Flödesschema för ansökan om klinisk läkemedelsprövning till Läkemedelsverket via CTIS (enligt förordningen (EU) 536/2014)

Från och med 31 januari 2023 måste alla ansökningar för kliniska läkemedelsprövningar skickas in via en webbportal kallad Clinical Trials Information System (CTIS). Ansökningsförfarandet i CTIS innebär att en gemensam tillståndsansökan till Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten (eller motsvarande myndigheter i EU-området) skickas in och efter en utredningsprocess, som är gemensam för EU, fattas sedan ett nationellt beslut.

Vill du ha stöd med ansökan finns hjälp att få via Uppsala Clinical Research Center (UCR). Följ länken för mer information.

Detaljerad information för hur en ansökan skickas in/hanteras i CTIS finns på EMAs hemsida under *Sponsor workspace/Handbook and frequently asked questions (FAQ) for clinical trial sponsors* och vid Kliniska Studier Sverige under *Mallar för kliniska läkemedelsprövningar/ Guidedokument till Clinical Trials Information System*.

För att logga in i CTIS krävs att du är registrerad vid EMA. Om du inte redan har ett EMA konto kan du registrera dig HÄR.

CTIS login-sida hittar du HÄR.

Innehåll

Läkemedelsförsäkring 2
Hur påbörjar jag en ansökan i CTIS? 2
Ansökans olika delar 4
Inskickning av ansökan 4
Tidslinje för bedömning av ansökan 4
Request for Information (RFI) 5
Godkännande av prövningen 8
Registrering av prövningen efter godkännande i CTIS 8
Efter prövningen är godkänd 8
Väsentlig ändring av pågående klinisk prövning 8
Studieavslut kliniska prövningar 9

Läkemedelsförsäkring

Den som startar en prövning där Akademiska sjukhuset/Region Uppsala eller Uppsala universitet är sponsor, är ansvarig för att se till att en försäkring finns för det aktuella läkemedlet. Om läkemedel används i prövningen utanför den godkända indikationen åligger det ansvarig forskare/prövare på uppdrag av Sponsor att säkerställa att läkemedelsförsäkringen gäller. FASS anger om läkemedlet är anslutet till Läkemedelsförsäkringen eller inte inom vanlig vård. Beroende på premienivån som läkemedelsbolaget betalar till LFF (grundat på försäljningsvolym i Sverige) finns en risk att försäkringen inte gäller för kliniska prövningar. För att säkerställa att läkemedlet har en läkemedels-försäkring som täcker den aktuella kliniska prövningen kontakta LFF: info@lakemedelsforsakringen.se, Tel: 08-462 37 00.

Om det läkemedel som ska användas i studien inte ingår i läkemedelsförsäkringen för kliniska prövningar har Region Uppsala och Uppsala universitet tecknat separata läkemedelsförsäkringar via LFF som kan användas vid prövarinitierade (akademiska) läkemedelsprövningar. Region Uppsala /Akademiska sjukhuset eller Uppsala universitet måste vara sponsor för studien och läkemedlet i studien måste dispenseras eller tillhandahållas från ett svenskt apotek eller svensk sjukvårdsinrättning. För mer information om förutsättningarna och registrering för användande av någon av dessa försäkringar kan ni ta kontakt med:

Region Uppsala:

Kansliet för kliniska prövningar, kliniskaprovningar@akademiska.se

Uppsala universitet:

Fyll i det formulär som hittas på sidan om Läkemedelsförsäkring och skicka det till sakerhet@uu.se

Hur påbörjar jag en ansökan i CTIS?

