

# Ti4. Handledning till sponsor – Blanketter och parallell process för biobanksansökan vid kliniska prövningar av humanläkemedel och medicintekniska produkter

## Process och blanketter

### Innehållsförteckning

1. Biobanksansökan gällande klinisk prövning av humanläkemedel .....	2
1.1 Bakgrund gällande yttrande av biobank samt granskning av biobanksansökan.....	2
1.2 Att tänka på .....	3
1.3 Beskrivning av process .....	3
1.4 Blanketter för ansökan om tillgång till prov .....	6
2. Ansökan/anmälan om klinisk prövning för medicintekniska produkter .....	8
2.1 Bakgrund och process .....	8
2.2 Blanketter för ansökan om tillgång till prov.....	9



## 1. Biobanksansökan gällande klinisk prövning av humanläkemedel

Beskriven process för *biobanksansökan* gäller enbart ansökningar om kliniska prövningar som inlämnas via CTIS enligt EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, (EU) nr 536/214 och där prov (biobanksprov) som omfattas av Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (biobankslagen) ska ingå in den kliniska prövningen.

Processen för *biobanksansökan* gäller inte för de ansökningar som lämnas in enligt EU-direktivet<sup>1</sup>. De hanteras på samma vis och använder samma blanketter som vid ansökningar innan EU-förordningen började tillämpas.

- För information gällande EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel se Läkemedelsverkets hemsida: [Kommande prövningsförordning EU 536/2014 | Läkemedelsverket \(lakemedelsverket.se\)](http://lakemedelsverket.se).
- För information gällande biobankslagen se Biobank Sveriges hemsida: <http://biobanksverige.se/>
- Blanketter för biobanksansökningar där tillstånd för den kliniska prövningen ska hanteras enligt EU-förordningen hittas [här](#).
- Blanketter för biobanksansökningar där tillstånd för den kliniska prövningen ska hanteras enligt EU-direktivet enligt övergångsreglerna hittas [här](#).

### 1.1 Bakgrund gällande yttrande av biobank samt granskning av biobanksansökan

- EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, (EU) nr 536/214 blir tillämplig den 31 januari 2022.
- Ansökningar om klinisk prövning ska ske via en webbportal och databas, Clinical Trials Information System (CTIS)<sup>2</sup>. Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) ansvarar för CTIS.
- I Sverige finns det en samordnad bedömning av ansökan om klinisk prövning mellan Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten (EPM).
- I de fall biobanksprov enligt Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (biobankslagen) ska ingå in den kliniska prövningen kommer Läkemedelsverket, om det finns skäl för det, att skicka ansökan om klinisk prövning till berörd biobank för yttrande (**4 kap. 6§** Läkemedelsförordning (2015:458)). Biobanken ska skicka sitt yttrande till Etikprövningsmyndigheten i frågor som avser samtycke och information till försökspersoner och till Läkemedelsverket i övriga frågor.
- Regionernas biobanker företräds av Regionala biobankscentrum (RBC).
- Syftet med att inhämta ett yttrande från biobank i samband med bedömning av *ansökan om klinisk prövning* samt att RBC parallellt förhandsgranskar *biobanksansökan* är att skapa en hållbar infrastruktur för ansökan om tillgång till prov för att så långt som möjligt säkerställa att biobanksansökan kan godkännas i nära anslutning till att tillstånd erhålls för den kliniska prövningen av humanläkemedel.

<sup>1</sup> Fram till 31 januari 2022 finns övergångsregler som innebär ansökan kan lämnas in enligt EU-direktivet.

<sup>2</sup> CTIS är en gemensam ingång i EU och länder som ingår i det europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES). Där hanteras inlämningar för godkännande, genomförande, väsentliga ändringar, korrigerande åtgärder och information om inspektion av kliniska prövningar i unionen. Där publiceras även relevanta dokument för allmänheten.

