**

Mall Prövningsprotokoll

Klinisk läkemedelsprövning CTR ger goda förutsättningar för kliniska studier av hög kvalitet.

 **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

Mall Prövningsprotokoll publicerades första gången 2022-02-03. Detta är version 2 2023-03-08.

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).

EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel 536/2014 är även kallad CTR (Clinical Trials Regulation) i denna mall.

Versionen är uppdaterad utifrån Läkemedelsverkets synpunkter och en sektion med information om stråldos har också blivit tillagd i mallen.

## Ansvarig för mallen

Kliniska Studier Sverige är ansvarig för denna mall. Eventuella förbättringsförslag av kan skickas till respektive e-postadress nedan.

* Gothia Forum: gothiaforum@vgregion.se
* Forum Norr: forumnorr@regionvasterbotten.se
* Forum Mellansverige: forummellansverige-ucr@uu.se
* Forum Sydost: forumo@regionostergotland.se
* Forum Stockholm-Gotland feasibility.karolinska@regionstockholm.se
* Forum Söder: forumsoder@skane.se

## Instruktion till dig som ska skriva prövningsprotokoll

De två första sidorna ingår inte i prövningsprotokollet utan är en kort instruktion till dig som ska skriva ett prövningsprotokoll. Dessa sidor tas bort vid användning av mallen. Protokollmallen är i första hand anpassad för interventionsstudier (klinisk prövning) och utgår ifrån kraven enligt CTR samt ICH-GCP. På Läkemedelsverkets webbplats finns mer [information om EU-gemensam förordning 536/2014](https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor#hmainbody1).

Mallen är inte anpassad för att täcka in medicintekniska prövningar. På Läkemedelsverkets webbplats finns [information om EU-förordningen 2017/745 om medicinteknik](https://www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/tillverka/regelverk). Det finns en separat mall för medicintekniska prövningar - [Clinical Investigation Plan](https://www.kliniskastudier.se/forskningsstod-och-radgivning/mallar-och-stoddokument/kliniska-provningar-medicintekniska-produkter).

För att en klinisk läkemedelsprövning ska få nödvändiga tillstånd att genomföras krävs att nyttan med prövningen överväger riskerna, att säkerheten för försökspersonerna går före alla andra intressen, och att prövningen är utformad så att den genererar tillförlitliga och robusta data. Detta måste beskrivas tydligt i protokollet.

Protokollmallen är tänkt som ett hjälpmedel för att underlätta ditt arbete. Det är inte alltid nödvändigt att använda alla rubriker som finns i denna mall. Rubriker kan tas bort och/eller nya kan läggas till. Detta gäller även underrubriker. Mallen måste anpassas så den passar just din prövning. Observera att om rubriker tas bort, måste du säkerställa att kraven på vad som ska ingå i ett prövningsprotokoll enligt CTR och ICH-GCP, fortfarande är uppfyllda.

* På första sidan av prövningsprotokollet ska <<Text>> ersättas med prövningsspecifik information och det gäller även information i sidhuvudet.
* *De avsnitt som är skrivna i rött och kursivt är information om vad som kan eller bör beskrivas under respektive avsnitt och ska raderas i slutligt dokument.*
* Exempel på textförslag som kan användas är skrivna med vanlig text/stil.
* När protokollet är komplett, uppdatera innehållsförteckningen.

Enligt CTR definieras vissa kliniska prövningar som så kallade låginterventionsprövningar. Det kan för dessa prövningar finnas möjlighet till vissa lättnader vilket är beskrivet i instruktionstexten i mallen för berörda stycken.

En låginterventionsprövning är en klinisk prövning där:

1. prövningsläkemedlen, exklusive placebopreparat, är godkända,
2. det framgår av prövningsprotokollet att
	1. prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, eller
	2. användningen av prövningsläkemedlen är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för säkerhet och effektivitet hos dessa prövningsläkemedel (dvs en etablerade off-label praxis ska finnas) i någon av de deltagande medlemsstaterna, och
3. de kompletterande förfarandena för diagnostik eller övervakning inte bidrar mer än minimalt till risken eller bördan i fråga om försökspersonernas säkerhet jämfört med normal klinisk praxis i någon av de berörda medlemsstaterna.

Om du anser att din kliniska prövning är en låginterventionsprövning ska detta anges och motiveras på angiven plats i CTIS samt tydligt beskrivas och motiveras i protokollet och i följebrevet vid ansökan om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning.

Termen koordinerande prövare finns inte i CTR och är därför inte ett krav men förekommer i ICH-GCP och kan användas.

Information om strålningsdoser kan beskrivas i prövningsprotokollet om det är relevant.

Protokollet ska, om möjligt, vara skrivet i ett sökvänligt format snarare än skannade bilder.

Protokollet kan vara skrivet på svenska eller engelska. Protokollet ska beskriva mål, utformning, metod, statistiska överväganden, syfte och organisationen för prövningen.

## KLINISKT PRÖVNINGSPROTOKOLL

**<<Titel>>**

*Titeln bör företrädesvis innehålla namn på prövningsläkemedel, prövningspopulation, nyckelord för design (fas, randomisering, blindning etc.) och huvudmålet*

<<Kort titel/och ev. Akronym>>

|  |  |
| --- | --- |
| Prövnings-ID:  | << Prövnings-ID >>  |
| EU-prövningsnummer:  | << EU-prövningsnummer>>  |
| Versionsnummer:  | << Versionsnummer *uppdateras vid ändringar*>>  |
| Datum:  | << ÅÅÅÅ-MM-DD *uppdateras vid ändringar*>>  |
| Sponsor:  | << Namn >> |
| Medsponsor: | << Namn >>  |
|  |  |

##

## Innehåll

[Beskrivning av förändringar i prövningsprotokollet 5](#_Toc129009672)

[Signatursida 6](#_Toc129009673)

[Kontaktuppgifter 8](#_Toc129009674)

[Lista över använda akronymer och förkortningar 9](#_Toc129009675)

[1. Synopsis 11](#_Toc129009676)

[2. Bakgrundsinformation och rational 12](#_Toc129009677)

[3. Nytta-Riskvärdering 12](#_Toc129009678)

[4. Syfte 13](#_Toc129009679)

[4.1. Primär frågeställning 14](#_Toc129009680)

[4.2. Sekundär frågeställning 14](#_Toc129009681)

[4.3. Primärt utfallsmått 14](#_Toc129009682)

[4.4. Sekundära utfallsmått 14](#_Toc129009683)

[5. Prövningsdesign och Procedur 14](#_Toc129009684)

[5.1. Övergripande prövningsdesign 14](#_Toc129009685)

[5.2. Procedurer och flödesschema 16](#_Toc129009686)

[5.3. Biologiska provtagningsförfaranden 17](#_Toc129009687)

[5.3.1. Hantering, lagring och destruktion av biologiska prover 17](#_Toc129009688)

[5.3.2. Total volym blod per försöksperson 17](#_Toc129009689)

[5.3.3. Biobank 17](#_Toc129009690)

[5.4. Prövningsavslut 17](#_Toc129009691)

[6. Urval av försökspersoner 18](#_Toc129009692)

[6.1. Inklusionskriterier 18](#_Toc129009693)

[6.2. Exklusionskriterier 19](#_Toc129009694)

[6.3. Screening 19](#_Toc129009695)

[6.4. Avbrottskriterier 20](#_Toc129009696)

[7. Prövningsläkemedel 20](#_Toc129009697)

[7.1. Beskrivning av prövningsläkemedel 20](#_Toc129009698)

[7.2. Dos och administreringssätt 21](#_Toc129009699)

[7.3. Packning, märkning, och hantering av prövningsläkemedel 21](#_Toc129009700)

[7.4. Spårbarhet och följsamhet till behandling 21](#_Toc129009701)

[7.5. Randomisering 22](#_Toc129009702)

[7.6. Blindning 22](#_Toc129009703)

[7.7. Brytning av kod 22](#_Toc129009704)

[7.8. Tilläggsläkemedel 22](#_Toc129009705)

[7.9. Samtidig användning av andra läkemedel och behandlingar 23](#_Toc129009706)

[7.10. Destruering 23](#_Toc129009707)

[7.11. Behandling efter prövningens slut 23](#_Toc129009708)

[8. Metoder för mätning av utfallsmått för klinisk effekt och säkerhet 23](#_Toc129009709)

[8.1. Metoder för mätning av utfallsmått för klinisk effekt 23](#_Toc129009710)

[8.1.1. Primärt utfallsmått 24](#_Toc129009711)

[8.1.2. Sekundära utfallsmått 24](#_Toc129009712)

[8.2. Metoder för mätning av utfallsmått för klinisk säkerhet 24](#_Toc129009713)

[9. Hantering av incidenter 24](#_Toc129009714)

[9.1. Definitioner 24](#_Toc129009715)

[9.1.1. Incident (Adverse Event, AE) 24](#_Toc129009716)

[9.1.2. Biverkning (Adverse Reaction, AR) 25](#_Toc129009717)

[9.1.3. Allvarlig incident (Serious Adverse Event, SAE) 25](#_Toc129009718)

[9.1.4. Misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (SUSAR) 25](#_Toc129009719)

[9.2. Bedömning av incidenter (AE) 25](#_Toc129009720)

[9.2.1. Bedömning av orsakssamband 25](#_Toc129009721)

[9.2.2. Bedömning av intensitet 26](#_Toc129009722)

[9.2.3. Bedömning av svårighetsgrad 27](#_Toc129009723)

[9.3. Rapportering och registrering av incidenter 27](#_Toc129009724)

[9.3.1. Rapportering av incidenter (AE) 28](#_Toc129009725)

[9.3.2. Rapportering av allvarliga incidenter (SAE) 28](#_Toc129009726)

[9.3.3. Rapportering av misstänkta, allvarliga oförutsedda biverkningar (SUSAR) 29](#_Toc129009727)

[9.4. Uppföljning av incidenter (AE/SAE) 29](#_Toc129009728)

[9.5. Oberoende säkerhetskommitté 29](#_Toc129009729)

[9.6. Årlig säkerhetsrapport 30](#_Toc129009730)

[9.7. Förfarande vid nödsituation, överdos eller graviditet 30](#_Toc129009731)

[10. Statistik 31](#_Toc129009732)

[10.1. Analyspopulation 31](#_Toc129009733)

[10.2. Statistisk analys 31](#_Toc129009734)

[10.2.1. Statistisk metod 31](#_Toc129009735)

[10.2.2. Bortfall 31](#_Toc129009736)

[10.3. Justering av signifikans och konfidensintervall 31](#_Toc129009737)

[10.4. Dimensionsberäkning 31](#_Toc129009738)

[10.5. Interimsanalys (om relevant) 32](#_Toc129009739)

[11. Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring 32](#_Toc129009740)

[11.1. Kvalitetssäkring och sponsors övervakning 32](#_Toc129009741)

[11.2. Monitorering 32](#_Toc129009742)

[11.3. Källdata 33](#_Toc129009743)

[11.4. Avvikelser, allvarliga överträdelser och övriga rapporteringsskyldigheter 34](#_Toc129009744)

[11.5. Audit och inspektioner 35](#_Toc129009745)

[12. Etik 35](#_Toc129009746)

[12.1. Följsamhet till protokollet, ICH-GCP och regelverket 35](#_Toc129009747)

[12.2. Etikprövning 35](#_Toc129009748)

[12.3. Procedur för inhämtande av informerat samtycke 35](#_Toc129009749)

[12.4. Dataskydd 36](#_Toc129009750)

[12.5. Försäkringar 37](#_Toc129009751)

[13. Väsentlig ändring av prövningen 37](#_Toc129009752)

[14. Insamling, hantering och arkivering av data 38](#_Toc129009753)

[14.1. Case Report Form (Försökspersonsformulär) 39](#_Toc129009754)

[15. Meddelande att prövningen är avslutad, rapportering och publicering 40](#_Toc129009755)

[16. Referenser 41](#_Toc129009756)

[17. Bilagor 41](#_Toc129009757)

## Beskrivning av förändringar i prövningsprotokollet

|  |  |
| --- | --- |
| **Protokollversion** | **Sammanfattning av ändring***Beskriv alla ändringar som gjorts sedan det första finala protokollet.* |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

## Signatursida

*Om sponsor och ansvarig prövare är samma person skriv till sponsor/ansvarig prövare på första signaturraden. Ta sedan bort övriga signaturrader.*

*Om den kliniska prövningen har fler än en sponsor, ska samtliga sponsorer komma överens om t.ex. signering av protokollet genom skriftligt avtal där deras respektive skyldigheter fastställs. Den sponsor som ansvarar för design av protokollet kan t.ex. bedömas som mest lämplig för att vara den som signerar protokollet. Protokollsignaturer krävs inte vid ansökan om klinisk prövning men ska finnas på plats hos både sponsor och ansvariga prövare inför prövningsstart i enlighet med ICH-GCP E6(R2).*

*Textförslag:*

### Sponsor

Jag har ansvar för att det här protokollet innehåller alla essentiella delar för att genomföra prövningen. Jag kommer att delge protokollet och all annan viktig prövningsrelaterad information till ansvariga prövare för att de ska kunna genomföra prövningen på rätt sätt. Jag är medveten om mitt ansvar att hålla de medarbetare som arbetar med prövningen informerade och utbildade.