För att påbörja en ansökan där Akademiska sjukhuset/Region Uppsala eller Uppsala universitet fungerar som sponsor, fyll i blanketten på UCRs hemsida med:

- Prövningens fullständiga titel
- Namn och kontaktuppgifter till personen som ska skicka in ansökan
- Personens User ID (username) för EMA-kontot
- Behovet av support för att skicka in ansökan

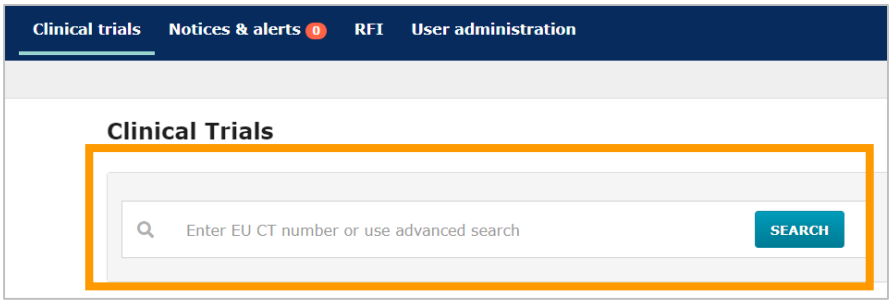
En administrator vid UCR skapar nu en (tom) ansökan i CTIS och skickar sedan prövningens EU CT-nummer till dig så att du kan hitta och börja fylla i ansökan i CTIS. Prövningens kontaktperson, oftast den ansvarige forskaren, blir automatiskt satt som Clinical Trial Preparer (CT Preparer) med rätt att ladda upp dokument till ansökan.

Om Region Uppsala är sponsor för prövningen krävs också en underskrift av verksamhetschefen vid den avdelning där prövningen ska utföras innan man får tillstånd att skicka in ansökan. UCR kommer att skicka ut en blankett för underskrift innan de ger den ansvariga personen rollen som Clinical Trial Administrator (CT Admin).

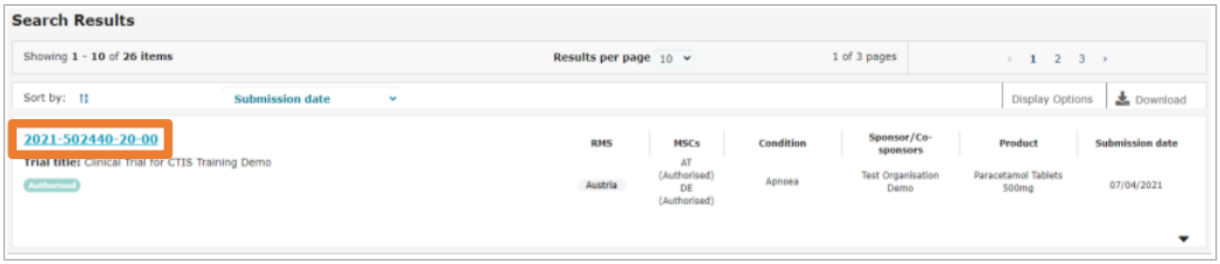
Som CT Admin kan man ge andra personer som medverkar i studien roller i CTIS. Information om hur det går till finns på EMAs hemsida i Module 07: Management of registered users and role matrix.

För att hitta din ansökan gör du så här:

1. Logga in på CTIS portalen och sök efter studien genom att skriva dess EU CT nummer i sökfältet.



2. Scrolla ner och klicka på studienumret.

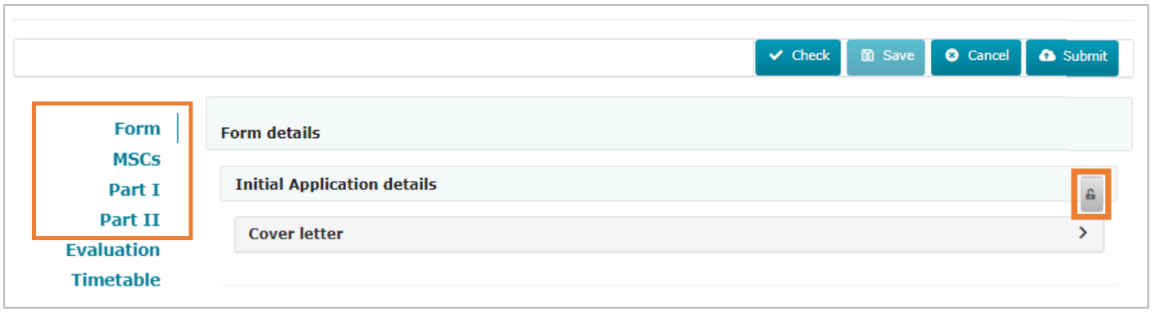


3. Scrolla ner och klicka på IN för att komma till ansökningsformuläret.



Genom att klicka på ”Save” uppe i högra hörnet på ansökan så sparas ett utkast av ansökan som du kan fortsätta att fylla i vid ett senare tillfälle.

