Checklista sponsor (klinisk läkemedelsprövning)

*Observera att*

* *det finns en checklista för prövarens ansvar. Om du har båda rollerna (som sponsor och prövare) så gäller* ***båda*** *checklistorna.*
* *momenten i checklistan inte är angivna i kronologisk ordning utan strukturen följer strukturen i ICH-GCP.*
* *i dokumentet används termen ”forskningsperson” vilket avser engelskans ”subjects” d.v.s. studiepatienter eller friska frivilliga.*
* *underrubriker i kursiv stil är kontrollsteg, hjälptext och förtydliganden.*
* *där* [*generiska mallar*](http://www.apotekarsocieteten.se/sektioner-kretsar/sektioner/klinisk-provning/generiska-mallar/) *hänvisas avser det de mallar som Apotekarsocieteten har tagit fram i samarbete med Läkemedelsindustriföreningen (LIF) och Läkemedelsverket.*

Innehåll

[1. Kvalitetssystem (quality management) 2](#_Toc81290831)

[2. Kvalitetssäkring och – kontroll 3](#_Toc81290832)

[3. Studiedesign och rapport 4](#_Toc81290833)

[4. Projektplanering (Trial management), data hantering och arkivering 4](#_Toc81290834)

[5. Val av deltagande prövare/klinik 5](#_Toc81290835)

[6. Försäkring av och kompensation till forskningspersoner och prövare 6](#_Toc81290836)

[7. Regulatoriska godkännanden och kontakter 7](#_Toc81290837)

[8. Prövningsläkemedel 8](#_Toc81290838)

[9. Säkerhet och säkerhetsrapportering 8](#_Toc81290839)

# 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 forskningspersonernas säkerhet och studiedatas 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 forskningspersonernassäkerhet och datas kvalitet.**2**. **Riskidentifikation:** Identifiera kritiska risker med studiens processer och data t.ex. skriftliga rutiner, datoriserade system, personal, studiedesign, 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 forskningspersonernas 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 studie-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 bör 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 (*monitorering*) samt vid behov kvalitetssäkras (*audit*). *Notera att sponsor förväntas 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 från studien
* Vetenskaplig och klinisk kompetent för att utföra monitorering av studien
* God kunskap om prövningsläkemedlet(-n), protokoll, skriftlig information till studiedeltagaren/försöksperson, sponsors skriftliga rutiner, GCP 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 t.ex. LIF-avtal, signerat protokoll, samt i förekommande fall avtal med laboratorier och apoteksavtal.Kontrollera om ytterligare avtal behövs angående personuppgifter och dataskydd t.ex. personuppgiftsbiträdesavtal. *Sponsor ska övervaka uppgifter som delegerats till andra organisationer/personer (Sponsors oversight) t.ex. kontraktforskningsföretag (CRO) eller andra konsulter.* |  |  |  |

# Studiedesign och rapport

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 3.1 | Ta fram ett protokoll för prövningen. *Utforma prövningen med hjälp av experter (medicinsk expertis, biostatistiker, farmakologer m.fl.) samt enligt befintliga mallar, se; protokollmall tillgänglig via nodorganisationen på Kliniska Studier Sverige samt ICH GCP kap 6*. |  |  |  |
| 3.2 | När prövningen avslutats, sammanställ en fullständig studierapport. *Se även punkt 7.4 - 7.7* |  |  |  |

# Projektplanering (Trial management), data hantering och arkivering

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 4.1 | Bedöm om en *Data monitoring commitee* bör upprättas. *Läs mer i Guideline on data monitoring commitees ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03* [*https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees\_en.pdf*](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-data-monitoring-committees_en.pdf) |  |  |  |
| 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* [*https://snd.gu.se/sv/datahantering/data-i-forskningsprocessen*](https://snd.gu.se/sv/datahantering/data-i-forskningsprocessen) |  |  |  |
| 4.3 | Det bestäms hur forskningspersonernas identitet ska kodas/pseudonymiseras, så att rapporterad data är kodad, men kan kopplas till respektive forskningsperson.  |  |  |  |
| 4.4 | All essentiell studiedokumentation 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 arkiverings-tiden är minst 10 år (ökas till 25 år för klinisk läkemedelsprövning när den nya förordningen om klinisk prövning börjar gälla, troligen 2021).* |  |  |  |
| 4.4.1 | Upprätta en sponsorpärm (Trial master file). |  |  |  |
| 4.4.2 | Informera alla prövare/kliniker om kraven att samla och förvara studiedokumentation 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 forskningspersonernas säkerhet tillvaratas på bästa sätt.* |  |  |  |
| 5.2 | Det finns tillräckligt med resurser (kompetent personal, forskningspersoner, tid, lokaler, utrustning). Dokumentera gärna detta. |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 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 studiedokument. * Samla in signerat protokoll från alla ansvariga prövare
* Upprätta avtal med deltagande kliniker. *Se även punkt 2.3.*
 |  |  |  |

# Försäkring av och kompensation till forskningspersoner 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 | Forskningspersonerna 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). I studier med medicintekniska produkter ska det finnas en produktförsäkring. Vid tveksamhet kontakta sjukhusjurist.* |  |  |  |
| 6.3 | Kompensation till forskningspersonerna kan förekomma och ska godkännas av Etikprövningsmyndigheten.  |  |  |  |

# Regulatoriska godkännanden och kontakter

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 7.1 | Läkemedelsverket -ansökan görs och tillstånd finns.*Om prövarinitierad prövning utan kommersiell sponsor kan Läkemedelsverket hjälpa till med SUSAR-rapportering i EudraVigilance-databasen. Observera att det måste motiveras tydligt i ansökan.*  |  |  |  |
| 7.2 | Etikprövningsmyndigheten – Sponsors ansvar att kontrollera att tillstånd finns.*Prövarens ansvar (inklusive skriftlig forskningspersoninformation) att ansökan görs och tillstånd finns. Ansökan om eventuellt strålskydd inkluderat i ansökan.* |  |  |  |
| 7.3 | Ansökan om insamling av prover till biobank (om tillämpligt). |  |  |  |
| 7.4 | Alla prospektiva interventions- och observationsstudier, kliniska studier med läkemedel eller annan terapi ska registreras i en offentlig databas (helst före inklusionsstart). Accepterade offentliga databaser är; Clinical trials.gov eller se WHOs lista h[ttp://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html](http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html) |  |  |  |
| 7.5 | Om prövningen avslutas i förtid, meddela Läkemedelsverket, Etikprövningsmyndigheten och prövare/kliniker enligt gällande tidsramar. |  |  |  |
| 7.6 | End of trial-rapportering inom 90 dagar: till Läkemedelsverket. |  |  |  |
| 7.7 | Studieresultatet redovisas inom ett år (om pediatrisk studie inom 6 månader) i EudraCT databasen.  |  |  |  |
| 7.8 | Sammanställa en fullständig studierapport. *Studierapporten ska finnas tillgänglig hos sponsorn på begäran av Läkemedelsverket under hela arkiveringstiden.*  |  |  |  |

# Prövningsläkemedel

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Id.** | **Att genomföra/kontrollera** | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| 8.1 | Tillhandahålla aktuell information och dokumentation kring prövningsläkemedlet, IB eller SPC.  |  |  |  |
| 8.2 | Ansvarig för att prövningsläkemedel/placebo är korrekt tillverkat enligt Good 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, t.ex. ingå i projektteamet. |  |  |  |
| 9.2 | Omgående rapportera alla SUSARs (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions) till alla berörda prövare/kliniker, Läkemedelsverket eller Eudra Vigilance databasen, samt EPM enligt gällande lagstiftning |  |  |  |
| 9.3 | Årlig sammanställning av säkerheten i prövningen (DSUR= Development Safety Update Report) skickas till Läkemedelsverket.*Mall för Årlig säkerhetsrapport finns på Läkemedelsverkets hemsida.* [*https://lakemedelsverket.se/upload/foretag/humanlakemedel/klinisk-provning/Arlig\_sakerhetsrapport\_icke\_kom\_sponsor%202015-05-25.docx*](https://lakemedelsverket.se/upload/foretag/humanlakemedel/klinisk-provning/Arlig_sakerhetsrapport_icke_kom_sponsor%202015-05-25.docx)*Notera att information även till EPM om SUSAR och årlig säkerhetsrapportering är krav enligt LVFS men EPM kräver det inte.* |  |  |  |
| 9.4 | Hantera och agera på avvikelser från protokoll, SOPar, GCP och gällande regelverk när det uppstår*. Använd gärna modellen CAPA (corrective action/preventive action).* Dokumentera avvikelser och åtgärder.Bedöm om avvikelsen är en så kallad serious breach. Om ja, meddela omgående Läkemedelsverket. *Serious breach är överträdelser och avvikelser som på ett signifikant sätt direkt påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersonerna i Sverige eller prövningens vetenskapliga värde som omedelbart under pågående klinisk prövning ska rapporteras till Läkemedelsverket. Rapporteringen bör ske senast inom sju dagar från kännedom. Rapporterna ska skickas till Enheten för kliniska prövningar och licenser.* |  |  |  |