

**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.

Innehållsförteckning Trial Master File (TMF) / Sponsorpärm

Klinisk läkemedelsprövning (CTR)

# 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 1.1, 2022-01-26. Denna version är uppdaterad enligt EU CTR angående:

* Ändrade definitioner
* Flik 6 och 7 Läkemedelsverket respektive Etikprövningsmyndighet ändrat till flik 6
* Regulatorisk information till läkemedelsmyndighet i EU: ansökan och godkännande,
* Ny flik för Rapporterade allvarliga överträdelser samt Rapporterade andra händelser av vikt för försökspersoner

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](info%40kliniskastudier.se).

# Om Innehållsförteckning Trial Master File (TMF) / Sponsorpärm

Denna mall 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). Observera att mallen kan komma att uppdateras inom en snar framtid om tolkningen av det nya regelverket blir tydligare.

TMF är sponsors pärm och innehåller väsentliga dokument för den aktuella prövningen. Innehållet i en TMF finns beskrivet i kapitel 8 i ICH-GCP E6 guidelines med reservation att index måste anpassas efter prövningen (fler eller färre väsentliga dokument kan behövas för att rekonstruera en prövning) då alla avsnitt inte är tillämpliga för alla typer av studier. I kapitel 8 finns beskrivet vilka dokument som skall finnas innan, under och efter en avslutad prövning. På sista sidan finns en tom registersida.

Många dokument ska finnas både i prövarpärmen och hos sponsor i TMF. Enligt ICH-GCP ska CRF (case report form) finnas hos sponsor i original och som kopia hos prövaren efter att prövningen är avslutad. För övriga dokument anger inte ICH-GCP var original respektive kopia ska förvaras. En vanlig rekommendation är att dokumentet sparas i original där det har upprättats.

Det är sponsors ansvar att:

* Hålla TMF komplett och uppdaterad under pågående prövning
* Förvara TMF på ett säkert sätt under tiden prövningen pågår och under arkiveringstiden.
* Arkivering sker enligt gällande lagstiftning.
* Ge en hänvisning om något dokument förvaras på annan plats än i TMF

| **Index till TMF** | **Innehåll:** | **Kommentar:***Hjälptexten (kursiv stil) kolumn kan tas bort vid användning av index* |
| --- | --- | --- |
| 1.
 | **Prövningsteamet**  | * Adress- och telefonlista
 | *Kontaktuppgifter till viktiga parter såsom sponsor, prövningens ledning, personal på prövningsställe, monitor, externa parter t.ex. lab.* |
|  | **Signerat prövningsprotokoll och amendment** | * Godkänt, signerat protokoll inkl. bilagor
* Godkänt, signerat amendment
* Signerade protokollsidor och amendment för alla ansvariga prövare
* Tidigare versioner[[1]](#footnote-1)1
 | *Signatur från sponsor och koordinerande prövare (vid multicenter-studie) och/eller ansvarig prövare ska finnas på signatursidan.* |
|  | **Case Report Form (CRF/eCRF)****Formulär/skalor****Dagbok** | * CRF/utskrift av eCRF (icke ifylld)
* CRF access- och träningslogg
* Inmatnings- eller ifyllnadsinstruktion
* Formulär/skalor (icke ifylld)
* Dagbok (icke ifylld)
* Tidigare versioner1
* Annoterat CRF