Funktionen ”Check” kan du använda för att se om alla obligatoriska fält i ansökan är ifyllda. Funktionen kan användas när som helst och hur många gånger som helst.



För att lägga in information eller dokument i ansökan klickar du på låset. När den är låst är du den enda som kan göra ändringar i formuläret.

Ansökans olika delar

Ansökan har fyra olika delar som ska innehålla:

Form:	Följebrev och faktureringsuppgifter
MSC:	Information om länderna som medverkar i studien (Member States Concerned) och hur många forskningspersoner varje land kommer att ta med i studien
Part I:	Studieprotokoll, synopsis på landets eget språk, samt information om läkemedlet och sponsor
Part II:	Forskningspersonsinformationen samt information om medverkande kliniker, prövare och, om tillämpligt, blankett för biobankansökan

Mer information om vilka dokumentmallar som ska bifogas de olika delarna finns på Läkemedelsverkets hemsida, samt beskrivet på UCRs hemsida.

Part I bedöms främst av Läkemedelsverket och Part II av Etikprövningsmyndigheten. Läkemedelsverket är den koordinerande myndigheten och det är hit man kan vända sig med frågor, registrator@lakemedelsverket.se.

Inskickning av ansökan

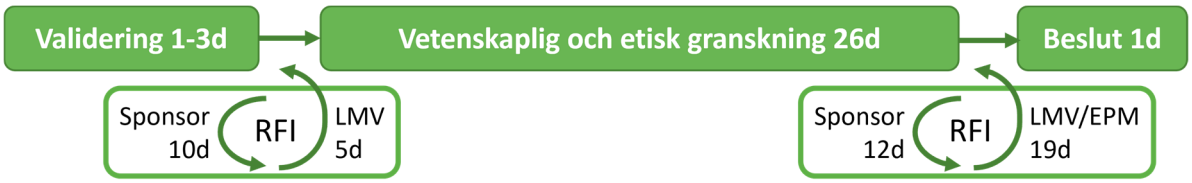
När alla fält är ifyllda och bilagor tillagda skickar du in ansökan genom att klicka på ”Submit” uppe i högra hörnet av ansökan.

Man kan välja att skicka in Part I och Part II samtidigt eller att skicka in Part I först och skicka in Part II för ett eller flera länder i ett senare skede. Om man väljer att vänta med att skicka in Part II får man inte skicka in denna del innan Part I har blivit godkänd. Efter att Part I har blivit godkänd har man 2 år på sig att skicka in Part II innan ansökan förfaller.

Tidslinje för bedömning av ansökan

Mononationella prövningar

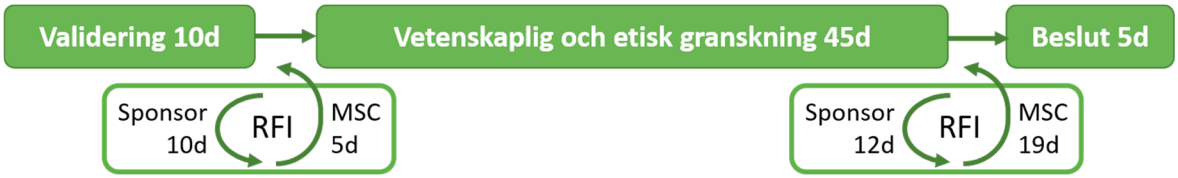
Ansökningar där Sverige är det enda medverkande landet får snabbare behandlingstid. Om man inte får ytterligare frågor från myndigheterna kan ansökan bli godkänd inom 30 dagar.



RFI = Request for Information, kommentarer från myndigheterna som måste besvaras av sponsorn innan ansökan kan anses vara valid eller godkänd.
LMV = Läkemedelsverket
EPM = Etikprövningsmyndigheten

Multinationella prövningar

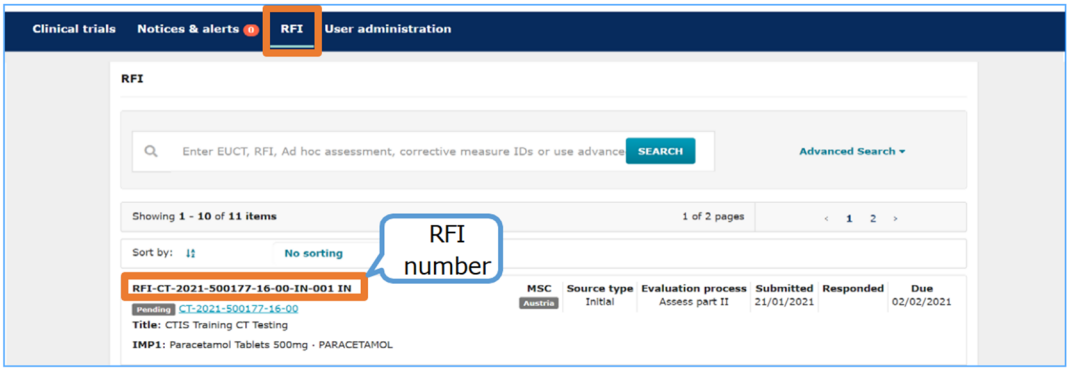
För prövningar där flera länder från EU/EES ingår tar det mellan 60-106 dagar innan ansökan är godkänd.



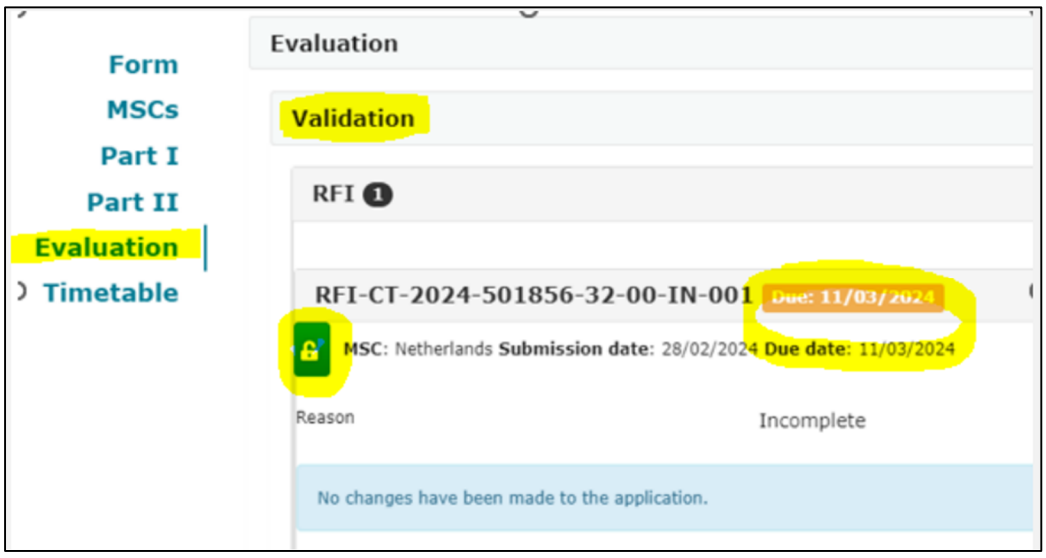
MSC = Member State Concerned, de länder som kommer att vara med i läkemedelsprövningen och bedöma ansökan.

Request for Information (RFI)

