key documents

^b) Mall finns på [Läkemedelsverkets webbplats](#)

^c) Mall finns hos Europeiska kommissionen Chapter I: [EudraLex - Volume 10 - European Commission](#)

^d) Mall finns genom Kliniska Studier Sverige [Kliniska läkemedelsprövningar](#)

^{*}) Behövs ej för prövningar som enbart går i Sverige.