Sponsors signatur Datum

Namnförtydligande

### Ansvarig prövare

Jag har läst detta protokoll och bedömt att det innehåller alla essentiella delar för att genomföra prövningen. Genom min underskrift godkänner jag att genomföra prövningen enligt detta prövningsprotokoll, EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, 536/2014, Helsingforsdeklarationen, ICH-GCP (god klinisk sed) och de gällande nationella regelverk som berör denna kliniska prövning.

Jag kommer att delge protokollet och all annan viktig prövningsrelaterad information till de medarbetare och prövare som medverkar i prövningen, för att de ska kunna utföra prövningen på rätt sätt. Jag är medveten om mitt ansvar att kontinuerligt hålla medarbetare och prövare som arbetar med prövningen informerade och utbildade.

Jag är medveten om att kvalitetskontroll kommer att ske av prövningen i form av monitorering samt eventuell audit och inspektion.

Ansvarig prövares signatur Datum

Namnförtydligande

## Kontaktuppgifter

*Ange namn, roll i prövningen, klinik/institution, kontaktadress, telefonnummer och e-post till medverkande i prövningen (sponsor, ev. medsponsor, ansvariga prövare, monitororganisation om detta fastställts etc.). Lägg till rader utifrån behov i prövningen. Beskriv var lista över alla ansvariga prövare finns, om denna är separat, och informationen inte framgår i protokollet.*

*Kontaktuppgifter ska anges till sponsorn; namn och adress samt namn på och ansvar för de uppgifter som åligger sponsorns företrädare och eventuella medsponsorer som är behöriga att underteckna prövningsprotokollet eller eventuella väsentliga ändringar av detta.*

*För att inte ansvarsfrågan ska bli lidande vid kliniska prövningar som har flera sponsorer ska samtliga sponsorer omfattas av en sponsors ansvar (det vill säga alla sponsorer har samma ansvar för den kliniska prövningen) om de inte kommer överens om annat genom ett skriftligt avtal.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Roll i prövningen** |  |
| Sponsor Ansvar:* *Xxx*
* *Xxx*
 | <<Namn, titel>><<Klinik/Institution>><<Kontaktadress>><<Telefonnummer>><<E-post>> |
| *Medsponsor*Ansvar:* *X*
* *Y*
 |  |
| *Ansvariga prövare* |  |
| *Ange andra involverade; Monitororganisation, laboratorier, projektledning, statistik eller datamanagement.* |  |

##

## Lista över använda akronymer och förkortningar

*Lista alla förkortningar som används i protokollet. Förkortningar bör skrivas ut första gången den skrivs i protokollet med förkortningen inom parentes. Nedan anges exempel på förkortningar men listan ska anpassas efter prövningen, lägg till och ta bort rader utifrån behov.*

|  |  |
| --- | --- |
| **Förkortning** | **Förklaring** |
| Incident (Adverse Event, AE) | Varje ogynnsam medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson som fått ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga. |
| Allvarlig incident(Serious Adverse Event, SAE) | Varje ogynnsam medicinsk händelse som oavsett dos medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, förorsakar en medfödd anomali eller missbildning, leder till döden eller är livshotande. |
| AR | Adverse Reaction = Biverkning, d.v.s. varje ogynnsam och oavsedd reaktion på ett prövningsläkemedel, oavsett dos. |
| ASR | Annual Safety Report – Årlig Säkerhetsrapport för rapportering till myndighet, i Sverige Läkemedelsverket via CTIS.  |
| CRF | Case Report Form = Försökspersonsformulär |
| CTIS | Clinical Trial Information System = Centraliserad EU databas/portal för ansökning och kommunikation med myndigheter gällande en klinisk läkemedelsprövning. För Sverige avses myndigheter Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten. |
| CTR | EU-förordning 536/2014, Clinical Trials Regulation.  |
| DSUR | Development Safety Update Report, den standard som ska användas vid årlig säkerhetsrapportering till myndighet |
| GCP | Good Clinical Practice |
| IB | Investigator’s Brochure = Prövarhandbok |
| ICH | International Council for Harmonisation |
| ITT | Intention-to-treat = Inkluderar alla data från alla försökspersoner som deltagit i prövningen |
| PP | Per Protokoll analys = Inkluderar endast data från försökspersoner som genomfört prövningen helt enligt protokoll, utan några protokollavvikelser |
| Läkemedelsverket | Regulatorisk läkemedelsmyndighet i Sverige |
| RSI | Referenssäkerhetsinformation, en lista över alla kända allvarliga biverkningar för prövningsläkemedlet, inkluderat allvarlighet och frekvens av biverkan. RSI finns i produktresumén eller IB och utifrån den avgörs vilka biverkningar som ska rapporteras in som misstänkta oväntade allvarliga biverkningar (SUSAR). |
| SUSAR | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) = Misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning. En händelse som sannolikt är relaterad till prövningsläkemedlet men att uppkomsten är oväntad. En biverkan är oväntad om dess karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten i referenssäkerhetsinformationen (RSI). |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

## Synopsis

*Kortfattad sammanfattning av protokollet i överskådlig form såsom syfte, primär och sekundär frågeställning, design, prövningsläkemedel, dos, administreringsväg, prövningspopulation, antal försökspersoner, tidsplan för prövningen.*

*OBS! Inte en introduktion utan en sammanfattning.*

*Synopsis ska vara förståelig för en lekman, på svenska eller tillämpligt lokalt språk och bör vara maximalt två sidor. Synopsis kan vara en del av protokollet eller ett separat dokument (t.ex. när det lämnas in olika språkversioner) i CTIS. Vid olika språkversioner, såsom när protokollet skrivs på engelska, ska synopsis på svenska/lokalt språk alltid laddas upp som ett separat dokument i CTIS tillsammans med protokollet.*

*För mer detaljer om vad som rekommenderas ingå i synopsis, se Europeiska kommissionens dokument för frågor och svar om CTR Questions and Answers (*[*länk*](https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable)*), chapter V,* *EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines), fråga 5.8.*

|  |  |
| --- | --- |
| EU-prövningsnummer: |  |
| Titel: |  |
| Prövningskod: |  |
| Kort bakgrund/Rational/Syfte: |  |
| Primär frågeställning: |  |
| Sekundär frågeställning: |  |
| Primärt utfallsmått:*Beskriv även tidpunkt för när bedömningen görs* |  |
| Sekundärt utfallsmått:*Beskriv även tidpunkt för när bedömningen görs*  |  |
| Prövningsdesign:*Beskriv design och hur länge försökspersonerna deltar i prövningen. Ex dubbelblind placebokontrollerad prövning där försökspersoner deltar x antal veckor.* |  |
| Prövningspopulation:*Ex. patienter med astma 18-55 år* |  |
| Antal försökspersoner: |  |
| Inklusionskriterier: |  |
| Exklusionskriterier: |  |
| Intervention:*Beskriv interventioner och behandlingslängd, inkl. bakgrundsbehandling. Beskriv även försöksrelaterade diagnostiska och övervakningsprocedurer som används.*  |  |
| Prövningsläkemedel, dosering, administrering: |  |
| Etiska överväganden, nytta/risk: |  |
| Prövningsperiod: | *Ex Q1 20XX – Q1 20XX* |

## Bakgrundsinformation och rational

*Gör en sammanfattning utifrån bakgrunden, ge en motivering till varför den föreslagna prövningen är relevant och/eller nödvändig att genomföra. Det bör anges i ett vetenskapligt sammanhang som motiverar valet av mål och förväntat resultat av prövningen. Beskriv sjukdomen som studeras, befintliga behandlingsstrategier och bakgrund till prövningen med referenshänvisning. Sammanfatta resultaten från tidigare prekliniska/kliniska prövningar . Ange hänvisningar till litteratur och data som är relevanta för den kliniska prövningen och som ger bakgrundsinformation till den kliniska prövningen.*

*Beskriv också om patienter/patientorganisationer varit med och utformat den kliniska prövningen, och ge i så fall en beskrivning av deras deltagande.*

## Nytta-Riskvärdering

*Nyttan med prövningen ska vägas mot riskerna för försökspersonerna. En klinisk prövning får endast genomföras om den förväntade nyttan för försökspersonen eller för folkhälsan motiverar de förutsebara riskerna och olägenheterna, och det övervakas kontinuerligt under prövningen att detta uppfylls. Detta behöver beskrivas utförligt och är väsentligt vid myndigheternas bedömning av ansökan om tillstånd för en klinisk prövning.*

*Riskerna kan delas upp i sådant som har orsakssamband med prövningsläkemedel och sjukdomstillstånd samt orsakssamband med prövningsspecifika undersökningar. En lista/tabell över alla förväntade och potentiella risker kan med fördel göras med en beskrivning hur var och en av riskerna kommer hanteras.*

*Om ett prövningsläkemedel ges på ett annat sätt än vad som anges i produktresumén så ska riskerna med detta värderas. Sponsor ska sammanfatta om nytta-riskbedömningen utfaller positivt för prövningen. Det här avsnittet är en viktig informationskälla vid författandet av Informerat samtycke (Informed Consent Form (ICF)).*

*Sammanfatta den förväntade terapeutiska nyttan vad gäller:*

* *Prövningsläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem*
* *För försöksperson som individ*
* *För grupp som representeras av försöksperson eller folkhälsonytta*

*Sammanfatta risker och olägenheter för försökspersoner vad gäller:*

* *Prövningsläkemedlens och tilläggsläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem*
* *Interventionens karakteristika i förhållande till normal klinisk praxis, säkerhetsåtgärderna, inklusive bestämmelser för riskminimeringsåtgärder, övervakning, säkerhetsrapportering och säkerhetsplan, och den risk för försökspersonernas hälsa som det medicinska tillstånd för vilket prövningsläkemedlet undersöks kan innebära.*
* *Försökspersoner som deltar i kliniska prövningar i nödsituation – vetenskaplig motivering krävs för att deltagande i klinisk prövning medför direkt kliniskt relevant nytta för försökspersonen*

*Kontrollera även att du beskrivit:*

* *De åtgärder som vidtagits för att minimera felkällor, inbegripet om tillämpligt, randomisering och blindning.*
* *Andra förväntade fördelar, t.ex. hälsoekonomiska.*
* *Risker som är förknippade med deltagande i den kliniska prövningen; prövningsspecifika undersökningar och/ eller provtagning som inte ingår i rutinhälsovården. Det ska även innefatta risken för eventuell försämring av försökspersonernas sjukdomstillstånd vid t.ex. placebobehandling.*
* *Förväntade biverkningar. Gäller både prövningsläkemedel och eventuellt jämförelseläkemedel.*
* *Eventuella interaktioner med samtidig medicinsk behandling.*
* *Steg som ska vidtas för att kontrollera eller mildra riskerna (dvs. nära uppföljning av försökspersoner).*
* *Nytta-risk rational, som drar slutsatsen att det är etiskt att utföra prövningen och att fördelarna motiverar riskerna.*

## Syfte

*Syfte eller målsättning = beskriv varför prövningen görs och vad man vill åstadkomma med prövningen. Observera att kopplingen ska vara tydlig mellan* *målsättning, frågeställning, utfallsmått och metodbeskrivning för mätning av utfallsmått.*

*Ange prövningens primära och ev. sekundära mål (t.ex. att studera effekt, farmakokinetik och/eller säkerhet då prövningsläkemedel används).*

*Beskriv vilka utfallsmått som mäter dessa. Var noga med att alla utfallsmått ska vara entydigt definierade. Beskriv frågeställningar med neutrala ordval. Detta stycke kan ha underrubriker såsom ”primär frågeställning”, ”sekundär frågeställning”, ”primärt utfallsmått ” och ”sekundära utfallsmått”. Ange dessa kortfattat medan metoder och t.ex. enkäter kan hänvisas till under stycke 8.1, Metoder för mätning av utfallsmått för klinisk effekt.*

### Primär frågeställning

*Beskriv den primära frågeställningen (bör vara endast en).*

*Exempel på primär frågeställning: Är den blodtryckssänkande effekten av läkemedel x bättre/sämre/likvärdig med den blodtryckssänkande effekten av läkemedel y.*

*Textförslag:* Den primära frågeställningen med denna prövning är att…

### Sekundär frågeställning

*Beskriv eventuella sekundära mål / frågeställningar, dessa bör vara så få som möjligt (ex. AE, subgruppsanalys, quality of life etc.)*

*Textförslag:* Den sekundära frågeställningen med denna prövning är att…

### Primärt utfallsmått

*Metoden med vilka utfallsmåtten mäts beskrivs i stycke 8.1.1, Primärt utfallsmått .*

*Textförslag:* Primärt utfallsmått: *Blodtryck mätt 30 timmar efter administration av prövningsläkemedel.*

### Sekundära utfallsmått

*Beskriv vad som ska mätas för att svara på de sekundära frågeställningarna/målen. Sekundära utfallsmått beskrivs mer ingående i stycke 8.1.2, Sekundära utfallsmått.*

## Prövningsdesign och Procedur

### Övergripande prövningsdesign

*Prövningens design ska utformas så att erhållen data kan svara på den vetenskapliga frågeställningen.*

*En beskrivning av prövningsdesignen bör innehålla:*

* *Typ av klinisk prövning (Fas I, human farmakologi; Fas II, terapeutisk explorativ; Fas III, terapeutisk bekräftande; Fas IV, terapeutisk användning).*
* *Prövningsdesign som ska genomföras t ex öppen, randomiserad, enkel/dubbelblindad, placebo-kontrollerad. Om randomisering förekommer, se stycke 7.5, Randomisering.*
* *Parallella grupper eller cross-over etc.*
* *Ge en rational för vald prövningsdesign. Rationalen ska vara relevant för prövningens mål och ska också bidra till identifieringen av relevanta utfallsmått.*
* *Beskriv hur länge en försöksperson ska delta i prövningen. Beskriv även ordningsföljden för och varaktigheten av alla perioder i den kliniska prövningen, inbegripen uppföljning, om tillämpligt.*
* *Ange vilket prövningsläkemedel som används i prövningen samt eventuell jämförande behandling. Hänvisning till stycke 7, Prövningsläkemedel, för utförligare information.*
* *Ett schematiskt diagram över prövningsdesign, procedurer och steg, se exempel i Figur X*
* *Involverar prövningen ett decentraliserat prövningsupplägg så ska detta beskrivas i prövningsprotokollet. Mer information om decentraliserade kliniska prövningar finns på Läkemedelsverkets webbsida (*[*länk*](file:///%5C%5Cvll.se%5Cgemensam%5CKliniskt%20Forskningscentrum%5C1.%20N%C3%A4tverk%5CPlan%202%5CQA%20arbete%5CNationellt%5CMallar%5CUppdatering%20studieprotokoll%5CDecentraliserade%20och%20virtuella%20kliniska%20l%C3%A4kemedelspr%C3%B6vningar%20%7C%20L%C3%A4kemedelsverket%20%28lakemedelsverket.se%29)*).*



### Procedurer och flödesschema

*Beskriv alla prövningsrelaterade procedurer (tex EKG, provtagningar, undersökningar, AE rapportering etc) som försökspersonen ska genomgå vid varje uppföljningstillfälle/besök*. *Inkludera en tabell som sammanfattar aktiviteterna under besökstillfällena, se exempel i tabell X.*

*Beskriv eventuell procedur för prescreening som planeras i prövningen.*

*Tänk på att det måste vara en läkare som kontrollerar inklusions-/exklusionskriterierna samt inhämtar samtycket.*

*Definiera gärna besöksfönstret d.v.s. hur mycket ett återbesök får variera i tid.*

*Exempel på tabell:*

*Tabell X* Flödesschema

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Procedurer | *Screening Dag/Vecka x Inklusionsbesöket* | *Besök 1**Baslinje* | *Besök 2**Dag/Vecka x(± 10 dagar)* | *Besök 3**Dag/Vecka x (± 10 dagar)* |
| *Inkl/exklusionskriterier* | √ |  |  |  |
| *Informerat samtycke* | √ |  |  |  |
| *Sjukdomshistoria/aktuell medicinering* | √ |  |  |  |
| *Randomisering* | √\* | √\* |  |  |
| *Läkemedelsinstruktion* |  | √ |  |  |
| *Ifyllnad av EQ-5D* |  | √ | √ | √ |
| *Röntgen (CT)* |  |  | √ | √ |
| *Incidenter (AE & SAE)* |  | √ | √ | √ |
| *Prövningen avslutas* |  |  |  | √ |
|  |  |  |  |  |

*\*Randomisering kan göras t.ex. vid screeningbesök eller besök 1, anpassa tabellen efter prövningen.*

### Biologiska provtagningsförfaranden

*En beskrivning av rutinerna för att uppfylla tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersoner, om tillämpligt, såvida de inte anges i ett separat dokument.*

#### **Hantering, lagring och destruktion av biologiska prove**r

*Ange provtagning, provvolym, analysmetod (inklusive uppgift om validering av metod) och var analysen ska utföras. Kontrollera om labbet är ackrediterat eller vilken kvalitetsstandard som gäller för vald analys.*

*Utförligare provtagnings- och hanteringsanvisningar beskrivs i ett separat dokument.*

#### **Total volym blod per försöksperson**

*Textförslag:* Den totala volymen blod som tas från varje försöksperson under prövningen är maximalt *<<volym>>* ml.

#### **Biobank**

*För information om Biobankslagen se* [*www.biobanksverige.se*](http://www.biobanksverige.se)*.*

*Forskare kan vända sig till regionens biobankssamordnare eller till ett Regionalt biobankscentrum för råd.*

*Enligt CTR gäller att biobanksansökan ska skickas in till* *kliniskaprovningar@biobanksverige.se* *parallellt med ansökan om klinisk prövning i CTIS. För mer information se* [*https://biobanksverige.se/forskning/klinisk-provning/*](https://biobanksverige.se/forskning/klinisk-provning/)

*Textförslag:* Alla prover som tas i prövningen registreras i en biobank hos *<<Namn på biobank>>* och hanteras enligt gällande biobankslag och regelverk. Lagen reglerar det sätt på vilket prov kan lagras och användas samt regler om kvalitet och säkerhet för biobanker. Proverna kodas/pseudonymiseras för att skydda försökspersonernas identitet. Alla prover och identifieringslistan/kodlista förvaras säkert och separat för att förhindra att obehöriga personer får tillgång till dessa.

### Prövningsavslut

*Ange en klar och entydig angivelse av vad som utgör den berörda prövningens slut och, om det inte är det datum den sista försökspersonen gör sitt sista besök, en specificering av det beräknade slutdatumet för prövningen.*

*Om behandlingen av försökspersoner som avslutat prövning skiljer sig från klinisk praxis ska detta anges. Det kan t ex innebära att försökspersonerna bör få prövningsläkemedlet efter prövningens avslut – beskriv i så fall hur detta sker (se stycke 7.10, Behandling efter prövningens slut**).*

*Se även stycke 6.4, Avbrottskriterier, samt stycke 15, Meddelande att prövningen är avslutad, rapportering och publicering.*

*Om en klinisk prövning tillfälligt avbryts eller avslutas i förtid på grund av att nytta/riskförhållandet ändras, av hänsyn till försökspersonernas säkerhet, ska detta anmälas till de berörda medlemsländerna via CTIS. Anmälan ska göras snarast, dock senast inom 15 dagar efter det att den kliniska prövningen tillfälligt avbröts eller avslutades i förtid. Orsakerna till en sådan åtgärd samt uppföljningsåtgärder ska anges. För att återuppta en klinisk prövning efter det att den tillfälligt avbrutits pga förändrat nytta/riskförhållande anses detta utgöra en väsentlig ändring.*

*Textförslag:*

Prövningen avslutas *då den sista försökspersonen genomfört sista uppföljningen eller om detta inte är aktuellt ange beräknat slutdatum istället.*

Prövningen kan komma att avslutas i förtid om det skulle visa sig nödvändigt av säkerhetsskäl som påverkar nytta/riskförhållandet *eller om rekryteringen av försökspersoner* *inte kan uppfyllas inom rimliga tidsgränser*. Om prövningen avbryts i förtid, eller tillfälligt stoppas, ska prövaren omedelbart informera försökspersonerna om detta och säkerställa lämplig behandling och uppföljning. Läkemedelsverket bör informeras snarast via CTIS, dock senast inom 15 dagar.

Beslut om prövningsavslut i förtid tas av sponsor.

## Urval av försökspersoner

*En beskrivning av grupper och undergrupper av de försökspersoner som ska delta i den kliniska prövningen, inbegripet, i tillämpliga fall, grupper av försökspersoner med särskilda behov (exempelvis ålder, kön, friska och frivilliga försökspersoner, försökspersoner med sällsynta sjukdomar). En motivering till att man eventuellt inkluderar försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke. En motivering till köns- och åldersfördelningen bland försökspersonerna, om ett visst kön eller en viss åldersgrupp inte deltar i eller är underrepresenterade i den kliniska prövningen, en förklaring av orsakerna och en motivering till dessa exklusionskriterier.*

### Inklusionskriterier

*Endast på förhand definierade inklusions-, exklusions- och avbrottskriterier kan användas i prövningen. Inklusionskriterier inkluderar oftast; signerat informerat samtycke, ålder, sjukdom, symptom, ev. krav på negativt graviditetstest, antikonception under prövningen. Om fertila kvinnor ska inkluderas, se information om ”*[*Antikonception/preventivmetoder*](https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor/antikonception-preventivmetoder)*” på Läkemedelsverkets hemsida.*

*Observera att alla inklusionskriterier skrivs så att de kan besvaras med ett ”Ja”.*

*Textförslag:* För att inkluderas i prövningen måste deltagaren uppfylla samtliga följande kriterier:

1. Försökspersonen har gett sitt skriftliga samtycke till att delta i prövningen.
2. *För kvinnliga deltagare i fertil ålder ska adekvat preventivmedel användas., specificera vilket/vilka metoder. Eventuellt kan negativt graviditetstest vara ett krav, specificera krav/typ av graviditetstest. Krav på preventivmedel kan även gälla manliga deltagare.*

### Exklusionskriterier

*Ange de kriterier som försökspersonen inte får uppfylla för att bli inkluderad i prövningen, med avseende på försökspersonens säkerhet eller sådant som kan störa prövningsresultaten.*

*Kontrollera att alla kontraindikationerna för läkemedlet i produktresumén /prövarhandboken finns med.*

*Följande exklusionskriterier är vanliga att ha med i prövningar:*

* *Kontraindikationer*
* *Samtidig medicinering*
* *Känd eller misstänkt allergi mot någon produkt som ingår i prövningen*
* *Graviditet, amning eller planerad graviditet.*
* *Mental oförmåga, ovilja eller språksvårigheter som medför svårighet att förstå innebörden av att delta i prövningen*
* *Behandling eller sjukdom som enligt prövaren kan påverka prövningsbehandlingen eller prövningsresultatet*
* *Deltar eller nyligen deltagit eller i en klinisk läkemedelsprövning den senaste tiden/ (specificera hur länge oftast 30 dagar).*
* *Tidigare deltagande i denna prövning.*

*Textförslag:* Försökspersoner får inte inkluderas i prövningen om något av följande kriterier är uppfyllda:

1. ..
2. ..
3. ..

### Screening

*Beskriv processen för screening och inklusion. Ange när fastställande för den specifika prövningen ska ske (förslagsvis ”innan randomisering eller beslut om behandling”), anpassat för de urvalskriterier som ingår och behöver bedömas (t.ex. labbprover). Ange även information om och när re-screening är tillåten.*

*Textförslag:* Att försökspersoner uppfyller alla inklusionskriterier och inte har några exklusionskriterier fastställs innan …..

### Avbrottskriterier

*Ange kriterier för när och hur försökspersoner kan/ska tas ur delar av prövningen eller hela prövningen i förtid.*

* *Försökspersonen kan välja att avsluta prövningen när som helst*
* *Ansvarig prövare eller prövningens säkerhetskommitté kan avbryta en försökspersons deltagande (p.g.a t.ex. icke tolererbara biverkningar, graviditet etc.)*
* *Berörd myndighet kan avbryta prövningen.*

*Beskriv omhändertagandet av försökspersoner som avbryter i förtid (t.ex. fortsatt behandling, undersökningar).*

*Beskriv hur data ska hanteras för försökspersoner som avbryter i förtid. Specificera om avslutande besök ska göras eller om annan uppföljning planeras (t.ex. overall survival).*

*Det ska även klargöras om en försöksperson som avbrutit prövningen ska/kan ersättas för att uppnå önskat antal inkluderade försökspersoner och i vilka fall/ hur det i så fall ska göras.*

*Om ett exklusionskriterium gäller under hela prövningen bör det också anges.*

*Se även stycke 5.4, Prövningsavslut samt stycke 15, Meddelande att prövningen är avslutad, rapportering och publicering.*

*Exempel på text:*Försökspersonen kan avbryta sitt deltagande i prövningen när som helst utan att detta medför några som helst konsekvenser för hans/hennes fortsatta behandling. Prövare/sponsor kan när som helst avsluta prövningen för en försöksperson p.g.a. till exempel oacceptabla biverkningar eller att försökspersonen inte följer procedurerna i prövningsprotokollet. Om försökspersonen avbryter prövningen så kommer uppföljning av personen att utföras enligt klinikens rutin.

## Prövningsläkemedel

*I begreppet prövningsläkemedel ingår läkemedel som används som jämförelse (placebo eller aktivt läkemedel). Samma krav gäller för jämförelseläkemedel som för läkemedel som är föremål för prövningen. Jämförelseläkemedel ska därmed beskrivas på liknande sätt i detta avsnitt dvs när det står prövningsläkemedel i instruktionstext nedanför behöver motsvarande information anges även för ev. jämförelseläkemedel.*

### Beskrivning av prövningsläkemedel

*Beskriv alla prövningsläkemedel ingående. Ange namn, tillverkare, formulering, restriktioner, behandlingstid med läkemedlet, tillåtet uppehåll i behandlingen etc.*

*Beskriv om prövningsläkemedel är godkända för försäljning och om de ska användas i enlighet med villkoren i försäljningsgodkännandet. Om prövningsläkemedlet är godkänt men inte används i enlighet med villkoren i försäljningsgodkännandet (annan indikation, dos, behandlingsduration, etc), så ska protokollet innehålla kompletterande pre-kliniska och kliniska data relevanta för hur prövningsläkemedlet ska användas i prövningen.*

*Vid multicenterprövning där flera länder inom EU deltar och där läkemedlets varunamn varierar inom EU ska endast den aktiva substansen eller ATC-kod anges.*

*Ange vad som används som kontroll/jämförelse (standardbehandling) eller placebo.*

*Beskriv hur prövningsläkemedel tillhandahålls samt ansvarsförhållanden i samband med detta: används läkemedel från klinikens förråd, beställs läkemedel från apoteket, tillhandahålls det av tillverkaren eller förskrivs det på recept? Beskriv även ansvarsförhållande gällande administrering.*

### Dos och administreringssätt

*Beskriv vad som ligger till grund för vald dos, doseringsregim, administreringsväg, och administreringssätt, administreringsanvisning (t.ex. tillsammans med föda) samt behandlingsperiod. Beskriv de situationer där eventuell ändring av dos kan vara aktuell, t.ex. dosreducering p.g.a. biverkning, temporärt uppehåll. Beskriv eventuell dostitrering. Om eventuellt hjälpmedel ska användas beskriv detta samt information om CE märkning om det rör sig om en medicintekniskprodukt*

### Packning, märkning, och hantering av prövningsläkemedel

*Ange hur prövningsläkemedel packas, märks, levereras och förvaras. Beskriv förpackningen, mängden läkemedel per förpackning och var packningen sker. Ange hur prövningsläkemedlet är märkt för den kliniska prövningen (bifoga en bilaga med märkningen till ansökan).*

*Beskriv hur prövningsläkemedlet ska levereras och förvaras. Ange de förhållanden som måste upprätthållas under transport och förvaring såsom kylförvaring/rumstemperatur, ljuskänslighet etc. Beskriv också hur t.ex. temperatur kommer att kontrolleras.*

*Märkning av prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel ska ske i enlighet med kapitel X, artiklarna 66–67, bilaga VI, avsnitt A-D i* [*CTR*](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/sv/ALL/?uri=CELEX:32014R0536)*.*

### Spårbarhet och följsamhet till behandling

*Beskriv hur spårbarhet för prövningsläkemedel inklusive jämförelseläkemedel kommer att dokumenteras i t.ex. läkemedelslogg etc.*

*Det kan finnas möjlighet till lättnader vad gäller dokumentation av spårbarhet för låginterventionsprövningar.*

*Beskriv hur försökspersonernas följsamhet till behandling ska kontrolleras och definieras, underlättas och dokumenteras (till exempel instruktioner, märkning, mätning av nivåer i blod, om läkemedlet tas av försökspersonen i hemmet eller endast administreras av sjukvårdspersonal, dagbok, hembesök etc.). Beskriv också hur missade doser ska hanteras och konsekvenser av låg följsamhet.*

### Randomisering

*Beskriv utförligt hur randomiseringen kommer att utföras och hur man får ett randomiseringsnummer. Inkludera även information enligt nedanstående textförslag*

*Textförslag:* Försökspersonerna inkluderas/randomiseras konsekutivt allt eftersom de befinns lämpliga att inkluderas i prövningen. Om en försöksperson avbryter sitt deltagande kommer försökspersonens prövningsspecifika id inte att återanvändas, och försökspersonen kommer inte att tillåtas att inkluderas i prövningen igen.

### Blindning

*Beskriv processen för blindning*

### Brytning av kod

*I protokollet ska det beskrivas hur koden bryts vid akuta situationer och vem som ska informeras i samband med detta. En tydlig definition av situationer då koden kan behöva brytas bidrar till att förebygga onödiga avblindningar. Det är viktigt att koden i akutsituationer kan brytas av prövaren eller behandlande läkare, utan inblandning av sponsor. Beskriv hur ev. kodkuvert förvaras och vilka som har tillgång till dessa samt hur dessa personer kan nås i nödfall. Om ett elektroniskt system används måste det vara tydligt hur man bryter koden om systemet inte fungerar.*

*Textförslag:* Kodbrytningslista för kodbrytning finns hos…

### Tilläggsläkemedel

*Läkemedel som ska ges till försökspersoner, men som inte är prövningsläkemedel, ska anges. Dessa kallas tilläggsläkemedel och inkluderar bakgrundsläkemedel, provokationsläkemedel, undsättningsläkemedel, och andra läkemedel som används för att mäta utfallsmåtten. Ange motivering till vald dos, doseringsregim, administreringsväg, administreringssätt, och behandlingsperiod för alla tilläggsläkemedel. Beskriv också om tilläggsläkemedlen är godkända för försäljning och om de inom prövningen kommer att användas i enlighet med villkoren i sina godkännande. Om de inte är godkända måste det motiveras varför tilläggsläkemedel ska ges som inte är godkända för försäljning.*

*Säkerhetsrapportering för tilläggsläkemedel, som redan finns på marknaden, ska ske enligt avdelning IX kapitel 3 i* [*direktiv 2001/83/EG*](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/sv/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083)*.*

*Se även rekommendationer från EMA:s expertgrupp som finns på kommissionens webbplats EudraLex (*[*länk*](https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable)*).* *EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines Chapter III, Auxiliary Medicinal Products in Clinical Trials (engelska).*

*Beskriv hur spårbarhet och följsamhet för icke marknadsgodkända tilläggsläkemedel kommer att dokumenteras tex läkemedelslogg etc och hur dessa kommer att märkas.*

### Samtidig användning av andra läkemedel och behandlingar

*Gällande övrig samtidig medicinering (läkemedel som inte är prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel och andra behandlingar) motivera och beskriv tillåtna och icke tillåtna behandlingar och läkemedelsanvändning före prövningsstart, under prövningen och efter prövningens avslut. Gör en bedömning om något ska anges som exklusionskriterium och lägg till i stycke 6.2, Exklusionskriterier.*

*Ange vad som ska dokumenteras i CRF angående annan samtidig medicinering (namn, dos, start- och stoppdatum, indikation etc.). Nedanstående textförslag kan vara en del av texten under denna rubrik.*

*Textförslag:* Läkemedel som anses nödvändiga för försökspersonens säkerhet och välbefinnande kan ges efter prövarnas bedömning, om annat inte specificeras i exklusionskriterierna. Samtidig medicinering ska registreras i Case Report Form (CRF).

### Destruering

*Beskriv rutinen för hur prövningsläkemedel ska destrueras (om tillämpligt). Detta gäller även tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning.*

### Behandling efter prövningens slut

*Beskriv eventuell fortsatt behandling av försökspersoner efter prövningens slut, t.ex. försökspersonen återgår till tidigare behandling, försökspersonen får ingen fortsatt behandling, försökspersonen fortsätter behandlas med prövningsläkemedel (observera att detta kan kräva godkännande av Läkemedelsverket).*

## Metoder för mätning av utfallsmått för klinisk effekt och säkerhet

### Metoder för mätning av utfallsmått för klinisk effekt

*Den här delen beskriver mätningar och utfallsmått kopplade till primära- och sekundära frågeställningar för att påvisa effekt av behandling genom t.ex. olika typer av analyser och mätningar såsom röntgen, analys av blodprov, mätning av tumörstorlek och enkäter. Beskriv metod samt tillvägagångssätt för insamling och när de olika mätningarna kommer att utföras. Ange var eventuella analyser kommer att ske. Ange att biologiskt material kommer att sparas i biobank och rutiner för detta. Se även stycke 5.3.3, Biobank.*

#### **Primärt utfallsmått**

*Beskriv det primära utfallsmåttet så exakt som möjligt. Inkludera information om hur det primära utfallsmåttet ska mätas; t.ex. typ av prov, metod som används och ev. ansvarigt laboratorium. Ange om analysen ska utföras kontinuerligt under prövningen eller efter avslutad inklusion av försökspersoner.*

#### **Sekundära utfallsmått**

*Beskriv de sekundära utfallsmåtten så exakt som möjligt. Inkludera information om hur utfallsmåtten ska mätas; t.ex. typ av prov, metod som används och ev. ansvarigt laboratorium. Ange om analysen ska utföras kontinuerligt under prövningen eller efter avslutad inklusion av försökspersoner.*

### Metoder för mätning av utfallsmått för klinisk säkerhet

*Detta stycke kan ingå som del av övriga stycken under 8.1. Beskriv utfallsmåtten för klinisk säkerhet så korrekt som möjligt. Inkludera information om hur utfallsmåtten ska mätas; typ av prov, metod som används, ev. ansvarigt laboratorium och vem som utför mätningen. Ange om analysen ska utföras kontinuerligt under prövningen eller efter avslutad inklusion av försökspersoner.*

*Beskriv eventuella åtgärder för avvikelser under stycke 9.3, Rapportering och registrering av incidenter.*

## Hantering av incidenter

*Förklara vilka incidenter (Adverse Event, AE) och allvarliga incidenter (Serious Adverse Event, SAE) som kommer att registreras under prövningen (jämför med Prövarhandboken (Investigators* *Brochure) för icke godkända prövningsläkemedel eller* *produktresumén för godkända läkemedel som används enligt godkänd indikation. Tänk noga igenom vad som ska rapporteras, vad som inte ska rapporteras samt under vilken tidsperiod av prövningen incidenter (AE/SAE) ska rapporteras. Om sjukdomen i sig orsakar vissa symtom, sjukhusvistelser etc.* *kan dessa tillstånd anges* *som undantag för vad som* ***inte*** *ska rapporteras som incident (AE, SAE eller* *SUSAR).*

*Incidenter (AE/SAE) följs upp till dessa är färdigutredda eller bedöms som kliniskt icke signifikanta längre av ansvarig prövare (beskrivs i stycke 9.2.1, Bedömning av orsakssamband och 9.4, Uppföljning av incidenter (AE/SAE)). Observera att kvarstående men medför att biverkningen klassificeras som allvarlig.*

### Definitioner

#### **Incident (Adverse Event, AE)**

*Textförslag:* Incident (AE): varje ogynnsam medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson som fått ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.

#### **Biverkning (Adverse Reaction, AR)**

*Behåll relevant avsnitt och radera övriga sektioner*

*Textförslag:* Vid klinisk användning innan ett nytt läkemedel fått godkännande eller innan dess nya användningsområden godkänts, och särskilt då den terapeutiska dosen inte kan fastställas bör all skadlig och oavsiktlig reaktion på ett läkemedel oavsett dos anses vara biverkningar AR (Adverse Reaction). Frasen ”reaktion” på ett läkemedel innebär att ett orsakssamband mellan ett läkemedel och en biverkning är åtminstone en rimlig möjlighet, det vill säga att förhållandet inte kan uteslutas.

#### **Allvarlig incident (Serious Adverse Event, SAE)**

Allvarlig incident (SAE): Varje ogynnsam medicinsk händelse som oavsett dos medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, förorsakar en medfödd anomali eller missbildning, leder till döden eller är livshotande.

Medicinsk och vetenskaplig bedömning bör utföras för att bestämma om en händelse är allvarlig och om det skulle föranleda att rapporteras i andra situationer, till exempel viktiga medicinska händelser som kanske inte är direkt livshotande eller resulterar i dödsfall eller sjukhusvistelse, men kan äventyra försökspersonen eller kan kräva ingrepp för att förhindra ett av de andra resultaten som anges i definitionen ovan. Dessa bör också normalt betraktas som SAEs.

#### **Misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (SUSAR)**

SUSAR: En biverkning/händelse som är oförutsedd, allvarlig och misstänks vara orsakad av behandlingen, d.v.s. biverkningar som inte finns med i prövarhandboken (Investigator’s Brochure - IB) eller produktresumén.

### Bedömning av incidenter (AE)

#### **Bedömning av orsakssamband**

*Textförslag:* Prövaren ansvarar för att avgöra om det finns ett orsakssamband mellan AE/SAE och användningen av ett prövningsläkemedel.

För att avgöra om en incident är en biverkning ska beaktas om det finns en skälig möjlighet att fastställa ett orsakssamband mellan incidenten och prövningsläkemedlet utifrån analysen av tillgängliga bevis.

Alla incidenter kan kategoriseras t.ex. som troligen relaterade, möjligen relaterade, osannolikt relaterade eller inte relaterade enligt definitionen nedan:

**Troligen relaterad** Klinisk händelse, inklusive onormala svar från laboratorieanalyser, som uppträder inom rimlig tid efter administrering av interventionen/prövningsläkemedlet. Osannolikt att händelsen kan hänföras till underliggande sjukdom eller andra läkemedel utan den är mest sannolikt orsakat av prövningsläkemedlet och uppkomsten är rimlig i samband med användningen av prövningsläkemedlet.

**Möjligen relaterad**: Klinisk händelse, inklusive onormala svar från laboratorieanalyser, som uppträder inom rimlig tid efter administrering av interventionen/prövningsläkemedlet. Händelsen kan förklaras av prövningsläkemedlet och uppkomsten är rimlig i samband med användningen av prövningsläkemedlet, men det finns inte tillräcklig information för att fastställa sambandet. Händelsen kan förklaras av underliggande sjukdom eller andra läkemedel.

**Osannolikt relaterad**: Klinisk händelse, inklusive onormala svar från laboratorieanalyser, osannolikt relaterad till interventionen/prövningsläkemedlet och kan rimligen förklaras av andra läkemedel eller underliggande sjukdom.

**Inte relaterad**: Klinisk händelse, inklusive onormala svar från laboratorieanalyser, men som inte är rimlig i förhållande till användningen av interventionen/prövningsläkemedlet.

De AE som misstänks ha ett samband med prövningsläkemedlet kommer att följas upp tills försökspersonen har tillfrisknat eller är väl omhändertagen och på god väg att tillfriskna (se även stycke 9.4, Uppföljning av incidenter (AE/SAE).

Om den rapporterande prövaren inte lämnar någon information om orsakssamband ska sponsorn samråda med den rapporterande prövaren och uppmuntra till att uttrycka en ståndpunkt i denna fråga. Den bedömning om orsakssamband som prövaren ger måste beaktas av sponsorn. Om sponsorn inte samtycker med prövarens bedömning av orsakssamband, ska både prövarens och sponsorns synpunkt tas med i rapporten.

#### **Bedömning av intensitet**

*Utöver att bedöma orsakssambandet mellan administrering av prövningsläkemedlet/ prövningsläkemedlen och AE, krävs en bedömning av händelsens intensitet. Följande klassificeringar kan användas:*

Varje incident ska klassificeras av prövaren som mild, måttlig eller uttalad.

**Mild:** Händelsen är relativt mild och övergående av sin natur men påverkar inte försökspersonens normala liv.

**Måttlig**: Händelsen orsakar försämring av funktion men påverkar inte hälsan. Händelsen kan vara tillräckligt obehaglig och störa normala aktiviteter men hindrar dem inte helt.

**Uttalad**: Händelsen orsakar försämring av funktion eller arbetsförmåga eller utgör en hälsorisk för försökspersonen.

*Bedömning av intensitet görs i regel av den rapporterande prövaren.*

*Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) är ett annat sätt att klassificera intensitet enligt en femgradig skala.*

#### **Bedömning av svårighetsgrad**

Prövaren ansvarar för att bedöma svårighetsgraden (allvarlig eller icke-allvarlig). Om incidenten bedöms som allvarlig ska detta rapporteras som en allvarlig incident (SAE) av prövaren till sponsor. Se även 9.3.2, Rapportering av allvarliga incidenter (SAE).

### Rapportering och registrering av incidenter

* *Prövaren ska registrera och dokumentera incidenter eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen och rapportera dem till sponsor enligt de rapporteringskrav och inom de tidsperioder som anges i prövningsprotokollet.*
* *Lättnader i kraven på registrering och rapportering kan beviljas i låginterventionsprövningar (för definition se försättssida) efter en noggrann riskanalys.*
* *Sponsorn ska föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren rapporterar.*
* *Beskriv här hur incidenter inhämtas, t ex. att försökspersonen vid varje kontakt med prövare/sjuksköterska kommer att tillfrågas om hur försökspersonen mår sedan föregående besök eller beskriv om något annat sätt används för att fånga upp incidenter i prövningen.*
* *Beskriv var incidenter (AE/SAE) registreras. Beskriv hur dessa registreras i prövningens CRF, rapporteringsformulär, alternativt arbetsblad och var registrering av svårighetsgrad och orsakssamband görs, då det inte alltid görs i patientjournal.*
* *Beskriv även AE som inte bedöms behöva dokumenteras och rapporteras som AE. Om detta inte anges så ska alla medicinska händelser samlas in som AE i exempelvis en dagbok eller på annat sätt.*
* *Beskriv här under vilken tidsperiod man avser följa incidenter t.ex. från prövningsstart/ eller från start av behandling med prövningsläkemedel till xx veckor efter sista dos.*
* *Alla rapporterade incidenter som inte är återställda vid prövningens avslutande bör följas upp. Hur, när och hur länge denna uppföljning ska pågå ska beskrivas, t.ex. telefonkontakt eller besök på prövningsstället ca xx veckor efter sista besöket i prövningen. Uppföljningen och tiden för uppföljningsbesöket/kontakten anpassas efter varje enskild prövning.*
* ***Bedömning av orsakssamband (mellan AE/SAE och prövningsläkemedel), om AE bedöms vara ett SAE eller inte, ska göras av legitimerad läkare****.*

*Textförslag:*Vid varje prövningsbesök registreras incidenter (AE), med början efter *prövningsstart/eller från start av behandling med prövningsläkemedel,* till och med *X* *veckor* efter försökspersonen avslutat sin behandling med prövningsläkemedlet. Alla AE som inträffar under prövningen och som observeras av prövaren/forskningssköterska eller rapporterats av försökspersonen kommer att registreras i CRF oavsett om de är bedömda som relaterade till prövningsläkemedlet eller inte. Bedömning av orsakssamband, intensitet samt om AE bedöms vara ett SAE eller inte görs av prövaren direkt i *CRF/på prövningspecifikt arbetsblad*. Som minimum registreras för varje AE/SAE en beskrivning av händelsen (diagnos/symptom om diagnos saknas), start- och stoppdatum, orsakssamband, intensitet, om AE bedöms vara ett SAE eller inte, åtgärder samt utfall.

Följande symptom är tydligt relaterat till processen och tillståndets förväntade förlopp och kommer därför inte att rapporteras som AE:

Exempel:

*Förväntade händelser baserade på kunskap om sjukdomen i fråga och förväntat kliniskt förlopp.*

#### **Rapportering av incidenter (AE)**

Alla AE ska registreras i CRF inom <<*ange tidsram>> enligt ovan (stycke 9.3)*.

#### **Rapportering av allvarliga incidenter (SAE)**

Allvarliga incidenter (SAE) rapporteras till sponsor på ett särskilt SAE-formulär inom 24 timmar från det att prövaren fått kännedom om SAE.

Uppföljande information som beskriver utfall och hantering av SAE rapporteras så fort informationen finns tillgänglig. Originalet ska sättas in i prövarpärmen.

*Ange detaljer om rapporteringsförfarande för SAE. Inkludera rapporteringstider, hur rapportering ska ske (t.ex. via CRF), vad kommer att hända vid mottagande av SAE, vem kommer att granska det som rapporterats och vem ska bedöma om händelsen var förväntad för prövningsläkemedlet eller inte (görs genom användning av referenssäkerhetsinformationen). Processerna för mottagande, bekräftelse, och granskning av rapporterade SAE bör beskrivas. Granskning av SAE måste ske i rätt tid, med hänsyn tagen till rapporteringstiden för en potentiell SUSAR.*

*Lägg till information om SAE som inte ska rapporteras.*

*Textförslag:* Baserat på kunskap om sjukdomen i fråga och förväntad kliniskt förlopp, anses vissa händelser som annars klassificeras som allvarliga inte som SAE i denna prövning.
Följande är en lista över SAEs, som inte ska rapporteras som SAEs:

**Exempel:**

* *Förväntade händelser baserade på kunskap om sjukdomen i fråga och förväntat kliniskt förlopp.*
* *Om en försöksperson tas in på sjukhus med ett dokumenterat cancerrelaterat problem kommer detta inte att rapporteras som en SAE.*

#### **Rapportering av misstänkta, allvarliga oförutsedda biverkningar (SUSAR)**

*I undantagsfall, när det gäller prövarinitierade prövningar där icke-kommersiell sponsor saknar annan möjlighet att rapportera SUSAR direkt i EudraVigilance databasen, kan Läkemedelsverket hjälpa till med detta när en SUSAR inträffar i Sverige. Detta måste dock tydligt motiveras i följebrevet till ansökan. Rapportering sker då på* [*CIOMS-blankett*](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf) *som skickas till Läkemedelsverket via Eudralink. Då dessa rapporter innehåller personuppgifter ska de inte skickas till Läkemedelsverket med vanlig e-post.*

*Det är referenssäkerhetsinformationen som utgör grunden för bedömningen om biverkningen är oväntad eller ej.*

*SUSARs som rapporteras ska om möjligt rapporteras avblindat, d.v.s. med angivelse av vilket prövningsläkemedel försökspersonen fick biverkningar på. Prövaren ska endast avblinda behandlingstilldelningen för en försöksperson om avblindningen är relevant för försökspersonens säkerhet. Avblindade uppgifter ska vara tillgängliga endast för personer som behöver delta i säkerhetsrapporteringen till myndighet och säkerhetskommittéerna (Data Safety Monitoring Boards, DSMB) eller för personer som utför pågående säkerhetsutvärderingar under den kliniska prövningen. Placebo ska endast rapporteras om det kan misstänkas att någon komponent i placeboberedningen har orsakat biverkningen.*

De SAE som av sponsor bedöms som SUSAR rapporteras till *Eudra Vigilance-databasen/ Läkemedelsverket* enligt angivna tidsramar.

SUSAR som är dödliga eller livshotande rapporteras snarast möjligt och senast inom 7 dagar efter att det inträffade har blivit känt hos sponsor. Relevanta uppföljande uppgifter sänds därefter in inom ytterligare 8 dagar. Övriga SUSAR rapporteras snarast möjligt och senast inom 15 dagar efter de kommit till sponsors kännedom.

*Multicenterprövningar:* Information om SUSAR som inträffar under prövningen sammanställs av sponsor och meddelas till ansvariga prövare på samtliga medverkande prövningsställen. *För att bevara prövningens integritet rekommenderas det att rapportering av SUSAR till prövare i en blindad prövning sker utan avblindning, dvs. utan angivelse av vilket prövningsläkemedel försökspersonen fick. Beskriv hur rapporteringen ska göras.*

### Uppföljning av incidenter (AE/SAE)

*Beskriv uppföljning av försökspersoner som drabbats av händelser (AE/SAE) (tills händelsen är avslutad/stabil/kronisk) och åtgärder vid oacceptabla händelser (dosjustering, uppehåll i behandlingen, försökspersonen tas ut ur prövningen). Beskriv uppföljning av försökspersoner med avseende på säkerhet efter det att prövningen är avslutad.*

### Oberoende säkerhetskommitté

*Om den kliniska prövningen innebär en utökad risk eller när prövningen utförs under en längre tid och är indelad i olika blindade behandlingsgrupper, bör en extern oberoende (oberoende av sponsor och prövare) säkerhetskommitté utvärdera de avkodade resultaten. Arbetsordning för säkerhetskommittén ska om tillämpligt inkluderas i prövningsprotokollet. Mer information finns att läsa i EMAs guideline (*[*länk*](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-data-monitoring-committees-issues_en.pdf)*).*

### Årlig säkerhetsrapport

*När det gäller andra prövningsläkemedel än placebo så ska sponsor årligen lämna in en rapport om säkerheten hos varje prövningsläkemedel som används i en klinisk prövning. Detta görs i CTIS. Säkerhetsrapporten bör skrivas enligt formatet Development Safety Update Report (DSUR). I säkerhetsrapporten definieras för vilken tidsperiod rapporten gäller, en lista på alla SAE som har inträffat samt eventuella SUSAR. Även en sammanfattande bedömning av säkerhetsläget för försökspersonerna och en nytta/riskvärdering för prövningen ska bifogas. Till den årliga säkerhetsrapporten bör också biläggas den RSI som gällde vid rapportens startdatum. Om signifikanta ändringar i RSI har skett under rapporteringsperioden bör dessa beskrivas i den årliga säkerhetsrapporten.*

*Den årliga rapporten ska endast innehålla aggregerade och anonymiserade data.*

*Om en klinisk prövning innebär användning av fler än ett prövningsläkemedel får sponsorn, om det anges i prövningsprotokollet, lämna in en enda säkerhetsrapport om alla prövningsläkemedel som använts vid den kliniska prövningen.*

*Skyldighet att lämna in en säkerhetsrapport inleds när en klinisk prövning beviljas tillstånd och slutar när den sista kliniska prövningen som sponsor genomför med prövningsläkemedlet avslutas.*

### Förfarande vid nödsituation, överdos eller graviditet

*Medicineringsfel, graviditet och användningar utöver vad som anges i prövningsprotokollet, inklusive felanvändning och missbruk av läkemedlet, ska omfattas av samma rapporteringsskyldighet som biverkningar.*

*Om en oförutsedd händelse sannolikt kommer att påverka nytta/riskförhållandet allvarligt ska sponsorn och prövaren vidta lämpliga brådskande säkerhetsåtgärder (Urgent Safety Measures, USM) för att skydda försökspersonerna. Exempel på sådana åtgärder är att avbryta den kliniska läkemedelsprövningen tillfälligt eller att införa kompletterande övervakningsåtgärder. Sponsorn ska via CTIS underrätta de berörda medlemsländerna om händelsen och de åtgärder som vidtagits. Anmälan ska göras snarast, dock högst sju dagar efter det att åtgärderna har vidtagits.*

*Om en försöksperson som deltar i en klinisk läkemedelsprövning blir gravid, bör denna person följas upp till förlossningen ägt rum. Om fostret/barnet har någon medfödd missbildning måste detta rapporteras som en allvarlig incident (SAE).*

*Information om graviditet behöver inte tas med om det i prövningen inte är tillämpligt för de försökspersoner som ingår.*

## Statistik

*Statistikavsnittet anger allmänna riktlinjer för vad som kan vara bra att ha med, så allt är inte tillämpbart på alla prövningar. Det är inte nödvändigt att använda alla rubriker, vissa rubriker kan tas bort och/eller nya kan läggas till.*

### Analyspopulation

* *Definiera försökspersonerna som ska ingå i analyserna; t.ex. ange om analysen kommer tillämpa intention to treat (ITT) eller per protocol (PP).*
* *Specificera huruvida känslighetsanalyser av de huvudsakliga analyserna kommer genomföras, d.v.s. undersökande av känsligheten av en Intention-to-treat-analys med hjälp av en kompletterande per-protocol-analys.*

### Statistisk analys

#### **Statistisk metod**

* *Beskriv det generella kring deskriptiv/summerande statistik.*
* *Beskriv de statistiska metoder som ska användas för att besvara de primära respektive sekundära frågeställningarna, och klargör de underliggande statistiska modellerna. Ange vilka kovariat (och eventuella randomiseringsstrata) som ska justeras för. Eventuella subgruppsanalyser måste specificeras.*
* *Ange eventuella transformationer av variabler samt motivering av dessa.*
* *Ange hur prövningsresultat ska redovisas, t.ex. en relativ behandlingseffekt med tillhörande 95 %-igt konfidensintervall och p-värde.*
* *Ange om en- eller tvåsidig test av statistisk signifikans kommer att användas. Motivera i synnerhet användningen av ensidiga test.*
* *Om hypotestest inte är lämpligt bör den alternativa processen för att komma fram till statistiska slutsatser ges.*

#### **Bortfall**

* *Specificera hur bortfall och saknade värden kommer att hanteras. Vid planerad imputation av saknade värden ska metod för detta anges.*
* *Ange hur eventuella avvikelser från den ursprungliga statistiska planen ska rapporteras.*

### Justering av signifikans och konfidensintervall

* *Ange eventuella aspekter av massignifikans. Justering bör alltid övervägas vid multipla primära utfall. Ange detaljerna om eventuella justeringsförfaranden eller en förklaring av varför justering inte anses vara nödvändig.*

### Dimensionsberäkning

* *Ange totala antalet försökspersoner som behövs för prövningen. Dimensionering bör göras för samtliga primära utfallsvariabler, om flera förekommer. Vid multicenterprövning ska antal försökspersoner vid varje prövningsställe anges.*
* *Ange och motivera effektstorlek (t.ex. gruppskillnader, standardavvikelser) som dimensioneringen bygger, vanligtvis den minsta kliniskt relevanta effekten.*
* *Ange detaljerat vilka antaganden som stickprovsdimensioneringen bygger på. Ange speciellt:*
	+ *metod för vilken stickprovsstorleken är beräknad*
	+ *signifikansnivå*
	+ *önskad styrka (power)*
	+ *kompensation för förväntat bortfall*
	+ *hanteringar av eventuella korrigeringar för multipla jämförelser*

### Interimsanalys (om relevant)

* *En beskrivning av de statistiska metoder som ska tillämpas.*
* *Tidpunkt/erna för interimanalys/er.*
* *Kriterier för stopp av prövningen.*
* *Det potentiella behovet av omräkning av dimensionsstorleken.*

## Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring

*I en klinisk läkemedelsprövning är sponsorn ansvarig för kvalitetskontrollen (monitoreringen) samt för kvalitetssäkringen (auditeringen). För alla kliniska läkemedelsprövningar ska det genomföras en oberoende granskning (monitorering). Sponsor ansvarar för att utse en monitor och för kvaliteten genom hela prövningen; design, genomförande, datainsamling, utvärdering, rapportering samt arkivering. Metoder som används ska vara**proportionerliga i förhållande till prövningens risker.*

*Det kan finnas möjlighet till lättnader när det gäller låginterventionsprövning (se försättssida) tex begränsad monitorering.*

### Kvalitetssäkring och sponsors övervakning

*Beskriv här vilka kvalitetssäkringssystem som prövningen kommer ha för att säkerställa och kontrollera kvalitén samt sponsors metoder för att ha översikt över prövningens kvalitet. T.ex. kommunikationsplan, utbildning av prövningspersonal, arbetsmanualer, möten, central/lokal monitorering, audit, etc.*

*Sponsors kvalitetsarbete ska utgå från en riskanalys av prövningen i sin helhet; design, genomförande, datainsamling, utvärdering, rapportering samt arkivering*

*För att möjliggöra monitorering och auditering, ska protokollet eller annan skriftlig överenskommelse specificera att prövarna tillåter prövningsrelaterad monitorering, auditering, och myndighetsinspektioner genom att ge tillgång till CRF, försökspersoners journal samt övriga källdata och annan prövningsspecifik dokumentation. Likaså ska detta framgå i informationen till försökspersonerna och i informerat samtycke.*

*Sponsor har ansvar för prövningens monitoreringsplan, som ska bygga på de identifierade riskerna samt uppföljning under prövningens gång av risker och monitoreringsplanens aktualitet.*

### Monitorering

*För att fullgöra EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, 536/2014 och ICH-GCP, ska en oberoende monitor utses för att via monitorering säkerställa att försökspersonens säkerhet och integritet tillgodoses samt kontrollera att rapporterade persondata är tillförlitliga och av hög kvalité.*

*Beskriv kortfattat hur den oberoende granskningen kommer gå till före, under och efter prövningen. Detaljer beskrivs med fördel i en separat Monitoreringsplan.*

*Beskriv vilka nivåer av kvalitetskontroll som kan tillämpas, t.ex. vad som övervakas centralt och vad som kvalitetskontrolleras på prövningsstället. Jmf ovan.*

*Beskriv här generellt hur avvikelser från protokollet eller regelverk som sker på prövningsstället kommer att dokumenteras och hanteras (signifikanta avvikelser ska rapporteras i slutrapport till myndigheterna). Detaljer kan beskrivas i separat Monitoreringsplan. Se även avsnitt 11.4*

*Minimum för kvalitetskontroll är att det kan kontrolleras:*

* *att försökspersonerna finns*
* *att informerat samtycke undertecknats innan prövningsspecifik åtgärd genomförts*
* *Att försökspersoner inkluderats i enlighet med protokollets inklusions-och exklusionskriterier.*
* *att prövningens huvudparametrar och säkerhetsrapportering hanteras korrekt*

*Till övriga uppgifter för en monitor hör också att verifiera att prövningens grundläggande handlingar är kompletta (enligt kapitel 8, ICH-GCP (E6 (R2)).*

*Textförslag:* För att säkerställa att prövningen genomförs enligt protokollet, att data samlas in, dokumenteras och rapporteras enligt ICH-GCP samt gällande etiska- och regulatoriska krav, kommer prövningen att monitoreras av en oberoende monitor innan prövningen påbörjas, under prövningens gång samt efter det att prövningen avslutats. Monitoreringen utförs enligt prövningens monitoreringsplan och syftar till att säkerställa att försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande tillgodoses samt att data i CRF är ifyllda, korrekta och överensstämmer med källdata.

### Källdata

*Hänvisa till, och ange i det för prövningsställets specifika källdatahänvisningsdokument var källdata finns för respektive variabel. CRF kan i särskilda fall definieras som källdata förspecifika utfallsmått som inte registreras någon annanstans i dessa fall registreras data direkt i CRF.*

*Beskriv också att monitor får tillgång till journaler och källdata efter det att sekretessförbindelser signerats av journalansvarig på prövningsstället samt monitor. Försökspersonen har samtyckt genom att signera samtyckesdelen av information till försökspersoner där detta framgår.*

*Textförslag:* Ansvarig prövare måste upprätthålla källdokument för varje försöksperson i prövningen. Ett dokument över vad som klassificerats som källdata i prövningen (källdatahänvisningsdokument) ska finnas i prövarpärmen (Investigator Site File, ISF). Prövaren måste se till att alla källdatadokument är tillgängliga för monitorering och annan kvalitetskontroll.

Källdata definieras före prövningens start på varje enskilt prövningsställe och kan, i de fall specifika variabler inte registreras i annat dokument, utgöras av CRF. Detta ska beslutas i samråd med monitor och tydligt framgå i källdatahänvisningsdokumentet.

Tillgång till prövningsrelaterad dokumentation såsom försökspersoners journal, CRF, övriga källdata och annan prövningsdokumentation kommer att ges för monitorering och auditering. För tillgång till försökspersoners journal krävs det att sekretessförbindelse signerats av journalansvarig på prövningsstället samt av monitor och ev. auditör. Tillgång kommer även att medges i samband med myndighetsinspektioner.

### Avvikelser, allvarliga överträdelser och övriga rapporteringsskyldigheter

*Protokollet ska beskriva hur allvarliga avvikelser eller överträdelser (serious breach) från EU-förordning, gällande prövningsprotokoll, ICH-GCP och andra regelverk, som direkt påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersonernas säkerhet och rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras i prövningen. Protokollet ska också beskriva hur prövare ska rapportera misstänkta allvarliga överträdelser till sponsor.*

*Dessa ska utan dröjsmål men senast inom 7 dagar rapporteras av sponsor till Läkemedelsverket via CTIS. Se även stycke 13, Väsentlig ändring av prövningen.*

*Länk till guideline för notifikationer om allvarliga överträdelser av CTR eller det kliniska prövningsprotokollet (innefattar ICH-GCP och andra relevanta regelverk):* [*https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol\_en.pdf*](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol_en.pdf)

*Sponsor ska, via CTIS, underrätta berörda medlemsländer om alla oförutsedda händelser (unexpected events) som kan påverka nytta/riskförhållandet i en prövning men som inte är misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar. Detta ska ske utan oskäligt dröjsmål, dock senast 15 dagar efter det att sponsorn har fått kännedom om händelsen.*

*Textförslag*: Ansvarig prövare ska utan dröjsmål rapportera till sponsor allvarliga avvikelser från prövningsprotokoll, ICH-GCP och andra regelverk som på ett signifikant sätt direkt påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersoners säkerhet och rättighet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras i prövningen. Sponsor ska bedöma konsekvenserna av inträffade avvikelser och utan oskäligt dröjsmål, men senast inom 7 dagar (från kännedom), rapportera dessa till Läkemedelsverket via CTIS.

Övriga oförutsedda händelser som kan påverka nytta/riskförhållandet ska rapporteras via CTIS utan oskäligt dröjsmål, dock senast 15 dagar efter det att sponsorn har fått kännedom om händelsen.

Mindre avvikelser som inte påverkar försökspersonernas integritet eller säkerhet, eller signifikant påverkar prövningens vetenskapliga värde dokumenteras i prövningsdokumentationen hos ansvarig prövare och hos sponsorn, och lämpliga åtgärder ska vidtas. Avvikelserna ska tas upp i den kliniska prövningsrapporten.

### Audit och inspektioner

*Textförslag:* Utsedda representanter för sponsorn och behöriga myndigheter kan utföra audit eller inspektioner på prövningsstället, inklusive källdataverifiering. Prövaren ska se till att alla källdatadokument är tillgängliga för audit och inspektion. Syftet med en audit eller inspektion är att systematiskt och oberoende granska alla prövningsrelaterade aktiviteter och dokument, för att avgöra om dessa aktiviteter utfördes, registrerades, analyserades och rapporterades korrekt enligt protokollet, ICH-GCP och tillämpliga regelverk.

## Etik

### Följsamhet till protokollet, ICH-GCP och regelverket

*Textförslag*: Prövningen kommer att genomföras enligt detta prövningsprotokoll, EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel (536/2014), Helsingforsdeklarationen, ICH-GCP (god klinisk sed), och de gällande nationella regelverk som berör denna kliniska prövning. Detta för att säkerställa försökspersonernas säkerhet och integritet liksom kvalitén på data som samlas in.

### Etikprövning

*Beskriv proceduren för godkännande av slutgiltigt prövningsprotokoll, informerat samtyckesformulär samt annan dokumentation som lämnas direkt till försökspersonen.*

*Ansökan om tillstånd för en klinisk läkemedelsprövning, från både Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten, görs via CTIS. Läkemedelsverket har en skyldighet att lämna vidare ansökningshandlingarna till Etikprövningsmyndigheten. Etikprövningsmyndigheten lämnar yttrande till Läkemedelsverket.*

*Textförslag*: Det slutgiltiga prövningsprotokollet för läkemedelsprövningar måste, som en del i ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning via CTIS, godkännas av både Etikprövningsmyndigheten och Läkemedelsverket, innan prövningen får påbörjas. Myndigheterna ska informeras via CTIS om eventuella ändringar av protokollet i enlighet med gällande krav. *Se även stycke 13, Väsentlig ändring av prövningen.*

### Procedur för inhämtande av informerat samtycke

*Beskriv proceduren för rekrytering, hur försökspersonsinformation ges och hur samtycke inhämtas. För sårbara grupper se information på Läkemedelsverkets hemsida (*[*länk*](https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor/provningsforordning-536-2014/forsokspersoner-och-informerat-samtycke-enligt-forordning-536-2014)*) samt kapitel V i* [*CTR*](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/sv/ALL/?uri=CELEX:32014R0536)*.*

*Tänk på att anpassa och beskriva proceduren beroende på om försökspersonen är ett barn. I prövningar där underåriga deltar ska båda vårdnadshavarnas samtycke inhämtas. Med underårig avses i Sverige en person som är yngre än 18 år. Enligt läkemedelslagen ska en underårig försöksperson som har fyllt 15 år också själv ge sitt informerade samtycke till att delta i den kliniska läkemedelsprövningen, under förutsättning att den underårige inser vad prövningen innebär för honom eller henne.*

*Ansvarig prövare (eller prövare som blivit delegerad uppgiften) ska ge både muntlig och skriftlig information till den tilltänkta försökspersonen angående vad ett deltagande i prövningen innebär. Tänk på att vid klinisk läkemedelsprövning måste samtycket inhämtas av en legitimerad läkare/legitimerad tandläkare.*

*En kopia av försökspersonsinformationen samt det signerade samtycket ska lämnas till försökspersonen.*

*Om försökspersonsinformationen ändras under prövningens gång så har försökspersonen rätt till att återigen ta ställning till om han/hon vill fortsätta sitt deltagande. Detta genom att försökspersonen får signera den reviderade försökspersonsinformationen.*

*Textförslag*: Ansvarig prövaren vid varje prövningsställe ska säkerställa att försökspersonen ges full och adekvat muntlig och skriftlig information om prövningen, dess syfte, eventuella risker och fördelar samt inklusion-/exklusionskriterier. Försökspersoner måste också informeras om att de kan avbryta sitt deltagande i prövningen när som helst utan att behöva ange orsak. Försökspersonen ska ges möjlighet att ställa frågor och ges tid att överväga den information som lämnats. Om personen väljer att delta så signerar försökspersonen och prövaren samtycket. En kopia av försökspersonsinformationen samt det signerade samtycket lämnas till försökspersonen. Försökspersonens signerade och daterade informerade samtycke måste erhållas innan någon prövningsspecifik aktivitet utförs. Varje försöksperson som deltar i prövningen kommer att identifieras med ett prövningsspecifikt id på en försökspersonsidentifikationslista. Försökspersonen samtycker till att monitor, auditör och inspektör får tillgång till dess journal och övriga källdata. Om ny information tillkommer i prövningen så har försökspersonen rätt att åter ta ställning till om han/hon vill fortsätta sitt deltagande.

### Dataskydd

*Dataskyddsförordningen (GDPR) har stärkt den registrerades rättigheter och medfört ökat ansvar till de som ansvarar för datainsamlingen. Detta betyder att man vid insamling av forskningsdata behöver ta ställning till om datainsamlingen är laglig, korrekt, ändamålsenlig, att det är taget hänsyn till integritet och konfidentialitet och att inte mer uppgifter än nödvändigt samlas in, samt att inte fler än nödvändigt har åtkomst till uppgifterna. Det ska finnas en rättslig grund för datainsamlingen, vilket för forskning är allmänt intresse.*

*Den personuppgiftsansvarige är skyldig att vidta åtgärder för att säkerställa att dataskyddsförordningen följs, redogöra för inbyggt dataskydd och säkerhet vid behandling och anmäla personuppgiftsincidenter.*

*Lämpliga tekniska och organisatoriska åtgärder ska vidtas för att skydda de personuppgifter och den information som behandlas från obehörig åtkomst, obehörigt röjande, obehörig spridning, ändring eller förstöring samt från förlust genom olyckshändelse, särskilt om behandlingen innefattar överföring av uppgifter i ett nätverk.*

*Textförslag:* Om någon del av databehandlingen utförs av en annan organisation, inom eller utanför EU, så kommer lämpliga avtal och/eller andra tillämpliga skyddsåtgärder vidtas, för att säkerställa att bearbetningen genomförs i enlighet med bestämmelser i dataskyddsförordningen och andra relevanta lagstiftningar, innan någon dataöverföring sker.

I informationen till försökspersoner kommer försökspersonerna att ges fullständig information om hur insamling, användning och offentliggörande av deras prövningsuppgifter kommer att ske. Det informerade samtyckesformulärets innehåll överensstämmer med relevant integritets och dataskyddslagstiftning. I informationen till försökspersoner och det informerade samtyckesformuläret förklaras hur prövningsuppgifter lagras för att upprätthålla sekretess i enlighet med nationell datalagstiftning *(beskriv gärna hur data lagras och vilka datasäkerhetsåtgärder som vidtagits).* Alla uppgifter som bearbetas av sponsorn kommer att vara pseudonymiserade *och identifieras med <<Prövningsspecifikt ID/Initialer>>.*

I det informerade samtyckesformuläret kommer det också att förklaras att för verifiering av data kan representanter utsedda av sponsorn, samt relevant myndighet, begära tillgång till delar av sjukhus- eller prövningsjournaler som är relevanta för prövningen, inklusive försökspersonens medicinska historia.

### Försäkringar

*Här redogörs för hur försökspersonen är försäkrad under prövningen. Kontrollera om försökspersonerna är försäkrade genom patientskadeförsäkringen samt om läkemedelsförsäkringen gäller för prövningsläkemedlet/n. Alternativt diskutera med din huvudman om befintliga försäkringar finns.*

*Patientskadeförsäkring: Sjukvårdsregionerna har tecknat en patientförsäkring hos Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag, Löf. Kontrollera vad som gäller för medicinsk forskning på* [*www.lof.se*](https://lof.se/)*.*

*Läkemedelsförsäkring: Alla marknadsförda läkemedel har inte automatiskt en läkemedelsförsäkring. Kontrollera om läkemedlet omfattas av läkemedelsförsäkringen på* [*lff.se*](https://lff.se/) *och att försäkringen även täcker klinisk prövning.*

## Väsentlig ändring av prövningen

*I detta avsnitt beskrivs hur väsentliga ändringar av prövningen hanteras. Med väsentliga ändringar avses ändringar som:*

* *kan påverka försökspersonernas säkerhet eller rättigheter*
* *kan förändra tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen*
* *är betydelsefulla av något annat skäl som t.ex tillägg av prövningsställe eller byte av ansvarig prövare*

*Väsentliga ändringar i protokollet får inte genomföras innan tillstånd beviljats av berörd myndighet via CTIS. Det är sponsors ansvar att bedöma om en ändring är väsentlig eller inte. Exempel på vad som ses som väsentliga respektive icke-väsentliga ändringar finns se Europeiska kommissionens dokument för frågor och svar om CTR Questions and Answers (*[*länk*](https://ec.europa.eu/health/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable)*, kapitel V,* *EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines).*

*Prövaren får inte göra någon avvikelse från/ändring av protokollet, utom när det är nödvändigt för att eliminera en omedelbar risk för försökspersonerna, eller där ändringarna endast innefattar logistiska eller administrativa aspekter av prövningen (t.ex. ändring av telefonnummer). Övriga avvikelser/ändringar förutom ovan nämnda kräver överenskommelse med sponsorn och dokumenterat tillståndangående ändringsförslaget/amendment från relevanta myndigheter. Se även stycke 11.4, Avvikelser eller allvarliga överträdelser.*

*Textförslag:* Väsentliga ändringar av det undertecknade protokollet är endast möjliga genom godkända protokolländringar (substantial modifications).

I den händelse att väsentliga ändringar av protokollet, som kan påverka försökspersonernas säkerhet, rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten av data som genereras, behöver genomföras under prövningens gång, ska tillstånd från berörd myndighet via ansökan i CTIS inhämtas innan ändring implementeras. Detta innefattar även tillägg av nytt prövningsställe eller byte av ansvarig prövare på prövningsstället.

Icke väsentliga ändringar förs in i CTIS i samband med nästkommande väsentliga ändringsansökan som rör samma del. Om den icke-väsentliga ändringen är relevant för myndighetens tillsyn (till exempel kontaktuppgifter) ska CTIS uppdateras kontinuerligt.

## Insamling, hantering och arkivering av data

*I protokollet ska det framgå hur data kommer att samlas in. Beskriv vilka andra typer av datainsamlingsdokument, utöver CRF, som används, t.ex.: dagböcker, frågeformulär rörande livskvalitet, hälsoekonomi, olika skattningsskalor etc. Beskriv hur korrigeringar ska genomföras och av vem. Att det kommer att finnas en oberoende kopia av CRF hos prövare när prövningen är avslutad. Hur övrig prövningsdokumentation förvaras och vilka som har tillgång till dokumentationen. Sponsorn och prövaren ska arkivera innehållet i prövningspärmen (Trial Master File) i minst 25 år efter den kliniska prövningens slut, såvida inte en längre arkiveringsperiod följer av andra delar av unionsrätten. Sponsor och prövare kan också själva avtala att handlingarna ska arkiveras längre tid. Arkivlagen är gällande för arkivering av forskningsmaterial. Gäller prövningen ATMP (Advanced Therapy Medicinal Product) gäller en arkiveringsperiod på 30 år enligt GCP specifik för ATMP.*

*Sponsorn och prövaren ska förvara en prövningspärm. Prövningspärmen ska innehålla de viktiga dokument som rör den kliniska prövningen och som gör det möjligt att kontrollera genomförandet av den kliniska prövningen och kvaliteten på de data som genereras, med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika, bland annat huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning. Den ska finnas lättillgänglig för medlemsländerna, och de ska ges direkt tillgång till den på begäran.*

*Prövningspärmen (Clinical Trial Master File) som ansvarig prövare och sponsor har kan ha olika innehåll om detta är motiverat med hänsyn till att ansvarig prövare och sponsorns skyldigheter är av olika art. Sponsor ska ha dokumentation för hela prövningen. Ansvarig prövare ska ha en prövarpärm (Investigator Site File), vilken är en del av Clinical Trial Master File, med all prövningsdokumentation för prövningsstället. Pärmarna ska ha relevant innehåll enligt prövningen och följa ICH-GCP kapitel 8 ”Essential documents”. Ansvarig prövare kommer att förvara prövningsställets prövningsdata, försökspersonsidentifikationslista, original av information till försökspersoner och inhämtade samtycken för prövningen oåtkomligt för obehöriga, men så att försökspersoner i prövningen kan identifieras av de ansvariga för prövningen. Denna information får inte finnas hos sponsor.*

*För information om dataskydd se stycke 12.4, Dataskydd.*

*Textförslag:*

Försökspersoner som deltar i prövning kodas med prövningsspecifikt ID. Alla försökspersoner registreras på en försökspersonsidentifikationslista (subject enrolment and identification list) som kopplar samman försökspersonens namn och personnummer med ett försökspersonnummer/prövningsspecifikt ID.

All data ska registreras, hanteras och lagras på ett sätt som möjliggör en korrekt rapportering, tolkning och verifiering. Komplett prövningspärm med essentiella dokument kommer att arkiveras i minst 25 år. Källdata i journalsystemet förvaras och arkiveras enligt nationell rätt.

### Case Report Form (Försökspersonsformulär)

*All information som rör den kliniska prövningen ska registreras, behandlas, hanteras och lagras av sponsorn eller prövaren om tillämpligt, så att den kan rapporteras, tolkas och kontrolleras på ett korrekt sätt, samtidigt som försökspersonernas journaler och personuppgifter skyddas i enlighet med gällande rätt avseende skydd av personuppgifter.*

*Textförslag:*

Ett Case Report Form (CRF) används för datainsamling. *Beskriv vilken typ av CRF som ska användas (eCRF eller pappers CRF).* Prövaren ska se till att uppgifterna registreras och att eventuella korrigeringar i CRF sker enligt vad som anges i prövningsprotokollet och i enlighet med instruktionerna. Prövaren ska säkerställa att de registrerade uppgifterna är korrekta, fullständiga och att rapportering sker enligt de tidslinjer som förutbestämts. Den ansvariga prövaren signerar det avslutade CRFet. En kopia av avslutat CRF kommer att arkiveras på prövningsstället.

## Meddelande att prövningen är avslutad, rapportering och publicering

*Sponsor ska via CTIS anmäla till varje berört medlemsland att en klinisk prövning som rör det medlemslandet har avslutats. Anmälan ska även göras när prövning avslutats i samtliga deltagande EU-länder och även när avslut skett i samtliga deltagande tredje länder. Anmälan ska göras inom 15 dagar.*

*Inom ett år från att den kliniska prövningen avslutats i samtliga medlemsländer ska sponsorn, oavsett resultatet av prövningen, lämna in en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen till CTIS.*

*Vägledning till innehåll finns i CTR* *(*[*Länk*](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536)*), bilaga IV. Den ska åtföljas av en sammanfattning som är skriven på ett för lekmän begripligt sätt. Innehållet i sammanfattningen anges i CTR (*[*Länk*](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536)*), bilaga V.*

*För klinisk prövning på barn ska sammanfattningarna ovan lämnas in inom sex månader efter att prövningen avslutats Denna förkortade tidsgräns på sex månader gäller endast för sponsorer som är innehavare av läkemedlets marknadsföringstillstånd.*

*Om prövningen lämnats in för att få ett godkännande för försäljning av prövningsläkemedel ska den som ansöker om godkännande för försäljning utöver sammanfattningen av resultaten också skicka in hela kliniska prövningsrapporten till EU-databasen inom 30 dagar efter besluts tagits.*

*En fullständig rapport med individdata ska finnas tillgänglig hos sponsor på begäran eller vid Läkemedelsverkets inspektioner under hela arkiveringstiden. En publicerad artikel är inte att likställa med en sammanfattning av en rapport. Rapporten ska innehålla tillräckligt med information så att Läkemedelsverket kan göra en utvärdering. Sponsor ansvarar för sammanställning av statistisk analys och presentation av denna för involverade ansvariga prövare. Denna analys kan vara grunden till ett manuskript inför publikation.*

*Om resultaten sammanfattas i manuskript med syftet att publiceras i en vetenskaplig tidskrift, rekommenderas att prövningens EU prövningsnummer anges sist i inledande abstract. Detta dokumenterar tydligt att prövningen offentliggjorts i förväg och uppfyller de krav från ICMJE (International Committee for Medical Journal Editors) som ställs för publikation i medicinska vetenskapliga tidskrifter.*

*Om en klinisk prövning tillfälligt avbryts eller avslutas i förtid på grund av att nytta/riskförhållandet ändras, av hänsyn till försökspersonernas säkerhet, ska detta anmälas till de berörda medlemsländerna genom EU-portalen, CTIS. Anmälan ska göras snarast, dock högst 15 dagar efter det att den kliniska prövningen tillfälligt avbröts eller avslutades i förtid. Orsakerna till en sådan åtgärd samt uppföljningsåtgärder ska anges. För att återuppta en klinisk prövning efter det att den tillfälligt avbrutits pga förändrat nytta/riskförhållande anses detta utgöra en väsentlig ändring.*

*Avbrott som inte påverkar nytta/riskförhållande ska anmälas, via CTIS, inom 15 dagar med uppgift om skäl för avbrott. Anmälan om återstart ska göras, via CTIS, inom 15 dagar.*

*Se även stycke 5.4, Prövningsavslut, samt stycke 6.4, Avbrottskriterier.*

*Textförslag:*Prövningens avslut rapporteras i CTIS, senast 15 dagar efter avslutandet. Inom ett år från avslut rapporteras en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen in till CTIS samt en sammanfattning för lekmän.

## Referenser

*Här listas den litteratur som det hänvisas till i texten. Listan byggs upp efter den ordning i vilken litteraturen/referenserna används i protokollet. T.ex. kan Vancouversystemet användas.*

## Bilagor

*Exempelvis validerade självskattningsskalor, frågeformulär, dagbok etc. Alla bilagor ska ha versionsnummer och vara daterade.*