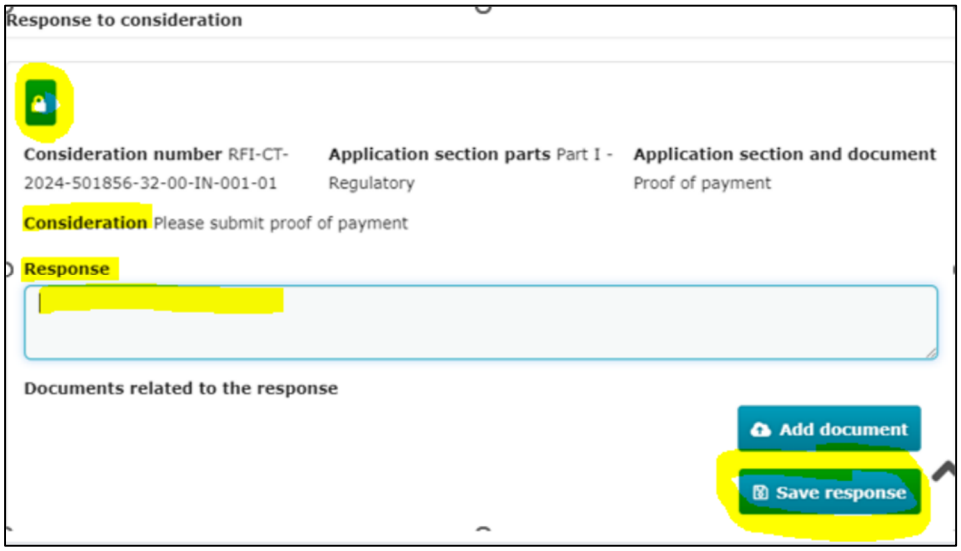
Kommentarer från myndigheterna skickas som s.k. RFIn (Request for Information). Dessa laddas upp i CTIS och du ser dem enbart när du loggar in i systemet. Ingen kommunikation sker via mail och du får därför inte någon notis i din mailbox när din ansökan har fått en ny RFI. Kom därför ihåg att notera ungefär när du ska få en RFI så att du kommer ihåg att logga in i CTIS under de veckorna.



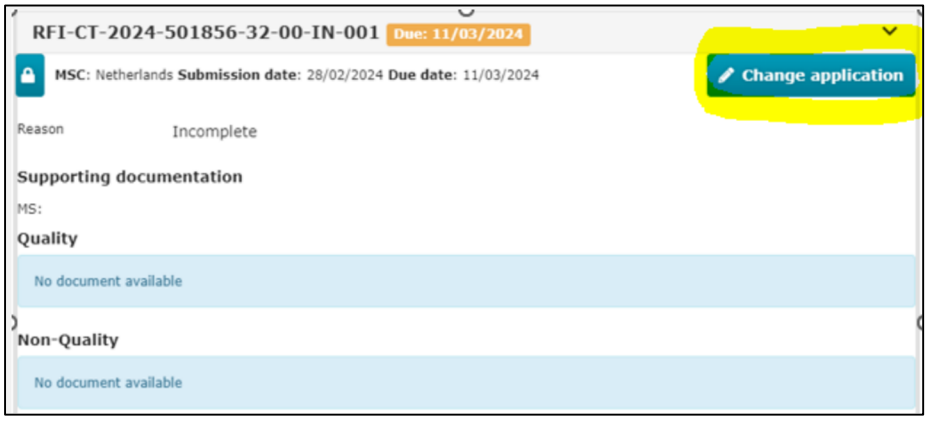
För att svara på en RFI kan du antingen öppna den via RFI-fliken eller gå in på fliken Evaluation i ansökan. Klicka på låset högst upp för att börja sätta in svar eller göra ändringar i ansökan.



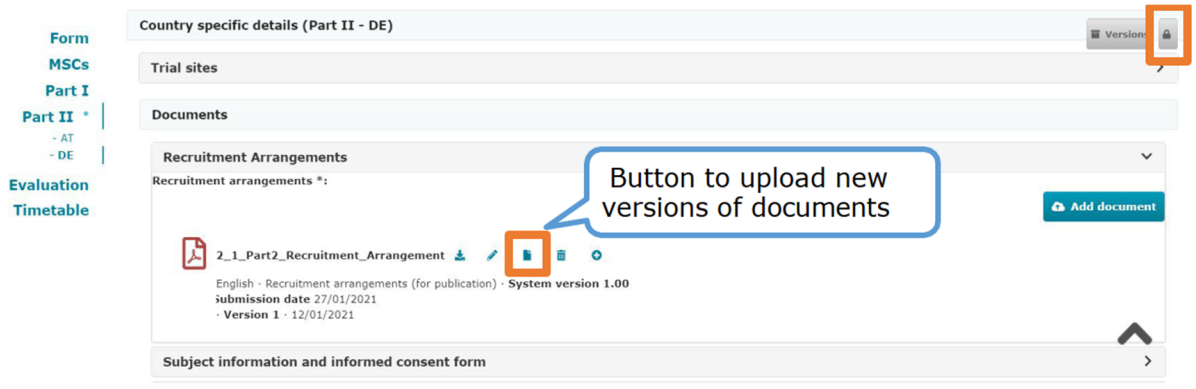
För att svara på frågorna måste du klicka på låset vid frågan, sedan skriva in ditt svar och klicka på Save innan du går vidare till nästa fråga.