**Vid prövningens slut*** CRF data; papper (original) eller elektroniskt
* Data Clarification Form (DCF); papper (original) eller elektroniskt
 |  |
|  | **Datahantering**  | * Data Management Plan
* Clean File Form
* Database lock
* Critical Error Form (om relevant)\*.
 | \*Critical Error Form. *Används om* *databasen låsts men något allvarligt fel upptäckts som kan påverka analysen och databasen behöver låsas upp. Dokumentera anledning till att databasen låses upp samt åtgärder som krävs innan databasen åter låstes.* |
|  | **Försökspersons-information och samtyckesformulär** | * Gällande försökspersonspersons-information och samtyckesformulär. Original och översatt version om relevant
* Annan skriftlig information till deltagare (t.ex. annonser, dagbok, studie ID kort, frågeformulär)
* Tidigare godkända versioner om ändringar genomförts[[2]](#footnote-2)2
 | *Signerade samtycken skall endast finnas på prövningsställe.* |
|  | **Regulatorisk information till läkemedelsmyndighet i EU: ansökan och godkännande** | * Ansökningsdokument inklusive följebrev och dokument till CTIS del I och II[[3]](#footnote-3)3
* Ändringsansökan, inklusive följebrev och bilagor3
* Tillstånd, daterat (initialt och vid ändringar).
* Relaterade dokument och korrespondens t.ex. årlig rapport om säkerhet.
 | *(CTIS=EMA Clinical trials information system)* |
|  | **Övriga anmälningar och registreringar** | * Biobank inkl. ansökan, ändringsansökan, godkännande. MTAs[[4]](#footnote-4)4 och korrespondens
* Anmälan/registrering enligt Dataskyddsförordningen. Inklusive ansökan, ändringsansökan och korrespondens
* Anmälan till offentlig databas (om tillämpligt)
 | *Prövningsställets lokala biobanks-ansökningar finns endast i prövarpärmen* |
|  | **Avtal /överenskommelse och ekonomi** | * Ekonomiska avtal/ överenskommelser, såsom
* Sponsor, co-sponsor och CRO
* Sponsor och klinik/prövare
* CRO och klinik/prövare
* Prövare/institution och myndighet (om tillämpligt)
* Apoteksavtal (om tillämpligt)
* Avtal laboratorier
* Avtal monitor
* Övriga avtal
* Personuppgiftsbiträdesavtal
* Budget och ekonomisk redovisning
 |  |
|  | **Prövningsställets personal; delegering och CV** | * Signatur- och delegeringslista, signerade.
* Kopior från alla lokala prövningsställen vid prövningens avslut
* CV för ansvariga prövare, medprövare samt övrig personal delegerade uppgifter i prövningen med dokumentation gällande GCP utbildning (signerade, daterade).
* CV monitor
* CV övrig relevant personal om tillämpligt såsom lab., röntgen
 |  |
|  | **Prövningsläkemedel, produktbeskrivning** | * Gällande Investigators Brochure (IB)[[5]](#footnote-5)5 eller SPC, för alla ingående prövningsläkemedel
* IB tidigare versioner[[6]](#footnote-6)6
* IB mottagningskvitto/kvittering för alla prövningsställen
* Angivning om vad som är referens säkerhetsinformation (RSI)
* Säkerhetsuppdateringar (ej årlig säkerhetsrapport eller SUSAR)
 | *Om fler prövnings-läkemedel används så kan separata rader användas* |
|  | **Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel \*\*, hantering** | * Etikett för märkning av prövningsläkemedel
* Analyscertifikat, GMP certifikat, QP[[7]](#footnote-7) frisläppning
* Försändelsedokument (till alla Apotek/site)
* Beställningsinstruktion
* Rekvisitioner
* Prövningsläkemedelslogg (lagerjournal och/eller drug accountability log per site eller per forskningsperson). Mall/-ar samt ifyllda dokument från medverkande center vid prövningens slut\*
* Instruktioner för hantering av prövningsläkemedel och relaterat material\*\*
* Temperaturlogg-mall
* Destruktionsformulär - mall samt ifyllda dokument från medverkande center vid prövningens slut
* Destruktionsintyg/kvittens från den organisation som destruerat prövningsläkemedlet.
* Relaterad korrespondens
 | *Ange om några dokument förvaras hos t.ex. Apotek*\**Dokumentation över prövnings-läkemedel ska finnas. Beroende på prövning kan det vara en samlad log eller fler olika.**\*\*Om tilläggsläkemedlen inte har försäljnings­godkännande**\*\*Om detta inte är inkluderat i protokoll eller IB* |
|  | **Randomisering och kodbrytning** | * Randomiseringsrutin
* Randomiseringslista (om aktuellt)
* Instruktioner för akut kodbrytning.
* Lista över kodkuvert (om aktuellt)
 | *Vid prövningens slut dokumentera om kodbrytning genomförts och vilka kuvert som använts respektive är oanvända.* |
|  | **Laboratorie-information** | * Lista över laboratorier
* Referensvärdeslista från lokala och externa labb, inklusive uppdateringar
* Ackrediteringsbevis eller certifiering
* Metodbeskrivning för alla analyser som saknar ackreditering
* Instruktioner för provtagning, hantering och förvaring
* Temperaturloggar
 | *Lokalt, t.ex. för rutinprov.**Externt för icke rutin prov.* |
|  | **Undersökningar, mätningar** | * Instruktioner
* Remisser/formulär
* Validering av utrustning
* Certifikat
 |  |
|  | **Källdata** | * Källdatahänvisningsdokument, mall
 |  |
|  | **Screeninglogg** | * Screeninglogg (eventuellt)
 | *Vb, kopia från alla prövningsställen vid* *prövningens slut eller enbart original i prövarpärm.* |
|  | **Monitorering** | * Gällande monitoreringsplan, samt tidigare versioner
* Monitoreringslogg (mall)\*
* Ev. sekretessförbindelser\*
* Korrespondens
 | *\*Inget regulatoriskt krav att dessa dokument samlas in från medverkande prövningsställen*  |
|  | **Monitorerings-rapporter** | * Dokumentation från planeringsmöte, prövarmöten
* Initieringsmötesrapport från alla lokala site
* Monitoreringsrapporter från alla lokala site
* Rapport från stängningsmöte från alla lokala site, samt nationellt
* Relaterad korrespondens
 |  |
|  | **Rapportering av incidenter/oönskade medicinska händelser (AE, SAE och SUSAR)** | * Instruktion för AE-, SAE-,SUSAR, -rapportering, inklusive rapporterings formulär
* Rapporterade SAE för alla prövningsställen
* Rapporterade SUSARs i prövningen
* Utlåtande från DSMB
* Årlig Säkerhetsrapport (ASR[[8]](#footnote-8))
 |  |
|  | **Allvarliga överträdelser\* och andra händelser**  | * Rapporterade allvarliga överträdelser
* Rapporterade andra händelser av vikt för försökspersonernas säkerhet
 | *Enligt EU CTR artikel 52 och 53* |
|  | **Note to File** | * Note to files för alla prövningsställen
* Lista över händelser/ protokollavvikelselogg från alla site\*
 | *\*Kopia vid prövningens slut* |
|  | **Korrespondens** | * Relevant kommunikation för prövningen (e-post, brev, telefonkontakter etc.)
* Rapporter från prövarmöten
* Nyhetsbrev
 |  |
|  | **Rapporter** | * Klinisk prövningsrapport
* Sammanfattning till lekmän
* Statistisk rapport
 |  |
|  | **Arkivering** | * Arkivförteckning inklusive lokalisation
 |  |
|  | **Övrigt** | * Försäkring/ar
* Auditcertifikat/inspektionsrapport
 |  |

