

Tips och råd

– grundläggande information om protokoll till klinisk läkemedelsprövning som kräver tillstånd av Läkemedelsverket

Mars 2017

Innehåll

Introduktion.....	3
Protokollets första sida.....	3
Underskrifter	3
Titel	3
Förteckning över använda förkortningar	3
Kontaktinformation.....	3
Synopsis	4
Bakgrundsinformation och rational	4
Målsättning	4
Studiedesign.....	4
Urval av försökspersoner och avbrottskriterier.....	5
Prövningsläkemedel.....	5
Samtidig tillförsel av andra läkemedel	6
Registrering av effekt.....	6
Registrering av säkerhet.....	6
<i>Incident – Adverse Event och allvarliga incident – Serious Adverse Event.</i>	6
<i>SUSAR-rapportering</i>	6
<i>Oberoende säkerhetskommitté</i>	7
<i>Årlig säkerhetsrapport</i>	7
Följsamhet till protokoll, GCP och regelverket	8
Statistik	8
Brytning av kod.....	8
Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring	8
Avvikelse eller överträdelser	9
Procedur för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke	10
Försäkringar	10
Väsentlig ändring av studien.....	10
Hantering och arkivering av data.....	11
Rapportering och publicering	11
Referenser	11
Bilagor.....	12

Introduktion

Med prövningsprotokoll avses ett dokument som beskriver prövningens syften, utformning, metodik, statistiska överväganden och organisation. Termen avser det ursprungliga protokollet, senare versioner av protokollet och ändringar av detta.

Prövningsprotokollet ska vara utformat i enlighet med god klinisk sed (ICH GCP kap. 6 samt Europeiska kommissionens detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats (CT-1) (2010/C 82/01).

Protokollets första sida

Protokollets första sida ska innehålla titel, EudraCT nummerⁱ, sponsors protokollnummer, versionsnummer och datering. EudraCT nummer eller sponsors protokollnummer samt versionsnummer, datering och sidnummer ska framgå av fotnot på varje protokollsida.

Underskrifter

Protokollet, som ska vara undertecknat av sponsorn och prövaren. Vid multicenterprövningar ska protokollet i stället vara undertecknat av sponsorn och den koordinerande prövaren.

Titel

Titeln bör förutom prövningsläkemedel och studiepopulation helst även innehålla beskrivande nyckelord för vald design (fas, randomisering, blindning etc.), syfte och primärt mål.

Förteckning över använda förkortningar

Alla relevanta förkortningar ska finnas med.

Kontaktinformation

Ger överskådlighet och ökar studiens säkerhet om det uppstår behov att snabbt kontakta alla som genomför prövningen. Inkludera därför även administrativ personal som har koordinerande eller annan roll i projektet.

Lista alla medverkande (sponsor, prövare, monitor och andra involverade) med titel, roll i projektet och fullständig kontaktadress inkl. telefon och e-post.

ⁱ Del av databasen [EudraCT](#) är tillgänglig för allmänheten i [EU Clinical Trials Register](#). När prövningen registreras i EudraCT uppfylls därmed de publikationskrav på registrering i förväg av kliniska prövningar som ställs av medicinska vetenskapliga tidskrifter ([ICMJE](#), 'International Committee for Medical Journal Editors')

Synopsis

Kortfattad sammanfattning som inkluderar huvudpunkterna om prövningen i överskådlig form, dvs. sammanfattning av protokollets innehåll (t.ex. EudraCT nummer; sponsors protokollnummer; titel; mål; prövningsläkemedel; dos; administreringsväg; design; primärt mål; ev. sekundärt mål; variabler; studiepopulation – antal försökspersoner, inklusions- och exklusionskriterier samt sjukdom/symtom som studeras; tidplan för studien).

Bakgrundsinformation och rational

Rationalen, dvs. varför prövningen genomförs, ska vara tydlig och anges i ett vetenskapligt sammanhang, som motiverar prövningens val av mål och förväntade resultat. Beskriv ev. sjukdom, befintliga behandlingsstrategier och bakgrund till prövningen med referenshänvisning.