## 1.2 Att tänka på

- *Biobanksansökan* ska skickas för granskning till RBC samtidigt som ansökan om klinisk prövning (Del II) inlämnas till CTIS. Detta är en förutsättning för att RBC ska kunna lämna yttrande på *ansökan om klinisk prövning* och granska biobanksansökan parallellt.
- Sökande på *biobanksansökan* ska vara densamma som kommer att inneha tillståndet för den kliniska prövningen enligt EU-förordningen.
- Etikillståndet ingår i tillståndet för den kliniska prövningen.
- Om prov ska skickas utomlands för analys kräver biobankslagen att biobanksansökan görs av en svensk forskningsinstitution, det vill säga en huvudman som är verksam i Sverige (har ett svenskt organisationsnummer).

## 1.3 Beskrivning av process

Se även processkarta (dokument Ti6)

Ansökan om klinisk prövning av humanläkemedel	Ansökan om tillgång till prov (biobanksansökan)
<p>Lämnas in via CTIS. I CTIS ska inlämningar för godkännande, genomförande, väsentliga ändringar, korrigerade åtgärder hanteras.</p> <p><b>Notera</b> att Sponsor och RBC <u>inte</u> får kommunicera direkt gällande RBC:s yttrande på <i>ansökan om klinisk prövning</i>. All kontakt hanteras via CTIS eller Läkemedelsverket. RBC kommunicerar inte via CTIS.</p> <p>Informationen nedan är för kännedom och endast menad att ge en kortfattad beskrivning för att illustrera nödvändigheten av parallella processer.</p> <p>Information om ansökningar om klinisk prövning hittas på läkemedelsverkets hemsida. <a href="#">Kommande prövningsförordning EU 536/2014   Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)</a>.</p>	<p>Skickas till RBC i word-format samtidigt som Del II skickas in till CTIS: <a href="mailto:kliniskprovningar@biobanksverige.se">kliniskprovningar@biobanksverige.se</a></p> <p><b>Notera</b> att Sponsor och RBC har direkt kommunikation gällande <i>biobanksansökan</i>.</p> <p>Information om vilka biobanksblanketter som ska användas finns under rubrik 1.3.</p> <p>Blanketter för biobanksansökningar hittas på Biobank Sveriges hemsida <a href="#">här</a></p> <p>Granskningen av <i>biobanksansökan</i> innebär inte att biobanksansökan godkänns. Godkännande sker av respektive biobanksansvarig/RBC-chef <u>efter</u> beslut om tillstånd för den kliniska prövningen.</p>
<p>Sponsor lämnar in <i>ansökan om klinisk prövning</i> via CTIS.</p> <p>Läkemedelsverket laddar ned <i>ansökan om klinisk prövning</i> från CTIS och skickar handlingar gällande ansökan om klinisk prövning till EPM samt dokumentation som rör biologiska prov till RBC för yttrande.</p>	<p>Sponsor skickar samtidigt <i>biobanksansökan</i> (blankett T1 och T1a) för granskning till RBC.</p> <p>Om ansökan omfattar befintliga vårdprov ska Sponsor även bilägga tillämpliga bilagor (blankett L1a eller L1b) samt Teknisk manual.</p>
<p>Ärendekoordinator utser ett RBC som granskar för att lämna yttrande gällande <i>ansökan om klinisk prövning</i></p>	<p>Ärendekoordinator utser ett granskande RBC. Samma RBC som lämnar yttrande gällande <i>ansökan om klinisk prövning</i></p>
<p>Granskande RBC gör regulatorisk granskning av <i>ansökan om klinisk prövning</i> gällande dokumentation som rör biologiska prov</p>	<p>Granskande RBC gör regulatorisk granskning av <i>biobanksansökan</i> (T1, T1a).</p> <p>RBC bedömer om ansökan ska leda till en <i>överenskommelse</i> om prov ska kvarstå (blankett T1b) eller <i>avtal</i> om prov ska utlämnas (blankett T1c).</p>

