SOP - Sponsoransvar och dokumentation, klinisk forskning Akademiska sjukhuset

Denna rutin är en del av A 01 Klinisk forskning, rutin vid Akademiska sjukhuset.

Innehåll

SOP - Sponsoransvar och dokumentation, klinisk forskning Akademiska sjukhuset .. 1
Syfte och omfattning ... 2
Bakgrund ... 3
Definitioner och förkortningar ... 3
Klinisk studie eller klinisk prövning ... 5
Roller och ansvar ... 6
Beskrivning ... 8
Regelverk som skall efterlevas ... 8
Ansökningar till myndighet ... 8
Region Uppsala ”organisationscentrerat” ansökningsförfarande via CTIS ... 9
Registrering och resultatrapportering av studien på publika webbplatser ... 9
Avrapportering till myndighet ... 9
Trial Master File (TMF) ... 10
Dokumentation och studieaktiviteter ... 10
Kvalitetssäkring ... 10
Studieprotokollet ... 11
Prövningsläkemedel ... 11
Prövarhandbok och Produktresumé ... 11
Prövarpärm (ISF) ... 12
CRF ... 12
Avtal ... 12

Startmöte 14
Viktiga dokument som ska finnas på plats innan studien får starta 14
Tidiga studier 15
Biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering 15
Försäkringar 16
Arkivering 17
Slutarkivering 17
Dokumenthistorik 17
Referenser 18
Externa styrande dokument 18

Syfte och omfattning

Syftet med denna **SOP** är att säkerställa att **Ansvarig huvudprövare** planerar en klinisk prövning utifrån befintliga regulatoriska krav med hjälp av stöddokument och interna rutiner. SOP:en beskriver också vilka **Väsentliga dokument** som måste finnas hos **Sponsor** i samband med en klinisk prövning, före, under och efter prövningen.

Denna SOP gäller för samtliga kliniska läkemedelsprövningar som bedrivs inom AS, där sponsoransvaret ligger på Region Uppsala (AS) och där Region Uppsala därmed är både Sponsor och ansvarig ansökande forskningshuvudman, med det fulla legala ansvaret för den kliniska prövningen.

SOPen ska även appliceras för andra typer av kliniska studier (som eventuellt inte behöver ansökas till läkemedelsverket), i den utsträckning det är möjligt.

Denna SOP beskriver:

1. De dokument som **ICH GCP**, (R2) kapitel 8, definierar som Väsentliga dokument under genomförandet av kliniska läkemedelsprövningar r och,
2. Interna aktiviteter som ska finnas dokumenterade i **TMF** när Region Uppsala, Akademiska sjukhuset (**AS**), agerar Sponsor och ansvaret för genomförandet ligger på **Ansvarig huvudprövare**.

Inom Region Uppsala, AS, delegeras sponsoransvaret för initiering, planering, genomförande och/eller finansiering av en studie till **Ansvarig huvudprövare** för studien. **Ansvarig huvudprövare** i egenskap av sponsorns representant ansvarar därmed för att ansökan om godkännande till respektive myndighet utförs samt att den

kliniska prövningen genomförs i enlighet med ICH GCP och svenska lagar. **Ansvarig huvudprövare** ansvarar för att denna SOP efterlevs.

Bakgrund

Väsentliga dokument definieras i ICH GCP som de dokument som enskilt eller tillsammans tillåter utvärdering av genomförandet av en studie från start till avslut och som dessutom tillåter utvärdering av datakvalitet. Väsentliga dokument kan även användas för att rekonstruera kliniska prövningar vid en kvalitetskontroll efter avslutad studie. I ICH GCP (R2) kapitel 8.2, 8.3 och 8.4 framgår tydligt vilka dokument som ska finnas på plats innan studien startar, när studien pågår och när studien avslutats.

Definitioner och förkortningar

Ansvarig forskningshuvudman	Region Uppsala, företräds av verksamhetschefen
Ansvarig huvudprövare	Prövare/forskare inom Akademiska sjukhuset som tar ansvar för genomförandet av sponsoruppgifterna i klinisk studie som drivs av Akademiska sjukhuset och där Region Uppsala är formell Sponsor
AS	Akademiska sjukhuset
CRF	Case Report Form. Formulär där studiedata löpande registreras under studiens gång.
CTIS	CTIS Clinical Trials Information System
CTR	EU-gemensam förordning 536/2014 (även kallad Clinical Trials Regulation, CTR) för kliniska prövningar av läkemedel för människor
EPM	Etikprövningsmyndigheten
FIM	First in Man (läkemedel ges för första gången till människa).
ICH GCP (R2)	Internationellt överenskomna riktlinjer för Good Clinical Practice/ ”god klinisk sed”, utarbetade och publicerade av International Council on Harmonisation (ICH)