Om du behöver uppdatera dokument som finns i ansökan, tex protokoll eller försökspersons-information, ska du klicka på Change application uppe i högra hörnet.

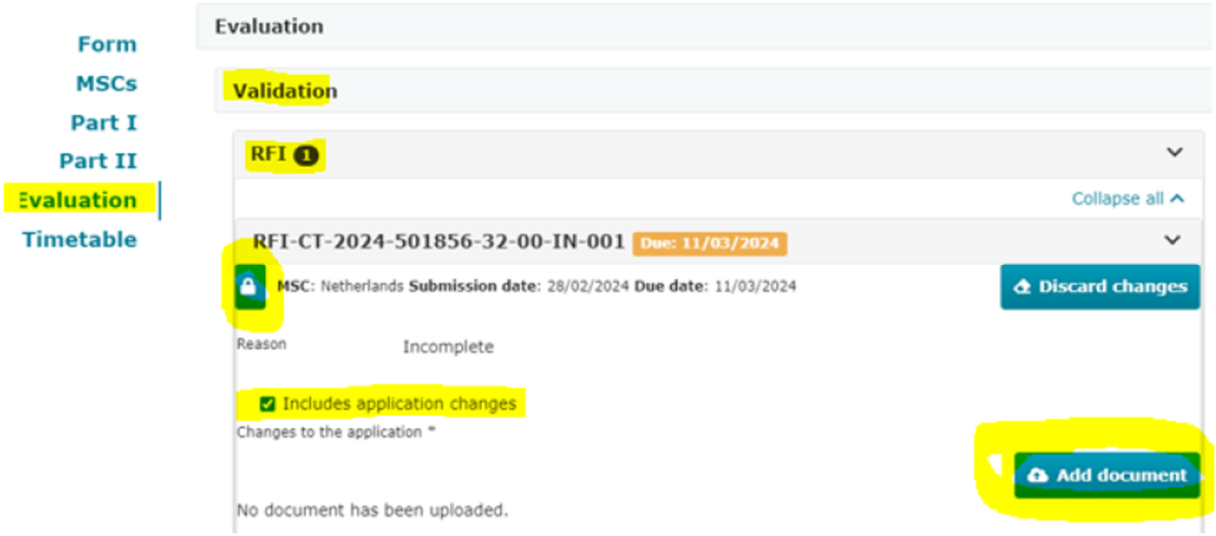


Då tas du vidare till ansökan och kan ladda upp nya versioner av dokumenten. Ta aldrig bort ett gammalt dokument utan ladda upp det nya ovanpå det gamla genom att klicka på den lilla dokumentikonen invid dokumentet du vill byta ut.

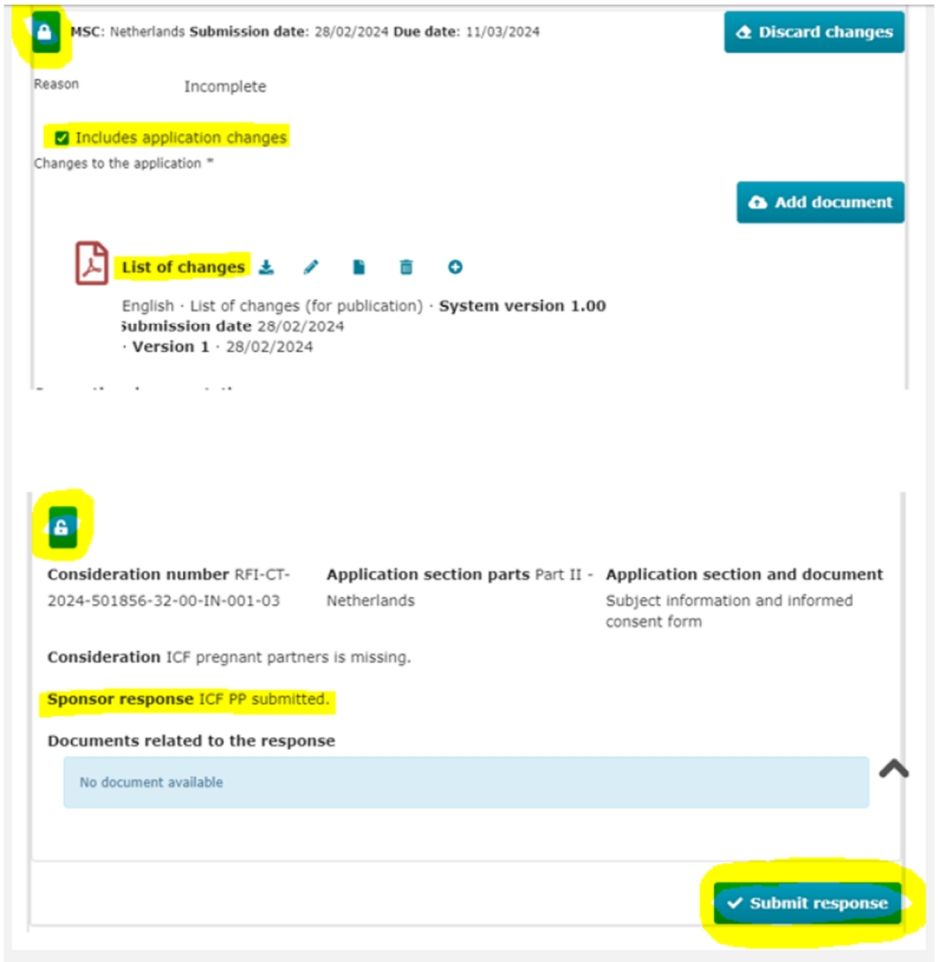


Inga dokument som finns i själva ansökan ska laddas upp i svaret, men det finns möjlighet att ladda upp dokument som står utanför ansökan.

När man gjort alla ändringar och är klar att skicka in svaret så måste man bifoga en lista med de dokument och den information man ändrat på i ansökan.

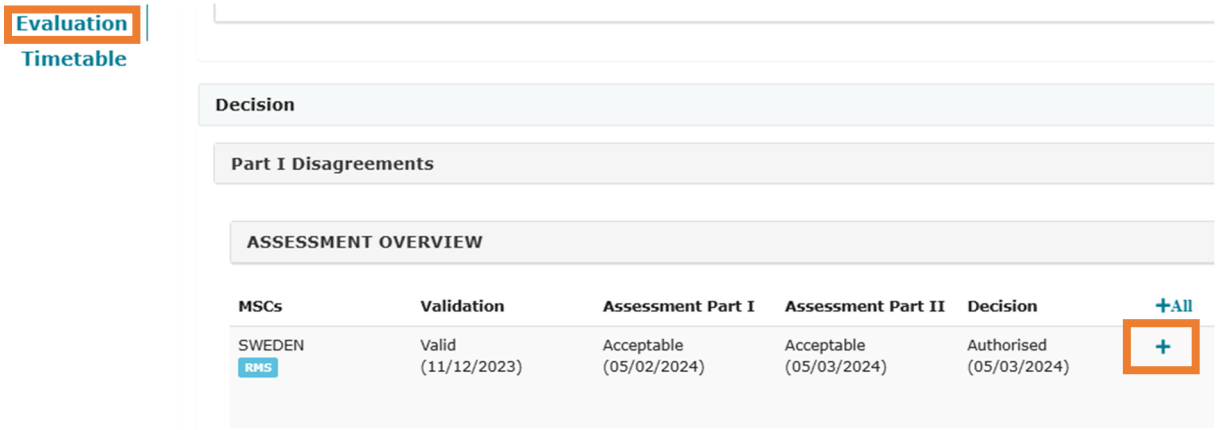


Nu kan man skicka in svaren. Det görs genom att alla lås i själva ansökan och låsen för svaren är ”öppna” alltså stängda för ändringar och låset högst upp i RFIn är ”låst” alltså öppet för ändringar.