Nytta-risk värdering

Nytta-risk värderingen innebär att sponsor tar ansvar för att den förväntade nyttan är större än studiens obehag och risker. Nyttan med studien ska vägas mot riskerna för ingående försökspersoner. Efter diskussion av kända och möjliga faktorer som är av betydelse för avvägningen, ska sponsor sammanfatta sitt omdöme, dvs. om nytta-risk-balansen för prövningen utfaller positivt.

Riskerna kan med fördel delas upp i sådana som har samband med i) prövningsläkemedel ii) ev. tillhörande medicinteknisk produkt iii) studiespecifika undersökningar, provtagningar etc., dvs. åtgärder som inte ingår i rutinsjukvården. Om ett prövningsläkemedel inte ges enligt produktresumé, dvs. Summary of Product Characteristics- SmPC (denna återfinns under [FASS för förskrivare](#), fliken Produktresumé för ett visst läkemedel), ska riskerna som detta medför värderas. För längre studier krävs att prövningsläkemedlets förväntade effekter/biverkningar jämförs med optimal standardbehandling.

Målsättning

Ange studiens primära och ev. sekundära mål (t.ex. att studera effekt, farmakokinetik och/eller säkerhet då prövningsläkemedlet används). Beskriv vilka variabler som mäter dessa. Var noga med att alla variabler ska vara entydigt definierade.

Studiedesign

Ange läkemedelsprövningens typ (human farmakologi, fas I; terapeutiskt explorativ, fas II; terapeutiskt konfirmerande, fas III eller terapeutisk användning, fas IV), försöksuppläggning (parallella grupper, 'cross-over' etc.) samt motivera gärna val av design (öppen eller randomiserad, enkel- eller dubbelblindad, placebo-kontrollerad etc). Helsingforsdeklarationens principer om forskning på människor, t.ex. vad beträffar val av jämförande behandling (placebo eller annan terapi) bör tas hänsyn till. Beskriv hur ev. randomisering går till samt detaljer om maskering (blindning) samt hur tillförseln av prövningsläkemedel sker (inkl. acceptabla tidsintervall för ev. behandling före/efter undersökning eller annan åtgärd).

Det ska framgå hur lång tid en försöksperson förväntas delta i prövningen.

Lista försökspersonernas undersökningar/studiemoment som rader i en tabell där kolumnerna anger besökstillfället, dvs. när respektive åtgärd genomförs. Bifoga gärna ett flödesdiagram som beskriver studiens grundläggande plan.

Kriterier för prövningens avslutande ska finnas definierade i protokollet (vanligen sista försökspersonens avslutande besök). Beskriv även skäl som medför att studien kan avbrytas i förtid (stoppas), för såväl enskilda försökspersoner, prövare och sponsor, för delar av eller hela prövningen. Om behandlingen av försökspersoner som avslutat studien skiljer sig från klinisk praxis, ska detta anges. Det kan t.ex. innebära att försökspersonerna bör få studieläkemedlet efter studiens avslutande – beskriv i så fall hur detta sker.

Urval av försökspersoner och avbrottskriterier

Endast på förhand definierade inklusions-, exklusions- och avbrottskriterier kan användas i studien.

Inklusionskriterier definierar vanligen försökspersonernas ålder samt förekomst av viss sjukdom eller preciserade symtom och hur dessa fastställs. Sponsor behöver även ta ställning till om kvinnor i fertil ålder kan ingå och vilka krav som ställs på negativt graviditetstest i början av studien och antikonception under genomförandet. Det är även lämpligt att ange att försöksperson ska ha undertecknat informerat samtyckesdokument efter att ha erhållit information om studien innan någon studieåtgärd genomförs. Notera att i Sverige krävs medgivande från god man som utsetts i förväg för försöksperson som inte själv kan samtycka till studien (Se nedan Procedur för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke).

Exklusionskriterier bör lista samtliga kontraindikationer (för godkända läkemedel - se Summary of Product Characteristics- SmPC (återfinns under [FASS för förskrivare](#), fliken Produktresumé för ett visst läkemedel) samt tillstånd som minskar studiens utvärderbarhet (bl.a. överlappande eller snarlika diagnoser, annan samtidig medicinering) liksom tillstånd som ökar prövningens risk (bl.a. samtidig förekomst av annan sjukdom eller medicinering).

Ange i vilka situationer som försökspersonernas behandling med studieläkemedel ska *avbrytas*. Beskriv även hur dessa personer följs upp inom ramen för studien. Det behöver även klargöras om en försöksperson som avbrutit prövningen kan ersättas och hur det i så fall görs.

Ange även att försökspersonerna när som helst kan avbryta sin medverkan i prövningen.

Prövningsläkemedel

Ange namn och beskriv ingående prövningsläkemedel. Redogör även för hur prövningsläkemedlen *tillhandahålls* för studien: används läkemedel från klinkens förråd, beställs läkemedel från apoteket, tillhandahålls det av tillverkaren eller förskrivs det på recept?

Beskriv rutiner för *hanteringen* av studieläkemedlet, t.ex. leverans, förvaring, spårbarhet (drug accountability) etc. Det ska även anges hur förpackningarna med prövningsläkemedel är *märkta*.

Ange vilka skäl som ligger till grund för vald dos, ev. dosjustering och behandlingstid för studieläkemedlet och ev. kontrollbehandling. Beskriv även hur det säkerställs att försökspersonerna tagit läkemedlet som det beskrivs i protokollet (drug compliance). För att klinisk studie ska klassificeras som en klinisk läkemedelsprövning krävs att minst en av de ingående prövningsprodukterna klassificeras som läkemedel.

Samtidig tillförsel av andra läkemedel

Läkemedel som rutinmässigt ska ges till försökspersoner, men som inte är prövningsläkemedel, ska alltid anges i protokollet (sk. icke-prövningsläkemedel). Dessa omfattar bl.a. bakgrundsterapi, sk. challenge agents, rescue medication, diagnostika och andra substanser som används för att mäta prövningens variabler). Motivera och beskriv vilka substanser/produkter (sk. concomitant medication) som *inte accepteras* och som *bör undvikas*, samt vilken annan behandling som *tillåts*. Kvaliteten ökar om detaljer som tidsintervall för utsättande av medicinsk behandling före ett definierat studiemoment beskrivs.

Registrering av effekt

Beskriv vilka tekniker som kommer att användas för att utvärdera effektvariabler (se ovan Målsättning). Ange vilka provtagningar och vilka provvolymmer som är aktuella (blod, cerebrospinalvätska etc.), vilka analyser som planeras och var analyserna görs. Självskattningsformulär ska föreligga i validerad svensk översättning.

Registrering av säkerhet

Beskriv vilka tekniker som kommer att användas för att utvärdera säkerhetsvariabler, t.ex. laboratorievärden (se ovan Målsättning). Ange vilka provtagningar och vilka provvolymmer som är aktuella (blod, cerebrospinalvätska etc.), vilka analyser som planeras och var analyserna görs.

Incident – Adverse Event och allvarliga incident – Serious Adverse Event.

Beskriv hur en sk. incident (tidigare benämnd oönskad medicinsk händelse, AE - Adverse Event) definieras och hur intensiteten (mild, måttlig eller uttalad) och svårighetsgraden (allvarlig eller icke-allvarlig) bedöms och rapporteras till sponsor. Beskriv också hur allvarliga incidenter (SAE - Serious Adverse Event) delfineras och hur de kommer att rapporteras till sponsor inom 24 timmar från kännedom av personal på prövningsstället samt att kravet på att sambandet med studieläkemedlet bedöms (inte relaterad, möjligen relaterad eller troligen relaterad). Incidenter som bedöms ha samband med prövningsläkemedlet ska följas upp för att möjliggöra bedömning av reversibilitet. Observera att kvarstående men medför att biverkningen klassificeras som allvarlig. Se krav på biverkningsrapportering under kliniska läkemedelsprövningar, i [föreskriften och vägledningen](#) till LVFS 2011:19.

SUSAR-rapportering

Sponsor ska även ansvara för att misstänkta allvarliga oväntade biverkningar (SUSAR- Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, dvs. biverkningar som inte finns med i prövarhandboken (Investigator's Brochure - IB) eller produktresumén)

rapporteras till Läkemedelsverket och den Regionala etikprövningsnämnden. Dessa bör dels rapporteras enligt nedan, kort efter att de inträffat samt i den årliga säkerhetsrapporten. I detta sammanhang kan även nämnas att det för varje prövning bör beskrivas vilka biverkningar som kan förväntas av prövningsläkemedlet, sk. *referenssäkerhetsinformation* som ska ange både typ och frekvens för kända biverkningar och vilka försiktighetsåtgärder som bör iakttas (jämför med prövarhandbok för icke godkända läkemedel och produktresumé för godkända läkemedel).

En SUSAR som är dödlig eller livshotande rapporteras till myndigheten snarast möjligt men dock senast inom 7 dagar efter att den blivit känd för sponsor. Relevant uppföljande information ska därefter sändas in inom ytterligare 8 dagar. Övriga SUSARs rapporteras snarast möjligt men senast inom 15 dagar efter det att de kommit till sponsors kännedom. Det är lämpligt att detta avsnitt i ett lätt identifierat stycke tydligt definierar vem som ansvarar för rapportering av SUSAR. Det är dock inget krav att protokollet ska innehålla detaljer om sponsors handläggning av SUSAR men det är att rekommendera. Det är också sponsors uppgift att säkerställa att alla prövare i studier på samma prövningsläkemedel får ta del av alla SUSAR rapporterade från samtliga prövningar.

Om sjukdomens naturliga förlopp vanligen medför vissa symtom, sjukhusinläggningar etc., kan dessa förhållanden anges i protokollet och sedan listas som exempel på vad som inte kommer att rapporteras som incident eller SUSAR i den aktuella prövningen

I prövarinitierade studier där icke-kommersiell sponsor saknar annan möjlighet att rapportera direkt i den europeiska databasen över biverkningar (den sk. prövningsmodulen av EudraVigilance), kan Läkemedelsverket hjälpa till med detta när en SUSAR inträffar i Sverige. Detta måste dock tydligt motiveras i ansökan. Rapportering sker då på [CIOMS-blankett](#) som skickas till Läkemedelsverket antingen via Eudralink till registrator@mpa.se eller via post till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Då dessa rapporter innehåller personuppgifter ska de inte skickas till Läkemedelsverket med vanlig e-post. Data som rapporteras bör vara avblindad.

Oberoende säkerhetskommitté

När läkemedelsprövningen innebär en stor risk för försökspersonerna, eller då studien varar under lång tid och är uppdelad i olika blindade behandlingsgrupper, bör en särskild extern, oberoende säkerhetskommitté/expertgrupp (DSMB, Data Safety Monitoring Board) utvärdera de avkodade resultaten oberoende av sponsor och prövare under genomförandet. Detta gäller t.ex. då försökspersonerna är barn eller av annan anledning inte själva kan ge samtycke, då sjukdomen som studeras är livshotande eller om prövningsläkemedlet medför risk för allvarlig skada.

Årlig säkerhetsrapport

Så länge prövningen pågår i Sverige ska en biverkningssammanställning/säkerhetsrapport sammanställas en gång per år och skickas till Läkemedelsverket och Regionala etikprövningsnämnden. Dokumentet ska definiera vilken tidsperiod som rapporteras och sammanfatta alla inträffade allvarliga incidenter (SAEs - Serious Adverse Events). I säkerhetsrapporten ska dessutom alltid ingå en sammanfattande bedömning av säkerheten för försökspersoner som fortfarande ingår i prövningen och

om nytta-risk värderingen (se ovan Nyttarisk värdering) ändrats sedan studien godkändes. Formatet för denna rapport är gemensam för hela EU och skiljer sig för kommersiella ([E2F Example Commercial DSUR.pdf](#)) och icke-kommersiella ([E2F Example non-commercial DSUR.pdf](#)) studier. För icke-kommersiella sponsorer har Läkemedelsverket tagit fram en [mall på svenska för årliga säkerhetsrapporter](#).

Följsamhet till protokoll, GCP och regelverket

I protokollet ska det framgå, gärna i ett separat avsnitt, att studien kommer att genomföras i enlighet med protokollet, GCP (Good Clinical Practice, ICH-GCP E6(R1)), senaste versionen av Helsingforsdeklarationen och gällande regelverk. Detta för att säkerställa att patientens integritet och säkerhet tillgodoses samt att data som samlas in på ett standardiserat sätt är trovärdig.

Statistik

Beskriv hur antal försökspersoner beräknats samt vilka antaganden som ligger till grund för beräkningen. Ange vilka hypoteser som ska testas och vilka statistiska metoder som kommer att användas för primära och ev. sekundära variabler. Hur bortfall/saknade data ska hanteras i analysen ska även beskrivas. Vilka kriterier som gäller för att ta med eller utesluta försökspersoner ska framgå tydligt. Eventuella interimanalyser, deras syfte och genomförande samt eventuella effekter på studiens typ I fel ska också anges.

Brytning av kod

Protokollet måste beskriva hur prövare vid akuta situationen alltid ska kunna bryta koden utan att behöva kontakta sponsor eller någon annan icke involverad i studien. Används elektroniska system (t.ex. IVRS- Interactive response system) måste det också framgå hur koden kan brytas om detta system inte fungerar. Beskriv också hur ev. kodkuvert förvaras och vilka som har tillgång till dessa samt hur den kan nås i nödfall.

Kvalitetskontroll och kvalitetssäkring

I en klinisk läkemedelsprövning är det sponsors roll att ansvara för kvalitetskontrollen (monitoreringen) samt för kvalitetssäkringen (auditeringen). Det ska för alla kliniska läkemedelsprövningar genomföras en oberoende granskning (monitorering).

Det är sponsors ansvar att utse monitor och vederbörande ska vara *oberoende prövaren*. I akademiska studier kan detta t.ex. vara en forskningssköterska anställd vid annan klinik. Om en monitor arbetar vid samma klinik som prövningsstället, får vederbörande inte vara involverad i försökspersonens behandling eller i andra delar av studiens genomförande. Monitor ska ha dokumenterad GCP-kunskap.

Studiens monitor måste fortlöpande, på ett definierat sätt, kontrollera att studien genomförs enligt godkänt studieprotokoll och att data som samlas in på ett korrekt sätt som går att verifiera mot källdata.

Försökspersonerna måste samtycka till att denna kvalitetsgranskning under sekretessförbindelse får ske (se nedan Procedur för rekrytering och inhämtande av

informerat samtycke). Beskriv kortfattat i protokollet hur granskningen kommer att gå till före, under och efter studien. Detaljer kan med fördel beskrivas i en separat monitoreringsplan.

Minimum för kvalitetskontroll är att det kan kontrolleras i) att försökspersonerna finns ii) att informerat samtycke undertecknats innan studiespecifik åtgärd genomförts och iii) att studiens huvudparametrar och säkerhetsrapportering hanteras korrekt (se Målsättning samt Registrering av Effekt resp. Säkerhet ovan). Till övriga uppgifter för en monitor hör också att verifiera att prövningens grundläggande handlingar är kompletta (enligt kapitel 8, ICH-GCP ([E6\(R1\)](#))).

För patientformulär (CRF - Case report form), som används för att överföra patientdata till studiedatabasen, gäller att det ska kontrolleras att de överensstämmer med protokoll och källdata. I prövarinitierade, icke-kommersiella läkemedelsprövningar är källdata ofta uppgifter som står i försökspersonens journal. I en klinisk läkemedelsprövning ska Patientdatalagen följas, men det kan vara lämpligt att definiera *minimivån för vad som ska journalföras*, t.ex. prövningens namn, randomiseringsnummer, datum då försökspersonen undertecknat informerats samtycke, uppgift om att alla kriterier för inklusion och inga för exklusion uppfyllts, samt datum när försökspersonen avslutar eller avbryter studien. I journalen ska framgå hur koden kan brytas i akuta fall, om det är en blind studie. För samtliga ingående försökspersoner ska även uppgifter om diagnos, och intag av prövningsläkemedel anges. Beskriv gärna i förväg hur uppgifterna för incidenter (AEs) och samtidig medicinering under studien rapporteras i journalen. Det som är relevant för studien, men inte är av betydelse för försökspersonens nuvarande eller framtida behandling, ska *inte* skrivas i journalen utan på annan plats.

Protokollet bör även beskriva att det är prövarens uppgift att informera all berörd personal om prövningen och vid behov utbilda och träna alla personer som deltar i studien. Detta ska också kontrolleras av monitor.

Protokollet ska också generellt beskriva vad som är källdata i studien, t.ex. journalanteckning, laboratoriesvar, arbetsblad, patientformulär etc. Vidare ska det finnas ett separat källdatadokument på varje klinik som beskriver vad som är exakt källdata, då detta kan variera från klinik till klinik om mer än ett prövningsställe ingår i studien.

Vidare ska det framgå att monitor ska ha direkt tillgång till källdata.

Avvikelse eller överträdelser

Protokollet ska också beskriva hur avvikelser eller överträdelser som påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersonernas säkerhet eller studiens vetenskapliga värde snarast ska anmälas skriftligt till Läkemedelsverket. För sådan anmälan finns ingen särskild blankett utan sker antingen först via telefon om det är bråttom. En efterföljande skriftlig rapport måste sedan skickas in. Rapporteringen kan också ske direkt till registator@mpa.se.

Procedur för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke

Rutiner för att hög etisk kvalitet säkerställs för försökspersonernas medverkan måste vara tydliga och bedöms av Regional etikprövningsnämnd. Texten i Patientinformationen och Formuläret för Informerat Samtycke samt detaljerad beskrivning av Rekryteringen av försökspersoner bör vara separata dokument utanför protokollet. De godkänns av den regionala etikprövningsnämnd och bedöms inte av Läke medelsverket. Huvudprinciperna för studiens rekrytering och procedur för inhämtande av informerat samtycke ska dock alltid beskrivas i protokollet.

Det är prövarens ansvar att se till att varje försöksperson har förstått studiens syfte och hur prövningen är upplagd, samt fått skriftlig och muntlig information om vilka de förväntade fördelarna och riskerna är. Försökspersonerna ska kunna göra en egen avvägning mellan studiebehandlingen och den terapi som ges enligt klinisk praxis (standardterapi). De ska även ha möjlighet att ställa frågor om studien innan samtycke signeras. Det ska framgå att försökspersonens deltagande är frivilligt och att medverkan kan avbrytas när som helst utan att den medicinska vården försämras. Försökspersonernas underskrift ska ge samtycke till att delta i prövningen, att monitor och läke medelsmyndigheter (ev. utländsk) under sekretess får full tillgång till sjukjournaler mm. Om det är aktuellt kan medgivande ges för att material överförs till stat utanför EU eller lagras i biobank.

Försökspersonen ska själv signera och datera samtycket och prövaren (läkaren) som informerat försökspersonen ska genom sin underskrift intyga att försökspersonen fått (och förstått) informationen samt givit sitt samtycke till studien.

Försökspersonen ska också erhålla en kopia av informationen och samtycket.

Skulle det under studiens gång dyka upp ny information har försökspersonen rätt att ta del av denna information och åter igen ta ställning till om hon/han vill fortsätta sitt deltagande. Detta görs oftast genom en reviderad patientinformation och samtycke som både försöksperson och läkare signerar och daterar.

Enligt [Läkemedelslagen](#) (2015:315) så kan beslutsinkompetenta patienter endast inkluderas i kliniska läke medelsprövningar om samtycke inhämtas från god man eller förvaltare med behörighet att sörja för den enskildes person, d.v.s. inte enbart ekonomiska förhållanden. Samtycke skall därutöver i dessa fall även inhämtas från närmast anhöriga (observera pluralis).

I studier där underåriga deltar (< 18 år) skall bägge vårdnadshavarnas samtycke inhämtas.

Försäkringar

Patientskadelagen gäller för alla patienter/försökspersoner som behandlas i svensk sjukvård. För varje studie bör klarläggas om [Läkemedelsförsäkringen \(LFF\)](#) gäller eller om särskild tilläggsförsäkring behöver tecknas.

Väsentlig ändring av studien

[Väsentliga ändringar i protokollet](#) (LVFS 2011:19, 7 kap) måste godkännas av Läke medelsverket och/eller EPN innan de genomförs. Använd blankett som är gemensam i hela EU (Substantial Amendment Notification Form, [Word version](#)). En väsentlig ändring är t.ex. ändring av huvudsyftet, primära eller sekundära variabler,

metod att mäta primärvariabel, ändring av prövningsläkemedel eller dosering. Det är viktigt att omfattningen av ändringarna beskrivs och är tydligt motiverade och varför de är att anses som väsentliga samt att konsekvenserna för försökspersonerna och prövningens vetenskapliga värde beskrivs i ett följebrev. Markera ändringsavsnitten med funktionen spårade ändringar så att det tydligt framgår vad som är gammal och ny text, dessutom ett avsnitt som bara visar den nya texten ([se artikel 133 CT-1 2010/C 82/01](#)).

Om det för patienternas säkerhet krävs att behandlingen avbryts omedelbart, ska detta följas upp snarast med anmälan om väsentlig ändring till Läkemedelsverket. Om ändringen gäller nytt prövningsställe, ny prövare eller ny patientinformation ska den enbart godkännas av Regionala etikprövningsnämnden.

Meddelande att studien är avslutad

Senast 90 dagar efter studiens avslutande ska EU-gemensamt dokument (Declaration of End of Trial Notification, [Word version](#)) skickas till Läkemedelsverket. Om studien avslutas i **förtid** (sk 'early termination' eller 'premature end') ska denna blankett endast användas om anledningen till att prövningen avbröts rör prövningens säkerhet. I övriga fall räcker det med att myndigheten informeras.

Hantering och arkivering av data

Det måste också av protokollet framgå på vilket sätt data kommer att samlas in (via papper eller elektroniskt CRF). Hur korrigeringar i CRF kommer att ske och av vem. Att det kommer att finnas en oberoende kopia av CRF hos prövare när studien är avslutad osv. Samt hur information gällande personuppgifter och prover (dvs. uppgifter som direkt eller indirekt kan härledas till enskild individ) ska hanteras och hur dessa uppgifter ska hanteras datoriserat.

Ange hur övriga studiedokument, inklusive samtyckesformulär, ev. patientformulär (CRFs, 'Case Record Forms') etc. förvaras på ett säkert sätt och vem som kommer att ha tillgång till dessa handlingar (t.ex. prövare, delegerad studiepersonal, monitor, ev. personer ansvariga för införandet av data i databas för statistisk analys etc.

Handlingarna ska sparas i minst 10 år efter att studien rapporterats.

Rapportering och publicering

Studieresultaten (både avseende effekt och säkerhet) ska av sponsor rapporteras in till EudraCT databasen senast 12 månader efter att prövningen avslutats (6 månader om barn medverkar i studien). Någon slutrapport ska inte skickas in till Läkemedelsverket. Om resultaten sammanfattas i manuskript med syftet att publiceras i en vetenskaplig tidskrift, rekommenderas att prövningens EudraCT nummer anges sist i inledande abstrakt. Detta dokumenterar tydligt att studien offentliggjorts i förväg och uppfyller de krav från ICMJE (International committee for medical journal editors) som ställs för publikation i medicinska vetenskapliga tidskrifter.

Referenser

Se Bakgrundsinformation och rational ovan.

Bilagor

Bifoga t.ex. studiens flödesschema (se ovan Studiedesign). Överväg om andra bilagor är relevanta. Om studien omfattar självskattningsskalor, bör de bifogas i validerad svensk översättning. Dessa också vara versionshanterade.