|  |
| --- |
| **Index till TMF** |
|  | **Prövningsteamet**  |
|  | **Signerat prövningsprotokoll och amendment** |
|  | **Case Report Form (CRF/eCRF), Formulär/skalor, Dagbok** |
|  | **Datahantering** |
|  | **Försökspersonsinformation och samtyckesformulär** |
|  | **Regulatorisk information till läkemedelsmyndighet i EU: ansökan och godkännande** |
|  | **Övriga anmälningar och registreringar** |
|  | **Avtal/överenskommelse och ekonomi** |
|  | **Prövningsställets personal; delegering och CV** |
|  | **Prövningsläkemedel, produktbeskrivning** |
|  | **Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel, hantering** |
|  | **Randomisering och kodbrytning** |
|  | **Laboratorieinformation** |
|  | **Undersökningar, mätningar** |
|  | **Källdata** |
|  | **Screeninglogg** |
|  | **Monitorering** |
|  | **Monitoreringsrapporter** |
|  | **Rapportering av incidenter/oönskade medicinska händelser (AE, SAE och SUSAR)** |
|  | **Rapporter om allvarliga överträdelser samt andra händelser av vikt för försökspersoner** |
|  | **Note to File** |
|  | **Korrespondens** |
|  | **Rapporter** |
|  | **Arkivering** |
|  | **Övrigt** |

1. 1 Tidigare gällande versioner sparas här eller i annan pärm. Om annan pärm används måste det finnas en hänvisning i index vart äldre dokument förvaras. Markera gärna äldre dokument ”Inaktuell” för att undvika att användas av misstag. [↑](#footnote-ref-1)
2. 2 Tidigare gällande versioner sparas här eller i annan pärm. Om annan pärm används måste det finnas en hänvisning i index vart äldre dokument förvaras. Markera gärna äldre dokument ”Inaktuell” för att undvika att användas av misstag. [↑](#footnote-ref-2)
3. 3 Ska vara versionshanterade [↑](#footnote-ref-3)
4. 4 Material Transfer Agreement [↑](#footnote-ref-4)
5. 5 Investigators Brochure kan förvaras separat från sponsorpärm, tex elektroniskt, då ska det dokumenteras var. [↑](#footnote-ref-5)
6. 6 Tidigare gällande versioner sparas här eller i annan pärm. Om annan pärm används måste det finnas en hänvisning i index vart äldre dokument förvaras. Markera gärna äldre dokument ”Inaktuell” för att undvika att användas av misstag. [↑](#footnote-ref-6)
7. [↑](#footnote-ref-7)
8. 6Development Safety Update Report [↑](#footnote-ref-8)