



**Karolinska
Institutet**

KAROLINSKA INSTITUTET

ANVISNINGAR FÖR REGISTRERING OCH RAPPORTERING AV KLINISKA PRÖVNINGAR



Innehållsförteckning

1. Introduktion	4
2. Omfattning	4
3. Definition av kliniska läkemedelsprövningar och kliniska studier	4
4. Centralisering av registrering och rapportering av kliniska prövningar vid KI	5
4.1 Information om EudraCT	5
4.2 Information om ClinicalTrials.gov	6
5. Föreskrifter för registrering och rapportering av kliniska prövningar	6
6. Kliniska läkemedelsprövningar som kräver registrering i EudraCT	7
7. Kliniska studier som kräver registrering enligt ICMJE	8
7.1 Studier som kan registreras i ClinicalTrials.gov	9
7.1.1 <i>Interventionsstudie</i> :.....	9
7.1.2 <i>Observationsstudie</i> :	9
7.2 Studier som kan registreras i EudraCT	9
7.2.1 <i>Interventionsstudie</i> :.....	9
8. Sponsors ansvar angående registrering	9
9. Forskningshuvudmannens ansvar angående registrering	10
10. Förberedelser för att registrera en ny klinisk studie: välja ansvarig registrerare	10
10.1 Bestämmande av ansvarig forskningshuvudman	10
10.2 Kontakta sponsors PRS Organisation i ClinicalTrials.gov	11
10.3 Informera CDO om nya läkemedelsprövnings-/studieregistreringar	11
11. Registrera ett nytt användarkonto	11
12. Registrera en ny läkemedelsprövning/studie	11
12.1 Krav för att registrera en ny klinisk studie i ClinicalTrials.gov	12
12.2 Krav för att registrera en ny klinisk läkemedelsprövning i EudraCT	12
13. Rapportera resultat	13
13.1 Rapportera resultat i ClinicalTrials.gov	13
13.2 Rapportera resultat i EudraCT	14
14. Tidskrav för att registrera, uppdatera och rapportera resultat	15
14.1 Registrering	15
14.2 Uppdatering	15
14.3 Rapportera resultat	16
15. Bilaga	17



15.1 Tekniska instruktioner för att skapa nytt användarkonto i ClinicalTrials.gov	17
15.2 Tekniska instruktioner för att skapa nytt användarkonto i EudraCT	17
15.3 Tekniska instruktioner för att registrera en ny klinisk studie i ClinicalTrials.gov	18
15.4 Tekniska instruktioner för att registrera en ny klinisk läkemedelsprövning i EudraCT	18



1. Introduktion

Transparens i kliniska prövningar definieras som delningen och användandet av kliniska prövningsdata över globala register. Större transparens i kliniska prövningar leder till förbättrad patientvård, forskningsframsteg och övergripande bättre sjukvårdssystem. Underlåtenhet att rapportera resultat i kliniska prövningsregister berövar patienter och läkare från fullständiga data för att mäta säkerhet och nytta av behandlingar. Därför har Universitetsdirektören vid Karolinska Institutet (KI), i ett försök att förbättra transparensen i kliniska prövningar inom öppen vetenskap, utfärdat ett direktiv för att centralisera processen med registrering och rapportering av kliniska prövningar. Denna uppgift har tilldelats Compliance & Data Office (CDO) inom Research Support Office (RSO) vid KI. Som ett resultat har CDO utvecklat följande anvisningar för att stödja ledande forskare och forskare med att registrera och rapportera kliniska prövningar och kliniska studier.

2. Omfattning

Dessa anvisningar ger regleringsinformation och tillvägagångssätt för registreringen och rapporteringen av kliniska prövningar och kliniska studier i the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT) och ClinicalTrials.gov register. Dessa anvisningar beskriver tillgängligt stöd och vägledning för registrering och rapportering av kliniska prövningar och kliniska studier baserat på kraven och föreskrifterna vid KI, kliniska prövningsregister och nationella och internationella institutioner.

3. Definition av kliniska läkemedelsprövningar och kliniska studier

Dessa anvisningar beskriver tillvägagångssätten för registrering och rapportering vid KI för både "**kliniska läkemedelsprövningar**" och "**kliniska studier**". Inte alla *kliniska studier* kvalificeras som en *klinisk läkemedelsprövning* enligt EU-direktivet/EU-förordningen. Europeiska unionens (EU) direktiv 2001/20/EG definierar en klinisk läkemedelsprövning enligt följande¹:

Klinisk läkemedelsprövning

"Alla undersökningar på människor som är avsedda att upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska och/eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera prövningsläkemedel och/eller för att identifiera eventuella biverkningar på ett eller flera prövningsläkemedel och/eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera prövningsläkemedel i syfte att säkerställa säkerheten och/eller effekten av dessa läkemedel."

Kliniska studier, å andra sidan, är mer generaliserade och kan inkludera både interventionella och icke-interventionsstudier; kliniska studier involverar dock **INTE** prövningsläkemedel, i motsats till kliniska läkemedelsprövningar. Kliniska studier definieras enligt följande:

Kliniska studier

"Varje forskningsstudie som prospektivt tilldelar mänskliga deltagare eller grupper av människor till en eller flera hälsorelaterade interventioner för att utvärdera effekterna

¹ Direktiv 2001/20/EG: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=SV>



på hälsoutfall, som inkluderar, men inte är begränsade till läkemedel, celler och andra biologiska produkter, kirurgiska ingrepp, radiologiska ingrepp, enheter, beteendebehandlingar, förändringar av vårdprocessen, förebyggande vård etc.”

Vid tillämpningen av dessa anvisningar syftar termen **”klinisk läkemedelsprövning”** på ”läkemedelsprövningar som är föremål för godkännande av Läkemedelsverket”, i motsats till termen **”klinisk studie”**, som kommer att syfta på andra ”interventionstudier” och ”icke-interventionella studier” som **INTE** kräver Läkemedelsverkets godkännande.

4. Centralisering av registrering och rapportering av kliniska prövningar vid KI

CDO har utvecklat detaljerade strategier och tillvägagångssätt för att implementera centraliseringen av registrering och rapportering av kliniska prövningar. Specifika aspekter i arbetsplanen inkluderar, bland annat, utvecklingen av en databas med KI-registrerade prövningar/studier, etablera ett ”Protocol Registration and Results System (PRS) Administrator account” for ClinicalTrials.gov och ett ”Primary Account” för EudraCT, utveckla nätverk för att öka nationella och internationella samarbeten och bevaka deadlines för nödvändiga uppdateringar och resultatrapportering för prövningar/studier i dessa respektive kliniska prövningsregister. I denna fas är bara ClinicalTrials.gov och EudraCT inkluderade, eftersom majoriteten av KI:s prövningar/studier är registrerade i dessa två kliniska prövningsregister. Detta betyder att konton som är registrerade med KI som sponsor (huvudman) nu är bundna till ett centralt PRS Administrator account i ClinicalTrials.gov och ett centralt Primary Account i EudraCT och båda kommer skötas av CDO. Genom rollen som PRS Administrator vid ClinicalTrials.gov kan CDO stötta forskare med många frågor, inklusive att få tillgång till information om prövningen/studien; skapa nya användarkonton; stötta vid registrering och rapportering; och granska för fel, nödvändiga uppdateringar och icke-rapporterade resultat. I EudraCT är KI:s Primary Account begränsat till endast rapportering av resultat, men CDO kan erbjuda forskare stöd med det. Registrering, uppdatering och rapportering av resultat i ett kliniskt prövningsregister kan vara en krävande uppgift, men CDO ger direkt stöd för detta arbete till KI:s forskare. CDO erbjuder också stöd till forskare som utför kliniska läkemedelsprövningar med KI som sponsor. Forskare som har frågor eller är i behov av stöd kan kontakta CDO på compliance@ki.se.

4.1 Information om EudraCT

EudraCT är en webbaserad databas som utvecklats av europeiska tillsynsmyndigheter för Europeiska unionen som involverar kliniska läkemedelsprövningar som genomförs i hela regionen. EudraCT hjälper till att underlätta information och kommunikation av kliniska läkemedelsprövningar mellan europeiska myndigheter. EudraCT ger också de europeiska myndigheterna en bättre översyn av kliniska läkemedelsprövningar och läkemedelsutveckling, samt förbättrar skyddet av försökspersoner och patienter som får prövningsläkemedel. Direktiv 2001/20/EG är tillämpligt på registreringen och rapporteringen av alla kliniska läkemedelsprövningar som utförs på minst en plats inom en medlemsstats territorium. EudraCT-databasen innehåller viktig information om studieprotokoll, deltagare, studieutfall och biverkningar som möjliggör transparens i effektiviteten av prövningsläkemedel. Det ger forskare och allmänheten information om kliniska läkemedelsprövningar



och PIP-läkemedelsprövningar (Pediatric Investigation Plan) som har godkänts inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES). Det ger användare möjligheten att söka information kliniska läkemedelsprövningar för vuxna i Fas II-IV och pediatrika kliniska läkemedelsprövningar som är registrerade i databasen.

4.2 Information om ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov är en webbaserad databas som underhålls av National Institute of Health (NIH) för att upprätta ett register över kliniska läkemedelsprövningar och kliniska studier. FDA Amendments Act of 2007 tillåter att fler typer av kliniska studier registreras och kräver att ytterligare studieregistreringsinformation ska skickas in. Lagen kräver också att vissa kliniska prövningar rapporterar resultat. Databasen ClinicalTrials.gov innehåller sammanfattande information om studieprotokoll, deltagare, studieutfall och biverkningar för att underlätta transparens i effektiviteten av kliniska prövningar och kliniska studieresultat. Det ger användare möjligheten att söka information om kliniska prövningar i Fas II-IV samt interventionella och icke-interventionella kliniska studier som är registrerade i databasen.

5. Föreskrifter för registrering och rapportering av kliniska prövningar

Det finns ett antal nationella och internationella lagar och föreskrifter som kräver registrering och rapportering av resultat för kliniska prövningar och kliniska studier i ett erkänt kliniskt prövningsregister. I Sverige följer föreskrifter för registrering av kliniska läkemedelsprövningar som testar prövningsläkemedel Europeiska kommissionens direktiv 2001/20/EG². Om en studie kvalificeras som en klinisk läkemedelsprövning i enlighet med EU-direktivet så måste en **sponsor** identifieras och ett **EudraCT-nummer** måste erhållas, följt av godkännande från **Läkemedelsverket** och godkännande från **Etikprövningsmyndigheten**. Läkemedelsverket kräver att alla godkända kliniska läkemedelsprövningar som genomförs i Sverige ska registreras i EudraCT. Information om ansökan och registrering finns tillgänglig på Läkemedelsverkets webbplats³.

Om en studie inte kvalificeras som en *klinisk läkemedelsprövning*, men kvalificeras som en **klinisk studie**, så måste godkännande från Etikprövningsmyndigheten erhållas. Ansökan kommer att identifiera forskningshuvudmännen. Godkännande från läkemedelsverket krävs **INTE**. **Dessa kliniska studier har ingen sponsor**, såsom termen definieras i EU-direktivet. En sponsor krävs dock för registrering av kliniska studier. I sådana fall rekommenderas att forskningshuvudmannen som anges i det etiska godkännandet fungerar som den ansvariga 'sponsorn' för registrering (**ansvarig registrerare**), om inte annat anges. Forskningspartners kan också välja en annan samarbetsorganisation som ska fungera som den 'sponsorn' (ansvarig registrerare), men ett avtal med forskningshuvudmannen måste fastställas om vilken organisation som tar ansvaret registrering, rapportering, finansiering och sammanställa alla nödvändiga kontrakt med alla samarbetsplatser.

² Direktiv 2001/20/EG: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020&from=SV>

³ Läkemedelsverket: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/clinisk-provning>



När det gäller rapportering av resultat måste kliniska läkemedelsprövningar som är registrerade i EudraCT ladda upp prövningsutfall. I enlighet med Europeiska kommissionens (EC) riktlinje 2012/c302/03⁴ måste sponsorer se till att alla kliniska läkemedelsprövningar som är registrerade i EudraCT rapporterar sina resultat inom 12 månader efter avslutad läkemedelsprövning.

I USA kräver avsnitt 801 i FDA ACT 2007⁵ att alla "**applicable clinical trials**" ska registreras innan deltagare rekryteras och resultat ska rapporteras inom 12 månader efter avslutad prövning. *Applicable clinical trials* är prövningar som involverar FDA-reglerade läkemedel, biologiska eller medicinska produkter som inkluderar minst ett av följande:

- En studieplats i USA; eller
- En ny 'läkemedelsprövning'; eller
- Finansiering från USA (tex NIH-finansiering); eller
- Läkemedlet, den biologiska eller medicinska produkten tillverkas i USA.

För att fastställa om en studie uppfyller kriterierna för en "applicable clinical trial" kan forskare använda PRS ACT-checklistan⁶. Underlåtenhet att registrera och/eller rapportera resultat från en "applicable clinical trial" kan leda till bristande efterlevnad av vilket straff på upp till 10 000 dollar dagligen kan uppstå, eller risken att förlora amerikanska federalt finansierade bidrag, såsom NIH-finansiering.

Om en studie **INTE** uppfyller kriterierna för en "applicable clinical trial", men kvalificeras som en *klinisk studie*, då gäller kraven och föreskrifterna för att rapportera resultat **INTE** för kliniska studier registrerade i ClinicalTrials.gov. Dock kräver International Committee of Medical Journal Experts (ICMJE) att kliniska studier registreras, särskilt om studien senare ska skickas in för publicering. ICMJE säger att oregistrerade kliniska studier inte kommer att beaktas för publicering i tidskrifter som följer ICMJE-standarder. Även om kliniska studier inte måste rapportera resultat i ClinicalTrials.gov, så kräver dock ICMJE att forskarna ska uppfylla alla skyldigheter för sina finansierings- och tillsynsmyndigheter. Karolinska Institutet **rekommenderar starkt** att alla kliniska studier registrerade med KI som sponsor (ansvarig registrerare) ska rapportera resultat i respektive kliniskt prövningsregister.

6. Kliniska läkemedelsprövningar som kräver registrering i EudraCT

Kliniska läkemedelsprövningar som testar prövningsläkemedel **måste godkännas** av Läkemedelsverket och registreras i EudraCT. Läkemedelsverket definierar en klinisk läkemedelsprövning som följande³:

"Varje undersökning som utförs på människor för att fastställa eller bekräfta de kliniska, farmakologiska eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera

⁴ Kommissionens riktlinje: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=EN>

⁵ Section 801 of FDA ACT 2007: <https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/fdaa#:~:text=Section%20801%20of%20FDAAA%20amended.and%20For%20results%20submission%20requirements>

⁶ PRS ACT Checklist: https://prsinfo.ClinicalTrials.gov/ACT_Checklist.pdf



*prövningsläkemedel, att identifiera biverkningar av ett eller flera
prövningsläkemedel eller att studera absorption, distribution, metabolism och
utsöndring av ett eller flera prövningsläkemedel, i syfte att säkerställa dessa
läkemedels säkerhet eller effekt.”*

Prövningsläkemedel kan vara de som är under utvecklingen eller de som redan har blivit godkända. Godkännande från Läkemedelsverket krävs om den kliniska läkemedelsprövningen uppfyller minst ett av dessa fyra kriterier:

1. Läkemedelsprövningen syftar till att fastställa eller bekräfta terapeutisk, diagnostisk eller förebyggande effekt av ett eller flera prövningsläkemedel.
2. Läkemedelsprövningen syftar till att identifiera eller kartlägga biverkningar av ett eller flera prövningsläkemedel.
3. Läkemedelsprövningen syftar till att fastställa eller bekräfta farmakologisk eller farmakodynamisk effekt av ett eller flera prövningsläkemedel.
4. Läkemedelsprövningen syftar till att undersöka absorption, distribution, metabolism eller eliminering (farmakokinetik) av ett eller flera prövningsläkemedel.

Om den kliniska läkemedelsprövningen inte uppfyller ett av de fyra kriterierna anses det vara en icke-interventionell studie, baserat på definitionen och kriterierna från Läkemedelsverket, och kräver därför inte godkännande från Läkemedelsverket. Ytterligare kriterier för att avgöra om den kliniska läkemedelsprövningen kräver godkännande finns på Läkemedelsverkets webbplats³. Om studien bestäms att **INTE** uppfylla kriterierna för en klinisk läkemedelsprövning, så ska studien **INTE** registreras i EudraCT.

7. Kliniska studier som kräver registrering enligt ICMJE

För att kunna avgöra om en studie kräver registrering har ICMJE utvecklat en utökad definition av en klinisk studie antagen från WHO⁷ som kan användas.

“Varje forskningsprojekt som prospektivt tilldelar människor eller en grupp av människor till en intervention, med eller utan samtidig jämförelse eller kontrollgrupper, för att studera sambandet mellan en hälsorelaterad intervention och ett hälsoutfall. Hälsorelaterade interventioner är de som används för att modifiera ett biomedicinskt eller hälsorelaterat utfall; exempel inkluderar läkemedel, kirurgiska ingrepp, tekniska enheter, beteendebehandlingar, utbildningsprogram, dietinterventioner, kvalitetsförbättringsinterventioner och förändringar i vårdprocessen.”

Om en studie uppfyller ett av dessa kriterier anses den vara en **klinisk studie** och kräver registrering. I fall där det är osäkert om en klinisk studie uppfyller den utökade ICMJE-definitionen borde forskare gå på linjen att registrera om det efterföljande målet är att söka publicering i en ICMJE-tidskrift. Det är viktigt att notera att det kliniska prövningsregister man väljer att registrera i bestäms av studiedesignen.

⁷ ICMJE: <http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/clinical-trials-registration/>



7.1 Studier som kan registreras i ClinicalTrials.gov⁸

7.1.1 *Interventionsstudie:* En typ av klinisk studie där deltagare tilldelas grupper som får en eller flera interventioner/behandlingar (eller ingen intervention) så att forskare kan utvärdera effekterna av interventionen på biomedicinska eller hälsorelaterade utfall. Tilldelning till grupper bestäms av studieprotokollet. Deltagare kan få diagnostiska, terapeutiska eller andra typer av interventioner.

7.1.2 *Observationsstudie:* En typ av klinisk studie där deltagare identifieras som tillhörande studiegrupper och bedöms för biomedicinska- eller hälsoutfall. Deltagare kan få diagnostiska, terapeutiska eller andra typer av interventioner, men forskaren tilldelar inte deltagarna till en specifik intervention/behandling. Ett patientregister är en typ av observationsstudie.

7.2 Studier som kan registreras i EudraCT⁹

7.2.1 *Interventionsstudie:* Inkluderar endast interventionsstudier för kliniska läkemedelsprövningar som använder prövningsläkemedel som genomförs inom EU/EES eller utanför EU/EES om de ingår i en överenskommen PIP (Pediatric Investigation Plan).

8. Sponsors ansvar angående registrering

Benämningen "Sponsor" angående kliniska läkemedelsprövningar definieras av EU-direktivet som en individ, företag, institution eller organisation som tar ansvar för initiering, ledning och/eller finansiering av en klinisk läkemedelsprövning². Det är olagligt att starta en klinisk läkemedelsprövning utan en sponsor. Sponsorn för en klinisk läkemedelsprövning är i slutändan ansvarig för att säkerställa att etiska och lagstadgade krav följs. För kliniska läkemedelsprövningar där KI är sponsor, är det KI som tar ansvaret för att säkerställa att den kliniska läkemedelsprövningen registreras, uppdateras och att resultat rapporteras korrekt och i rätt tid. Ledande forskaren (principal investigator) för den kliniska läkemedelsprövningen är ansvarig för registrering, uppdatering och rapportera resultat i EudraCT. KI som sponsor erbjuder stöd och övervakning av denna uppgift genom CDO, för att säkerställa efterlevnad.

Benämningen "Sponsor" angående den ansvarige registreraren för kliniska studier (icke-kliniska läkemedelsprövningar) i ClinicalTrials.gov hänvisar till företaget, institutionen eller organisationen som är ansvarig för att den kliniska studien är registrerad, uppdaterad och att resultat rapporteras inom den tilldelade tidsramen. För kliniska studier där KI är sponsor (ansvarig registrerare), tar KI ansvar för att säkerställa att forskare uppfyller kraven för att registrera, uppdatera och rapportera resultat i tid. Målet för KI som sponsor när det gäller registrering är att öka transparensen i kliniska prövningar och främja öppen vetenskap. För att uppnå detta mål övervakas registrering och resultatrapportering av CDO och stöd ges till forskare för att följa nödvändiga regler och krav.

⁸ ClinicalTrials.gov Glossary of Common Terms: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/about-studies/glossary>

⁹ European Medicines Agency (EMA):

<https://eudract.ema.europa.eu/help/Resources/EudraCT%20FAQ%20for%20publication.pdf>



9. Forskningshuvudmannens ansvar angående registrering

För kliniska studier där KI är forskningshuvudman (icke-kliniska läkemedelsprövningar) är den ledande forskaren ansvarig för att registrera den kliniska studien, upprätthålla nödvändiga uppdateringar och rapportera resultat inom de tilldelade tidslinjer som anges av ClinicalTrials.gov. I de fall där det finns flera forskningshuvudmän för samma kliniska studie måste samarbetspartnerna i förhand komma överens om vilken organisation som tar ansvaret för registreringen och rapporteringen av den kliniska prövningen (**ansvarig registrerare**).

När en ändring av den etiska ansökan resulterar i att KI tas bort eller tas med som forskningshuvudman för en klinisk studie så bör ansvaret för registrering och rapportering av den kliniska studien överföras till den nya forskningshuvudmannen. Till exempel om SLL tar bort KI från den etiska ansökan och blir den nya forskningshuvudmannen för den kliniska studien, så ska ansvaret att registrera och rapportera överföras till SLL och registreringen av den kliniska studien måste överföras från KI:s konto till SLL:s konto i ClinicalTrials.gov.

Det är viktigt att notera att anteckningar som görs i registret är fullständiga och korrekta. Att säkerställa att anteckningarna i registret är korrekta och att resultat rapporteras måste vara standard och en del av tillvägagångssättet för att genomföra en klinisk studie. Dessutom, även om den kliniska studien publiceras i en 'peer-reviewed' tidskrift måste resultaten ändå rapporteras i det kliniska prövningsregister där studien registrerades.

10. Förberedelser för att registrera en ny klinisk studie: välja ansvarig registrerare

Innan du registrerar en ny klinisk studie är det viktigt att samordna med alla samarbetspartners och andra centra, om det är ett multicenter- eller multinationellt projekt, för att utveckla en process för registrering och resultatrapportering. Denna process kan börja vid planeringsstadiet när man utvecklar ett forskningsförslag för ett forskningsbidrag. Många forskningsfinansierare, speciellt på europeisk nivå, tillåter att forskningsförslaget inkluderar registrering och rapportering av resultat för en klinisk prövning i forskningsbudgeten.

10.1 Bestämmande av ansvarig forskningshuvudman

Det är viktigt att fastställa vem som är forskningshuvudman i ett forskningsprojekt innan man registrerar en klinisk studie. Lagen (2003:460) om "Etikprövning av forskning som avser människor" definierar en forskningshuvudman som "en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs¹⁰". Om det är mer än en forskningshuvudman för samma forskningsprojekt är det rekommenderat att den kliniska studien är registrerad under samma institution som anges i den etiska godkännandet som "ansvarig forskningshuvudman för att lämna in den etiska ansökan." I de fall där KI inte är forskningshuvudmannen som skickar in den etiska ansökan måste de berörda parterna komma överens om vem som är ansvarig för registrering och rapportering (**ansvarig registrerare**).

¹⁰ Lagen (2003:460): https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2003460-om-etikprovning-av-forskning-som_sfs-2003-460



10.2 Kontakta sponsorns PRS Organisation i ClinicalTrials.gov

I ClinicalTrials.gov finns en fullständig lista över sponsors med PRS-organisationskonton¹¹. Svenska organisationer med PRS-konton inkluderar bland annat Karolinska Institutet, Region Stockholm (listad som Stockholm County Council), Danderyds sjukhus, Stockholms universitet och Karolinska Universitetssjukhuset. När sponsorns fullständiga namn har identifierats på PRS-organisationslistan måste forskare fylla i ett a "PRS Administrator Contact Request form"¹². När ansökningsformuläret har skickats in kommer forskare att få ett e-postmeddelande från ClinicalTrials.gov som innehåller kontaktinformation till PRS-administratören hos sponsororganisationen. Forskaren kan då kontakta PRS-administratören för att skapa nytt användarkonto och få information angående instruktioner för registrering och resultatrapportering. Om KI är sponsor (ansvarig registrerare) behöver forskare inte fylla i ett "PRS Administrator Request form". Förfrågningar kan skickas direkt till CDO på compliance@ki.se.

10.3 Informera CDO om nya läkemedelsprövnings-/studierregistreringar

KI-forskare bör informera CDO om sina planer att registrera en ny läkemedelsprövning/studie i EudraCT eller ClinicalTrials.gov och tillhandahålla en kopia på det etiska godkännandet/ansökningen eller annat "avtal" för att bekräfta att KI är den ansvarige registreraren. Detta "avtal" kan formaliseras i studieprotokollet, ansökan till Etikprövningsmyndigheten, Läkemedelsverket etc. Denna information kan skickas via e-post till CDO på compliance@ki.se. Denna process är viktig för CDO för att ha uppsikt över nya registreringar av läkemedelsprövningar/studier och ge stöd för registrering, uppdatering och resultatrapportering.

11. Registrera ett nytt användarkonto

Det finns olika tillvägagångssätt för att registrera ett nytt användarkonto för ClinicalTrials.gov och EudraCT. För ClinicalTrials.gov skapas nya användarkonton via PRS-administratör på CDO. Forskaren måste kontakta CDO och göra en officiell förfrågan att öppna ett nytt användarkonto. Förfrågningar kan göras via e-post till compliance@ki.se. Forskare behöver tillhandahålla följande information i e-postförfrågan: Fullständigt namn, e-postadress och telefonnummer till den forskare som begär ett nytt användarkonto. Angående EudraCT så registreras nya användarkonton direkt via EudraCT-webbplatsen. Tekniska instruktioner för att registrera nytt användarkonto i de båda kliniska prövningsregistren finns bilagan.

12. Registrera en ny läkemedelsprövning/studie

WHO rekommenderar att kliniska läkemedelsprövningar och kliniska studier bara ska registreras en gång och i endast ett kliniskt prövningsregister. Att registrera samma studier i flera kliniska prövningsregister måste undvikas, om det inte finns specifika krav som anges av sponsorn eller forskningsfinansiären.

¹¹ PRS Organizations: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/prs-orgs>

¹² PRS Administrator Request Form: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/contact-org-admin>



Det finns flera tillvägagångssätt och krav för att registrera en läkemedelsprövning/studie i ClinicalTrials.gov och EudraCT. När det gäller kliniska läkemedelsprövningar i EudraCT är det viktigt att understryka att kliniska läkemedelsprövningar som använder prövningsläkemedel måste godkännas av Läkemedelsverket³ och Etikprövningsmyndigheten^{13,14}. Denna process börjar med att få ett unikt EudraCT-nummer och registrera den kliniska prövningen på EudraCT. I ClinicalTrials.gov kan både interventionella och icke-interventionella kliniska studier registreras innan godkännande av Etikprövningsmyndigheten om studiedeltagare inte har rekryterats än. Etiskt godkännande måste dock erhållas innan rekrytering av deltagare börjar.

12.1 Krav för att registrera en ny klinisk studie i ClinicalTrials.gov

När man registrerar en ny klinisk studie i ClinicalTrials.gov finns det specifika krav som måste understrykas. När forskaren startar ett 'New Record' för studieregistrering kommer ett protokollformulär att genereras. I registreringen av protokollet finns det obligatoriska fält som måste fyllas i. Följande fält (*Record Owner*, *Unique Protocol ID*, *Sponsor* och *Responsible Party*) måste fyllas i enligt KI:s instruktioner. '*Record Owner*' kan vara ledande forskare (som refererar till principal investigator [PI] i ClinicalTrials.gov), eller en forskare som utsetts av den ledande forskaren (PI). Om 'record owner' inte är den ledande forskaren (PI), ska den ledande forskaren (PI) läggas till 'access list' för att kunna 'godkänna' och 'releasa' studieregistreringen till NIH för granskning. '*Unique Protocol ID*' kan antingen vara ett forskningsbidragsnummer som fått för studieprotokollet av forskningsfinansiären, eller Dnr-nummer från etikgodkännandet, eller studiens akronym (om de andra två identifieringsnumren inte är tillgängliga). '*Sponsor*' måste vara Karolinska Institutet. '*Responsible Party*' måste vara den ledande forskaren (PI). Tekniska instruktioner för att slutföra den kliniska studieregistreringen anges i bilagan.

12.2 Krav för att registrera en ny klinisk läkemedelsprövning i EudraCT

Processen för att ansöka och registrera en klinisk läkemedelsprövning bör slutföras innan en ansökan lämnas in till någon av de medlemsstater där den kliniska prövningen ska utföras. Läkemedelsverket kräver att kliniska läkemedelsprövningar som använder prövningsläkemedel ska godkännas och registreras i EudraCT. För att registrera en ny klinisk läkemedelsprövning i EudraCT börjar processen med att få ett unikt EudraCT-nummer. EudraCT-numret skapas i EudraCT-databasen där alla kliniska läkemedelsprövningar som genomförs inom EU/EES-regionen registreras. PIP kliniska läkemedelsprövningar som utförs utanför EU/EES är också registrerade i EudraCT-databasen. Ansökan om ett EudraCT-nummer¹⁵ kan fås från EudraCT Community Clinical Trial System¹⁶. För att få ett EudraCT-nummer automatiskt från databasen måste den sökande ge ut viss information. Ett EudraCT-nummer utfärdas bara en gång av systemet. Om ett nummer utfärdas, men den kliniska

¹³ Lagar och regler: <https://www.kliniskastudier.se/for-dig-som-forskar/lagar-och-regler.html>

¹⁴ Etikprövningsmyndigheten: <https://etikprovningmyndigheten.se/>

¹⁵ EudraCT number application:

https://eudract.ema.europa.eu/help/Default.htm#eudract/create_eudract_no.htm

¹⁶ EudraCT access: <https://eudract.ema.europa.eu/results-web/>



läkemedelsprövningen inte fortsätter, är det numret inte tillgängligt för återanvändning. EudraCT-numret utfärdas via e-post inom 24-timmar.

När ett EudraCT-nummer har erhållits för den kliniska läkemedelsprövningen måste forskarna slutföra *the Clinical Trial Application*. Detta nummer identifierar protokollet för läkemedelsprövningen, oavsett om den genomförs på en enda plats eller på multipla platser, i ett eller flera medlemsstater. I 'Clinical Trial Application' (CTA) måste de sökande fylla i de obligatoriska sektionerna och inkludera det unika EudraCT-numret, namnet på 'National Competent Authority', som i Sverige är Läkemedelsverket och ha tillgång till EudraCTs offentliga eller säkra ansökan. I ansökan är det viktigt att ange alla prövningsläkemedel som ska användas i den kliniska läkemedelsprövningen samt alla deltagande forskningsorganisationer och forskningsplatser i Sverige. När de obligatoriska fälten i CTA-formuläret har fyllts i, spara formuläret som en xml-fil och därefter som en pdf-fil. Ett "package" kommer skapas som innehåller en xml-fil, en pdf-fil och en valideringsrapport. Ansökan inklusive bilagor skickas till Läkemedelsverket på svenska eller engelska och till Etikprövningsmyndigheten. Läkemedelsverket rekommenderar att ansökningar skickas via Eudralink. Forskare behöver ett konto för att få tillgång till Eudralink, som är tillgängligt på EMA Account Management¹⁷. Ansökningar kan också skickas in via e-post till: registrator@lakemedelsverket.se. I e-postens ämnesfält, inkludera "EudraCT number: Clinical Trial Application". Efter att CTA är godkänt av Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten kommer läkemedelsprövningen publiceras på EudraCT som en registrerad klinisk läkemedelsprövning. Tekniska instruktioner för att slutföra registrering av en klinisk läkemedelsprövning anges i bilagan.

13. Rapportera resultat

Forskare har etiska och juridiska skyldigheter att rapportera resultat för både kliniska läkemedelsprövningar och kliniska studier. Det övergripande målet är att säkerställa att sammanfattande resultat rapporteras i tid och korrekt i kliniska prövningsregister. I och med ökningen av transparens i kliniska prövningar inom öppen vetenskap, har KI implementerat betydande resurser för att säkerställa att registreringar och resultat för prövningar/studier är uppdaterade och korrekta. CDO erbjuder stöd för forskare att rapportera sina resultat i både ClinicalTrials.gov och EudraCT.

13.1 Rapportera resultat i ClinicalTrials.gov

Processen med att skicka in resultatinformation till ClinicalTrials.gov är konceptuellt detsamma som att förbereda ett manuskript för publikation i en tidskrift. En person som är bekant med studiedesignen och dataanalysen (t.ex. den ledande forskaren (PI), forskare eller statistiker) behöver vara involverad för att korrekt sammanfatta resultatinformationen i det tabellformat som krävs enligt amerikansk lag, samt för att säkerställa att resultatet överensstämmer med granskningskriterierna för ClinicalTrials.gov. Vetenskaplig information lämnas som fyra separata moduler, som inkluderar:

¹⁷ EMA Account Management: <https://register.ema.europa.eu/identityiq/home.html>

1. **'Participant Flow'**: demonstrerar hur deltagare tilldelades till armar eller grupper av en studie och hur de utvecklades genom stadierna av studien.
2. **'Baseline Characteristics'**: inkluderar demografi och studiespecifika mätningar.
3. **'Outcome Measures and Statistical Analyses'**: summerar resultatdata, efter arm eller jämförelsegrupp, för varje primärt och sekundärt utfallsmått som granskats i studien.
4. **'Adverse Events'**: innehåller tre tabeller som sammanfattar förväntade och oväntade bieffekter.

I modulen för 'outcome measures and statistical analysis' kan studier där data inte samlades in för alla förutbestämda 'Primary' och 'Secondary Outcome Measures' som registrerades i protokollet beskriva varför data inte kunde sammanfattas i datatabellen (t.ex. ange noll "0" för 'Number of Participants Analyzed' i varje arm/grupp, lämna datafälten tomma och ge en förklaring i 'Analysis Population Description' varför inga deltagare analyserades). I modulen 'Adverse events' kan studier som inte bedömde eller samlade in biverkningar ange "0" för 'Number of Participants Affected' and 'Number of Participants at Risk' och förklara i fältet 'Additional Description' att biverkningar inte samlades in. Alla fastställda moduler möjliggör inmatning och visar information i en serie datatabeller med stödanteckningar, men berättande slutsatser om resultaten krävs inte. När de sammanfattande resultaten är färdiga, måste den ledande forskaren (PI) 'godkänna' och 'releasa' studien till NIH för granskning. Granskningen kan ta upp till 30-60 dagar innan studieresultaten är godkända och blir offentliga på ClinicalTrials.gov-databasen. En fullständig handledning om rapportering av resultat i ClinicalTrials.gov kan nås på deras 'PRS Guided Tutorials'¹⁸.

Det är viktigt att notera att addera en länk till en publikation från PubMed inte fullföljer kraven på sammanfattande resultatrapportering i ClinicalTrials.gov. Det är svårt att uppskatta tiden det tar att rapportera resultat av en klinisk studie i ClinicalTrials.gov eftersom detta kan variera beroende på storlek och komplexitet av studien. Det beräknas dock att det kan ta från 30 minuter till 2 timmar att färdigställa resultatrapporteringen.

13.2 Rapportera resultat i EudraCT

I EudraCT kan sammanfattande resultat skickas in för kliniska läkemedelsprövningar som slutade på eller före den 21 juli 2013. För sammanfattande resultat kan forskare ladda upp ett abstrakt om den kliniska läkemedelsprövningen har publicerats i en 'peer-reviewed' journal och en länk till studien. Kliniska läkemedelsprövningar som slutförts efter ovan nämnda datum måste fylla i det fullständiga datasetet. Fullständiga datasetet inkluderar den följande sex moduler:

1. **'Trial Information'**: Inkluderar generell information om studien, sponsorskap, regulatorisk information och studiedeltagare.

¹⁸ PRS Guided Tutorials: <https://prsinfo.ClinicalTrials.gov/tutorial/content4/index.html#/>

2. **'Subject Disposition'**: Inkluderar rekryteringsprocessen av studiedeltagare och beskrivning av interventionsarmar.
3. **'Baseline Characteristics'**: Inkluderar demografisk information om studiedeltagarna.
4. **'End Points'**: Inkluderar beskrivning av utfallsmått och resultat.
5. **'Adverse Events'**: Inkluderar information om biverkningar, allvarliga biverkningar och icke-allvarliga biverkningar.
6. **'Additional Information'**: Inkluderar information om protokolländringar och studiebegränsningar.

För att rapportera resultat i EudraCT måste forskare första skapa ett konto och registrera sig som en 'results user'. En mall för resultatformulär skapas av EudraCT-systemet och kommer visas i det säkra området efter inloggning med ett säkert konto. Formuläret har fasta fält med information från studieprotokollet och de ovan nämnda sex modulerna. Detta är det fullständiga datasetet där resultaten rapporteras. Alla fält märkta med en asterisk måste fyllas i. När det fullständiga datasetet är helt ifyllt har forskare alternativet att ladda upp sin fullt anonymiserade databas för att dela sin data, men detta är inte obligatoriskt. Anonymiserade databaser kan laddas upp som en xml-fil. När alla fält är ifyllda, tryck på knappen 'post results' högst upp på sidan. Resultatet kommer behandlas, och efter godkännande kommer EudraCT publicera resultaten till sin databas. **Det är mycket viktigt att meddela Läkemedelsverket att den kliniska läkemedelsprövningen är avslutad. Annars kommer den kliniska läkemedelsprövningen felaktigt ha statusen 'ongoing', när den faktiskt är 'completed'**. Detaljerade instruktioner för att rapportera resultat i EudraCT finns på "*Tutorials on posting results in EudraCT*" webbsidan¹⁹.

14. Tidskrav för att registrera, uppdatera och rapportera resultat

14.1 Registrering

ICMJE rekommenderar att alla redaktörer för medicinska tidskrifter ska kräva registrering för alla kliniska studier i ett offentligt kliniskt prövningsregister vid eller före den första deltagaren rekryteras som ett villkor för övervägande för publicering. I ClinicalTrials.gov kan kliniska studier registreras före etiskt godkännande, om inga deltagare har rekryterats ännu. Etiskt godkännande krävs före rekrytering. FDAAA 801 kräver att 'applicable clinical trials' ska registreras inte senare än 21 dagar efter att den första deltagaren blivit rekryterad. EudraCT kräver att kliniska läkemedelsprövningar som använder prövningsläkemedel ska registreras innan deltagare rekryteras och att studien måste ha godkännande från Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten före registreringen kan bli publicerad på EudraCT.

14.2 Uppdatering

Information om registrering av kliniska studier som har skickats in till ClinicalTrials.gov måste uppdateras minst var 12:e månad. Forskare är skyldiga att uppdatera den kliniska studieregistreringen inom 30 dagar om ändringar till

¹⁹ Tutorials for posting results on EudraCT: https://eudract.ema.europa.eu/multimedia_tutorials.html



protokollet gjorts, t.ex. ändringar av status där studien utförs eller övergripande ändringar av rekryteringsstatus. När man uppdaterar en klinisk studie i ClinicalTrial.gov måste alltid 'Record Verification Date' uppdateras till den månad och år som uppdateringen gjordes. Det är rekommenderat att 'Record Verification Date' uppdateras var 6:e månad för kliniska studier som inte slutförts. I EudraCT måste alla ändringar av den kliniska läkemedelsprövningen rapporteras och uppdateras inom 30 dagar.

14.3 Rapportera resultat

I ClinicalTrials.gov måste resultat rapporteras inom 12 månader efter studieavslut (Primary Outcome Completion date). I EudraCT måste resultat för icke-pediatrika kliniska läkemedelsprövningar rapporteras inom 12 månader efter studieavslut. Resultat för pediatrika kliniska läkemedelsprövningar måste rapporteras inom 6 månader efter studieavslut.



15. Bilaga

15.1 Tekniska instruktioner för att skapa nytt användarkonto i ClinicalTrials.gov

- Forskare kan begära ett nytt användarkonto genom att skicka ett e-post till CDO (compliance@ki.se). Följande information ska ingå i e-postmeddelandet:
 - Fullständigt namn på forskaren.
 - E-postadress till forskaren.
 - Telefonnummer till forskaren.

- CDO kommer skapa ett nytt användarkonto i ClinicalTrials.gov.
- Systemet kommer automatiskt skapa ett nytt användar-ID (första initialen i förnamnet och hela efternamnet).
- Forskaren kommer få ett e-postmeddelande från ClinicalTrials.gov som bekräftar att de har registrerats för ett användarkonto.
- E-postmeddelandet innehåller instruktioner om hur man skapar ett lösenord samt inloggningsinformation.
- När detta är färdigt kan forskaren logga in genom att använda inloggningsuppgifterna.
- För att logga in anges "Karolinska" under fältet 'Organization'.

15.2 Tekniska instruktioner för att skapa nytt användarkonto i EudraCT

- Välj "Register" på huvudinloggningssidan.
- Välj "Create a new EMA account".
- Fyll i fälten med röd asterisk eftersom dessa är obligatoriska och måste fyllas i.
- När all obligatorisk information har fyllts i, granska 'data protection statement' och välj "Register".
- Använd dropmenyn för att välja 3 säkerhetsfrågor och fyll i dina svar.
- Svara på "Captcha question" och välj "Next".
- Forskaren får ett e-postmeddelande med en "One Time Token".
- Ange "One Time Token" i fältet och välj "Confirm".
- Forskaren får ett e-postmeddelande med registrerings- och inloggningsinformation.
- Systemet skapar automatiskt ett nytt användar-ID (Efternamnet och första initialen i förnamnet).
- Använd inloggningsuppgifterna för att logga in på EudraCT.
- Användaren kan hantera kontot genom att välja "Manage Account".

15.3 Tekniska instruktioner för att registrera en ny klinisk studie i ClinicalTrials.gov

- En kopia av det etiska godkännandet/ansökan eller annat avtal som bekräftar att KI är ansvarig registrerare för den kliniska studien ska skickas till CDO innan registrering. Kopior skickas till compliance@ki.se.
- När CDO bekräftar att KI är ansvarig registrerare får forskare ett bekräftande e-postmeddelande och kan sedan börja registrera sin studie.
- Logga in på ClinicalTrials.gov genom att ange "Karolinska" som 'Organization'.
- Välj 'New Record' i 'Quick Links' till vänster på sidan.
- Ett protokollregisterformulär kommer skapas.
- Fyll i alla nödvändiga fält och välj 'Entry Complete' (den gröna knappen högt upp till vänster på sidan 'Record Summary') när allt är ifyllt.
- Forskaren måste sen logga on och 'Review' studien.
- När den har granskats måste den ledande forskaren (PI) välja 'Approve' (samma gröna knapp som steget ovan).
- Den ledande forskaren (PI) måste sedan välja 'Release' (gröna knappen).
- Protokollregistreringen kommer skickas till NIH för granskning.
- Det tar 2–5 arbetsdagar för NIH att godkänna en studieregistrering.
- Den kliniska studien kommer sedan få ett NCT ID från ClinicalTrials.gov
- Om NIH har några kommentarer på protokollregistreringen så måste den ledande forskaren (PI) logga in och rätta till det, och sedan utföra stegen 'Entry complete', 'Approve' och 'Release' igen.

15.4 Tekniska instruktioner för att registrera en ny klinisk läkemedelsprövning i EudraCT

- En kopia av det etiska godkännandet/ansökan eller annat avtal som bekräftar att KI är sponsorn för den kliniska läkemedelsprövningen ska skickas till CDO innan registrering. Kopior skickas till compliance@ki.se.
- Från inloggningssidan, välj 'EudraCT number'.
- Fyll i alla obligatoriska fält och välj 'Get EudraCT number'.
- EudraCT-numret kommer genereras på sidan och skickas via e-post.
- En 'Clinical Trial Application' (CTA) måste fyllas i.
- Välj 'Create' och sedan 'Clinical Trial Protocol'.
- Välj 'EEA CTA'.
- En protokollregistrering kommer genereras.
- Fyll i alla obligatoriska fält.
- Välj 'Create'.
- Granska informationen och välj 'Validate'.
- Spara CTA som en xml-fil och sedan PDF-fil.
- Slutför ett 'Submission Package'.
- Välj 'Package'.
- Skapa 'Submission Package' för Läkemedelsverket.
- Välj 'Save'.
- Skapa 'Submission Package' för Etikprövningsmyndigheten.
- Välj 'Save'.
- Skicka in CTA-'Package' till Läkemedelsverket via Eudralink eller e-post.