	RBC bedömer om ytterligare bilagor behövs, såsom MTA om prov önskas kvarstå i regionens biobank men skickas för analys.
<p>Om <i>ansökan om klinisk prövning</i> gäller befintliga vårdprov kommer RBC även att inhämta en rimlighetsbedömning som utförs av sakkunnig patolog.</p> <p>Rimlighetsbedömning inkluderas i yttrandet. Samma rimlighetsbedömning är en del i granskningen av <i>biobanksansökan</i>.</p>	<p>Om <i>ansökan om klinisk prövning</i> gäller befintliga vårdprov kommer RBC även inhämta en rimlighetsbedömning som utförs av sakkunnig patolog.</p> <p>Rimlighetsbedömning inkluderas i granskningen av <i>biobanksansökan</i>. Samma rimlighetsbedömning är en del i yttrandet gällande <i>ansökan om klinisk prövning</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sakkunnig patologs rimlighetsbedömning grundar sig på parametrar som är godkända av Svensk Förening för Patologi (SvFP) samt definierade grundläggande kriterier. I granskningen kontrolleras att rimlig mängd av materialet begärs i förhållande till frågeställningen och att det är lämpligt för planerade analyser.</li> <li>Bedömningen av om det finns tillräckligt mängd/volym material från de aktuella forskningspersonerna för att delta i studien ingår inte i rimlighetsbedömningen. Det görs alltid en individuell bedömning i samband med uttag av prov vid respektive biobank/patologavdelning efter att biobanksansökan är formellt godkänd av biobanksansvarig.</li> </ul>
<p>Granskande RBC lämnar yttrande till Läkemedsverket och/eller EPM gällande dokumentation som rör biologiska prov i <i>ansökan om klinisk prövning</i></p> <p>Läkemedsverket sammanväger svar gällande <i>ansökan om klinisk prövning</i> utifrån egen bedömning samt yttranden och laddar upp det i CTIS.</p> <p>Om kompletteringar krävs: Sponsor kompletterar <i>ansökan om klinisk prövning</i> och laddar åter upp den i CTIS.</p>	<p><b>Kommunikation mellan Sponsor och RBC gällande <i>biobanksansökan</i>, rimlighetsbedömning mm</b></p> <p>Granskande RBC meddelar Sponsor eventuell begäran om komplettering av <i>biobanksansökan</i> samt rimlighetsbedömning (om tillämpligt).</p> <p>RBC meddelar om <i>överenskommelse</i> (blankett T1b) eller <i>avtal</i> (blankett T1c) behöver upprättas (samt hjälper till att fylla idem) och meddelar Sponsor om vilka ytterligare bilagor som ev. behövs. Exempelvis om tillämpligt, vilket MTA Sponsor ska använda.</p>
<p>Läkemedsverket skickar information och relevanta dokument gällande komplettering av ansökan om klinisk prövning till RBC.</p>	<p>RBC tar emot eventuell komplettering gällande <i>biobanksansökan</i> och tillämpliga bilagor från Sponsor och bedömer om <i>biobanksansökan</i> är komplett</p>
<p>Om ansökan om klinisk prövning uppfyller alla krav får Sponsor besked om tillstånd för den kliniska prövningen i CTIS.</p> <p>Läkemedsverket skickar beslut om godkännandet för den kliniska prövningen till granskande RBC.</p>	<p>Sponsor får från RBC ett <i>försättsblad</i> (dokument TY4) med besked om bedömning gällande <i>biobanksansökan</i> samt information om tillämpliga bilagor samt instruktion om vart signerad <i>biobanksansökan</i> ska skickas.</p> <p>Försättsbladet innehåller information om kontaktperson på granskande RBC, bedömning, information om MTA ska upprättas, villkor* samt sammanställning av ingående bilagor.</p> <p>* <b>Villkor:</b> Om några förändringar görs i <i>biobanksansökan</i> efter att granskningen är slutförd måste detta tydligt meddelas i ett separat följebrev till respektive <i>biobanksansvarig</i> som slutgiltigt ska godkänna ansökan,</p>

	<p><i>vilket kommer att medföra en förlängd tid tills beslut kan fattas.</i></p>
	<p>Sponsor skickar signerad/e-biobanksansökan/-ningar (i det fall det finns flera beslutande biobanker) och tillämpliga bilagor till granskande RBC. Handlingarna ska skickas i två original till respektive beslutande biobank/RBC.</p> <p><b>Notera:</b> Detta steg kan ske först efter tillstånd för den kliniska prövningen.</p> <p><b>Rekommendation:</b> Att Sponsor skickar signerade dokument till granskande RBC så snart som möjligt men lämpligen senast tre veckor efter datum för beslut för <i>ansökan om klinisk prövning</i>.</p>
	<p>Granskande RBC beslutar i de fall ett RBC ska ta beslut. I övriga fall skickar granskande RBC underlag till beslutande biobanker, via den kontaktväg som varje region har angivit för biobanksansökningar för kliniska prövningar</p> <p><u>Följande underlag skickas av RBC till beslutande biobank:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Av Sponsor signerad biobanksansökan (T1, T1a)/ överenskommelse(T1b) /avtal (T1c)/ med tillämpliga bilagor (L1a, L1b)</li><li>• Försättsblad (TY4)</li><li>• Beslut om klinisk prövning</li><li>• Relevanta bilagor till klinisk prövning (såsom bilaga om biologiska prov, information till försökspersoner och samtyckesmall)</li><li>• Sammanställning med information från CTIS gällande prövningsställen</li><li>• Teknisk manual/labmanual och rimlighetsbedömning av patolog (om tillämpligt)</li><li>• Av Sponsorn signerat MTA (om tillämpligt).</li></ul>
	<p>Biobanksöverenskommelsen/avtalet träder i kraft efter att ansökan och eventuella bilagor godkänts och undertecknats av behörig företrädare för sjukvårdshuvudmannens biobank och/eller RBC-chef.</p> <p>Efter undertecknande skickar beslutande biobank eller RBC ett original till adressen angiven av Sponsor.</p> <p><u>Om biobanksansökan gäller nyinsamlade prov som ska utlämnas</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Målsättningen är att undertecknande och utskick till adressen angiven av Sponsor sker inom <b>10 arbetsdagar</b> efter att handlingen inkommit till beslutande biobank eller RBC.</li></ul> <p><u>Om biobanksansökan gäller prov som ska kvarstå</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Biobanksansvarig behöver fatta beslut om proven ska inrättas i biobanken som en provsamling.</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Om prov ska skickas för analys upprättas MTA. Granskande RBC har informerat Sponsor vilket MTA som ska användas</li> <li>○ Om prov fysiskt ska förvaras i biobanken kan eventuellt serviceavtal behöva upprättas (beroende på om det finns särskilda krav på hantering som inte omfattas i biobanksansökan och lokala rutiner).</li> <li>● Målsättningen är att undertecknande och utskick till adressen angiven av Sponsor sker inom <b>10 arbetsdagar</b> efter att handlingen inkommit till beslutande biobank.</li> </ul> <p><u>Om biobanksansökan gäller befintliga prov</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Bilaga till ansökan gällande befintliga (L1a) prov ska tillstyrkas av provsamlingsansvarig.</li> <li>● Målsättning att undertecknande och utskick till adress angivet av Sponsor sker inom <b>30 arbetsdagar</b> efter att handlingen inkommit till beslutande biobank</li> </ul>
--	---

## 1.4 Blanketter för ansökan om tillgång till prov

Blanketter som ska skickas av Sponsor till RBC.

Dokument	Namn	Kommentar
T1	Access to biobank samples and sample code in clinical trials <i>Ansökan om tillgång till prov och provkod i klinisk prövning</i>	Grundansökan
T1a	Appendix - Description of samples, subjects, investigators and regions included in clinical trials <i>Bilaga – Beskrivning av prov, försökspersoner, ingående prövare och regioner</i>	
L1a	Appendix: Information about existing clinical samples in pathology and cytology biobanks <i>Uppgifter om befintliga kliniska biobanksprov patologi och cytologi</i>	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov från klinisk patologi och cytologi</i>
L1b	Appendix: Information about existing samples i biobanks <i>Uppgifter om befintliga biobanksprov (andra än från klinisk patologi och cytologi)</i>	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov (andra än från klinisk patologi och cytologi)</i>
Sponsors mall	Teknisk manual/labmanual	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov</i> Sponsors beskrivning om hantering av prov
Om dokumentet inte skickas in via CTIS behöver sponsor skicka det direkt	Compliance with use of biological samples <i>Hantering av biologiska prov</i>	Upprättas i CTIS av Sponsor Hämtas i CTIS av LV Skickas av LV till RBC för yttrande.

till RBC tillsammans med biobanksansökan		
--	--	--

RBC tar utifrån inkomna handlingar från Läke-medelsverket (gällande ansökan om klinisk prövning) och Sponsor (gällande biobanksansökan) fram följande dokument

Dokument	Namn	Kommentar
T1b	T1b. Agreement regarding samples that remain in the healthcare biobank, in clinical trials <i>Överenskommelse om prov i klinisk prövning ska kvarstå i regionens biobank</i>	Om prov ska kvarstå
T1c	Agreement regarding release of samples in clinical trials <i>Avtal vid utlämnande av prov i kliniska prövningar</i>	Om prov ska utlämnas
TY4	Utlåtande gällande generell medicinsk rimlighetsbedömning av ansökan om tillgång till befintliga vävnadsprov	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov från kliniska patologi och cytologi</i>
TY5	Försättsblad från Regionalt biobankscentrum (RBC) avseende granskad ansökan om biologiska prov vid klinisk prövning	Omfattar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vem som granskat, RBC/handläggare Slutbedömning av RBC</li> <li>• Instruktioner till Sponsor – vart signerad biobanksansökan med tillämpliga bilagor ska skickas, information om vilket MTA som ska upprättas (om tillämpligt), villkor Sammanställning av ingående bilagor</li> </ul>



## 2. Ansökan/anmälan om klinisk prövning för medicintekniska produkter

### 2.1 Bakgrund och process

- EU-förordningen 2017/745 om medicintekniska produkter (ofta benämnd som MDR), blev tillämplig den 26 maj 2021.
- Förordning (EU) 2017/746 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (ofta benämnd som IVDR) blir tillämplig den 26 maj 2022.
- Alla ansökningar/anmälningar om klinisk prövning för medicinteknik ska ske via en ny webbportal, European Database on Medical Devices, EUDAMED. EUDAMED är dock inte klar. Tillsvidare ska därmed ansökningsprocessen för klinisk prövning av medicinteknisk produkt hanteras manuellt och nationellt (en ansökan per land).
- I Sverige ska ansökningar och anmälningar skickas till Läkemedelsverket. Oavsett om en prövning ska anmälas eller om en ansökan behövs för att prövningen ska få tillstånd från Läkemedelsverket ska samma dokumentation skickas in. Även ansökan om etikprövning ska skickas direkt till Läkemedelsverket. EPM har tagit fram en specifik ansökningsblankett för medicinteknisk klinisk prövning och som finns att ladda ner på EPM:s webbplats.
- I de fall biobanksprov enligt Lag (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (biobankslagen) ska ingå in den kliniska prövningen kommer Läkemedelsverket, om det finns skäl för det, skicka ansökan om klinisk prövning till berörd biobank för yttrande (**4 kap. 2§** Förordning (2021:631), med kompletterande bestämmelser till EU:s förordning om medicintekniska produkter). Biobanken ska skicka sitt yttrande till Etikprövningsmyndigheten i frågor som avser samtycke och information till försökspersoner och till Läkemedelsverket i övriga frågor.
- Biobankerna företräds av Regionala biobankscentrum (RBC).
- En förutsättning för att RBC ska kunna lämna yttrande är att Sponsor skickar biobanksansökan till RBC samtidigt som ansökan om klinisk prövning skickas till Läkemedelsverket. Efter tillstånd för den kliniska prövningen.
- Om *ansökan om klinisk prövning* gäller befintliga vårdprov kommer RBC även inhämta en rimlighetsbedömning som utförs av sakkunnig patolog. Rimlighetsbedömning inkluderas i granskningen av *biobanksansökan*. Samma rimlighetsbedömning är en del i yttrandet gällande *ansökan om klinisk prövning*.
  - Sakkunnigs patologs rimlighetsbedömning grundar sig på parametrar som är godkända av Svensk Förening för Patologi (SvFP) samt definierade grundläggande kriterier. I granskningen kontrolleras att rimlig mängd av materialet begärs i förhållande till frågeställningen och att det är lämpligt för planerade analyser.
  - Bedömningen av om det finns tillräckligt mängd/volym material från de aktuella forskningspersonerna för att delta i studien ingår inte i rimlighetsbedömningen. Det görs alltid en individuell bedömning i samband med uttag av prov vid respektive biobank/patologavdelning efter att biobanksansökan är formellt godkänd av biobanksansvarig.
- Efter tillstånd för den kliniska prövningen skickar Sponsor signerad/e biobanksansökan/ningar (i det fall det finns flera beslutande biobanker) och tillämpliga bilagor till granskande RBC. Handlingarna ska skickas i två original till respektive beslutande biobank/RBC. Granskande RBC skickar ut handlingarna till beslutande biobank/er eller RBC.



- Syftet med att inhämta ett yttrande från biobank i samband med bedömning av *ansökan om klinisk prövning* samt att RBC parallellt förhandsgranskar *biobanksansökan* är att skapa en hållbar infrastruktur för ansökan om tillgång till prov för att så långt som möjligt säkerställa att biobanksansökan kan godkännas i nära anslutning till att tillstånd erhålls för den kliniska prövningen för medicintekniska produkter.

**Notera:** Läs mer om ansökningsprocessen för klinisk prövning för medicintekniska produkter på Läkemedelsverkets webbplats.

## 2.2 Blanketter för ansökan om tillgång till prov

**Blanketter som skickas av Sponsor till RBC.** Följande blanketter ska skickas av Sponsor till RBC för granskning av biobanksansökan.

Dokument	Namn	Kommentar
T1	Access to biobank samples and sample code in clinical trials <i>Ansökan om tillgång till prov och provkod i klinisk prövning</i>	Grundansökan
T1a	Appendix - Description of samples, subjects, investigators and regions included in clinical trials <i>Bilaga – Beskrivning av prov, försökspersoner, ingående provare och regioner</i>	
L1a	Appendix: Information about existing clinical samples in pathology and cytology biobanks <i>Uppgifter om befintliga kliniska biobanksprov patologi och cytologi</i>	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov från klinisk patologi och cytologi</i>
L1b	Appendix: Information about existing samples i biobanks <i>Uppgifter om befintliga biobanksprov (andra än från klinisk patologi och cytologi)</i>	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov (andra än från klinisk patologi och cytologi)</i>
Sponsors mall	Teknisk manual/labmanual	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov</i> Sponsors beskrivning om hantering av prov

RBC tar utifrån inkomna handlingar från Läkemedelsverket (gällande ansökan om klinisk prövning) och Sponsor (gällande biobanksansökan) fram följande dokument

Dokument	Namn	Kommentar
T1b	T1b. Agreement regarding samples that remain in the healthcare biobank, in clinical trials <i>Överenskommelse om prov i klinisk prövning ska kvarstå i regionens biobank</i>	Om prov ska kvarstå
T1c	Agreement regarding release of samples in clinical trials <i>Avtal vid utlämnande av prov i kliniska prövningar</i>	Om prov ska utlämnas

TY4	Utlåtande gällande generell medicinsk rimlighetsbedömning av ansökan om tillgång till befintliga vävnadsprov	<i>Om den kliniska prövningen omfattar befintliga prov från kliniska patologi och cytologi</i>
TY5	Försättsblad från Regionalt biobankscentrum (RBC) avseende granskad ansökan om biologiska prov vid klinisk prövning	Omfattar: <ul style="list-style-type: none"><li>• Vem som granskat, RBC/handläggare Slutbedömning av RBC</li><li>• Instruktioner till Sponsor – vart signerad biobanksansökan med tillämpliga bilagor, information om vilket MTA som ska upprättas (om tillämpligt), villkor</li></ul> Sammanställning av ingående bilagor