

Udskriftsdato: 5. januar 2026

VEJ nr 9761 af 10/09/2018 (Historisk)

Vejledning til ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr

Ministerium: Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Journalnummer: Sundheds- og Ældremin.,
Lægemiddelstyrelsen, j.nr. 2018083753

Senere ændringer til forskriften

VEJ nr 9367 af 21/05/2021

Vejledning til ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr

1. Indledning
2. Ansøgning
3. Afprøvningsplan
4. Investigators brochure
5. Antikonception
6. Udlevering/salg
7. Mærkning og brugsanvisning
8. Information til patienter/forsøgspersoner
9. Tilladelse
10. Ændringer til den kliniske afprøvning
11. Afslutning af den kliniske afprøvning
12. Håndtering af alvorlige hændelser
13. Afsluttende rapport
14. Lægemiddelstyrelsens behandling af ansøgningen
15. Inspektion
16. Udførelse og rapportering af klinisk afprøvning
17. Lovgivning
18. Kontaktoplysninger
19. Tidligere vejledning

1. Indledning

Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr er ethvert forsøg på mennesker, der har til formål at afdække eller efterprøve sikkerheden og/eller ydeevnen af medicinsk udstyr.

Der er ansøgningspligt til Lægemiddelstyrelsen for følgende afprøvninger:

- Klinisk afprøvninger af medicinsk udstyr og aktivt, implantabelt medicinsk udstyr, der ikke er CE-mærket
- Klinisk afprøvninger af medicinsk udstyr og aktivt, implantabelt medicinsk udstyr, der er CE-mærket, såfremt formålet med afprøvningen er at anvende udstyret til et formål, som det ikke er CE-mærket til
- Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik, der kommer i direkte eller indirekte kontakt med det menneskelige legeme.

Disse kliniske afprøvninger må først iværksættes, når Lægemiddelstyrelsen har givet tilladelse her til. Formålet er at sikre, at der kun påbegyndes afprøvninger, hvis det vurderes, at balancen mellem forventede fordele og risici forbundet med udstyret og procedurerne i forbindelse med anvendelsen af udstyret vurderes at være acceptabel. Balancen skal være acceptabel af hensyn til forsøgspersonernes sikkerhed. Desuden skal der foreligge en tilladelse til afprøvningen fra en videnskabsetisk komité i henhold til lov om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter.

Kliniske afprøvninger af CE-mærket medicinsk udstyr, der skal anvendes til et formål, som udstyret er CE-mærket til, kræver ikke en tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

God praksis for planlægning, udførelse og afrapportering vedrørende kliniske afprøvninger er beskrevet i den gældende standard på området, som udgives af Dansk Standard:

DS/EN ISO 14155:2012. Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr til brug på mennesker – God klinisk praksis (Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice)

Harmoniserede standarder angiver en metode til at opfylde lovgivningens krav på det pågældende område. Hvis ikke-harmoniserede standarder anvendes, skal det nøje overvejes, om kravene kan opfyldes ved brug af denne standard. Hvis standarden ikke anvendes, skal det på anden vis dokumenteres, hvordan det sikres, at lovgivningens krav opfyldes.

2. Ansøgning

2.1 Ansøgningen skal indeholde følgende dokumenter:

- Et udfyldt ansøgningsskema (Lægemedelstyrelsens ansøgningsskema) til kliniske afprøvninger
- Liste med bilag til ansøgningen og eventuelle særlige forhold, som Lægemedelstyrelsen skal være opmærksom på
- Afprøvningsplanen
- Investigators Brochure (IB)
- Deltagerinformation og formular til informeret samtykke
- Formular til indhentelse af fuldmagt, der giver Lægemedelstyrelsen adgang til forsøgspersonens journal
- Erklæring om, at udstyret opfylder de væsentlige krav (med henvisning til relevant bekendtgørelse), undtagen de aspekter, der er omfattet af afprøvningen samt dokumentation for, at der med hensyn til disse aspekter, er truffet alle nødvendige forholdsregler for at beskytte forsøgspersonernes helbred og sikkerhed
- En beskrivelse af CE-mærket udstyrs erklærede formål, og såfremt det er relevant, en kopi af overensstemmelseserklæringen og certifikater fra det bemyndigede organ
- Kopi af tilladelse fra videnskabsetisk komité, såfremt denne foreligger
- Billede af udstyret eller et eksemplar af udstyret (såfremt det er hensigtsmæssigt).

Ansøgningsskema er tilgængeligt på Lægemedelstyrelsens hjemmeside.

Ansøgeren bør desuden vedlægge et følgebrev med opregning af bilag til ansøgningen.

Bekendtgørelse nr. 292 af 19. marts 2010 om ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr på mennesker fastsætter, hvilke oplysninger og dokumenter ansøgningen skal indeholde. Bekendtgørelsens bilag 1 indeholder krav til indholdet af afprøvningsplanen. Hvis der er oplysninger i bilag 1, som ikke er relevante, skal det anføres hvilke, der er udeladt, og der skal gives en begrundelse for udeladelsen, eventuelt i følgebrevet.

Bemærk at behandling af ansøgningen først påbegyndes, når den indeholder fyldestgørende oplysninger og opfylder kravene til ansøgningens indhold.

Ansøgningen sendes til:

Lægemedelstyrelsen

Medicinsk Udstyr, Enheden for Lægemedelovervågning og Medicinsk Udstyr

Axel Heides Gade 1

2300 København S

eller pr. e-mail til med-udstyr@dkma.dk.

Lægemedelstyrelsen foretrækker at modtage ansøgninger om kliniske afprøvninger af medicinsk udstyr på CD-ROM eller elektronisk via Eudralink.

Det ønskede format er som følger:

Dokumenter bedes sendt i pdf-format i én fil med ”bookmarks” for hvert dokument.

Såfremt ansøgningen er større end 40 MB, bedes afprøvningsplanen eller Investigators Brochure sendt i separat fil.

CD-ROM eller USB-stik

Såfremt ansøgningen sendes på CD-ROM eller på USB-stik, bedes underskrevet følgebrev vedlægges i en papirversion og på CD-ROM eller USB-stikket i en pdf-fil.

Eudralink

Vælger du at sende ansøgningen via Eudralink, skal den sendes til med-udstyr@dkma.dk uden password. Emnefeltet bedes udfyldt med navn på sponsor, navn på det medicinske udstyr og baggrund for henvendelsen. Eudralink er det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) system, som kan sende filer sikkert (secure file transfer system). Du kan blive oprettet i systemet her: <https://eudralink.ema.europa.eu/>. Tryk på support for at blive oprettet i EudraLink systemet. I mailen skal du bede om at få en Eudralink account. Herefter vil du få tilsendt et skema som skal udfyldes. Normalt kan du blive oprettet i løbet af få timer.

E-mail

Ansøgningen kan sendes pr. e-mail til med-udstyr@dkma.dk.

Vær opmærksom på, at hvis ansøgningen (med bilag) fremsendes pr. e-mail, er der begrænsninger i forhold til størrelsen af e-mails, der kan modtages i Lægemiddelstyrelsen.

E-mails, der fylder mere end 50 MB, bliver ikke modtaget i Lægemiddelstyrelsen. Afsender vil i disse tilfælde ikke modtage besked om, at disse ikke er modtaget i Lægemiddelstyrelsen.

2.2 Gebyr

Lægemiddelstyrelsen opkræver gebyr til dækning af udgifter i forbindelse med behandling af ansøgninger om klinisk afprøvning af medicinsk udstyr i henhold til bekendtgørelsen om gebyrer for medicinsk udstyr. Der opkræves også gebyr til dækning af Lægemiddelstyrelsens omkostninger ved behandling af en ansøgning om tilladelse til ændring af en klinisk afprøvning.

Gebyrsatserne for sagsbehandling af ansøgninger om kliniske afprøvninger og ansøgninger om ændring af kliniske afprøvninger fremgår af bekendtgørelsens bilag 4.

Gebyrerne gælder for alle afprøvninger, der er omfattet af ansøgningspligten, og Lægemiddelstyrelsen har ingen hjemmel til at dispensere herfra.

Gebyr skal indbetales til Lægemiddelstyrelsen efter modtagelse af en faktura med nærmere oplysninger om indbetalingen.

Der skal ikke betales ekstra gebyrer til Lægemiddelstyrelsen ved eventuel fremsendelse af ændringer til afprøvningsplanen eller andre ændringer, der indsendes, før styrelsen har taget stilling til ansøgningen om tilladelse til iværksættelse af afprøvningen (dvs. en endnu ikke godkendt afprøvning). Sendes materialet, mens sagsbehandlingen foregår, kan dette dog, afhængig af ændringens karakter, forsinke styrelsens svar på ansøgningen.

2.3 Sprog

Ansøgningen kan indsendes på dansk eller engelsk.

2.4 Forsøgsansvarlig (Sponsor)

Ansøgningen kan indsendes af den forsøgsansvarlige eller dennes repræsentant. Forsøgsansvarlig er den person, institution eller virksomhed, der påtager sig ansvaret for iværksættelse og gennemførelse af en klinisk afprøvning. Forsøgsansvarlig vil som hovedregel være fabrikanten af udstyret. Den forsøgsansvar-

lige kan uddelegere opgaver, men ansvaret for afprøvningen forbliver hos den forsøgsansvarlige. Der skal foreligge dokumentation for uddelegerede opgaver.

Fabrikanter af medicinsk udstyr, der stilles til rådighed i en klinisk afprøvning, skal opfylde kravene i de relevante bekendtgørelser om medicinsk udstyr, herunder de særlige krav til medicinsk udstyr bestemt til klinisk afprøvning.

Forsøgsansvarlige, der ønsker at iværksætte kliniske afprøvninger i Danmark, men som ikke har hovedsæde eller bopæl i EU, skal have en repræsentant i EU, hvortil Lægemiddelstyrelsen kan henvende sig for så vidt angår de forsøgsansvarliges forpligtelser i henhold til de relevante bekendtgørelser om medicinsk udstyr.

2.5 Ansøgning ved multicenterforsøg

For afprøvninger, der involverer mere end et forsøgssted i Danmark, skal den forsøgsansvarlige indsende én ansøgning, hvor samtlige deltagende forsøgssteder er anført.

3. Afprøvningsplan

Afprøvningsplanen er et arbejdsdokument for forsøgsansvarlig, investigatorer og monitorer. Alle relevante oplysninger for udførelse af afprøvningen skal derfor være indeholdt i dette dokument. Som udgangspunkt skal følgende bl.a. være beskrevet i afprøvningsplanen:

- generelle administrative oplysninger
- oplysninger om udstyret der skal afprøves
- formål med afprøvningen
- design af afprøvningen
- kriterier for forsøgspersonernes deltagelse i afprøvningen
- statistisk baggrund for afprøvning samt metode til analyse af resultater
- håndtering af hændelser
- afslutning af afprøvningen før planlagt
- etiske overvejelser
- kvalitetskontrol og kvalitetssikring
- publikationspolitik.

Bekendtgørelsen om ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr indeholder i bilag 1 en detaljeret liste med de oplysninger, som afprøvningsplanen skal indeholde. Såfremt ansøgeren vurderer, at oplysninger ikke er relevante, skal det anføres, hvilke oplysninger, der konkret er udeladt, og der skal gives en begrundelse udeladelsen.

Oplysningerne i bekendtgørelsens bilag 1 er optrykt som bilag 1 til vejledningen.

I forbindelse med udførelsen af afprøvningen er Case Report Form (CRF) det praktiske redskab til brug for overholdelse af afprøvningsplanen. CRF skal afspejle afprøvningsplanen og må ikke indeholde oplysninger, som ikke fremgår af afprøvningsplanen.

Afvielser i forhold til afprøvningsplanen

En procedure til forhåndsgodkendelser af afvielser fra afprøvningsplanen (waivers) finder Lægemiddelstyrelsen generelt ikke acceptabel.

4. Investigators Brochure

Investigators brochure skal indeholde følgende oplysninger:

- Resumé af litteratur samt en evaluering, som støtter rationalet for anvendelse af udstyret til det tilsigtede formål og designet af afprøvningen.
- Generel beskrivelse af udstyret og dets komponenter.

- Beskrivelse af udstyrets virkemåde.
- Mærkning og brugsanvisning, herunder beskrivelse af mulige risici, kontraindikationer og advarsler.
- Beskrivelse af den tilsigtede kliniske ydeevne.
- Beskrivelse af udstyrets materialer.
- Resumé og evaluering af in vitro, ex vivo og in vivo data, som er relevant for udstyret, herunder prækliniske data, såsom biologiske studier, ikke-kliniske laboratorie- og dyrestudier.
- Resumé af relevant klinisk erfaring med udstyret og andet udstyr med lignende karakteristika, inklusiv hvor længe udstyret har været på markedet og en oversigt over sikkerheds- og ydeevnerelaterede reklamationer.
- Resultat af risikoanalyse og risikovurdering.
- Liste over relevante og anvendte standarder, samt i hvilken udstrækning standarderne overholdes.

5. Antikonception

Det skal klart fremgå af afprøvningsplanen eller i et tillæg til planen, at det er sikret, at fertile kvinder ikke er gravide inden deltagelse i afprøvningen (negativ graviditetstest forud for indgåelse i forsøget), samt at der benyttes sikker antikonception under hele afprøvningen.

Lægemiddelstyrelsen anser følgende svangerskabsforebyggende midler som sikker antikonception i forbindelse med klinisk afprøvning:

- spiral
- hormonel antikonception:
- p-piller
- implantat
- transdermale depotplastre
- vaginalring
- depotinjektion

I visse tilfælde kan steril fast partner eller brug af dobbeltbarriere findes acceptabelt. Dette forudsætter en fyldestgørende begrundelse i særlige forhold om forsøgsdesign, udstyret og/eller patientpopulationen. Ved dobbeltbarriere forstås kondom kombineret med pessar.

Sterile eller infertile forsøgspartnere er fritaget for kravet om brug af antikonception. For at betragtes som steril eller infertil må man almindeligvis være kirurgisk steriliseret (vasektomi/bilateral tubektomi, hysterektomi og bilateral ovariectomi) eller være postmenopausal, defineret som udebleven menstruation i mindst 12 måneder før deltagelse i afprøvning.

Der kan for enkelte individer eller særlige populationer være forhold, som taler imod brug af ovenstående antikonception. Eksempler kan være alvorligt svækkede hospitaliserede patienter eller ikke seksuelt aktive fertile børn.

6. Udlevering/salg

Udlevering af afprøvningsudstyret i den kliniske afprøvning må først ske, når tilladelsen fra Lægemiddelstyrelsen foreligger.

7. Mærkning og brugsanvisning

Alle relevante oplysninger skal fremgå af afprøvningsudstyrets mærkning og brugsanvisning.

Bekendtgørelserne om medicinsk udstyr indeholder krav til mærkning og brugsanvisning, som også gælder for udstyr bestemt til klinisk afprøvning.

Bemærk at teksten ”udelukkende til klinisk afprøvning” skal fremgå af udstyrets mærkning og eventuelle brugsanvisning.

8. Information til patienter/forsøgspersoner

8.1 Deltagerinformation og informeret samtykke

Regler om information til og samtykke fra forsøgspersoner, der deltager i en klinisk afprøvning af medicinsk udstyr, fremgår af bekendtgørelse nr. 1149 af 30. september 2013 om information og samtykke til deltagelse i sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter samt om anmeldelse af og tilsyn med sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter. Heraf fremgår bl.a., hvilke oplysninger den skriftlige og mundtlige information skal indeholde, og hvordan samtykket skal indhentes. Derudover er Vejledning om anmeldelse, indberetningspligt m.v. (sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter) tilgængelig på Den Nationale Videnskabsetiske Komités hjemmeside (www.dnvk.dk).

8.2 Fuldmagtserklæring

Lægemiddelstyrelsen skal som led i sin kontrol med kliniske afprøvninger kunne få adgang til oplysninger om forsøgspersoners helbredsmaessige og personlige forhold. Denne adgang gives ved, at forsøgspersonen underskriver en fuldmagtserklæring.

Fuldmagtserklæringen er et selvstændigt dokument, og den bør tydeligt fremtræde som netop en fuldmagt. Det forudsat, at fuldmagten er præcist udformet og omfatter følgende:

- Dokumentet er en fuldmagt (overskrift og indhold)
- Hvem der giver fuldmagt (forsøgspersonen, pårørende eller værge)
- Til hvem fuldmagten gives (Lægemiddelstyrelsen og evt. andre myndigheder)
- Hvad der gives fuldmagt til (adgang til patientjournalen/forsøgspersonens journal)
- Til hvilket formål (kontrol af den kliniske afprøvning)
- Hvilke oplysninger der er adgang til (oplysninger om forsøgspersonens helbredsforhold og personlige forhold)
- Gyldighedsperiode for fuldmagten.

En betingelse for, at der kan gives tilladelse til en klinisk afprøvning, er, at der foreligger en fuldmagt fra forsøgspersonerne (pårørende eller værge) til, at Lægemiddelstyrelsen har adgang til oplysningerne.

Hvis repræsentanter fra udenlandske myndigheder skal kontrollere forsøget, skal dette også fremgå af fuldmagten.

Ansøgningen skal indeholde en formular til brug for indhentelse af skriftlig fuldmagt, der giver Lægemiddelstyrelsen og evt. andre landes sundhedsmyndigheder adgang til forsøgspersonens journal. Den skriftlige deltagerinformation og formular til fuldmagten skal medsendes ansøgningen med henblik på sikring af, at ovennævnte kontrol kan finde sted. Vurdering af deltagerinformationen og samtykke foretages af den videnskabsetiske komité, der også skal give tilladelse til afprøvningen.

9. Tilladelse

Afprøvningen kan iværksættes, når både Lægemiddelstyrelsen og den videnskabsetiske komité har givet tilladelse hertil.

Lægemiddelstyrelsen kan over for den forsøgsansvarlige fastsætte vilkår for afprøvningen.

Lægemiddelstyrelsen skal træffe afgørelse senest 60 kalenderdage efter modtagelsen af en behørigt udformet ansøgning. Såfremt Lægemiddelstyrelsen har en begrundet indsigelse i forhold til ansøgningen, kan den forsøgsansvarlige én gang ændre ansøgningen for at tage hensyn til indsigelsen. Ændres ansøgningen ikke i overensstemmelse med indsigelsen, afvises ansøgningen.

10. Ændringer til den kliniske afprøvning

Den forsøgsansvarlige skal ansøge Lægemiddelstyrelsen om tilladelse til at foretage væsentlige ændringer af en godkendt klinisk afprøvning og kan ikke foretage væsentlige ændringer, før der foreligger en tilladelse fra styrelsen.

Bilag 2 til denne vejledning indeholder eksempler på ændringer, der anses for væsentlige og kræver tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, samt ændringer som Lægemiddelstyrelsen normalt skal orienteres om.

10.1 Væsentlige ændringer

Ændringer betragtes som væsentlige hvis de kan få indvirkning på:

- Forsøgspersoners sikkerhed
- Fortolkningen af den videnskabelige dokumentation, som gennemførelsen af afprøvningen er baseret på
- Gennemførelsen eller ledelsen af afprøvningen, herunder en ny koordinerende investigator, inklusion af nye danske centre eller nye danske primær investigatore
- Kvaliteten eller sikkerheden ved det medicinske udstyr, der er under afprøvning, eller
- Andre væsentlige forhold.

Krav til ansøgningen:

En ansøgning om tilladelse til at foretage ændring af en klinisk afprøvning af medicinsk udstyr skal indeholde følgende oplysninger:

- 1) Lægemiddelstyrelsens journalnummer, referencenummer og dato for den senest accepterede afprøvningsplan.
- 2) En tydelig angivelse af, hvori ændringerne består samt en oversigt over ændringer (ændringslog). Den ændrede tekst i de indsendte dokumenter, skal markeres tydeligt, fx med understregninger i teksten eller med anden skriftfarve.
- 3) Overvejelser om, hvorvidt ændringerne påvirker forsøgspersoners sikkerhed.
- 4) Overvejelser om, hvorvidt ændringerne kan påvirke det endelige resultat af afprøvningen.
- 5) Angivelse af antal inkluderede patienter og betydning for det endelige resultat.

Væsentlige ændringer kan først iværksættes, når Lægemiddelstyrelsen har givet tilladelse hertil.

Ansøgningsskema er tilgængeligt på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Det tilhørende gebyr skal indbetales til Lægemiddelstyrelsen efter modtagelse af faktura.

Hvis den forsøgsansvarlige eller investigator i øvrigt bliver opmærksomme på omstændigheder, der vil kunne medføre en risiko for forsøgspersonernes sikkerhed, skal den forsøgsansvarlige/investigator straks foretage de nødvendige foranstaltninger til beskyttelse af forsøgspersonerne. Den forsøgsansvarlige skal straks underrette Lægemiddelstyrelsen om disse omstændigheder og trufne foranstaltninger. Herefter vil styrelsen tage stilling til, om afprøvningen kan fortsætte eller evt. skal ændres.

10.2 Ny afprøvning

Større ændringer, fx ændring af formålet med afprøvningen, designændring af udstyret, ændrede inklusions- og eksklusionskriterier og ændrede endepunkter kan føre til, at Lægemiddelstyrelsen vurderer, at der samlet set er tale om en ny klinisk afprøvning, og at den forsøgsansvarlige derfor må indsende en ny ansøgning, der opfylder kravene til en ny ansøgning i bekendtgørelsen om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr. Lægemiddelstyrelsen giver nærmere besked herom, hvis dette er tilfældet.

11. Afslutning af den kliniske afprøvning

Kriterier for afslutning af afprøvningen skal angives i afprøvningsplanen. Sædvanligvis vil det være sidste opfølgning for sidste patient.

11.1 Afslutning af afprøvningen som planlagt

Den forsøgsansvarlige skal senest 90 dage efter afprøvningens afslutning give Lægemiddelstyrelsen meddelelse herom. Snarest muligt og senest 1 år efter afprøvningens afslutning skal den forsøgsansvarlige indsende den afsluttende rapport til Lægemiddelstyrelsen. Den afsluttende rapport skal indeholde en kritisk vurdering af alle data, der er indsamlet under afprøvningen.

Underretning om afprøvningens afslutning kan ske via Lægemiddelstyrelsens skema for meddelelse om afslutning af klinisk afprøvning af medicinsk udstyr. Skemaet er tilgængeligt på styrelsens hjemmeside.

11.2 Afslutning af afprøvning før planlagt

Såfremt afprøvningen må afbrydes tidligere end planlagt, skal den forsøgsansvarlige senest 15 dage efter afbrydelsen give Lægemiddelstyrelsen meddelelse herom og begrundelsen for afbrydelsen. Den forsøgsansvarlige skal snarest muligt herefter indsende den afsluttende rapport. Den afsluttende rapport skal indeholde en kritisk vurdering af alle data, der er indsamlet under afprøvningen.

Underretning om afprøvningens afslutning kan ske via Lægemiddelstyrelsens skema for meddelelse om afslutning af klinisk afprøvning af medicinsk udstyr. Skemaet er tilgængeligt på styrelsens hjemmeside.

11.3 Lægemiddelstyrelsen ændrer, standser eller forbyder en afprøvning

Hvis Lægemiddelstyrelsen under afprøvningen får grundlag for at antage, at afprøvningen ikke udføres i overensstemmelse med tilladelsen, eller hvis der i øvrigt er forhold, der giver anledning til tvivl vedrørende de sikkerhedsmæssige og videnskabelige aspekter ved afprøvningen, kan Lægemiddelstyrelsen kræve afprøvningen ændret eller midlertidigt standset, eller styrelsen kan forbyde afprøvningen.

Inden Lægemiddelstyrelsen træffer en afgørelse, anmodes forsøgsansvarlig og/eller primær/koordinerende investigator om en udtalelse, som skal fremsendes inden for en kort frist.

Lægemiddelstyrelsen kan undlade at indhente en udtalelse, hvis det vurderes, at en udsættelse af afgørelsen kan medføre en sikkerhedsrisiko for forsøgspersonerne.

Ved beslutning om at standse eller forbyde en afprøvning meddeler Lægemiddelstyrelsen omgående sin beslutning samt begrundelsen herfor til den berørte videnskabsetiske komité, EU-Kommissionen og de kompetente myndigheder i de øvrige EU/EØS-lande.

12. Håndtering af alvorlige hændelser

Lægemiddelstyrelsen fastsætter vilkår om indberetning af alvorlige hændelser. Disse vilkår svarer til bestemmelserne i EU-Kommissionens vejledning om rapportering af alvorlige hændelser ”Guidelines on medical devices. Clinical investigations: Serious adverse event reporting” MEDDEV 2.7/3.

12.1 Alvorlige hændelser med medicinsk udstyr under afprøvning

Den forsøgsansvarlige skal, som vilkår for en tilladelse til gennemførelse af en klinisk afprøvning, underrette Lægemiddelstyrelsen, hvis der under afprøvningen indtræffer alvorlige hændelser. Dette gælder, selvom det ikke er konstateret (dokumenteret), at udstyret var årsag til hændelsen.

Alvorlige hændelser

Ifølge EU-Kommissionens vejledning er en alvorlig hændelse, defineret som en hændelse, der medfører,

- 1) Død, eller
- 2) Alvorlig forringelse af helbredet, som forårsager livstruende sygdom eller skade eller varig skade på kroppen eller kropsfunktioner, eller hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, eller at medicinsk eller kirurgisk behandling er nødvendig for at undgå ovenstående, eller
- 3) Fosterdød, en medfødt anomali eller misdannelse hos fosteret eller anden negativ påvirkning af fosteret.

Alvorlige hændelser - næsten-hændelser

Ifølge EU-Kommissionens vejledning omfatter alvorlige hændelser også den situation, hvor det under 1.-3. nævnte kunne være sket, hvis ikke der var blevet grebet ind eller forholdene havde været mindre gunstige. Det er hændelser, som Lægemiddelstyrelsen betegner som næsten-hændelser.

Alvorlige hændelser - fejlbehandling

Herudover kan en alvorlig hændelse være en hændelse, der skyldes unøjagtige eller mangelfulde resultater fra diagnostisk udstyr, der resulterer i fejldiagnose, forsinket diagnose eller forsinket eller forkert behandling og de ovenstående hændelser indtræffer.

Den forsøgsansvarlige skal sikre, at der foretages en nøje evaluering af hændelser, herunder næsten-hændelser, med henblik på at fastslå, hvorvidt hændelsen kan være relateret til det medicinske udstyr eller afprøvningen. Indberetningen skal være ledsaget af en sådan vurdering fra den forsøgsansvarlige.

Indberetningen kan ske via Lægemiddelstyrelsens indberetningsskema for alvorlige hændelser eller EU-Kommissionens indberetningsskema, som sendes til Lægemiddelstyrelsen, Sektionen for Medicinsk Udstyr e-mail: med-udstyr@dkma.dk.

Indberetningen skal ledsages af kommentarer om eventuelle konsekvenser for afprøvningen.

Alvorlige hændelser skal i øvrigt indberettes til myndighederne i alle de EU-lande, hvor afprøvningen foregår. Indberetningen skal ske efter de nationale retningslinjer. For yderligere oplysninger henvises til de enkelte landes myndigheder.

Alle hændelser og næsten-hændelser, der indtræffer under afprøvningen, skal rapporteres i afprøvningsens afsluttende rapport. Dette gælder også hændelser, der ikke kategoriseres som alvorlige.

Tidsfrister for indberetning af alvorlige hændelser

Lægemiddelstyrelsen stiller som vilkår for afprøvningen, at forsøgsansvarlig sikrer, at alle oplysninger om alvorlige hændelser, herunder næsten-hændelser, registreres og indberettes til Lægemiddelstyrelsen hurtigst muligt og senest 7 dage efter, at den forsøgsansvarlige har fået kendskab til hændelsen.

Tidsfristen er dog 2 dage, hvis hændelsen udgør en overhængende risiko for yderligere dødsfald, alvorlig skade eller sygdom og som kræver øjeblikkelige tiltag over for andre patienter/forsøgspersoner, brugere eller andre.

12.2 Årlig rapport og liste over alvorlige hændelser og næsten-hændelser

Lægemiddelstyrelsen stiller som vilkår for afprøvningen, at den forsøgsansvarlige en gang årligt i hele afprøvningsperioden indsender en rapport til Lægemiddelstyrelsen om forsøgspersonernes sikkerhed.

Rapporten skal som minimum indeholde:

- en liste over alle alvorlige hændelser og næsten hændelser (i Danmark såvel som udlandet), som er indtruffet i afprøvningsperioden
- en evaluering af de enkelte hændelser
- en vurdering af afprøvningsudstyrets risici og fordele (risk-benefit)
- en konklusion vedrørende forsøgspersonernes sikkerhed.

13. Afsluttende rapport

Den forsøgsansvarlige skal senest 90 dage efter afprøvningens afslutning give Lægemiddelstyrelsen meddelelse herom, og snarest muligt og senest 1 år efter afprøvningens afslutning, indsende den afsluttede rapport til Lægemiddelstyrelsen.

Den afsluttende rapport skal indeholde en kritisk vurdering af alle data, der er indsamlet under afprøvningen.

14. Lægemiddelstyrelsens behandling af ansøgning

Lægemiddelstyrelsen sender kvitteringsbrev for modtagelse af ansøgningen inden for 14 dage med oplysning om ansøgningen er behørigt udformet. Dette vil sige, at ansøgningen indeholder de dokumenter og relevante oplysninger, der er angivet i bekendtgørelsen om ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr. For at ansøgningen vurderes at være behørigt udformet, skal den indeholde fyldestgørende oplysninger, fx om de endelige resultater af prækliniske test.

Hvis ansøgningen vurderes at være behørigt udformet, igangsættes styrelsens sagsbehandlingstid på 60 dage, hvor sagsbehandlingstiden bliver beregnet fra modtagelsesdatoen (dvs. datoen for modtagelsen af en behørigt udformet ansøgning).

Hvis ansøgningen vurderes ikke at være behørigt udformet, vil Lægemiddelstyrelsen gøre opmærksom herpå. Sagsbehandlingstiden sættes først i gang ved modtagelse af de manglende oplysninger/dokumenter.

Hvis der i forbindelse med den faglige vurdering af ansøgningen skønnes at være behov for supplerende oplysninger, fremsender Lægemiddelstyrelsen brev herom med angivelse af svarfrist.

Det er vigtigt, at svarfristen overholdes, da Lægemiddelstyrelsens 60 dages sagsbehandlingstid ikke kan stilles i bero. Fremsendes de ubedte oplysninger ikke, vil Lægemiddelstyrelsen træffe en afgørelse på grundlag af de foreliggende oplysninger.

Lægemiddelstyrelsen kan træffe en afgørelse, der indeholder:

- En tilladelse
- En tilladelse med vilkår
- En tilladelse med vilkår, hvor styrelsen efterfølgende skal godkende, at vilkåret/vilkårene er opfyldt, eller
- Et afslag

Hvis Lægemiddelstyrelsen vurderer, at ansøgningen kan blive afvist, fremsendes en begrundet indsigelse til den forsøgsansvarlige. Ansøgeren har derefter mulighed for at ændre ansøgningen én gang for at tage hensyn til indsigelsen, fx ved fremsendelse af afklarende supplerende oplysninger. Ændres ansøgningen ikke i overensstemmelse med indsigelsen og den angivne svarfrist, afvises ansøgningen (afslag).

Hvis der gives afslag, vil Lægemiddelstyrelsen informere EU-Kommissionen og myndighederne i de øvrige EØS-lande om dette med begrundelse herfor.

14.1 Andre myndigheder

14.1.1 Videnskabsetisk Komité

Ifølge lov om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter skal en af de regionale videnskabsetiske komitéer give tilladelse til kliniske afprøvninger af medicinsk udstyr.

Ved ansøgninger om kliniske afprøvninger af medicinsk udstyr på mennesker skal Lægemiddelstyrelsen meddele sin afgørelse til den relevante videnskabsetiske komite.

Nærmere oplysninger om ansøgning til det videnskabsetiske komitésystem fås på Den Nationale Videnskabsetiske Komité's hjemmeside. Her finder man også links til dels komitésystemets elektroniske anmeldelsesblanket, dels de respektive regionale videnskabsetiske komitéer.

Behandlingen af en ansøgning i Lægemiddelstyrelsen kan foregå parallelt med behandling af ansøgningen i det videnskabsetiske komitéssystem. Af hensyn til bedømmelsen skal afprøvningsplanen, der danner

grundlag for bedømmelse hos Lægemiddelstyrelsen og den videnskabsetiske komité, være indholdsmæssigt identiske.

14.1.2 Statens Institut for Strålebeskyttelse

Brug af medicinsk udstyr, som udsender ioniserende stråling, skal godkendes af Statens Institut for Strålebeskyttelse, inden udstyret kan anvendes i en klinisk afprøvning. Nærmere oplysninger om anmeldelse og godkendelse kan indhentes ved kontakt til Statens Institut for Strålebeskyttelse.

15. Inspektion

Lægemiddelstyrelsen foretager hvert år inspektion (kontrol) af et antal kliniske afprøvninger, der er meddelt tilladelse til i Danmark. Inspektioner foretages dels hos den forsøgsansvarlige, dels hos de investigatore, der gennemfører afprøvningerne. Herudover kan der foretages inspektioner hos andre, som deltager i forsøgene, fx CRO, laboratorier og lignende.

Formålet med inspektioner er at kontrollere, at afprøvninger af medicinsk udstyr gennemføres i overensstemmelse med tilladelsen, den godkendte afprøvningsplan, den danske lovgivning og standarden for klinisk afprøvning af medicinsk udstyr. Dette indebærer bl.a., at

- alle involverede har de fornødne kvalifikationer til at varetage deres opgaver i forbindelse med afprøvningen
- den forsøgsansvarlige opretholder et kvalitetssystem, der dokumenterer, at involverede parter overholder deres forpligtelser i henhold til afprøvningsplanen og efterlever de regler, der er gældende for afprøvningen
- den godkendte afprøvningsplan overholdes
- gyldige tilladelser er indhentet

Lægemiddelstyrelsens sektion for medicinsk udstyr er ansvarlig for at vurdere ansøgningerne og træffer afgørelse om afprøvningen kan igangsættes. For at sikre en uvildig inspektion af afprøvninger udføres disse ikke af sektionen for medicinsk udstyr, men af en lægemiddelinspektør (GCP-inspektør), som har erfaring i inspektion af kliniske afprøvninger og derudover er trænet i lovgivningen og tilhørende standarder for klinisk afprøvning af medicinsk udstyr.

En afprøvning vil blive inspiceret efter lovgivningens krav samt de standarder, som den forsøgsansvarlige har angivet som gældende for afprøvningen, fx DS/EN ISO 14155. En repræsentant for Lægemiddelstyrelsens sektion for medicinsk udstyr kan deltage som faglig ressourceperson i inspektionen.

Efter hver inspektion udarbejder Lægemiddelstyrelsen en inspektionsrapport, der indeholder en sammenfatning af eventuelle fundne afvigelser i forhold til de gældende regler.

Lægemiddelstyrelsen kan kontrollere enhver, der udfører eller har udført kliniske afprøvninger af medicinsk udstyr, og kræve alle oplysninger, der er nødvendige for kontrolvirksomheden. Som led i kontrollen har Lægemiddelstyrelsens repræsentanter adgang til indsigt i patientjournaler og lignende, såfremt forsøgspersonen eller dennes nærmeste pårørende eller værge har meddelt samtykke eller givet fuldmagt hertil. Derudover skal det fremgå af afprøvningsplanen, at investigator tillader Lægemiddelstyrelsens repræsentanter direkte adgang til kildedata/dokumenter, herunder patientjournaler, ved inspektion.

Lægemiddelstyrelsen udfører årligt planlagte inspektioner og vil i den forbindelse kontakte forsøgsansvarlige og investigator med henblik på planlægning af inspektionen.

16. Udførelse og rapportering af klinisk afprøvning

Praktisk vejledning i udførelse og rapportering af kliniske afprøvninger findes i standarden ”DS/EN ISO 14155:2012. Klinisk undersøgelse af medicinsk udstyr til brug på mennesker – God klinisk praksis (Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice)”, som udgives af Dansk Standard.

17. Lovgivning

Lov om medicinsk udstyr, jf. lovbekendtgørelse nr. 139 af 15. februar 2016.

Bekendtgørelse nr. 1263 af 15. december 2008 om medicinsk udstyr (med senere ændringer)

Bekendtgørelse nr. 1264 af 15. december 2008 om aktivt, implantabelt medicinsk udstyr (med senere ændringer)

Bekendtgørelse nr. 1269 af 12. december 2005 om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik (med senere ændringer)

Bekendtgørelse nr. 1546 af 18. december 2014 om gebyrer for medicinsk udstyr.

Bekendtgørelse nr. 292 af 19. marts 2010 om ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr på mennesker.

18. Kontaktoplysninger

Spørgsmål besvares ved henvendelse til Lægemiddelstyrelsen, Sektionen for Medicinsk Udstyr på

Telefon: 44 88 95 95

mandag til fredag kl. 9.30 - 15

Mail: med-udstyr@dkma.dk

19. Tidligere vejledning

Vejledning nr. 9419 af 13. maj 2016 til ansøgning om tilladelse til klinisk afprøvning af medicinsk udstyr bortfalder.

Lægemiddelstyrelsen, den 10. september 2018

Bilag 1 – afprøvningsplanen

1) Generelle oplysninger:

- a) afprøvningsplanens titel, dato og version samt den forsøgsansvarliges ID-nummer for afprøvningsplanen (referencenummer). Referencenummeret, dato og version skal fremgå af alle sider i afprøvningsplanen, herunder af bilag og eventuelle ændringer af afprøvningsplanen
- b) tilkendegivelse fra den forsøgsansvarlige og investigator(er) om, at afprøvningen udføres i overensstemmelse med afprøvningsplanen og gældende lovgivning
- c) navn, adresse og telefonnummer på den forsøgsansvarlige og eventuel tilknyttet Contract Research Organisation (CRO)
- d) navn og titel på de(n) person(er), som er bemyndiget til at underskrive afprøvningsplanen og tilhørende ændringer for den forsøgsansvarlige
- e) navn, titel, adresse og telefonnummer på den forsøgsansvarliges lægelige eller tandlægelige rådgivere for afprøvningen
- f) navn og titel på den forsøgsansvarliges investigator samt adresse og telefonnummer på det pågældende forsøgscenter. Ved multicenterforsøg anføres navn og titel for investigator(er) på samtlige centre, navn og titel på den koordinerende investigator samt adresse og telefonnummer på samtlige forsøgscentre
- g) navn og adresse på laboratorier og andre hospitalsafdelinger, tekniske afdelinger og evt. andre institutioner, som udfører opgaver i forbindelse med afprøvningen
- h) dokumentation for, at den forsøgsansvarlige og dennes investigator(er), herunder evt. koordinerende investigator, har godkendt og underskrevet afprøvningsplanen
- i) beskrivelse af tidsplanen for afprøvningen, herunder datoer for afprøvningens påbegyndelse og afslutning samt afprøvningsperiode
- j) overordnet resumé af afprøvningen, gerne illustreret ved hjælp af et flow-diagram.

2) Identifikation og beskrivelse af det udstyr, som skal afprøves:

- a) fabrikanten af udstyret, udstyrets model eller typenummer, herunder softwareversion og tilbehør. Hvis model eller typenummer ikke er til rådighed, når planen beskrives, skal der foreligge beskrivelse af, hvordan sporbarhed af udstyret sikres under og efter afprøvningen
- b) fabrikantens tilsigtede formål med udstyret, herunder den pågældende afprøvnings kliniske indikationer og kontraindikationer, og den befolkningsgruppe udstyret er beregnet til
- c) kortfattet beskrivelse af udstyret, herunder eventuelt tilbehør, til afprøvningen. Derudover en kortfattet beskrivelse af eventuelt andet udstyr, som udstyret er designet til at blive brugt i kombination med
- d) beskrivelse af designegenskaber, der er forskellige fra tilsvarende markedsførte produkter, hvis det er relevant
- e) beskrivelse af udstyrets nye eller tidligere utestede egenskaber, herunder kortfattet beskrivelse af funktion og virkemåde
- f) oplysninger om udstyrets materialer, hvoraf det fremgår hvilke, der kommer i direkte eller indirekte kontakt med væv eller kropsvæsker
- g) oplysninger om følgende stoffer, hvis disse indgår i udstyret eller fremstilling af udstyret:
 - lægemidler,
 - animalsk væv,
 - stabile produkter af humant blod eller plasma
 - andre biologisk aktive stoffer,
 - phthalater og andre stoffer, der er klassificeret som kræftfremkaldende, mutagene eller reproduktionsstoksiske i overensstemmelse med bilag I til Rådets direktiv 67/548/EØF om tilnærmelse af lovgivning om klassificering, emballering og etikettering af farlige stoffer med en beskrivelse af stoffernes tilsigtede formål, begrundelse for anvendelse af stofferne og beskrivelse af erfaringer

med anvendelse af disse stoffer samt tiltag anvendt for at opfylde krav til disse stoffer i bekendtgørelserne om medicinsk udstyr.

- h) instruktioner om installation og korrekt brug af udstyret, herunder eventuelle krav til opbevaring og håndtering af udstyret
 - i) kort beskrivelse af nødvendig træning og erfaring, som er påkrævet, før udstyret tages i brug under afprøvningen
 - j) beskrivelse af nødvendige medicinske og/eller kirurgiske procedurer i forbindelse med anvendelse af udstyret
 - k) resumé af kendte og potentielle risici ved afprøvningen og udstyret samt mulige fordele for forsøgspersonerne
 - l) resultatet af risikoanalyse og risikovurdering, herunder en beskrivelse af balancen mellem forventede kliniske fordele og risici forbundet med selve udstyret og procedurerne i forbindelse med anvendelse af udstyret og en liste over mulige interaktioner med lægemidler, som eventuelt anvendes samtidig med, at udstyret anvendes
 - m) oplysninger om metode til sterilisation af udstyret, såfremt det er relevant
 - n) beskrivelse af emballering ved sterilisation af udstyret, såfremt det er relevant.
- 3) Beskrivelse af formål med den kliniske afprøvning:
- a) primære og sekundære formål
 - b) populationer til hvem udstyret er tiltænkt med afprøvningen
 - c) udstyrets tiltænkte ydeevne, som skal verificeres med afprøvningen
 - d) de risici og forudsigelige alvorlige hændelser, der kan forårsages af udstyret, og som skal vurderes
 - e) specifikke hypoteser, der skal bekræftes eller afvises på baggrund af afprøvningens resultater.
- 4) Beskrivelse af afprøvningens metode/design:
- a) tydelig angivelse af forsøgets primære og eventuelle sekundære mål (endepunkter) med rationale for valget
 - b) angivelse af variabler, der skal måles med rationale for valg af disse til at demonstrere opnåelsen af endepunkterne
 - c) metode for vurdering, optegnelse og analyse af variablerne med tidsangivelse
 - d) beskrivelse af udstyret, der anvendes til vurderingen af afprøvningens variabler og ordning for monitorering af vedligeholdelse og kalibrering
 - e) angivelse af hvilke data, der betragtes som kildedata, og som registreres direkte i Case Report Form (CRF)
 - f) beskrivelse af afprøvningstype/-design (fx enkeltblindet, dobbeltblindet, parallelgruppesammenligning)
 - g) beskrivelse af foranstaltninger til reduktion eller elimination af bias, inkl. :
 - randomisering; beskrivelse af randomiseringsmetoden, herunder procedure og praktisk tilrettelæggelse,
 - blinding; beskrivelse af blinding, samt praktiske procedurer til sikring af blinding
 - h) beskrivelse af det nødvendige antal af forsøgspersoner med estimeret tid nødvendig for at inkludere dette antal og antallet af udstyr samt begrundelse for disse tal, herunder statistik, jf. nr. 6. For multicenterafprøvninger skal minimum antal forsøgspersoner, der skal inkluderes for hvert center, specificeres og begrundes. Hvor det måtte påvirke validiteten af afprøvningens resultat, skal minimum og maksimum antal forsøgspersoner ved hvert enkelt center overvejes og anføres
 - i) beskrivelse af procedure(r), som forsøgspersonen gennemgår under afprøvningen og en liste med eventuelt andet udstyr eller medicin, som skal anvendes ved brug af udstyret eller i opfølgningsperioden.
 - j) beskrivelse af hvor længe udstyret og eventuelt kontrolprodukt er i brug med tilhørende begrundelse
 - k) beskrivelse af den forventede varighed af den enkelte forsøgspersons deltagelse i afprøvningen

- l) beskrivelse af varighed af opfølgningsperiode for forsøgspersonen med tilhørende begrundelse
 - m) beskrivelse af instruks og procedure for standsning af afprøvningen, afbrydelse af afprøvning for enkelte forsøgspersoner samt eventuel standsning af dele af afprøvningen.
 - n) beskrivelse af procedure for hvorledes, der holdes regnskab med afprøvningsudstyret
 - o) oplysninger om hvor randomiseringskode vil blive opbevaret, samt instruks og procedurer for kodebrud, såfremt det er relevant
 - p) beskrivelse af forholdsregler ved afvigelser fra afprøvningsplanen
 - q) beskrivelse af forholdsregler ved ændringer af afprøvningsplanen.
- 5) Udvælgelse af forsøgspersoner samt kriterier for at indgå i og udgå af forsøget:
- a) beskrivelse af inklusionskriterier, herunder angivelse af aldersgrænser og køn
 - b) beskrivelse af eksklusionskriterier
 - c) angivelse af, hvornår forsøgspersoner betragtes som deltagere i afprøvningen
 - d) angivelse af afslutning på afprøvningen
 - e) beskrivelse af kriterier og procedurer for at udgå af afprøvningen med angivelse af:
 - hvornår og hvorledes forsøgspersoner skal udgå af afprøvningen
 - hvilke data, der skal indsamles fra forsøgspersoner, som er udgået af afprøvningen, og hvornår sådanne data skal indsamles
 - hvorvidt og hvordan udgåede forsøgspersoner vil blive erstattet af evt. nye forsøgspersoner samt
 - opfølgningsprocedurer for forsøgspersoner, som er udgået af afprøvningen.
- 6) Statistik:
- a) begrundelse for hypotese og det statistiske design
 - b) begrundelse for valget af antallet af forsøgspersoner, herunder signifikansniveauer, afprøvningens styrke og forventet drop-out-rate med en begrundelse for disse
 - c) overvejelser/beregninger af afprøvningens styrke og kliniske relevans. Ved multicenterforsøg skal anføres antal forsøgspersoner, der planlægges inkluderet pr. forsøgscenter
 - d) beskrivelse af succeskriterier for resultater af afprøvningen
 - e) beskrivelse af, hvorvidt der foretages interimanalyse, og kriterier for afslutning af undersøgelsen baseret på statistik
 - f) beskrivelse af de statistiske metoder, der vil blive anvendt, og tidspunkt(er) for planlagte interimanalyser
 - g) beskrivelse af kriterier for afslutning af forsøget på baggrund af resultater fra interimanalysen
 - h) beskrivelse af det signifikansniveau, der vil blive anvendt for såvel interimanalyse som endelig resultatanalyse
 - i) beskrivelse af procedurer for opgørelse af manglende data, ubenyttede data og uægte data
 - j) beskrivelse af procedurer for rapportering af afvigelser fra den oprindelige statistiske plan
 - k) angivelse af forsøgspersoner, hvis data vil indgå i den statistiske analyse (fx alle randomiserede forsøgspersoner, alle behandlede forsøgspersoner, alle egnede forsøgspersoner og alle evaluerbare forsøgspersoner).
- 7) System til håndtering af alvorlige hændelser og næsten-hændelser:
- a) kontaktoplysninger i tilfælde af alvorlige hændelser og næsten-hændelser
 - b) beskrivelse af procedure for optegnelse og undersøgelse af alvorlige hændelser og næsten-hændelser under afprøvningen
 - c) oplysninger om proceduren for rapportering af alvorlige hændelser og næsten-hændelser, herunder hvem der er ansvarlig for at rapportere, hvor hændelser og næsten-hændelser skal rapporteres til samt tidsfrister for rapportering
 - d) oplysninger om forventede alvorlige hændelser og næsten-hændelser og sandsynligheden for, at disse opstår samt metoder til håndtering af hændelserne og næsten-hændelserne

- e) angivelse af hvorledes og hvor længe forsøgspersonen skal følges i tilfælde af alvorlige hændelser og næsten-hændelser.
- 8) Tidlig afslutning eller suspendering af afprøvningen:
 - a) kriterier for tidlig afslutning eller suspendering af afprøvningen og aftaler om proceduren i denne forbindelse
 - b) kriterier for adkomst til at bryde koder ved blindede afprøvninger
 - c) opfølgningsprocedurer for forsøgspersoner.
- 9) Ethiske spørgsmål:
 - a) beskrivelse af konkrete etiske overvejelser i forbindelse med afprøvningen
 - b) beskrivelse af, hvorledes forsøgspersonerne (patienter, raske, patienter hos hvem behandling af deres sygdom ikke er målet for afprøvningen) vil blive informeret, og hvorledes deres samtykke vil blive indhentet, samt mulige grunde til ikke at indhente informeret samtykke fra forsøgspersonen selv, og hvorledes stedfortrædende samtykke i givet fald vil blive indhentet.
- 10) Kvalitetskontrol og kvalitetssikring:
 - a) beskrivelse af retningslinjer for håndtering, bearbejdning og arkivering af samtlige indsamlede data for hver forsøgsperson, der deltager i forsøget, samt andre forsøgsrelevante data
 - b) beskrivelse af procedurer for kvalitetskontrol og kvalitetssikring, herunder omfanget af kildedataverificeringen og monitorering
 - c) beskrivelse af procedurerne for håndtering af database, databehandling, kildedataverificering og andre aspekter af kvalitetssikringen.
- 11) Direkte adgang til kildedata/dokumenter:

Oplysning om at investigator tillader direkte adgang til kildedata/dokumenter (herunder patientjournaler) ved monitorering, auditering og/eller inspektion fra henholdsvis en videnskabsetisk komité, Lægemiddelstyrelsen og eventuelt fra andre landes sundhedsmyndigheder.
- 12) Finansiering og forsikring:

Beskrivelse af finansiering og forsikringsmæssige forhold.
- 13) Publikationspolitik:

Specifikation af om undersøgelsens resultater vil blive søgt optaget til offentliggørelse i et videnskabeligt tidsskrift.

Bilag 2 – ændringer til ansøgning om klinisk afprøvning af medicinsk udstyr

Nedenstående skema viser eksempler på ændringer af tilladte kliniske afprøvninger, som skal oplyses til Lægemiddelstyrelsen, og eksempler på ændringer der kræver tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Eksempler	Skal tillades af LMST	Kun til orientering	Skal ikke indsendes til LMST
Ændringer af afprøvningsplanen			
Afprøvningens design	X		
Formål med afprøvningen	X		
Forsøgspersonernes sikkerhed	X		
Antal forsøgspersoner	X		
Inklusion-/eksklusionskriterier	X		
Sikkerhedsovervågning/-monitorering	X		
Deltagerinformation og samtykkeerklæring		X	
Rekrutteringsprocedure			X
Måling af effektparametre	X		
Tilføjelse/sletning af test eller målinger	X		
Behandlingsvarighed med udstyr	X		
Forlængelse af afprøvningsperioden i forhold til det ansøgte pga. forlænget rekrutteringsperiode		X	
Design af udstyr under afprøvning	X		
Statistisk analyse	X		
Rettelse af typografiske fejl i afprøvningsplanen eller tilhørende dokumenter			X
Ændringer i gennemførelsen eller ledelsen af afprøvningen			
Investigator's team, fx co-investigator			X
Finansieringsforhold			X
Rekrutteringsmateriale til forsøgspersoner			X
Forsikringsforhold eller erstatning for forsøgspersonerne i forhold til afprøvningen			X
Forsøgsansvarlig investigator ved et center i Danmark	X		
Koordinerende investigator	X		
Tilføjelse af nyt center i Danmark	X		
Fjernelse af center i Danmark		X	
Forsøgsansvarlig eller dennes repræsentant fx CRO		X	
Ændringer i forhold til udstyret under afprøvning			
Kvalitet eller sikkerhed af udstyret	X		
Udstyrets navn eller kode		X	
Udstyrets specifikationer	X		
Væsentlige ændringer i mærkning og brugsanvisning	X		
Holdbarhed, opbevaringsbetingelser	X		
Ændring af benefit/risk vurdering			
Nye testresultater som påvirker vurderingen	X		
Resultater fra nye kliniske afprøvninger eller ny fortolkning af eksisterende data, som påvirker vurderingen	X		
Investigators Brochure, såfremt der er væsentlige ændringer	X		