Godkännande av prövningen

När du har fått ett godkännande för att utföra prövningen så hittar du brevet från Läkemedelsverket under Assessment overview längst ner i Evaluation-fliken. För att hitta själva brevet klickar man på plus-tecknet bredvid beslutets datum. Man får inte längre något separat brev från Etikprövningsmyndigheten, utan godkännandet ges av Läkemedelsverket.



Registrering av prövningen efter godkännande i CTIS

För framtida publikationer kan det också vara bra att registrera studien vid ClinicalTrials.gov.

Om prövningen ska utföras vid Akademiska sjukhuset är det obligatoriskt att registrera studien i projektdatabasen Researchweb CRIS, när alla myndighetsgodkännande finns på plats. När registreringen är godkänd av verksamhetschef och FoU direktör, får inklusion/datainsamling påbörjas.

Övriga förvaltningar inom Region Uppsala har egna rutiner för registrering av kliniska studier.

Efter prövningen är godkänd

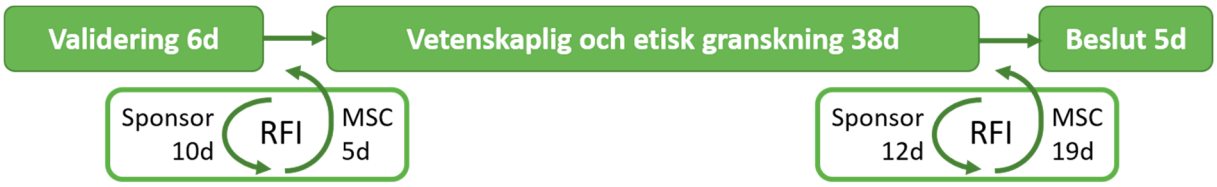
Sponsorn ska inom 15 dagar från studiestart skicka in en notifikation i CTIS med information om studiestart. En liknande notifiering skickas när första patient tas in i studien, när studierekryteringen avslutas och när studien avslutas eller gör ett uppehåll. För att skicka in dessa notifikationer måste man antingen ha rollen som CT Admin eller som Notification submitter.

Så länge prövningen pågår ska en årlig säkerhetsrapport (ASR) skickas in via CTIS. För att skicka in en ASR måste man antingen ha rollen som ASR submitter för prövningen. För akademiska prövningar på redan godkända läkemedel finns en förenklad ASR mall.

Väsentlig ändring av pågående klinisk prövning

Om en förändring ska göras som väsentligen påverkar prövningsprotokollet eller någon annan dokumentation som ligger till grund för tillståndet, krävs tillstånd för att de ska få genomföras.

Ansökan om väsentliga ändringar görs via CTIS och skapas via sidan för den aktuella kliniska prövningen.



Ansökningsprocessen för multinationella prövningar tar 49-95 dagar.

En väsentlig ändring för Part I (protokolländringar) kan enbart skickas in när inga andra ändringsansökningar pågår. Ändringsansökningar för Part II (tex tillägg av site eller byte av prövare för site) kan skickas in medan andra Part II ändringsansökningar eller ansökningar för att lägga till ett nytt land pågår.

Studieavslut kliniska prövningar

Studieavslut meddelas i CTIS, via fliken Notifications. Om prövningen görs i flera medlemsstater ska avslut meddelas för respektive land.

Inom 12 månader ska studieresultaten rapporteras (6 månader för prövningar på barn) i CTIS. Rapporten ska innefatta en kort sammanfattning av resultaten för de primära och sekundära utfallsmåtten, samt en tabell med de allvarliga händelser/biverkningar som rapporterats i prövningen. Förutom den vetenskapliga sammanfattningen av resultaten ska även en sammanfattning på svenska för lekmän laddas upp i CTIS. För behörighet att skicka in rapporten ska man antingen ha rollen som CT Admin eller som CT results submitter.