ISF	Investigator Site File, prövarpärm. Del av TMF (se nedan), för sitespecifika dokument, innehåller dokument som identifierar forskningspersoner (tex signerat informerat samtycke).
LV	Läkemedelsverket
Prövarhandbok	Investigator's Brochure (IB), innehåller information om all forskning som gjorts för ett prövningsläkemedel som ännu ej är godkänt för indikationen.
SAE	Serious Adverse Event. Allvarlig incident eller biverkan
SOP	Standard Operating Procedure. Procedurbeskrivning, styrande dokument
Sponsor	I denna SOP är det Region Uppsala som är Sponsor, legalt ansvarig, men anställd Ansvarig huvudprövare är sponsorns representant och ansvarar för att sponsoruppgifterna genomförs korrekt. I denna SOP refererar termen Sponsor också till Ansvarig huvudprövare, som representant för sponsorn.
Studieprotokoll	Motsvarar prövningsprotokoll (läkemedelsstudier), forskningsplan, protokoll (LVs term)
SUSAR	Misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR). Detta innebär att händelsen sannolikt är relaterad till prövningsläkemedlet men att uppkomsten är oväntad.
Säkerhetsbedömning	En säkerhetsbedömning av First-In-Man/Fas I studier ska göras i samband med uppstartsarbetet och denna ska inkludera bedömning av biverkansprofil, övervakningsbehov, bemanningsbehov, antidot (om relevant) samt övriga studiespecifika säkerhetsåtgärder. Dokumentet uppdateras under studiens gång.
TMF	Trial Master File. Sponsordokumentation i samband med studier. Pärmar eller elektroniskt mappsystem där essentiella dokument arkiveras på ett organiserat sätt för att underlätta genomförandet av en klinisk studie samt genomförandet av audit eller inspektion.
UCR	Uppsala Clinical Research Center. Kan ge fullständig service för att initiera, planera, genomföra och rapportera lokala forskarinitierade studier. Kan också ge rådgivning kring

	specifika delar i en studie t.ex. statistiska beräkningar, ansökningar till myndigheter.
Väsentliga dokument	Dokument som genereras före, under och efter en klinisk studie. Dessa visar att studien följt GCP-standard, tillämpliga regulatoriska krav samt studieprotokollet.

Klinisk studie eller klinisk prövning

Enligt läkemedelsverkets definition är en **Klinisk studie** en undersökning på människa i syfte att upptäcka eller verifiera kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekter identifiera eventuella biverkningar, eller studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera läkemedel

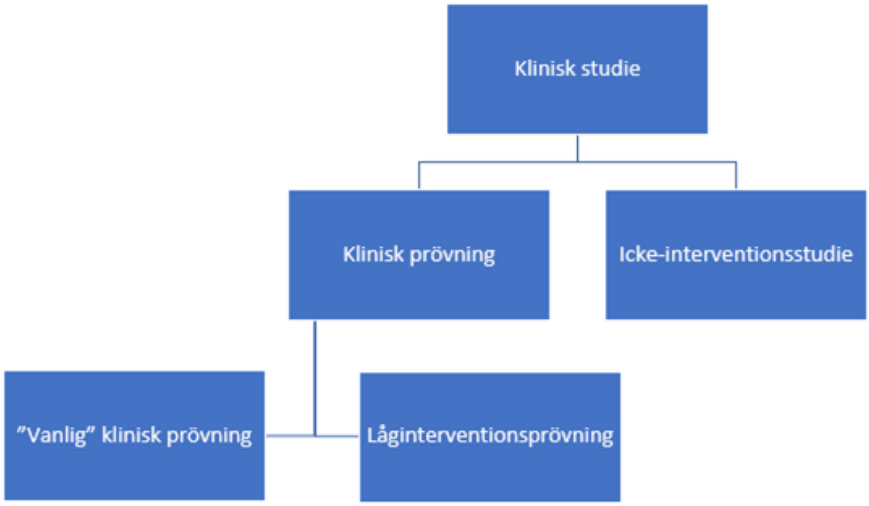
Klinisk prövning är en klinisk studie där **ett eller flera** av följande villkor uppfylls:

- behandlingsstrategin bestäms i förväg och avviker från normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten
- förskrivningen av prövningsläkemedlet bestäms samtidigt som en försöksperson inkluderas, eller
- diagnostik eller monitorering (övervakning) utöver normal klinisk praxis.

En **Låginterventionsprövning** är en klinisk prövning där prövningsläkemedlen, exklusive placebopreparat, är godkända, det framgår av prövningsprotokollet att prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, eller där användningen av prövningsläkemedlen är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för säkerhet och effektivitet hos dessa prövningsläkemedel i någon av de berörda medlemsstaterna, och 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.

En **Icke-interventionsstudie** = klinisk studie som inte är en klinisk prövning

De som kräver tillstånd från LV är Klinisk prövning och Låginterventionsprövning.



Roller och ansvar

För kliniska studier som bedrivs inom AS, där Region Uppsala är formell Sponsor, ligger sponsoransvaret och genomförandet hos **Ansvarig huvudprövare** som driver studien.

Ansvarig huvudprövares verksamhetschef, AS, ansvar är att:

- Ha kunskap om ICH GCP
- Ha översyn över den kliniska forskning som sker inom det egna verksamhetsområdet
- Tillse att **Ansvarig huvudprövare** är införstådd med vad uppdraget innebär, samt att denne har nödvändig kunskap för ändamålet
- Signera myndighetsansökningar där det krävs forskningshuvudmannens signatur, tex **EPM**-ansökan samt **studieprotokoll** (OBS att vid ansökan i CTIS ska signerat protokoll ej bifogas ansökan, men finnas tillgängligt i studiepärmen) och studieavtal för att verifiera ovanstående. Notera att om verksamhetschef även är ansvarig prövare så ska forskningsdirektör signera **EPM**-ansökan i egenskap av forskningshuvudmannens företrädare.
- Vid ansökan om klinisk läkemedelsprövning (CTIS) säkerställa att **Ansvarig huvudprövare** eller annan delegerad besvarar eventuella frågor från LV inom angivna tidsramar.

Sponsor/Ansvarig huvudprövare ansvarar för att:

- I dialog med verksamhetschef säkerställa att studien får genomföras samt att erforderliga resurser för genomförandet finns
- Säkerställa ekonomi för studiens genomförande
- Inför planering av en klinisk läkemedelsprövning följa Checklista sponsoransvar Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument
- Inför planering av studie som **inte** kräver läkemedelsverkets godkännande används istället *Checklista för klinisk studie som inte är en klinisk prövning*: Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument
- Ta fram ett protokoll för studien
- Vara medveten om det ansvar han/hon åtar sig för att tillse att sponsoruppgifterna i den kliniska studien utförs i enlighet med ICH-GCP, samt att följa gällande lagar angående kliniska studier, dataskydd och hantering av personuppgifter(GDPR), biobankslagen
- Fortlöpande rapportera väsentliga ändringar till myndigheter enligt gällande regelverk
- Sköta säkerhetsrapportering till myndigheter
- Ansökan om klinisk prövning utförs enligt relevanta myndigheters gällande regelverk (t.ex. CTR).
  Om delegering ska göras till annan extern part ska denna vara skriftlig. Parten ska anges till myndighet i samband med ansökan. Sponsorn har fortsatt legalt huvudansvar.
- Vid ansökan om klinisk läkemedelsprövning (via CTIS) säkerställa att eventuella frågor från LV besvaras inom angivna tidsramar.
- Säkerställa att myndighetsgodkännanden gäller för alla medverkande kliniker och deras huvudmän.
- Registrera studien i en publik databas exempelvis clinicaltrials.gov eller eudract.ema.europa.eu
- Registrera studien i ResearchWeb CRIS, Akademiska sjukhusets projektdatabas, när alla myndighetsgodkännande finns tillgängliga. Det är obligatoriskt att utföra registreringen innan inklusion/datainsamling får starta. Se direktörsbeslut.
- Det finns skriftliga instruktioner för arbete, kvalitetskontroll och kvalitetssäkring
- Instruktioner följs, genom att informera och utbilda medarbetare
- Medarbetare har relevant kompetens
- Deltagarna i studien är försäkrade
- Upprätta, hantera/uppdatera och förvara sponsordokumentationen på ett korrekt sätt samt bevara alla Väsentliga dokument (se ICH GCP) för att möjliggöra en rekonstruktion av hela studien med undantag för de dokument som identifierar forskningspersoner.
- Upprätta TMF (använd innehållsförteckning sponsorpärm (TMF)-Mall, eller motsvarande: Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument)

- Upprätta **ISF** hos egen medverkande klinik på AS samt säkerställa att andra medverkande kliniker erhåller en innehållsförteckning på en ISF som identifierar studien. (Använd innehållsförteckning prövarpärm (ISF)-Mall, eller motsvarande: Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument)
- Säkerställa att ett startmöte genomförs på medverkande kliniker
- Tillse att arkivering och slutarkivering av studiedokumentationen sker
- Föra ett register över de Väsentliga dokument som är aktuella under studien med tydlig versionshantering och dokumenthistorik
  (Sökning och hämtning av dokument ska vara enkel, tillgång till arkiven ska vara begränsad såväl under studien som efter)
- Signera studieprotokoll
- Upprätta erforderliga avtal
- Upprätta intern överenskommelse mellan verksamhetschef och ansvarig prövare för ekonomisk ersättning utöver rutin, till verksamheten. Verifiera att man som **Ansvarig huvudprövare** är införstådd med vad uppdraget innebär inom verksamheten och AS, samt att man har nödvändig kunskap för ändamålet

Beskrivning

Regelverk som skall efterlevas

Kliniska läkemedelsprövningar regleras i flera olika regelverk som behöver läsas tillsammans. Förutom en EU-förordning finns svenska lagar, förordningar och föreskrifter. Se: Regelverk för klinisk läkemedelsprövning på människa. Se även definitioner: Vad är en klinisk läkemedelsprövning? | Läkemedelsverket

Ansökningar till myndighet

Ansökan om tillstånd att genomföra en klinisk prövning ska beviljas av berörda myndigheter innan prövningen får starta.

Från och med 31 januari 2022 gäller en EU-gemensam förordning 536/2014 (även kallad Clinical Trials Regulation, CTR) för kliniska prövningar av läkemedel för människor, oavsett om prövningarna är kommersiella eller inte och omfattar därmed även akademisk forskning. Denna förordning ersätter nationell lagstiftning och prövningsdirektiv 2001/20/EG. En enda ansökan (inkluderar även EPM) skickas till en EU-gemensam webbportal och databas (CTIS) och resulterar, efter en EU-gemensam utredningsprocess, i ett nationellt beslut. Från och med 31 januari 2022 gäller tre års övergångsregler för att överföra alla aktiva kliniska läkemedelsprövningar till att göras enligt prövningsförordning 536/2014 (CTR). Pågående prövningar som har tillstånd via den tidigare processen i EudraCT med slutdatum efter 31 januari 2025, måste överföras till CTIS. Läs mer på

läkemedelsverkets hemsida: Ansöka om klinisk läkemedelsprövning | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)

För vissa studier där läkemedel ges enligt sedvanlig rutin, s.k. icke – interventionsstudier, kan undantag från krav på ansökan till Läkemedelsverket göras.

Om strålning utöver klinisk rutin ingår i studien ska detta anges (estimerad dos) i ansökan, samt i risk-nyttasektionen i protokollet och om blodprover utanför rutin (som sparas längre än 9 mån) ska tas krävs ansökan till biobanken. Ansökan till biobanken ska skickas in parallellt med CTIS- ansökan.

I den händelse att uppdateringar/tillägg till protokollet behöver göras ska även detta ansökas och beviljas innan ändringarna träder i kraft.

Region Uppsala ”organisationscentrerat” ansökningsförfarande via CTIS

Region Uppsala har beslutat att använda ”organisationscentrerat” ansökningsförfarande, när regionen är sponsor för läkemedelsstudier. Detta medför att ansvarig forskare/prövare måste kontakta Uppsala Clinical Research Centers (UCR) supportfunktion för att släppas in i EU:s gemensamma ansökningssystem CTIS: UCR CTIS support, UCR.se. UCR kan även vara behjälpliga med att göra ansökan mot ersättning.

Registrering och resultatrapportering av studien på publika webbplatser

Sponsor, dvs Ansvarig huvudprövare är ansvarig för att registrera studien i en publik databas såsom www.clinicaltrials.gov. Studien ska registreras innan första patient inkluderas. Det kan finnas andra publika webbplatser där studien också bör registreras. Ansvarig huvudprövare ansvarar för att hålla databasen uppdaterad under studiens gång, rapportera in studieavslut samt uppdatera när studierapporten finns tillgänglig. Systemet övervakas internationellt och det är viktigt att de obligatoriska stegen efterlevs.

Många vetenskapliga tidskrifter kräver att studier ska vara registrerade för att resultaten ska kunna godkännas för publicering och i praktiken finns alltså ofta ett registreringskrav även för studier som inte är läkemedelsstudier.

Region Uppsala, AS har ett eget log in/lösenord till www.clinicaltrials.gov. Inför studiestart kontaktas kliniskaprovningar@akademiska.se, för tillgång till lösenord.

Avrapportering till myndighet

När studien är avslutad ska Sponsor skicka in ett End of Trial-formulär till berörd myndighet. Formuläret ska skickas in senast 90 dagar efter avslutad studie. Studien

ska rapporteras avslutad i samma databas som den registrerats i, dvs EudraCT/CTIS.

Även EPM ska notifieras inom 90 dagar efter att studien avslutats. Om studien av säkerhetsskäl avslutats i förtid ska myndigheterna meddelas snarast, dock senast inom 15 dagar.

Senast 12 månader efter avslutad studie ska Sponsor skicka in den finala studierapporten (innehållande studiens resultat) till myndigheterna. Riktlinjer finns på EMA:s webbplats i ”Structure and Content of Clinical Study Reports". Vägledning på svenska finns framtagen av Kliniska Studier Sverige. Studierapporten ska även distribueras till samtliga deltagande kliniker.

Trial Master File (TMF)

Sponsors studiedokumentation upprättas vid studiens början, en s.k. TMF skapas.

De Väsentliga dokument som ingår i TMF har syftet att redovisa hur Sponsor och alla andra medverkande aktörer i studien följer tillämpliga regulatoriska regelverk och GCP. Omfattningen av vilka dokument som behövs kan variera beroende på om det är en klinisk läkemedelsprövning eller en icke-interventionsstudie.

Innehållsförteckning sponsorpärm (TMF)-Mall: Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument

Dokumentation och studieaktiviteter

Kvalitetssäkring

Under utformning, genomförande och rapportering av en klinisk läkemedelsprövning eller icke-interventionsstudie, ska det finnas system för kvalitetssäkring, till exempel monitorering, som försäkrar försökspersonernas säkerhet och insamlad datas trovärdighet. Sponsor är ansvarig för att etablera system för att säkra kvalitén i alla faser av en studie. Systemet ska vara riskbaserat och fokusera på de aktiviteter som är viktiga för att säkra forskningspersonernas säkerhet, integritet och studiedatas tillförlitlighet.

Dessa system ska bygga på en väl dokumenterad risk-nytta-utvärdering för varje enskilt protokoll, i ICH GCP (R2) kap 5 framgår i detalj vad som ska ingå.

Ansvarig huvudprövare ansvarar för att återkommande följa upp och rapportera identifierade risker och om aktuellt rapportera till myndighet.

På AS är det **Ansvarig huvudprövares** ansvar att upprätta relevanta kvalitetssystem. Se sektion Kvalitetssystem (quality management) och Kvalitetssäkring och kontroll, Checklista sponsoransvar Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument.

Se även AS SOP: US 10 Audit och inspektion, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset

Studieprotokollet

Sponsor (dvs **Ansvarig huvudprövare**) ansvarar för att studieprotokollet är utformat i enlighet med god klinisk sed (ICH GCP (2) kap 6) samt enligt gällande nationellt och internationellt regelverk. Det ska finnas tydlig versionshantering av protokollet samt en versionslogg över ändringar (Amendment). US 04 Protokoll, klinisk forskning, Akademiska sjukhuset.
Se även Läkemedelsverkets tips och råd samt protokollmall Kliniska Studier Sverige.

Prövningsläkemedel

Komplett spårbarhet av prövningsläkemedlet ska säkerställas, enligt EU-gemensam förordning EU 536/214 (CTR). Sponsorn har det övergripande ansvaret för att märkningen av prövningsläkemedel sker enligt gällande regler. Prövningsläkemedel ska vara märkt enligt EU-gemensam förordning EU 536/214 (CTR) och HSLF-FS 2021:109.

Det är obligatoriskt att kontakta Läkemedel och Farmaci, kliniska prövningar AS, i planeringsfasen för att diskutera distribution, mottagande, tilläggsmärkning, hantering, iordningsställande och förvaring av prövningsläkemedel i studien, för att säkerställa att tillämpliga lagar efterlevs. Kontakta: kp-general-lf@akademiska.se. **Ansvarig huvudprövare** ansvarar även för att säkerställa med Läkemedel och Farmaci, kliniska prövningar AS, att studieläkemedlet levereras till AS av godkänd apoteksfunktion.

Om Sponsor ansvarar för tillverkning av ett prövningsläkemedel så ska tillverkningen ske under ett tillverkningstillstånd för klinisk prövning samt Good Manufacturing Practice (GMP) och dokumenteras i en Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) som bifogas ansökan enligt CTR för godkännande.

Prövarhandbok och Produktresumé

Prövarhandbok måste alltid finnas då man genomför en klinisk läkemedelsprövning på ett för indikationen ännu ej godkänt läkemedel. Prövarhandboken sammanfattar pre-klinisk och klinisk information för ett icke registrerat läkemedel, och den ska innehålla information som är tydlig, objektiv, kortfattad, välavvägd och saklig. Uppdatering kan bli aktuell vid nya resultat under studiens gång. Baserat på denna information ska prövaren kunna göra en opartisk värdering av nytta/risk för att bedöma om den föreslagna kliniska läkemedelsprövningen är lämplig.

Dokumentationen ska följa nationella och internationella regelverk. Prövarhandboken ska ha versionshantering och en versionslogg över uppdateringar ska finnas.

Sponsor (dvs **Ansvarig huvudprövare**) är ansvarig för att sammanställa och uppdatera prövarhandboken, samt att säkerställa att ansvariga prövare vid andra

deltagande kliniker tar del av prövarhandboken innan beslut om deltagande i prövningen.

Om läkemedlet är godkänt för försäljning kan produktresumén ersätta prövarhandboken.

Prövarpärm (ISF)

Det är varje deltagande prövares ansvar att upprätta en prövarpärm. För att Sponsor ska vara säker på att korrekt dokumentation sparas på kliniken bör en mall för innehållet i prövarpärmar skickas ut till medverkande kliniker. Innehållsförteckning prövarpärm (ISF)-Mall, eller motsvarande: Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument

ISF är en del av TMF och tillhandahålls för granskning vid audit eller inspektion.

CRF

CRF tillhandahålls av Sponsor och kan vara elektroniskt eller på papper. Relevant personal ska vid behov genomgå träning och få access till CRF innan studien startar. Vid akademiska studier då **Ansvarig huvudprövare** inom AS ansvarar för sponsoruppgifterna ansvarar huvudprövaren för att CRF tas fram för studien. Detta görs i samarbete med lämplig leverantör t.ex. **UCR** och med input från **Ansvarig huvudprövare** och forskningssjuksköterska. Kontakta AS dataskyddssamordnare samt RU IT-säkerhet för att få hjälp att säkerställa/dokumentera att systemen och server uppfyller säkerhetskrav enligt GDPR.

Avtal

Det är **Ansvarig huvudprövares** skyldighet att göra en budget för studien. Det ska upprättas en skriftlig överenskommelse mellan verksamhetschef och **Ansvarig huvudprövare** där det framgår att **Ansvarig huvudprövare** ansvarar för sponsoruppgifterna samt har ansvar för genomförandet av studien på den egna kliniken. Överenskommelsen ska även innehålla en plan för finansiering av studien och ersättning till det egna verksamhetsområdet för resurser och procedurer utöver rutin.

Ansvarig huvudprövare ansvarar även för att andra medverkande verksamhetsområden ersätts ekonomiskt. Använd mall intern överenskommelse medverkande verksamhetsområden, AS.

Ansvarig huvudprövare har övergripande ansvar för ekonomin i studien. I samarbete med Ansvarig huvudprövare säkerställer forskningsstöd FoU AS, förvaltning/återrapportering av medel. Forskningsstöd FoU AS ansvarar även för extern fakturering, interna överföringar samt betalning till externa medverkande kliniker, allt enligt avtal.

I en multicenterstudie ska det finnas uppdragsavtal mellan Sponsor och deltagande kliniker och deras huvudmän. Avtalen ska vara detaljerade avseende uppdraget,

ansvarsfördelning, ekonomisk ersättning, lagar som skall efterlevas, ägande av studiedata, publikation samt information om dataöverföring/hantering. Avtalen skall även reglera överföring av studiedata till tredje land samt vilka eventuella skyddsåtgärder som vidtagits. När Region Uppsala är Sponsor och representeras av **Ansvarig huvudprövare** ska **Ansvarig huvudprövare** säkerställa att uppdragsavtal upprättas med deltagande kliniker i Sverige. Denna avtalsmall kan användas och anpassas för den aktuella studien. Vid frågor och för legal granskning, kontakta regionens jurister samt dataskyddssamordnare.

Ansvarig huvudprövare (Sponsor) ska säkerställa att avtal upprättas med eventuellt stödjande läkemedelsföretag och andra deltagande aktörer som genomför uppdrag för sponsors räkning, tex extern projektledning, datamangement, statistiker.

Samtliga avtal ska signeras av forskningsdirektör, verksamhetschef och av **Ansvarig huvudprövare** (”Tagit del av innehållet”).

När Region Uppsala är Sponsor är regionen personuppgiftsansvarig för de data som samlas in enligt studieprotokollet. Det kan dock finnas tillfällen då det föreligger ett gemensamt personuppgiftsansvar tillsammans med andra regioner. **Ansvarig huvudprövare** bör i ett tidigt skede av planeringen göra ett flödesschema över dataflödet/hanteringen för att säkerställa att GDPR efterlevs under studiens gång. **Ansvarig huvudprövare** (Sponsor) ansvarar för att reglera datahanteringen i uppdragsavtalet med medverkande kliniker. Om personuppgifter överförs från AS till tredje part för behandling t.ex. UU, statistiker, eCRF leverantör, datamanagement ska ett personuppgiftsbiträdesavtal tecknas, som verksamhetschefen och mottagande part signerar.

För frågor kring hantering av personuppgifter i den kliniska studien, och eventuellt behov av upprättande av personuppgiftsbiträdesavtal, kontakta dataskyddssamordnarna på Akademiska sjukhuset gdpr@akademiska.se.

Överföring av personuppgifter till tredje land: Om studiedata kommer att överföras till länder utanför EU/ESS som saknar adekvat skyddsnivå enligt EU-kommissionen, ansvarar **Ansvarig huvudprövare** för att överföringen uppfyller kraven enligt GDPR. Detta betyder att adekvata skyddsåtgärder ska implementeras genom att avtalen med mottagaren kompletteras med EU standardavtalsklausuler eller motsvarande. Läs mer HÄR. Dessa innehåller information om tredjelandsöverföringen och om hur studiedata (pseudonymiserade personuppgifter) får hanteras av mottagaren utanför EU/ESS. Regionens jurister och Akademiskas dataskyddssamordnare bör vid dessa tillfällen kontaktas för vägledning, juridik@regionuppsala.se, gdpr@akademiska.se.

Interna riktlinjer: Region Uppsala, Anvisningar för avtalsskrivning
IS02 Avtalshantering klinisk forskning, Akademiska sjukhuset - Uppdragsavtal/Clinical Trial Agreement (CTA) och interna överenskommelser.

Startmöte

En studie får aldrig starta utan att ett startmöte har genomförts. Detta kan göras webbaserat eller vid ett fysiskt möte beroende på studiens förutsättningar. Under startmötet ska utbildning i studieprotokollet, övriga studieprocedurer, eCRF m.m. hållas. För studien nödvändig information ska delges studiepersonalen och berörd personal på kliniken. Väsentliga dokument ska också uppdateras före eller i samband med startmötet. Att startmötet ägt rum samt vad som diskuterades ska dokumenteras.

Viktiga dokument som ska finnas på plats innan studien får starta

Följande dokument krävs för att en studie som Region Uppsala ansvarar för, i egenskap av Sponsor, ska få starta:

- Godkännande via CTIS inklusive stråldosrestriktion
- Godkännande från EPM (för kliniska studier som inte kräver godkännande av LV)
- Godkännande från Biobanken om biologiska prover tas i studien
- Signerat avtal mellan Sponsor och andra medverkande huvudmän inklusive deras ansvariga huvudprövare
- Apoteksavtal vid läkemedelsstudier. Apoteket tillhandahåller vanligtvis avtalsmall.
- Avtal med såväl interna och externa aktörer så som tex e-CRF, datamanagement, ev. projektledning, monitorering

  Notera internt för AS:
- Intern överenskommelse mellan verksamhetschef och **Ansvarig huvudprövare** där **Ansvarig huvudprövare** bekräftar sina åtaganden att följa ICH GCP och tillämplig lagstiftning för genomförandet av den kliniska studien, uppdragets omfattning samt ekonomisk plan för såväl Sponsoruppgifter som för genomförandet av studien och ersättning till det egna verksamhetsområdet för resurser och procedurer utöver rutin.
- Interna överenskommelser som definierar uppdrag och ekonomisk ersättning till andra verksamheter som är inblandade i genomförandet – tex MR/PET/CT, ögon, patolog
- Studien ska vara registrerad i ResearchWeb CRIS, Akademiska sjukhusets projektdatabas
- Som företrädare för Sponsor men med samtidigt ansvar för studiens genomförande på AS åligger det **Ansvarig huvudprövare** att informera och inhämta skriftligt godkännande från medverkande verksamheter på AS i de fall vitala studiespecifika procedurer (såsom tex dosering, övervakning) utförs av annan verksamhet.

Tidiga studier

I alla studier är det viktigt är att försäkra sig om forskningspersonens rättigheter, säkerhet och välbefinnande. I samband med framställande av studieprotokoll ska alla delar diskuteras utifrån ett risk/nytta-perspektiv. I tidiga läkemedelsprövningar, FIM/Fas I-studier, där studieläkemedlet inte har en känd biverkningsprofil på människa ska det i protokollet finnas tydliga strategier för riskhantering. Det ska också finnas tydliga procedurer för hur akuta händelser ska hanteras och hur tillgång till intensivvårdsavdelning säkerställs, vanligen via skriftlig överenskommelse med CIVA.

I allmänhet vill regulatorisk myndighet inspektera faciliteterna där en studie ska genomföras. Det är även viktigt att säkerställa att kliniken har resurser och utrustning för att kunna hantera eventuella oförutsedda händelser. Görs en FIM eller Fas I-studie, där man inte tidigare givit läkemedlet till människa ska det finnas en säkerhetsbedömning som ska vara signerad av åtminstone ansvarig prövare innan studien startar. Mallen för bedömningen är generell och ska korrigeras studiespecifikt. Checklista inför dosrational FiM/Fas 1 ska upprättas. Innan start av FIM och Fas I-studier ska även forskningssjuksköterska vara väl informerad om forskningspersonens status samt insatt i säkerhetsbedömningen kring studieläkemedlet. Inför dosering av patient i en FIM/Fas I-studie bör en checklista upprättas över den säkerhetsutrustning (t.ex. syrgas, akutvagn, antidot etc) som ska finnas tillgänglig.

Biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering

Sponsor ansvarar för att säkerställa rapportering av ogynnsamma/oavsedda händelser och/eller ogynnsamma laboratorievärden som drabbar en försöksperson i klinisk studie samt avvikelser från protokollet.

AS har en särskild SOP för detta ändamål, dvs en övergripande beskrivning av hur rapportering av avvikelse, **SAE**, **SUSAR**s samt årlig säkerhetsrapportering ska ske till Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten i Sverige. Se AS SOP Sponsors ansvar för biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering.

Ansvarig huvudprövare ska i samband med utveckling av protokollet tydligt beskriva hur biverkningsrapportering ska ske, vad som ska rapporteras, till vem och inom vilken tidsfrist. Sponsor, dvs **Ansvarig huvudprövare** är ytterst ansvarig för bedömning av incidenter avseende:

- Relation till läkemedel (orsakssamband)
- Är det en incident som finns beskriven tidigare (förväntad/oförutsedd)
- Rapporteringsansvar (misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar)

Baserat på bedömningen av varje enskild incident avgör Sponsor/**Ansvarig huvudprövare** om dessa ska rapporteras till LV och EPM samt till övriga prövare som en SUSAR.

För icke-kommersiella sponsorer med otillräckliga ekonomiska resurser och som har uttömt andra möjligheter till SUSAR-rapportering kan Läkemedelsverket ta emot SUSAR-rapporter och rapportera dem vidare till EudraVigilance-databasen. En överenskommelse ska i sådana fall göras i förväg med Enheten för kliniska prövningar och licenser på Läkemedelsverket genom att Sponsor ber om, samt motiverar, denna hjälp i följebrevet till ansökan om klinisk läkemedelsprövning.

Försäkringar

Sponsor för en klinisk studie ansvarar för att forskningspersoner genom försäkring eller på annat sätt är garanterade ett fullgott ekonomiskt skydd, om skador skulle uppkomma i samband med den kliniska studien.

Vid frågor kontakta regionens jurister (juridik@regionuppsala.se)

Patientförsäkring

Alla forskningspersoner (patienter och friska frivilliga) som deltar i en klinisk studie utförd inom svensk hälso- och sjukvård täcks av en patientförsäkring via patientskadelagen. (SFS nr 1996:799).

Läkemedelsförsäkring

För läkemedelsstudier (både konventionella läkemedel och avancerade cellterapier, ATMP) är Sponsor (dvs **Ansvarig huvudprövare**) ansvarig för att se till att en försäkring finns för det aktuella läkemedlet. Observera att läkemedel godkända av läkemedelsverket för marknadsföring i Sverige inte alltid har en läkemedelsförsäkring.

FASS anger om läkemedlet är anslutet till Läkemedelsförsäkringen eller ej, gällande offentlig vård. Beroende på vilken premie bolaget betalar till LFF (grundat på försäljningsvolym i Sverige) finns en risk att försäkringen inte gäller för den aktuella kliniska prövningen. För att säkerställa att läkemedlet har en läkemedelsförsäkring som täcker den aktuella kliniska prövningen kontakta LFF: info@lakemedelsforsakringen.se Tel: 08-462 37 00.

Om det läkemedel som ska användas i studien då Region Uppsala är Sponsor saknar försäkring för kliniska läkemedelsprövningar har Region Uppsala tecknat en läkemedelsförsäkring via LFF som kan användas vid prövarinitierade (akademiska) studier. Region Uppsala måste vara Sponsor för studien och läkemedlet måste dispenseras eller tillhandahållas från ett svenskt apotek eller svensk sjukvårdsinrättning i studien. Om försäkringen behöver utnyttjas kontakta kliniskaprovningar@akademiska.se för att höra mer om förutsättningarna och registrering för användande.

Arkivering

Studiepärmar (ISF och TMF) ska förvaras ändamålsenligt för att skyddas mot skador och otillbörlig tillgång, i låsta, och brand- och vattensäkra utrymmen.

Slutarkivering

Sponsor ansvarar för att arkivering av dokumentation sker enligt gällande lagar och regelverk. För läkemedelsstudier varierar kravet på arkiveringstid beroende på om dokumentationen ska användas i en ansökan om försäljningstillstånd eller inte. Mer information HÄR. Om studien involverar vävnader och celler så finns ytterligare information om arkivering i LV:s föreskrifter (LVFS 2008:12) om hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för läkemedelstillverkning.

Offentliga myndigheter har strikta rutiner för arkivering och vad som får destrueras (gallras). Alla slags handlingar som tillkommer i statliga myndigheters forskningsverksamhet utgör forskningsmaterial och de flesta av dessa är allmänna handlingar som ska arkiveras i enlighet med Arkivlagen (SFS1990:782). Vissa handlingar ska gallras efter en fastställd tidsfrist och vissa handlingar ska bevaras för vad som kallas ”all framtid”. När Region Uppsala är Ansvarig forskningshuvudman ansvarar **Ansvarig huvudprövare** för att kontakta regionarkivet@regionuppsala.se för att säkerställa att lokala rutiner för arkivering efterlevs. Region Uppsala har en bevarande och gallringsplan, se sektion klinisk forskning, studier: Bevarande- och gallringsplan patientjournaler och övrig medicinsk dokumentation. För frågor angående diarieföring och arkivering av diarieförda handlingar kontaktas sjukhusets huvudregistrator AS, registrator@akademiska.se .

I första hand avtalar Sponsor med deltagande kliniker i andra regioner att de ansvarar för arkiveringen enligt sin lokala arkiveringsrutin. En patientidentifikationslista och en innehållsförteckning ska sparas på alla medverkande kliniker.

Dokumentationen kan sparas på papper eller i annat format så länge man kan garantera läsbarheten under hela arkiveringstiden. Om elektroniskt CRF används ska medverkande prövare få en oberoende kopia på de data medverkande prövare bidragit med enligt studieprotokoll.

I händelse av inspektion ska dokumentationen lätt kunna göras tillgängligt.

Dokumenthistorik

Författare

Moa Bülow

Granskare: Frida Nyberg och Marie Lindblad.

Datum

2021-07-01

2023-10-26 Reviderad (CTR, CTIS) Moa Bülow och granskad av Leila Boukharta

Referenser

Underlag för informationen.

SOP Sponsors ansvar för biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering
Region Uppsala, Anvisningar för avtalsskrivning
IS02 Avtalshantering klinisk forskning, Akademiska sjukhuset - Uppdragsavtal/Clinical Trial Agreement (CTA) och interna överenskommelser.
Biobank Sverige (forskning)
Kliniska Studier Sverige - mallar och stöddokument
Etikprövningsmyndigheten
Biobankslagen - biobanksverige.se
Läkemedelsverket – klinisk prövning
Prövningsförordning EU 536/2014 | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)
Klinisk läkemedelsprövning - enligt direktiv 2001/20/EG | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)
Läkemedelsverket – klinisk prövning och GCP
EudraCT
ClinicalTrials.gov
Direktörsbeslut: 42/2021 Registrering av studier som kräver etikprövning – ersätter beslut 1/2017

Externa styrande dokument

Vad är en klinisk läkemedelsprövning? | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)
Regelverk för klinisk läkemedelsprövning på människa
Clinical Trials in the European Union - EMA (euclinicaltrials.eu)
ICH-GCP (R2)
Biobankslag (2023:38) | Sveriges riksdag (riksdagen.se)
Integritetsskyddsmyndigheten (IMY)
Överföring av personuppgifter till tredje land (IMY)
EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelinesLäkemedelsverket – medicinteknik