

Föreskrift

32/03.01.01/2012

2/2012

Föreskrift från Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet

KLINISKA LÄKEMEDELSPRÖVNINGAR

Fullmaktbestämmelser

Läkemedelslagen 87 §, 15 a §
Lag om medicinsk forskning 10 i §

Målgrupper

De som utför kliniska läkemedelsprövningar

Ikraftträdande

Föreskriften träder i kraft den 1 december 2012 och gäller tillsvidare

Norm som upphävs

Föreskrift 1/2007

Gemenskapslagstiftning som ska sättas i kraft

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG (32001L0020, EGT L 121, 1.5.2001, s. 34—44) och 2005/28/EG (32005L0028, EUT L 91, 9.4.2005, s. 13—19)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

| | |
|---|----|
| 1. ALLMÄNT | 3 |
| 2. DEFINITIONER OCH ORDLISTA..... | 3 |
| 3. ALLMÄNNA FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR KLINISK LÄKEMEDELSPRÖVNING..... | 7 |
| 4. LÄKEMEDEL SOM ANVÄNDS I PRÖVNINGEN | 7 |
| 5. ANMÄLAN OM KLINISK LÄKEMEDELSPRÖVNING | 8 |
| 6. DOKUMENT SOM BIFOGAS TILL ANMÄLAN..... | 8 |
| 7. ANMÄLNINGSBLANKETT (CLINICAL TRIAL APPLICATION FORM) | 9 |
| 8. PRÖVNINGSPROTOKOLL | 10 |
| 9. ÄNDRINGAR I PRÖVNINGSPROTOKOLLET | 11 |
| 10. ANMÄLAN AV INCIDENTER OCH BIVERKNINGAR..... | 11 |
| 11. PÅBÖRJANDE, AVBRYTANDE OCH AVSLUTANDE AV PRÖVNINGEN | 12 |
| 12. REDOGÖRELSE ÖVER PRÖVNINGSRESULTATEN..... | 13 |
| 13. INSPEKTIONER OCH ÖVERVAKNING | 13 |
| 14. PRÖVNINGSdokUMENTATION OCH FÖRVARING AV HANDLINGAR..... | 13 |
| 15. BEVILJANDE AV UNDANTAG | 14 |
| 16. HANDELEDNING OCH RÅDGIVNING | 14 |
| 17. IKRAFTTRÄDANDE | 14 |
| SÄNDLISTA | 15 |
| BILAGA 1. PRINCIPERNA FÖR GOD KLINISK SED | 15 |
| BILAGA 2. UPPGIFTER OM PRÖVNINGSLÄKEMEDLET (IMPD)..... | 15 |
| 1. Farmaceutiska, kemiska och biologiska uppgifter | 17 |
| 2. Toxikologiska, farmakologiska och kliniska uppgifter | 17 |
| 3. Tillverkning, import och distribution | 18 |
| 4. Vacciner och och blod- och plasmaderiverade läkemedel som används i kliniska läkemedelsprövningar..... | 19 |
| BILAGA 3 LÄNKAR..... | 19 |

1. ALLMÄNT

Med stöd av 15 a § och 87 § i läkemedelslagen (395/1987) och 10 i § i lagen om medicinsk forskning (488/1999) utfärdar Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet (Fimea) följande föreskrifter som ska följas vid kliniska läkemedelsprövningar på människor.

Då kliniska läkemedelsprövningar utförs på människor ska Finlands gällande lagstiftning följas.

Särskilt följande lagstiftning ska beaktas:

Lagen om medicinsk forskning (488/1999) och förordningen om medicinsk forskning (986/1999) samt med stöd av dessa utfärdade bestämmelser på lägre nivå

Läkemedelslagen (395/1987)

Lagen om patientens ställning och rättigheter (785/1992)

Dataskyddslagen (1050/2018)

EU:s allmänna dataskyddsförordning (2016/679)

Gentekniklagen (377/1995) och genteknikförordningen (928/2004)

Patientskadelagen (585/1986)

Lagen om användningen av mänskliga organ, celler och vävnader för medicinska ändamål (101/2001)

Lag om sättande i kraft av de bestämmelser som hör till området för lagstiftningen i konventionen angående skydd av de mänskliga rättigheterna och människans värdighet med avseende på tillämpningen av biologi och medicin och de därtill fogade tilläggsprotokollen om förbud mot kloning av människor och om transplantation av organ och vävnader av mänskligt ursprung (884/2009).¹

Med denna föreskrift sätts följande direktiv i kraft nationellt: Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG om kliniska läkemedelsprövningar i Europeiska gemenskaperna samt, gällande tillämpningen av denna, kommissionens direktiv 2005/28/EG om fastställande av dels principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk, dels krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter. Denna föreskrift gäller inte artikel 6 i Europeiska kommissionens direktiv 2005/28/EG. Fimeas föreskrift om god tillverknings sed för läkemedel innehåller bestämmelser om god tillverknings sed som ska iakttas vid tillverkningen av prövningsläkemedel och om de uppgifter som ankommer på en behörig person (Qualified Person, QP).

I Europeiska unionen har anvisningar för god klinisk sed (Good Clinical Practice E6(R1)) utfärdats rörande kliniska läkemedelsprövningar.

Utöver dessa normer och anvisningar ska även Världsläkarförbundets Helsingforsdeklaration iakttas.

I bilaga 3 anges internetadresser, där normer, anvisningar och rekommendationer finns tillgängliga.

2. DEFINITIONER OCH ORDLISTA

ATMP (Advanced Therapy Medicinal product)

Med ATMP-preparat, dvs. läkemedel för avancerad terapi, avses läkemedel för genterapi, läkemedel för somatisk cellterapi eller vävnadstekniska produkter.

CIOMS

Council for International Organizations of Medical Sciences

EMA (The European Medicines Agency)

Europeiska läkemedelsmyndigheten

EudraCT-nummer

Prövningens identifieringsnummer som används i den europeiska databasen (EudraCT) och som sponsorn skaffar.

¹ Fördragstexten är publicerad i Finlands författningssamlings fördragsserie nr 24/2010.

EudraVigilance

Ett nätverk och en databank som EMA underhåller och som är avsedd för handläggning, utvärdering och utbyte av uppgifter som gäller läkemedlens biverkningar inom det Europeiska ekonomiska samarbetsområdet. EudraVigilance CT (Clinical Trial module) är en del av EudraVigilance och gäller kliniska läkemedelsprövningar.

Läkemedel för genterapi

Med läkemedel för genterapi avses biologiska läkemedel vars aktiva substans innehåller eller består av rekombinant nukleinsyra som administreras till människor för att reglera, återställa, ersätta, lägga till eller avlägsna en gensekvens, och vars terapeutiska, profylaktiska eller diagnostiska effekt är direkt knuten till dess rekombinanta nukleinsyresekvens eller till produkten av denna sekvens genetiska uttryck.

Incident (adverse event)

En skadlig medicinsk händelse hos en person som fått ett läkemedel eller hos en annan försöksperson vilken inte nödvändigtvis har orsakssamband med läkemedlet i fråga.

Allvarlig incident (serious adverse event, SAE)

Allvarlig incident som leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet/funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning.

Biverkning (adverse reaction)

Skadlig och oavsedd reaktion på ett provningsläkemedel som förekommer hos människor vid doser som normalt används i samband med profylax, diagnos eller behandling av sjukdom eller återställande, korrigerande eller modifierande av livsfunktionerna. Skadlig oavsedd respons på läkemedlet oberoende av dos, när ett orsakssamband med läkemedlet är möjligt.

Oförutsedd biverkning (unexpected adverse reaction)

En biverkning, vars karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten i produktresumén eller prövarhandboken.

Allvarlig biverkning (serious adverse reaction, SAR)

Biverkning som leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet eller funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning.

Oförutsedd allvarlig biverkning (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)

Allvarlig biverkning som samtidigt är oförutsedd.

Interventionsprövning

En prövning som innebär ingrepp i försökspersonens integritet. Försökspersonen ges ett provningsläkemedel eller försökspersonen blir utsatt för sådana extra åtgärder (bl.a. provtagning, undersökningar, förfrågningar) som inte annars skulle utföras. Korta enkätformulär anses inte vara interventioner. Se även: Non-interventionsprövning.

Klinisk läkemedelsprövning (clinical trial)

En interventionsprövning som utförs på människor i syfte att utreda ett läkemedels verkningar (effekt eller säkerhet, dvs. farmakodynamik) eller läkemedlets farmakokinetik (upptagning, distribution, metabolism eller utsöndring) i människoorganismen eller bägge av dessa.

Non-interventionsprövning

En undersökning där läkemedlet eller läkemedlen ordineras på sedvanligt sätt i enlighet med de villkor som fastställs i tillståndet att saluföra. Prövningsprotokollet slår inte i förväg fast en särskild behandlingsstrategi för patienten, utan behandlingen är förenlig med sedvanlig medicinsk praxis, och beslutet om ordinerande av läkemedlet fattas helt separat från beslutet om att inkludera patienten i studien. Ingen ytterligare diagnostik eller övervakning får användas för patienterna, och epidemiologiska metoder ska användas för att analysera insamlade uppgifter.

PASS (Post-authorisation safety study)

En säkerhetsstudie som genomförs efter att försäljningstillstånd beviljats och som kan bestå av en klinisk läkemedelsprövning eller en non-interventionsprövning beroende på studiedesign.

Vävnadsteknisk produkt

Med vävnadsteknisk produkt avses en produkt som innehåller eller består av bearbetade celler eller vävnader och som har egenskaper för regenerering, återställande eller ersättning av mänsklig vävnad eller som används i eller ges till människor i detta syfte. En vävnadsteknisk produkt kan innehålla celler eller vävnader av humant och/eller animaliskt ursprung. Cellerna eller vävnaderna kan vara viabla eller icke-viabla. Denna definition omfattar inte produkter som innehåller eller består uteslutande av icke-viabla celler och/eller vävnader från människor eller djur och som inte har en huvudsakligen farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan. Celler eller vävnader ska betraktas som bearbetade om de har utsatts för väsentlig modifiering så att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, som är relevanta för avsedd förmåga att regenerera, återställa eller ersätta, har uppnåtts, eller om avsikten inte är att cellerna eller vävnaderna ska ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren.

Läkemedel

Med läkemedel avses ett preparat eller ämne vars ändamål är att vid invärtes eller utvärtes bruk bota, lindra eller förebygga sjukdomar eller sjukdomssymtom hos människor eller djur. Som läkemedel betraktas också ett sådant ämne eller en sådan kombination av ämnen för invärtes eller utvärtes bruk som kan användas för att genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner eller uttröna hälsotillståndet eller sjukdomsorsaker hos människor eller djur. I oklara fall, då en produkt med beaktande av alla dess egenskaper kan stämma överens med definitionen på läkemedel eller enligt Europeiska unionens rättsakter definitionen på ett annat preparat, tillämpas på preparatet i första hand vad som föreskrivs om läkemedel. (Se även: prövningsläkemedel.)

MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

Ett klassificeringssystem för medicinska termer som Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) använder vid klassificeringen av biverkningar av läkemedelspreparat.

Multicenterprövning (multicentre trial)

En prövning som utförs på flera än ett forskningscenter enligt en och samma prövningsprotokoll.

Genetiskt modifierade mikroorganismer

Genetiskt modifierad är en sådan mikroorganism vars genetiska material har modifierats på ett sätt som inte inträffar naturligt genom parning eller naturlig rekombination. Mikroorganism är en mikrobiologisk enhet, cellulär eller icke-cellulär, som kan föröka sig eller överföra genetiskt material, inbegripet virus, viroider och cellkulturer av djur och växter samt cell- och vävnadskulturer av humant ursprung.

Väsentlig ändring av prövningsprotokollet (substantial amendment)

En betydande ändring som kan påverka säkerheten eller den kroppsliga eller mentala välfärden hos försökspersonerna eller påverka prövningens vetenskapliga värde eller på ett betydande sätt förändra prövningsläkemedlets kvalitet eller säkerhet eller en ändring som på något annat sätt är betydande.

Oberoende övervakningskommitté (independent data monitoring committee, IDMC)

En expertgrupp som är oberoende av sponsorn och prövaren och som regelbundet övervakar prövningens gång; en oberoende kommitté för faktauppföljning. Gruppen följer hur prövningen framskrider, granskar dess säkerhetsfaktorer och kritiska effektvariabler och kan vid behov rekommendera att prövningen fortsätts, förändras eller avbryts.

Somatisk cellterapi

Med läkemedel för somatisk cellterapi avses biologiska läkemedel som uppfyller följande kriterier: De innehåller eller består av sådana celler eller vävnader som har utsatts för så väsentlig modifiering att deras biologiska egenskaper, fysiologiska funktioner eller strukturegenskaper, av relevans för den avsedda kliniska användningen, har ändrats, eller av celler eller vävnader som inte är avsedda att ha samma väsentliga funktion eller funktioner hos mottagaren som hos givaren. De tillhandahålls med uppgift om att de har förmåga att, eller administreras till människor för att behandla, förebygga eller diagnosticera sjukdom genom att dess celler eller vävnader har en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan.

Informerat samtycke (informed consent form)

Ett dokument i vilket försökspersonen informeras om sina rättigheter, syftet med prövningen, dess karaktär, de metoder som används, eventuella risker och biverkningar och i vilket ingår samtyckesgivarens och -mottagarens underskrifter (närmare information finns i förordningen om medicinsk forskning 986/1999,

313/2004). Dokumentet kan vara i en del eller bestå av ett informationsblad till försökspersonen (eller patientinformation) och samtycke.

Inspektion (inspection)

En officiell inspektion som utförs av en behörig läkemedelsmyndighet, såsom Fimea, och som gäller dokumentation, lokaler, apparatur, system för kvalitetssäkring och övriga dylika omständigheter som myndigheten anser höra till en klinisk prövning och vars inspektion myndigheterna finner nödvändig.

Sponsor (sponsor)

Person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, leda eller finansiera en klinisk prövning. Om en utomstående instans deltar i utförandet av prövningen endast genom att finansiera den, kan prövaren och finansören sinsemellan komma överens om att prövaren även fungerar som sponsor. Om prövningen saknar en extern sponsor, anses prövaren vara sponsorn.

Prövare (investigator)

Läkare eller tandläkare med tillbörlig yrkesmässig och vetenskaplig behörighet och som ansvarar för den kliniska prövningen på prövningsstället. Om prövningen vid något prövningsställe utförs av en forskningsgrupp, avses med prövaren den läkare eller tandläkare som fungerar som gruppens ledare.

Person som ansvarar för prövningen

En legitimerad läkare eller tandläkare med tillbörlig yrkesmässig och vetenskaplig behörighet i Finland som ansvarar för prövningen. Han eller hon ser till att det för prövningen finns kompetent personal, tillfredsställande hjälpmedel och apparater och att prövningen kan utföras under säkra förhållanden. Den ansvariga personen ska se till att de lagstadgade krav, internationella förpliktelser som gäller försökspersonens ställning samt föreskrifter och anvisningar som gäller undersökningen iakttas under prövningen. Han eller hon ska genast avbryta prövningen när den undersökta personens säkerhet förutsätter det samt omedelbart vidta säkerhetsåtgärder som krävs för skyddande av försökspersonerna.

Prövarhandbok (Investigator's Brochure)

Ett sammandrag av sådana prekliniska, kliniska och övriga uppgifter om prövningsläkemedlet som är relevanta för användningen av läkemedlet på människor. Informationen i broschyren skall ges i en kompakt, enkel, objektiv och balanserad form som inte syftar till främjande av försäljning, för att den kliniska experten eller eventuella prövaren ska kunna förstå informationen och kan göra en opartisk bedömning av nyttan och riskerna som är förknippade med den föreslagna kliniska prövningen. Sponsorn ska validera och uppdatera prövarhandboken en gång om året.

Påbörjande och avslutande av prövning

Prövningen anses ha börjat när den första försökspersonen undertecknar informerat samtycke. Prövningen anses vara avslutad när den kliniska fasen av hela prövningen är slutförd för den sista försökspersonens del.

Prövningsläkemedel (investigational medicinal product, IMP)

Ett läkemedelspreparat som är under prövning eller används som kontrollpreparat i klinisk prövning och som kan innehålla verksamt ämne eller placebo, s.k. blindpreparat. Prövningsläkemedlet kan vara ett preparat som har försäljningstillstånd men som används med annan indikation eller i en annan form (utseende eller förpackning) än den läkemedelsform för vilken försäljningstillstånd beviljats, eller som används för annan än den godkända indikationen eller för erhållande av mer information om den läkemedelsform för vilken försäljningstillstånd beviljats.

Uppgifter om prövningsläkemedlet (Investigational medicinal product dossier, IMPD)

Uppgifterna om prövningsläkemedlet som ska bifogas till prövningsanmälan. Omfattningen av uppgifterna som ska bifogas beror på om försäljningstillstånd har beviljats för prövningsläkemedlet eller inte (Bilaga 2).

Prövningsställe

Ställe där försökspersonerna undersöks.

Prövningsprotokoll (protocol)

Ett dokument som beskriver prövningens syfte(n), utformning, metod, statistiska överväganden och uppläggning. Begreppet prövningsprotokoll täcker både det ursprungliga prövningsprotokollet, senare versioner av det och ändringar i detta.

Försöksperson

Person som deltar i en klinisk prövning och får det läkemedel som prövas, eller ingår i en kontrollgrupp. Det kan vara fråga om en patient eller en frisk frivillig.

3. ALLMÄNNA FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR KLINISK LÄKEMEDELSPRÖVNING

Läkemedelsprövningar som utförs i Finland regleras av lagen om medicinsk forskning (488/1999). Den gäller all medicinsk forskning som innebär ingrepp i en människas eller ett mänskligt embryos eller fosters integritet, också kliniska läkemedelsprövningar, varom regleras även i läkemedelslagen (395/1987).

Inom den medicinska forskningen ska principen om människovärdets okränkbarhet respekteras. Försökspersonens intressen och välfärd ska alltid prioriteras framför vetenskapens och samhällets intressen. Eventuella risker och olägenheter för försökspersonen ska minimeras. Prövningen ska utföras i enlighet med principerna för god klinisk sed (Bilaga 1) samt enligt principerna i Helsingforsdeklarationen. Prövningen måste vara medicinskt grundad.

Försökspersonen ska ges tillräcklig information om prövningen och om hans eller hennes rättigheter. Försökspersonen ska ge ett skriftligt informerat samtycke till deltagandet i prövningen. Trots det givna samtycket kan försökspersonen när som helst lämna prövningen utan att han eller hon behöver ange någon orsak till det och utan att detta påverkar negativt till exempel en sjuk persons pågående vårdrelation.

Varje klinisk läkemedelsprövning måste ha en sponsor samt en person som ansvarar för prövningen i Finland och som ska vara en läkare eller tandläkare med tillbörlig yrkesmässig och vetenskaplig behörighet. Den person som ansvarar för prövningen har som uppgift att se till att det för prövningen finns kompetent och informerad personal, tillräcklig utrustning och apparatur och att prövningen även i övrigt kan genomföras under trygga förhållanden. Den ansvariga personen ska dessutom säkerställa att alla föreskrifter och bestämmelser om prövningar beaktas i genomförandet av prövningen och att alla internationella förpliktelser eller instruktioner gällande försökspersonens ställning iakttas.

Vid behov ska en uppföljningsgrupp som är oberoende av sponsorn och prövarna tillsättas för övervakning av långvariga prövningar som omfattar ett stort antal patienter eller som gäller potentiellt farliga behandlingar. Gruppen följer hur prövningen framskrider, granskar dess säkerhetsuppgifter och kritiska effektvariabler och kan vid behov rekommendera att prövningen fortsätts, ändras eller avbryts.

En separat överenskommelse kan göras om detaljerna i ansvarsfördelningen mellan prövaren och sponsorn. Om prövningen saknar extern sponsor fungerar prövaren som sponsor.

Utöver anmälan om att prövningen inleds ska Fimea underrättas om betydande ändringar i prövningsprotokollet, allvarliga biverkningar som förekommit under prövningen och avslutandet av prövningen. Fimea ska också tillställas en redogörelse över prövningsresultaten och en årlig utredning om säkerheten av personerna som deltar i prövningen. Fimea utför inspektioner av kliniska läkemedelsprövningar och kan vid behov bestämma att prövningen ska avbrytas.

4. LÄKEMEDEL SOM ANVÄNDS I PRÖVNINGEN

Prövningsgruppen måste ha tillgång till adekvat farmakologisk, toxikologisk, farmaceutisk-kemisk och biologisk information om de läkemedel som används i prövningen, och denna information ska bifogas till anmälan om den kliniska läkemedelsprövningen (Bilaga 2).

Sponsorn bär det primära ansvaret för att informationen om läkemedlen är tillräcklig. Det ankommer således på sponsorn att lämna in alla uppgifter om dem samt alla andra uppgifter som eventuellt kan påverka prövningen till den läkare eller tandläkare som har för avsikt att inleda en klinisk läkemedelsprövning.

Om sponsorn inte är en juridisk person, är personen som ansvarar för prövningen även ansvarig för att tillräckliga och pålitliga uppgifter om läkemedlet och ämnet som undersöks finns till förfogande.

När det gäller läkemedel som har försäljningstillstånd enligt 21 § i läkemedelslagen, räcker det i regel med en hänvisning till det material som överlåtits i samband med ansökan om försäljningstillstånd (Bilaga 2).

I Finland övervakas frisläppningen av vaccinsatser och plasmaderiverade läkemedel som används i kliniska läkemedelsprövningar av Fimea (närmare information i bilaga 2).

Prövningsläkemedlen kan överlämnas till prövaren från en i Finland verksam läkemedelsfabrik, en enhet som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprövningar, en läkemedelspartihandel, ett sjukhusapotek samt ett apotek.

Sponsorn ska föra bok över försändelser, mottagning, användning, återlämning och förstöring av provningsläkemedlet.

Prövaren ansvarar för provningsplatsens läkemedelsbokföring, av vilken framgår försändelser, mottagning, användning, återlämning och förstöring av det provade läkemedlet.

Prövningsläkemedlen och apparaterna som används för att dosera dem ska ges kostnadsfritt till försökspersonerna om det inte finns någon motivering för annat förfarande.

Anteckningar på provningsläkemedlets förpackning ska vid behov göras på båda inhemska språken. Om förpackningen inte ges till patienten (t.ex. vid sjukhusbruk), kan märkningarna stå enbart på engelska.

Förpackningar som används vid kliniska prövningar, också placeboförpackningar, ska vara försedda med texten "Kliiniseen tutkimukseen"/"För klinisk prövning".

Förpackningens etikett ska vara försedd med provningens kod, satsnummer eller identifieringsnummer så att den kan spåras, namnet på tillverkaren och/eller sponsorn, namnet på prövaren och patientens kodnummer i provningen. På etiketten ska också antecknas beredningsform, administreringsätt och/eller -väg, antal doser, förvaringsanvisningar (om särskilda förvaringsanvisningar behövs), utgångsdatum och, vid behov, tekniska bruksanvisningar. Vid märkningen ska man även beakta The rules governing medicinal products in the European Union: Vol IV, "Good manufacturing practice", Annex 13, "Investigational medicinal products".

5. ANMÄLAN OM KLINISK LÄKEMEDELSPRÖVNING

En anmälan om klinisk läkemedelsprövning ska tillställas Fimea alltid när undersökningen av läkemedlets effekter eller egenskaper innebär ingrepp i försökspersonens integritet. Anmälan ska göras oavsett om ett försäljningstillstånd enligt 21 § i läkemedelslagen har beviljats för provningsläkemedlet eller inte. Bestämmelser om anmälningsskyldigheten och handläggningstiderna finns i 87 § i läkemedelslagen.

Anmälan ska inlämnas till Fimea endast om det gäller en interventionsprövning. I fråga om non-interventionsprövningar krävs ingen anmälan (se definitionen av non-interventionsprövning i punkt 2. Definitioner och ordlista). I oklara fall beslutar Fimea om en anmälan ska göras om läkemedelsprövningen.

För handläggningen av en provningsanmälan eller tillståndsansökan betalas en behandlingsavgift enligt Social- och hälsovårdsministeriets gällande förordning om Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdets avgiftsbelagda prestationer. Det är också möjligt att anhålla om befrielse från avgiften i vissa i förordningen närmare angivna fall. För multicenterprövning betalas endast en (1) behandlingsavgift. Närmare information finns på Fimeas webbplats.

6. DOKUMENT SOM BIFOGAS TILL ANMÄLAN

Följande dokument ska bifogas till den anmälan som inlämnas till Fimea:

1. Följebrev: Sponsorn eller en av denna befullmäktigad företrädare ska sammanställa och (elektroniskt) underteckna ett följebrev som bifogas till anmälan. Av följebrevets rubrik ska framgå EudraCT-numret, det nummer som sponsorn har gett provningsprotokollet "sponsor protocol number", provningsprotokollets namn samt namnet på den person som ansvarar för provningen i Finland. I brevet redogörs för provningen i korthet med fokus på särskilda kännetecknande drag (t.ex. särskilda patientgrupper, användning av läkemedlet på människor för första gången, läkemedlets avvikande egenskaper, avvikande provningssituation osv.). Vidare ska alla dokument som bifogats till anmälan uppräknas.

2. Förteckning över provningsställen och prövare (läkarn eller tandläkarn): Förteckningen ska innehålla provningsställets adress, prövarna vid varje provningsställe, deras lärda grad och eventuella specialitet, om dessa uppgifter inte anges på anmälningsblanketten.

3. Meritförteckning (curriculum vitae, CV) för den person som ansvarar för prövningen i Finland:
4. Anmälningssblanketten: Sponsorn lämnar in den ifyllda anmälningssblanketten till Fimea både som en undertecknad pappersversion eller som en elektronisk fil. (Se kapitel 7. Anmälningssblanketten).
5. Ytterligare information om behandlingsavgiften för prövningsanmälan eller -ansökan finns på Fimeas webbplats. Fimea kan på begäran bevilja betalningsbefrielse för behandling av anmälan om en klinisk läkemedelsprövning som utan extern finansiering eller med finansiering av ett allmännyttigt samfund utförs av en privat forskare, forskargrupp, universitetsinstitution, universitetssjukhusklinik eller Institutet för hälsa och välfärd. I dessa fall ska prövningsanmälan förses med en fritt formulerad utredning över att prövningen inte får extern finansiering. Avgiftsfria läkemedel som erhållits för prövningen betraktas inte som extern finansiering.
6. En kort utredning om avvikande arbets- och ansvarsfördelning mellan sponsorn och den som ansvarar för prövningen ska ges om sponsorns uppgifter delvis har överförts på den person som ansvarar för prövningen.
7. Prövningsprotokoll med (elektronisk) underskrift av personen som ansvarar för prövningen i Finland.
8. Informerat samtycke, som kan bestå av ett separat informationsblad och en samtyckesblankett: Bestämmelser om informerat samtycke av försöksperson finns i lagen om medicinsk forskning (488/1999), och dokumentets innehåll regleras i förordningen om medicinsk forskning (986/1999, 313/2004). Av dokumentet ska framgå att Fimeas inspektör har rätt att ta del av de ursprungliga journalhandlingarna och prövningsmaterialet i den omfattning som krävs för att validera de uppgifter som har insamlats i samband med prövningen. Denna lagstadgade rätt tillkommer inte den som övervakar prövningen på uppdrag av sponsorn och inte heller utländska myndigheter. Om man vill reservera denna granskningsrätt även för andra än Fimeas inspektörer förutsätter detta ett skriftligt samtycke från försökspersonen. Om ändringar, t.ex. på grund av krav från den etiska kommittén, görs i samtyckesdokumentet efter att det har skickats till Fimea ska ett uppdaterat samtyckesdokument skickas till Fimea för kännedom.
9. Prövarhandbok (Investigator's Brochure), om en sådan har sammanställts: Sponsorn ska validera och uppdatera prövarhandboken en gång om året. Om prövningsläkemedlet har beviljats försäljningstillstånd i Finland behöver inte prövarhandboken lämnas in, utan endast den giltiga produktresumén (SPC, Summary of Product Characteristics).
10. En utredning om tillverkning i enlighet med god tillverkningssed för prövningsläkemedel (GMP).
11. Uppgifter om tidigare prövningar på människor.
12. Uppgifter om läkemedlets farmaceutiska, kemiska och biologiska egenskaper.
13. Uppgifter om läkemedlets farmakologi och prekliniska toxikologi: Om läkemedlet som används i prövningen har beviljats försäljningstillstånd eller en ansökan om försäljningstillstånd har lämnats till Fimea, räcker det i regel för punkterna 9–12 med en hänvisning till det material som överlåts i samband med ansökan om försäljningstillstånd. Om tidigare prövningar med prövningsläkemedlet har utförts i Finland kan man hänvisa till det material som inlämnats med den tidigare prövningsanmälan, såvida inga väsentliga ändringar har gjorts i materialet (Bilaga 2).

En utländsk sponsor ska ha en kontaktperson i Finland som sköter kommunikationen i anslutning till läkemedelsprövningen. Kontaktpersonen svarar för kontakten till Fimea.

7. ANMÄLNINGSBLANKETT (CLINICAL TRIAL APPLICATION FORM)

Sponsorn eller dennas lagliga representant inom EU-området ska tillstålla Fimea en anmälan eller tillståndsansökan om klinisk läkemedelsprövning innan prövningen inleds. Om anmälan inte tillställs av sponsorn eller dennas lagliga representant ska det till anmälan bifogas ett brev, där sponsorn befullmäktigar den som gör anmälan att verka på sponsorns vägnar.

Anmälan om klinisk läkemedelsprövning ska göras på den anmälningssblankett (Clinical Trial Application form, <https://eudract.ema.europa.eu/eudract-web/index.faces>) som finns på webbsidorna för EMA:s

EudraCT-databas (<https://eudract.ema.europa.eu/>). Om prövningen redan har fått ett EudraCT-nummer för en prövningsanmälan som görs i något annat land, ska samma nummer användas. På Fimeas och EMA:s webbplatser finns anvisningar om hur anmälningsblanketten ska ifyllas.

När blanketten har ifyllts ska den skrivas ut och undertecknas. Den ifyllda anmälningsblanketten lagras även som en elektronisk xml-fil som sänds tillsammans med den utskrivna blanketten eller en skannad blankett i pdf-format till Fimea. Det rekommenderas att ett exemplar av den slutliga anmälningsblanketten lagras på en dator. Fimea granskar uppgifterna i anmälan och överför dem till den europeiska EudraCT-databasen för myndighetsbruk.

8. PRÖVNINGSPROTOKOLL

Prövningsprotokollet eller bilagorna till prövningsanmälan ska innehålla följande uppgifter:

1. Allmänna administrativa uppgifter, såsom prövningens fullständiga namn, namnförkortningen som används för prövningen, numret på prövningsprotokollet, prövningsprotokollets versionsnummer och datum, namnet på sponsorn och namnet på personen som ansvarar för prövningen i Finland.
2. Prövningens syfte och en motivering till att den genomförs.
3. En beskrivning av prövningsmetoder (kontrollerad, okontrollerad), struktur (t.ex. parallellgrupper, crossover) randomisering (t.ex. metod och förfaringsätt), maskeringsförfarande (t.ex. dubbelblind, enkelblind).
4. En förteckning över prövningsställena, prövarna (läkarn eller tandläkarn) och deras lärda grader samt eventuella specialisträttigheter, om dessa inte anges i en separat förteckning.
5. En beskrivning av försökspersonerna: Kriterier enligt vilka undersökta personer inkluderas i eller utesluts från prövningen.
6. Det uppskattade antalet försökspersoner och en motivering till antalet: Är materialet tillräckligt stort med tanke på prövningens frågeställning?
7. Uppskattat tidsschema för prövningen.
8. Prövnings- och kontrollpreparatens administreringsätt, dosering, doseringsintervall och behandlingstid.
9. Kontrollgrupper och kontrollbehandling (placebo, annan behandling osv.).
10. Eventuell annan samtidig behandling.
11. Uppföljning av effekterna: Effektvariabler, den primära effektvariabeln, beskrivning av mätmetoderna och utvärdering. Mätningstidpunkter.
12. Övervakning av säkerheten samt därtill hörande laboratorieprov och andra prov.
13. Metoder för rapportering och uppföljning av incidenter och biverkningar. En beskrivning av hur incidenter och biverkningar registreras samt av en eventuell systematisk uppföljning av incidenter genom förfrågningar.
14. Beredskapsåtgärder för nödsituationer och kriterier för att öppna maskeringskoden och avbryta prövningen.
15. Ogynnsamma effekter som prövningsläkemedlet och prövningen eventuellt åsamkar patientens anhöriga, vårdpersonalen och miljön jämte åtgärder för att förebygga dessa.
16. Hantering och registrering av uppgifter som insamlas om försökspersonerna. Personregistret som uppstår under prövningen och hanteringen av personuppgifterna i det.
17. Uppgifter om metoderna för kvalitetssäkring.
18. Åtgärder som vidtas för att garantera de insamlade uppgifternas riktighet och iakttagandet av principerna för god klinisk sed.

19. Behandling av resultaten: En beskrivning av mätmetoder och statistiska metoder. Behandling av uppgifterna om personer som har avbrutit prövningen.

20. Uppgifter om hur prövningen på förhand presenteras för försökspersonerna/patienterna och hur ett informerat samtycke inhämtas från dem som deltar i prövningen.

21. Etiska synpunkter i anslutning till prövningen.

22. Hur vården av patienterna organiseras efter avslutad prövning (t.ex. stegvis utsättning av prövningsläkemedlet, eventuellt byte till annan medicinering m.m.): En utredning över hur behandlingen organiseras för de patienter hos vilka prövningsläkemedlet gav goda vårdresultat.

23. En beskrivning av hur ändringar i prövningsprotokollet antecknas och meddelas till Fimea och den etiska kommittén.

24. Bilagorna till prövningsprotokollet.

25. En utredning över hur prövningen och dess resultat publiceras.

Protokollet ska undertecknas och dateras av den som ansvarar för prövningen i Finland.

En del av de ovan nämnda uppgifterna kan ingå i de dokument som bifogas till prövningsanmälan, t.ex. i prövarhandboken.

9. ÄNDRINGAR I PRÖVNINGSPROTOKOLLET

Sponsorn ska se till att Fimea skriftligen informeras om eventuella väsentliga ändringar i ett tidigare inlämnat prövningsprotokoll eller i dess bilagor i enlighet med 87 a § i läkemedelslagen. Om Fimea inte begär ytterligare utredningar om ändringsanmälan inom 35 dygn efter att ändringsanmälan inkommit, innebär det att Fimea har godkänt ändringarna. Ett yttrande som förordar ändringen ska dock erhållas av den etiska kommittén innan ändringarna kan verkställas.

Också alla eventuella ändringar som gäller prövaren eller prövningscentren ska anmälas till Fimea.

Väsentliga ändringar ska anmälas skriftligen på en blankett (Substantial Amendment Notification Form) som finns på Europeiska kommissionens webbplats <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>. Den ifyllda blanketten sänds till Fimea. Om en ny version av prövningsplanen senare lämnas in till Fimea, skall sådana ändringar som skiljer sig från den tidigare versionen tydligt anges.

10. ANMÄLAN AV INCIDENTER OCH BIVERKNINGAR

Prövaren och sponsorn i en klinisk läkemedelsprövning som utförs i Finland ska iaktta 10 e § och 10 f § i lagen om medicinsk forskning (488/1999) när det gäller anmälan om incidenter och biverkningar som har inträffat i Finland eller utomlands. Fimea behöver inte underrättas om biverkningar som inträffat i samband med prövningar som inte utförs i Finland.

Sponsorn ska föra en detaljerad förteckning över alla av prövaren rapporterade allvarliga incidenter eller sådana incidenter som i prövningsprotokollet definierats som betydande. Sponsorn ska rapportera oförutsedda, allvarliga biverkningar som orsakat dödsfall eller livsfara snarast möjligt, dock senast sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om en sådan biverkning. Viktig kompletterande information om sådana biverkningar ska lämnas inom åtta dagar efter den första rapporten om dem.

Oförutsedda allvarliga biverkningar som varken är livsfarliga eller leder till dödsfall ska rapporteras snarast möjligt, dock senast 15 dagar efter det att sponsorn första gången fått kännedom om dem.

Kommersiella sponsorer ska ansluta sig till EudraVigilance-nätverket, som drivs av Europeiska läkemedelsmyndigheten. Anvisningar för anslutning till nätverket finns på EudraVigilances webbplats (<http://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.htm>). Sponsorer som hör till nätverket ska sända sina anmälningar elektroniskt via nätverket. Oförutsedda, allvarliga biverkningar som förekommit både i Finland och utomlands ska anmälas till Europeiska läkemedelsmyndigheten (mottagarkod EVCTMPROD). Europeiska kommissionen har utfärdat närmare anvisningar om detta: "Detaljerade riktlinjer för insamling, kontroll och redovisning av rapporter om incidenter eller biverkningar vid kliniska prövningar av humanläkemedel (CT-3)."

Om sponsorn inte är medlem i EudraVigilance-nätverket ska anmälan göras skriftligen till Fimea antingen i form av ett fritt formulerat brev, CIOMS-I (blanketten finns på adressen <http://www.cioms.ch/>) eller på en motsvarande blankett. Anmälan ska innehålla åtminstone följande uppgifter:

- prövningens EudraCT-nummer eller det nummer som LäkeMedelsverket har tilldelat prövningen, om prövningsanmälan har gjorts före 1.6.2004
- information om huruvida incidenten redan tidigare har anmälts till Fimea (är det fråga om en uppföljningsrapport?)
- namnet på det prövningsläkemedel som misstänks ha orsakat incidenten; om läkemedelsbehandlingen är blind (maskerad) måste koden öppnas, såvida inte något annat förfarande motiverats i prövningsprotokollet
- de behandlade försökspersonernas diagnos eller uppgift om att behandlingen utförts på friska frivilliga personer
- den konstaterade biverkningen, gärna också MedDRA-koden
- begynnelse- och slutdatum för biverkningen (om kända)
- patientens tillstånd efter biverkningen (återhämtat sig, håller på att återhämta sig, har inte ännu återhämtat sig, bestående skador, död, okänt)
- försökspersonens kodnummer
- försökspersonens ålder (för patienter under 1 år med en månads precision, för patienter under 1 månad med en dags precision)
- försökspersonens kön
- personen som anmält biverkningen
- landet där biverkningen konstaterades (=Finland).

Sponsorn ska en gång om året till Fimea lämna en förteckning över alla misstänkta fall av allvarliga biverkningar som förekommit under perioden i fråga inom ramen för prövningen. Samtidigt lämnas också en kortfattad redogörelse över säkerheten för de personer som deltar i den kliniska prövningen. Redogörelsen ska beakta samtliga omständigheter som hänför sig till prövningen, inte endast prövningsläkemedlets säkerhet. Denna skyldighet gäller under hela den tid som prövningen pågår i Finland.

Sponsorn ska utan dröjsmål informera prövarna och Fimea om nya betydande observationer som gjorts angående prövningsläkemedlets säkerhet.

11. PÅBÖRJANDE, AVBRYTANDE OCH AVSLUTANDE AV PRÖVNINGEN

Innan prövningen inleds ska den etiska kommittén ha utfärdat ett utlåtande som förordar denna prövning. Om den etiska kommittén har föreslagit ändringar i prövningen ska de ändrade dokumenten, såsom prövningsprotokollet jämte bilagor och informerat samtycke, innan prövningen inleds tillställas Fimea i den form som de godkänts av den etiska kommittén. Prövningsanmälan eller tillståndsansökan kan skickas till Fimea oberoende av hur långt handläggningen i den etiska kommittén har framskridit.

Fimea förhandsgranskar anmälan och bilagorna. Om anmälan eller tillståndsansökan i samband med förhandsgranskningen konstateras vara bristfällig ber Fimea att den ska kompletteras innan handläggningen inleds. Sponsorn får ett meddelande om att en komplett anmälan eller tillståndsansökan mottagits. I meddelandet anges när handläggningen inleds och det nummer som Fimea gett prövningen. Detta nummer och EudraCT-numret ska användas som referens i all korrespondens om prövningen.

Om Fimea inte kan godkänna att prövningen genomförs ombeds sponsorn lämna en tilläggsutredning. Den person som inlämnat prövningsanmälan ska i så fall informeras om att tilläggsutredning begärts inom 60 dygn från det att handläggningen inletts. Sponsorn kan utifrån Fimeas begäran om tilläggsutredning ändra prövningsprotokollet för att korrigera de konstaterade bristerna. Om inga ändringar görs eller om ändringarna inte är förenliga med Fimeas begäran får den kliniska prövningen inte inledas. Om ingen tilläggsutredning begärs kan prövningen inledas utan Fimeas tillstånd när 60 dygn har förlöpt sedan handläggningen inleddes.

Om läkemedel som är avsedda för genterapi eller somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer används i prövningen är handläggningstiden på Fimea 90 dygn. En sådan prövning får inte inledas förrän Fimea har gett sitt skriftliga tillstånd därtill. Fimea kan förlänga handläggningstiden med ytterligare 90 dygn, om avgivandet av ett utlåtande kräver omfattande kompletterande tilläggsutredningar. Det finns ingen bestämd handläggningstid för tillståndsbeslut som gäller xenogen cellterapi.

Om prövningen inte inleds ska beslutet och orsakerna bakom det meddelas skriftligt till Fimea inom 90 dygn. Om prövningen har avbrutits ska avbrytandet och orsakerna bakom det meddelas skriftligt till Fimea inom 15 dygn på EudraCT-blanketten "Notification of amendment". Anmälan om att prövningen inleds på nytt ska göras med samma blankett.

Prövningen anses vara slutförd när den sista patienten har avslutat prövningens kliniska fas. Fimea ska underrättas om att prövningen har avslutats inom 90 dygn. Om prövningen har avslutats tidigare än planerat ska detta anmälas inom 15 dygn från det att prövningen avslutades. Om en multinationell prövning avslutas tidigare i Finland än på andra prövningsställen ska detta anmälas separat. Anmälan om avslutande eller avbrytande av prövningen ska göras skriftligt på EudraCT-blanketten "Declaration of the end of a trial", som finns på Europeiska kommissionens webbplats (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>).

12. REDOGÖRELSE ÖVER PRÖVNINGSRESULTATEN

Sponsorn eller den som ansvarar för prövningen ska inom ett år från det att prövningen har avslutats tillstålla Fimea en redogörelse över prövningsresultaten. Om någon av försökspersonerna varit under 18 år och om sponsorn är innehavare av försäljningstillståndet för prövningsläkemedlet ska redogörelsen lämnas inom sex månader. Redogörelsen ska lämnas i form av ett sammandrag, en synopsis eller ett särtryck, eller på något annat motsvarande sätt. En omfattande prövningsrapport som innehåller fullständiga prövningsdata ska lämnas endast på Fimeas begäran.

Även om en redogörelse över prövningsresultaten har tillställts Fimea i form av en bilaga till ansökan om försäljningstillstånd, ska ett separat sammandrag av prövningsresultaten lämnas till enheten för kliniska läkemedelsprövningar.

Dessutom ska resultaten skickas till EU:s register för kliniska läkemedelsprövningar. Sponsorn ska registrera sig i Europeiska läkemedelsmyndighetens databas EudraCT som sändare av resultat:

<https://eudract.ema.europa.eu/results-web/>

Närmare information i Europarådets anvisningar om publicering av kliniska läkemedelsprövningar:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_en.pdf

13. INSPEKTIONER OCH ÖVERVAKNING

Det ankommer på Fimea att övervaka kliniska läkemedelsprövningar. Fimea ska på begäran tillställas utredningar som är nödvändiga för att övervakningen ska kunna utföras. Fimea har rätt att utan hinder av sekretessbestämmelserna inspektera alla nödvändiga omständigheter inklusive prövningsställe, prövningsdokumentation och försökspersonernas journalhandlingar.

Om någon utländsk myndighet ämnar inspektera prövningsplatsen och prövningsdokumentationen i Finland ska sponsorn underrätta Fimea om inspektionen skriftligen inom sju dygn efter det att sponsorn fått kännedom om den planerade inspektionen.

14. PRÖVNINGSDOKUMENTATION OCH FÖRVARING AV HANDLINGAR

Prövningsdokumenten i original ska förvaras i minst 15 år räknat från tidpunkten för prövningens avslutande. På förvaringen av journalhandlingar tillämpas gällande allmänna bestämmelser och föreskrifter. På prövningsregistren tillämpas dessutom bestämmelserna i personuppgiftslagen (523/1999).

15. BEVILJANDE AV UNDANTAG

Fimea kan av särskilda skäl bevilja undantag från de ovan nämnda föreskrifterna.

16. HANDLEDNING OCH RÅDGIVNING

Fimea ger på begäran handledning och rådgivning om tillämpningen av denna föreskrift.

17. IKRAFTTRÄDANDE

Föreskriften träder i kraft

Överdirektör

Eija Pelkonen

Enhetschef

Jukka Sallinen

SÄNDLISTA

Läkemedelsindustrin rf
Institutet för hälsa och välfärd
Finlands Röda Kors Blodtjänst
Sjukvårdsdistrikten
Nationella kommittén för medicinsk forskningsetik TUKIJA
Tillstånds- och tillsynsverket för social- och hälsovården Valvira
Social- och hälsovårdsministeriet
Finlands läkarförbund rf

BILAGA 1. PRINCIPERNA FÖR GOD KLINISK SED

I direktivet 2005/28/EG "Fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter" fastställs följande:

1. Försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande är viktigare än vetenskapens eller samhällets intressen.
2. Personer som medverkar vid en prövning ska ha den utbildning och de erfarenheter som krävs för att utföra sina respektive uppgifter.
3. Kliniska prövningar ska vara vetenskapligt sunda och i alla avseenden vägledas av etiska principer.
4. De förfaranden som är nödvändiga för att säkerställa kvaliteten på samtliga aspekter av prövningen ska tillämpas.
5. De tillgängliga kliniska och icke-kliniska uppgifterna om ett prövningsläkemedel ska vara tillräckliga för att motivera den föreslagna kliniska prövningen.
6. Kliniska prövningar ska utföras i enlighet med Helsingforsdeklarationen om etiska principer för medicinsk forskning som utförs på människor, vilken antogs av generalförsamlingen i Världsläkarförbundet år 1996.
7. De protokoll som avses i punkt h i artikel 2 i direktiv 2001/20/EG ska ange hur försökspersoner väljs ut eller undantas från att delta i en klinisk prövning samt riktlinjer för övervakning och publicering.
8. Prövaren och sponsorn ska beakta alla relevanta riktlinjer när de inleder och genomför kliniska prövningar.
9. All information rörande den kliniska prövningen ska registreras, behandlas och lagras på ett sätt som gör att den kan rapporteras, tolkas och kontrolleras på ett korrekt sätt, samtidigt som försökspersonernas journaler förblir skyddade.

BILAGA 2. UPPGIFTER OM PRÖVNINGSLÄKEMEDLET (IMPD)

Farmaceutiska, kemiska och biologiska uppgifter samt toxikologiska, farmakologiska och kliniska uppgifter om prövningsläkemedlet ska bifogas till anmälan om en klinisk läkemedelsprövning såvida: prövningsläkemedlet inte har beviljats ett i 21 § i läkemedelslagen avsett försäljningstillstånd eller prövningsläkemedlets egenskaper har ändrats jämfört med den läkemedelsform för vilken försäljningstillstånd beviljats.

Vid företeende av uppgifterna iakttas i tillämpliga delar Europeiska kommissionens detaljerade riktlinjer (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)). Hur omfattande uppgifter som krävs beror på prövningsfasen i fråga. Vid övergången från en fas av den kliniska läkemedelsprövningen till en annan kan kompletterande uppgifter krävas av sponsorn.

Om uppgifterna gällande prövningsläkemedlet har tillställts Fimea som en bilaga till en tidigare prövningsanmälan eller om preparatet har beviljats försäljningstillstånd i Finland, ska endast kompletterande uppgifter om denna prövning bifogas till den nya prövningsanmälan (simplified IMPD). Exempel på de uppgifter som ska inlämnas ges i tabell 1 och 2.

Tabell 1. Innehållet i kompletterande IMPD-dokumentation

| Tidigare bedömning | Kvalitetsuppgifter | Icke-kliniska uppgifter | Kliniska uppgifter |
|--|--|-------------------------|---------------------|
| Prövningsläkemedlet har beviljats försäljningstillstånd i något EU-land eller ICH-land, och det används i prövningen: - i enlighet med villkoren i SPC - på ett sätt som avviker från villkoren i SPC - i ändrad form (t.ex. maskerat) | Produktresumé (SPC) | | |
| | SPC | Från fall till fall | Från fall till fall |
| | P + A | SPC | SPC |
| En annan läkemedelsform eller styrka av ett prövningsläkemedel för vilket försäljningstillstånd beviljats i något EU-land eller ICH-land, och prövningsläkemedlet levereras av innehavaren av försäljningstillståndet | SPC + P + A | Ja | Ja |
| Prövningsläkemedlet har inte beviljats försäljningstillstånd i något EU-land eller ICH-land, men dess aktiva substans ingår i ett läkemedel som beviljats försäljningstillstånd i något EU-land, och - levereras av samma tillverkare - levereras av annan tillverkare | SPC + P + A | Ja | Ja |
| | SPC + S + P + A | Ja | Ja |
| Prövningsläkemedlet har ingått i en tidigare tillståndsansökan för prövning, det har godkänts av myndigheterna i medlemsstaten i fråga*, och det har inte ändrats, och utöver detta - har ingen ny information börjat tillämpas efter den senaste ändringen i tillståndsansökan - har ny information börjat tillämpas efter den senaste ändringen i tillståndsansökan - används prövningsläkemedlet på ett sätt som avviker från tidigare förfaranden | Hänvisas till tidigare inlämnat material | | |
| | Ny information | Ny information | Ny information |
| | Från fall till fall | Från fall till fall | Från fall till fall |

(S – uppgifter om den aktiva substansen, P – uppgifter om prövningsläkemedlet, A – kompletteringar i den senaste versionen av dokumentet *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials***)

*För att kunna hänvisa till uppgifter som inlämnats av en annan sökande ska sponsorn förete ett behörigt samtycke till detta

**Se CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf).

Tabell 2. IMPD-dokumentationen i fråga om placebo

| IMPD-dokumentationen i fråga om placebo | Kvalitetsuppgifter | Icke-kliniska uppgifter | Kliniska uppgifter |
|---|--------------------|-------------------------|--------------------|
| Prövningsläkemedlet är ett placebopreparat | P + A | Nej | Nej |
| Prövningsläkemedlet är ett placebopreparat med samma sammansättning som det prövningsläkemedel som undersöks, det tillverkas av samma tillverkare och det är inte sterilt | Nej | Nej | Nej |
| Prövningsläkemedlet är ett placebopreparat och det ingår i en tillståndsansökan som inlämnats tidigare i medlemsstaten i fråga | Nej | Nej | Nej |

(S - uppgifter om den aktiva substansen, P – uppgifter om prövningsläkemedlet, A – kompletteringar i den senaste versionen av dokumentet Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials**)

*CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf).

1. Farmaceutiska, kemiska och biologiska uppgifter

Vid företeende av farmaceutiska och kemiska uppgifter ska CHMP-instruktionen CHMP/QWP/185401/2004 "Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials" beaktas. I fråga om prövningspreparat av biologiskt ursprung ska CHMP-instruktionen CHMP/BWP/534898/2008 "Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials" beaktas.

Kvalitetskraven på den aktiva substansen och slutprodukten ska alltid rapporteras. Till rapporten ska därtill fogas analysresultat av en eller flera satser. En redogörelse ska ges om den aktiva substansens och slutprodukten hållbarhet.

Om placebo eller något annat jämförelsepreparat används i prövningen ska en tillräcklig redogörelse lämnas om dess tillverkning, sammansättning, utseende och smak. Närmare anvisningar ges i tabellerna 1 och 2. Dessutom ska alla gällande regelverk som har utfärdats av Europeiska unionens kommission, CPMP och ICH beaktas.

Då ett läkemedelspreparat som används i en redan pågående prövning ändras på ett sätt som väsentligt påverkar kinetiken, tillverkningsprocessen eller hållbarheten av läkemedlet, ska detta omedelbart rapporteras.

Om de farmaceutiska, kemiska och/eller biologiska egenskaperna hos läkemedlet har ändrats i förhållande till egenskaperna hos det preparat som har använts i djurförsök eller tidigare kliniska prövningar, ska arten av ändringen redovisas och ändringen motiveras.

2. Toxikologiska, farmakologiska och kliniska uppgifter

Före prövningarna i fas I ska Fimea tillställas uppgifter enligt följande instruktioner:

- ICH Topic M 3 (R2) Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95, revised 2009)
- ICH guideline M3 (R2) - questions and answers (EMA/CHMP/ICH/507008/2011)
- ICH Topic S 7 A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals (CPMP/ICH/539/00)
- ICH Topic S 7 B The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals (CPMP/ICH/423/02)
- Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products EMEA/CHMP/GTWP/125459/2006

Dessutom ska andra relevanta anvisningar utfärdade av Europeiska unionens kommission, CPMP och ICH beaktas, såsom:

- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-inhuman clinical trials with investigational medicinal products (EMA/CHMP/SWP/28367/07)
- ICH Topic S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals (EMA/CHMP/ICH/646107/2008)

Före provningar i fas II, III och IV skall tillhöriga uppgifter om tidigare kliniska provningar på människor inlämnas till Fimea. Speciellt skall följande regelverk beaktas: ICH Topic E 8. General Considerations for Clinical Trials CPMP/ICH/291/95.

3. Tillverkning, import och distribution

Tillverkning och import

Inom EU/EES-området krävs koncession (manufacturing authorisation) av läkemedelsmyndigheten för tillverkning och överlåtelse av läkemedel som används vid klinisk läkemedelsprovning (provningläkemedel). Motsvarande koncession förutsätts även av den som importerar (importer) provningläkemedel som tillverkats i ett land som inte hör till EU/EES-området.

Fimeas föreskrift om god tillverkningssed för läkemedel innehåller bestämmelser om god tillverkningssed som ska iakttas vid tillverkningen av provningläkemedel och om de uppgifter som ankommer på en behörig person (Qualified Person, QP).

Därtill ska beaktas att apotek, sjukhusapotek och läkemedelsgrossister endast kan importera sådana provningläkemedel till Finland som redan frisläppts inom EES/EU-området. En privatperson får inte importera provningläkemedel till Finland. Import, lagring och expediering av läkemedel som används i provningen ska till alla delar ske i enlighet med läkemedelslagstiftningen.

Tillverkare i Finland

I Finland ska provningläkemedlen tillverkas antingen på en läkemedelsfabrik eller vid en enhet som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprovningar. Koncessionen som innehas av läkemedelsfabriken eller enheten som tillverkar läkemedel för kliniska läkemedelsprovningar ska täcka den läkemedelsform som används vid provningen. Motsvarande koncession förutsätts även då provningläkemedel som tillverkats i ett land som inte hör till EES/EU-området importeras direkt till Finland.

Ett apotek, ett filialapotek, ett sjukhusapotek eller en läkemedelscentral kan tillverka provningläkemedel endast för sin egen verksamhet. Enligt 15 a § i läkemedelslagen ska läkemedelstillverkare underrätta Fimea om tillverkning av läkemedel för kliniska läkemedelsprovningar innan läkemedlen börjar tillverkas. Anmälan ska innehålla uppgifterna om läkemedelspreparatet, läkemedelsformen, provningens identifieringsuppgifter, en uppskattning av tillverkningsmängderna samt en kortfattad redogörelse över kvalitetskontroll- och frisläppningspraxis.

En avskrift av koncession eller ett GMP-intyg behöver inte företes i provningsanmälan för ovan nämnda tillverkare som avses i Finlands läkemedelslag.

Om celler eller vävnader av humant ursprung används i tillverkningen av provningläkemedlet ska införskaffandet av dessa i Finland ske vid en vävnadsinrättning som beviljats ett verksamhetstillstånd enligt 20 b § i lagen om användning av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål (101/2001).

Tillverkare utomlands

Den som tillverkar och/eller importerar provningläkemedlet till EES/EU-området och frisläpper läkemedlet för provningen ska vara en läkemedelsfabrik som befinner sig på EES/EU-området, för vilket ska företes antingen en kopia av gällande koncession eller ett GMP-intyg utfärdat av en EU-myndighet som övervakar verksamheten. Koncessionen eller intyget ska gälla tillverkning/import/frisläppning av läkemedelsformen i fråga i EES/EU-området. Därtill ska uppgifter tillställas om den behöriga person (Qualified Person) som tillståndsinnehavaren anlitar och som svarar för frisläppningen och certifieringen av läkemedlet för provningen, liksom även en försäkran, undertecknad av denna person, om att provningläkemedlet i fråga har tillverkats enligt GMP på det sätt som förutsätts inom EU.

Det ska finnas en QP-försäkran gällande sådana tillverkare utanför EES/EU-området som deltar i tillverkningen av provningläkemedlet inklusive nödvändiga utredningar med hjälp av vilka Fimea kan bedöma dels tillverkarens GMP-behörighet, dels behovet av att låta en myndighet utföra en GMP-inspektion. Fimea bedömer GMP-behörigheten och inspektionsbehovet från fall till fall på basis av en riskanalys som görs utifrån de uppgifter som lämnats om tillverkaren och om provningens innehåll. Särskilt följande omständigheter beaktas i riskanalysen:

- läkemedelsformen och typen av provningläkemedel

- antalet försökspersoner och behandlingens längd
- antalet prövningar som utförs med läkemedel av samma tillverkare
- GMP-inspektioner som utförs av läkemedelsmyndigheten i landet i fråga och/eller övervakning av verksamhetens tillståndspliktighet
- eventuell tillståndspliktighet av kvalitetskontrolltester som gjorts utanför EES/EU-området

4. Vacciner och blod- och plasmaderiverade läkemedel som används i kliniska läkemedelsprövningar

Satser av vaccin och plasmaderiverade läkemedel som använts i kliniska läkemedelsprövningar i Finland frisläpps av Fimea. Den satsspecifika övervakningen omfattar endast vacciner som används för immunoprophylax, inte läkemedel för immunoterapi. Blod- och plasmaderiverade blodprodukter innefattar i detta sammanhang de läkemedel, vars aktiva substans eller övriga komponent (t.ex. bärare) härrör från blod eller plasma av humant ursprung samt vissa immunoserum av animaliskt ursprung.

Fimea ska för varje prövningssats tillställas tillverkarens analysintyg, ett av QP undertecknat frisläppningsintyg för satsen samt information om antalet doser i satserna som importeras till Finland, den ansvariga prövarn, EudraCT-numret samt det godkännande som Fimea beviljat den kliniska prövningen. Dokumenten kan sändas i pdf-form till adressen batch.control@fimea.fi. Alla satser som ska användas i kliniska läkemedelsprövningar får tas i bruk först efter att de godkänts av Fimea. Om prövningspreparatet härrör från ett land utanför EES/EU-området ska det frisläppas inom EES/EU-området och Fimea ska tillställas ett intyg om frisläppningen.

Om ett preparat som beviljats försäljningstillstånd används som kontrollpreparat i prövningen eller till exempel som ett komplement till vaccineringsprogrammet, ska ett frisläppningsintyg från EU:s officiella övervakningslaboratorium (EU Official Control Authority Batch Release Certificate) erhållas om preparatsatsen samt uppgifter om antalet doser i satser som importeras till Finland.

BILAGA 3 LÄNKAR

Lagar och förordningar

| | |
|--|---|
| Statens författningsdatabas | http://www.finlex.fi/ |
| Läkemedelslagen och läkemedelsförordningen | |
| Lagen om patientens ställning och rättigheter | |
| Lagen och förordningen om medicinsk forskning | |
| Dataskyddslagen | |
| Gentekniklagen och genteknikförordningen | |
| Patientskadelagen | |
| Lagen om användningen av mänskliga organ, vävnader och celler för medicinska ändamål | |
| Lag om sättande i kraft av de bestämmelser som hör till området för lagstiftningen i konventionen angående skydd av de mänskliga rättigheterna och människans värdighet med avseende på tillämpningen av biologi och medicin och de därtill fogade tilläggsprotokollen om förbud mot kloning av människor och om transplantation av organ och vävnader av mänskligt ursprung | |

Etiska anvisningar

| | |
|--|---|
| Läkarförbundet | http://www.laakariliitto.fi/etiikka/ |
| Världsläkarförbundets (WMA:s) Helsingforsdeklaration | |
| Övriga deklarerationer av WMA | |
| Övriga etiska anvisningar | |
| Europarådet | http://www.coe.int/ |
| Konventionen om mänskliga rättigheter och biomedicin | |
| Nationella kommittén för medicinsk forskningsetik (TUKIJA) | https://tukija.fi/sv/framsida |

Etisk bedömning
 Prövningar på barn
 Begäran om utlåtande från etisk kommitté
 DNA-studier
 Karenstider före graviditet

| | |
|---|---|
| CIOMS | http://www.cioms.ch/ |
| Etiska anvisningar | |
| Anmälningsblankett för biverkningar CIOMS-I | https://cioms.ch/wp-content/uplo- |
| ads/2017/05/cioms-form1.pdf | |
| Anvisningar om kliniska läkemedelsprövningar | |
| Anvisningar av EMA och ICH | http://www.ema.europa.eu/ema/ |
| God klinisk sed (GCP) | |
| God läkemedelskvalitet (quality) | |
| Kliniska prövningar (efficacy) | |
| Prekliniska undersökningar (safety) | |
| Biverkningar (pharmacovigilance) | |
| Biologiska läkemedelspreparat (biologicals) | |
| Avancerade terapier (advanced therapies) | |
| Europeiska databasen om läkemedelsprövningar EudraCT | https://eudract.ema.europa.eu/ |
| Anskaffning av identifieringsnummer för en europeisk klinisk läkemedelsprövning | |
| Blankett för anmälan av klinisk läkemedelsprövning | |
| Europeiska läkemedelsmyndighetens biverkningsnätverk | http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp |
| Detaljerade riktlinjer om kliniska läkemedelsprövningar, Eudralex Volume 10 | http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/ |
| Blanketter för anmälan av väsentliga ändringar och avslutande av prövning | |
| Europeisk kommissionens riktlinjer och direktiv | http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm |
| God tillverkningssed för läkemedel (GMP) | |
| God klinisk sed (GCP) | |
| Detaljerade riktlinjer om kliniska läkemedelsprövningar | |
| Handledningsmaterial om personuppgiftslagen MedDRA | http://www.meddrasso.com/ |
| Fimeas anvisningar för akademiska forskare | |
| Anvisningar för ifyllnad av EudraCT-blanketten | |
| https://www.fimea.fi/documents/160140/744738/26692_ohje_akateemiselle_versio_23.7.2014_.pdf | |
| Modell för prövningsprotokoll | https://www.fimea.fi/valvonta/kliiniset_laaketutki- |
| mukset/ohjeita_akateemisille_tutkijoille | |

Föreskrift
ISSN-L 1798-6567
ISSN 1798-6567

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency
