

Klinisk Forsøgsenhed, Regionsapoteket Midtjylland



Introduktionsskrivelse

Denne introduktionsskrivelse har til formål at klarlægge overordnede retningslinjer for Regionsapotekets deltagelse som samarbejdspartner ved gennemførelsen af kliniske forsøg.

Denne introduktionsskrivelse findes ligeledes i en engelsk udgave.

Yderligere information kan fås ved henvendelse til:

Enhedskoordinator Lisbet Emmery Jørgensen

Telefon: +45 2155 4581 eller +45 2964 5994

Mail: Regionsapotekets Klinisk Forsøgsenhed (funktionspostkasse)
(hospitalsapoteket.klinisk.forsogsenhed@rm.dk)

eller

lisjoe@rm.dk

Adresse: Regionsapoteket Midtjylland,
Regionsapotekets Klinisk Forsøgsenhed
Palle Juul-Jensen Boulevard 240
m/ varemodtagelse på Carl Krebs' Vej 48
8200 Aarhus N

Regionsapoteket Midtjyllands autorisationsnummer: 395

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	2
1. Regionsapotekets Klinisk Forsøgsenhed.....	3
2. Regionsapoteket Midtjylland (RAM).....	3
a. Bemyndigelse	3
b. Kvalitetsstyringssystem	4
c. Personale	4
d. Ydelser og faciliteter	4
3. Samarbejdsaftale	5
4. Opstartsftale	6
5. Regionsapotekets krav til sponsor/investigator.....	6
6. Fremstilling, færdigtilberedning og udlevering af forsøgslægemidler	6
7. Monitorbesøg	7
8. Audits/inspektioner.....	7
9. Modtagelse af forsøgslægemiddel (returnering af shipping-bokse, loggere mv.)	8
10. Transport af forsøgslægemiddel	8
11. Kassation og destruktion	9
a. Ikke anvendt forsøgslægemiddel	9
b. Tom eller anbrudt emballage	9
c. Tom eller anbrudt emballage / forsøgslægemiddel kasseret direkte fra den kliniske afdeling	9
12. Arkivering	9
13. Ændringslog	10
Bilag 1 – Regionsapotekets fremstiller og distributionstilladelse	11
Bilag 2 – Regionsapotekets faciliteter – overvågning og dokumentation.....	12
a. Temperaturovervågning	12
b. Hygiejnemonitorering	13
c. Adgangsforhold.....	13
Bilag 3 – Checkliste – nødvendige dokumenter/oplysninger	14
Bilag 4 – Kildedataliste.....	17
Bilag 5 – Ydelser der kan være forbundet med pris	19

1. Regionsapotekets Klinisk Forsøgsenhed

Regionsapotekets Klinisk Forsøgsenhed er fast kontaktpunkt for forskere, kliniske forskningsenheder og virksomheder som medicinalfirmaer og Clinical Research Organisationer (CRO), når det drejer sig om at involvere Regionsapoteket Midtjylland i konkrete kliniske forsøg.

Enheden er sammensat af medarbejdere, der tilsammen repræsenterer Regionsapotekets produktionsafdelinger og kvalitetsafdeling.

Enhedens funktionspostkasse er bemandet alle hverdage.

2. Regionsapoteket Midtjylland (RAM)

Regionsapoteket kan indgå i og bidrage til arbejdet med kliniske forsøg. Regionsapoteket besidder de nødvendige bemyndigelser, kompetencer og faciliteter til at udgøre en professionel samarbejdspartner på området.

a. Bemyndigelse

Regionsapoteket har jvf. Bekendtgørelse af lov om apoteksvirksomhed (Apotekerloven) tilladelse til at fremstille og distribuere lægemidler (§39-tilladelse) ved at overholde gældende lovgivning som bl.a. omfatter:

- Lov om Lægemidler (Lægemiddeloven)
- Bekendtgørelse af lov om lægemidler
- Bekendtgørelse om fremstilling, indførsel og distribution af aktive stoffer til fremstilling af lægemidler
- Bekendtgørelse om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter (GMP bekendtgørelsen)
- Bekendtgørelse om færdigtilberedning af lægemidler på sygehusapoteker (koblingsbekendtgørelsen)
- Bekendtgørelse om distribution af lægemidler (GDP bekendtgørelsen)
- Eudralex Vol. 4 – Good Manufacturing Practice (GMP guideline)
- EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) Nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF
- ICH Guideline for Good Clinical Practice

Al håndtering af råvarer og forsøgslægemidler herunder modtagelse, opbevaring, færdigtilberedning, fremstilling og udlevering af lægemidlerne foregår ifølge gældende dansk/EU lovgivning og Regionsapoteket inspiceres regelmæssigt af Lægemiddelstyrelsen i forhold til efterlevelse af gældende lovgivning.

Dato for sidste inspektion kan oplyses på anmodning.

Dokument til udlevering ("Fremstiller- og Distributionstilladelse") se bilag 1.

b. Kvalitetsstyringssystem

Regionsapoteket har et kvalitetsstyringssystem, der skal sikre, at Regionsapotekets opgaver udføres i henhold til gældende lovgivning. Til dokumentstyring anvendes Region Midtjyllands fælles dokumentstyringssystem eDok, hvor Regionsapotekets politikker, retningslinjer, instrukser m.m. opbevares og distribution og læsekvittering kan dokumenteres.

eDok er et elektronisk dokumentstyringssystem, der til stadighed sikrer, at det kun er gældende version af et givet dokument, der er tilgængeligt. Der udleveres derfor ikke kopi af dokumenter fra eDok.

c. Personale

Regionsapoteket beskæftiger bl.a. farmaceuter og andre AC'ere, farmakonomer, laboranter og serviceassistenter/servicemedarbejdere. Det personale, der involveres i kliniske forsøg uddannes og trænes hvor relevant specifikt til dette.

Der kan på forespørgsel udleveres CV samt dokumentation for GCP-træning for relevant personale. Regionsapoteket forbeholder sig ret til at vurdere, hvad der anses som relevant personale. Denne vurdering finder sted specifikt for hvert enkelt klinisk forsøg.

Regionsapotekets personale underskriver som udgangspunkt ikke dokumenter vedr. økonomiske interesser og fortrolighedserklæringer. Der gives heller ikke nødvendigvis accept til indhentning, opbevaring og videreformidling af persondata for Regionsapotekets personale. Regionsapoteket forbeholder sig ret til at vurdere, hvad der anses som relevant/rimeligt at give samtykke til.

Regionsapotekets personale fremgår ikke af delegeringslog hos investigator. Regionsapoteket løser forsøgsspecifikke opgaver pr kontrakt og ikke på baggrund af delegering. Der indgås forsøgsspecifik samarbejdsaftale (kontrakt) mellem Regionsapoteket og investigator. Såfremt sponsor eller investigator kræver det, kan der udfærdiges en signaturlog på Regionsapoteket med angivelse af relevant/involveret personale og deres signatur.

d. Ydelser og faciliteter

Regionsapoteket kan tilbyde følgende ydelser i relation til gennemførelsen af kliniske forsøg:

- Rådgivning forud for gennemførelsen af kliniske forsøg – herunder vedr. oplysninger til anmeldesskema til Lægemiddelstyrelsen, indførsel af lægemidler fra udlandet, blinding, randomisering samt om de praktiske og logistiske løsninger ved håndtering af forsøgslægemidler
- Udfærdigelse af sIMPD (simplified Investigational Medicinal Product Dossier)
- Fastsættelse af holdbarhed (holdbarhedsforsøg eller risikovurdering)
- Bestilling og lagerhold af råvarer, forsøgslægemidler og relevante utensilier mv.
- Modtagelse af råvarer, forsøgslægemidler og relevante utensilier mv. – herunder modtage- eller indførselskontrol.
- Fremstilling/færdigtilberedning/ompakning/etikettering af forsøgslægemidler
- Udfærdigelse af randomisering
- Foretage blinding af forsøgslægemidler (fx ved indkapsulering, ompakning eller etikettering)
- Udlevering/distribution af forsøgslægemidler
- Udarbejdelse af lægemiddelregnskab
- Stå til rådighed ved monitorbesøg, audits og inspektioner
- Destruktion af ikke anvendt forsøgslægemiddel
- Arkivering af dokumentation

Regionsapoteket råder bl.a. over følgende faciliteter:

- Produktionslokaler for antibiotika (færdigtilberedning)
- Produktionslokaler for cytostatika og monoklonale antistoffer (færdigtilberedning)
- Produktionslokaler for serviceproduktion
- Lagerfaciliteter ved temperatur under 25°C
- Lagerfaciliteter ved 2°C-8°C
- Lagerfaciliteter ved minus 20°C, minus 25°C og minus 80°C (begrænset kapacitet)
- Analyselaboratorium (fysisk-kemisk og mikrobiologisk)

Detaljer vedr. overvågning og dokumentation er beskrevet i bilag 2.

Detaljer for produktionslokaler herunder klassificering af lokaler fås ved henvendelse til Regionsapotekets Klinisk Forsøgshed.

Dokumentation for validering/rekvalificering af lokaler, udstyr, procedurer mv. udleveres ikke.

3. Samarbejdsaftale

Regionsapoteket udfærdiger en samarbejdsaftale for hvert klinisk forsøg. Aftalen indgås mellem og underskrives af Regionsapoteket og investigator. Regionsapoteket indgår ikke aftaler direkte med evt. sponsorfirma.

Det er investigators ansvar, at sponsor er orienteret om indholdet og betydningen af samarbejdsaftalen mellem investigator og Regionsapoteket.

Før udfærdigelse af samarbejdsaftale skal Regionsapoteket have tilsendt en række dokumenter og oplysninger. Se bilag 3.

Samarbejdsaftalen indeholder angivelse af og kontaktdetaljer for de involverede medarbejdere. Herunder vil der for Regionsapotekets vedkommende være angivelse af kontaktperson i Regionsapotekets Klinisk Forsøgshed samt kontaktdetaljer for den driftsafdeling, der skal håndtere selve leverancerne til det kliniske forsøg.

Samarbejdsaftalen definerer de ydelser, Regionsapoteket skal levere som samarbejdspartner i det konkrete kliniske forsøg. Ligeledes defineres hvilke ansvar, der ligger hos hhv. Regionsapotek og investigator (sponsor).

Ydelser knyttet til kliniske forsøg er ikke en del af Regionsapotekets basisopgaver og kan derfor være prisbærende. Se bilag 5 for liste over ydelser, der kan være forbundet med pris. Den forsøgsspecifikke samarbejdsaftale definerer priser for hver ydelse samt detaljer for fakturering.

Samarbejdsaftalen skal være underskrevet før første levering til det kliniske forsøg. Ved væsentlige ændringer undervejs i forsøget, udfærdiges en ny version af samarbejdsaftalen.

Regionsapoteket forbeholder sig muligheden for at fakturere "forbrugt tid" i forbindelse med forsøg, hvor der er brugt tid på opstart, men hvor forsøget afbrydes inden underskrivelsen af samarbejdsaftalen.

4. Opstartsaf tale

Der kan være situationer, hvor det trækker ud med at få en samarbejdsaf tale på plads idet alle forudsætningerne ikke foreligger for at få afsluttet en sådan af tale. I de tilfælde kan der udarbejdes en opstartsaf tale, så der er enighed mellem parterne omkring, hvad der betales for, uanset om forsøget initieres eller ikke.

5. Regionsapotekets krav til sponsor/investigator

For at Regionsapoteket kan levere en rettidig og kvalitetsmæssig tilfredsstillende service som samarbejdspartner ved gennemførelsen af kliniske forsøg, er der nogle krav, Regionsapoteket må stille til sponsor/investigator.

Det gælder krav til ihændehavelse af gældende dokumenter samt krav vedr. adgang til nødvendige oplysninger. Se bilag 3. Disse oplysninger er nødvendige blandt andet af hensyn til opsætning i Regionsapotekets produktionssystemer.

Det skal her understreges, at det er sponsors/investigators ansvar, at gældende dokumenter og oplysninger under hele forsøgets løbetid fremsendes rettidigt til Regionsapoteket.

Det skal især bemærkes, at der ved anvendelse af registrerede lægemiddelspecialiteter, der er leveret forsøgsspecifikt og hvor håndtering sker i henhold til Produktresumé (SPC), påhviler sponsor/investigator et ansvar for overvågning og formidling af SPC-ændringer.

Regionsapoteket skal inddrages tidligt i forløbet med planlægning og opstart af et klinisk forsøg. Regionsapoteket ønsker at deltage i de afklarende møder med sponsor/investigator.

6. Fremstilling, færdigtilberedning og udlevering af forsøgslægemidler

Regionsapoteket gør brug af forskellige validerede systemer for produktion og batchdokumentation. Regionsapoteket anvender altid egne systemer for produktion og batchdokumentation. Sponsor/investigator kan ikke stille krav til fx format af eller sprog i batchdokumentation.

For et konkret klinisk forsøg vil typen af produktionssystem, format af batchdokumentation samt eksempel på etiketter fremgå af samarbejdsaftalen.

Al dokumentation er på dansk. Skulle der være behov for/krav til oversættelse til andet sprog, påhviler dette sponsor/investigator.

I tilfælde, hvor rapporter fra IxRS eller produktionssystem ikke er tilstrækkeligt, fører Regionsapoteket lægemiddelregnskab. Regionsapoteket anvender som udgangspunkt egne blanketskabeloner til udfærdigelse af lægemiddelregnskab. Skabelon kan tilpasses det enkelte kliniske forsøg.

Regionsapoteket gemmer ikke tomme/anbrudte pakninger fra infusions- og injektionsvæsker eller tomme pakninger fra orale formuleringer. Allokerede, anvendte, anbrudte pakninger

kasseres umiddelbart efter håndtering. Kassation og destruktion af disse følger Regionsapotekets vanlige retningslinjer for affald. Se desuden afsnit 11.

Regionsapoteket forbeholder sig ret til at stille krav til, hvilket fabrikat af utensilier, infusionsvæsker og lignende, der anvendes ved fremstilling og færdigtilberedning. Dette skyldes hensyn til licitation (rammeaftaler for indkøb) og ikke mindst hensyn til arbejdsgange og validering af udstyr og processer.

Ved udlevering af forsøgslægemiddel kan der være krav til/behov for, at modtager (klinisk afdeling) kvitterer for denne modtagelse og sender den underskrevne kvittering retur til Regionsapoteket. Dette krav/behov vil hvor relevant fremgå af den forsøgsspecifikke samarbejdsaftale. Det er vigtigt, at denne procedure overholdes, da Regionsapoteket ikke sender yderligere forsøgslægemiddel, før kvittering for modtagelse af tidligere leverancer er kommet Regionsapoteket i hænde.

7. Monitorbesøg

Monitorer er velkomne på besøg hos såvel Regionsapotekets Klinisk Forsøgsenhed samt i relevante driftsafdelinger. Monitoreringsplan ønskes kendt på forhånd. Konkrete besøgsdage aftales løbende med minimum 10 hverdages varsel.

Monitor får under besøget adgang til aftalte data, forsøgslægemidler, relevant personale, mulighed for at kopiere/scanne aftalte dokumenter samt et bord at sidde ved. Monitor får ikke selvstændigt adgang til elektroniske produktionssystemer, men kan få kiggeadgang til batchdokumenter sammen med en Regionsapoteksmedarbejder. Batchjournaler fra de elektroniske produktionssystemer udleveres ikke og manuelle batchjournaler kopieres ikke.

Monitor skal selv medbringe nødvendigt udstyr i form af computer og telefon. Der kan tilgås wifi.

Monitor får ikke adgang til produktionslokaler. Adgang til lagerfaciliteter kan finde sted efter aftale og under ledsagelse af Regionsapotekets personale.

8. Audits/inspektioner

Regionsapoteket deltager i og bidrager til audits og inspektioner. Forud for gennemførelse af audit/inspektion ønskes Regionsapoteket inddraget i forbindelse med fastlæggelse af besøgsdage samt planlægning af tilgængelige ressourcer og kompetencer. Regionsapoteket ønsker varsling om audit/inspektion senest 20 hverdage forud for besøget. Endelig dagsorden skal være Regionsapoteket i hænde seneste 5 hverdage forud for besøget.

9. Modtagelse af forsøgslægemiddel (returnering af shipping-bokse, loggere mv.)

Forsøgslægemidler skal sendes direkte til relevant produktionsafdeling som defineret i den for forsøget gældende samarbejdsaftale. Forsendelserne skal være opmærket med den præcise adresse, herunder modtagende produktionsafdeling og kontaktperson.

Forsendelser kan leveres til Regionsapotekets på hverdage mellem klokken 08:00 og 14:00. Hver forsendelse skal indeholde de dokumenter, der er nødvendige for at foretage modtagekontrol/indførselskontrol. Konkret krav til dokumenter vil blive defineret i den for forsøget gældende samarbejdsaftale.

Såfremt sponsor ønsker returnering af shipping-bokse, loggere eller andet materiel, er det sponsors ansvar at planlægge, fremsende labels og evt. eksporterklæringer samt betale for en sådan returnering. Konkret aftale skal fremgå af samarbejdsaftale.

10. Transport af forsøgslægemiddel

Lægemidler eller andet til kliniske forsøg kan transporteres på forskellig vis fra Regionsapoteket Midtjylland:

1. Investigator eller klinisk personale afhenter selv på Regionsapoteket.
2. Der anvendes Forsyning & Service eller Post/portørservice på egen matrikel
3. Forsøgslægemiddel sendes med de faste kørsler med MidtTransport og Forsyning & Service eller Post/portørservice sørger for levering til modtager
4. Transport med ekstern transportør bestilt specifikt til den konkrete transportopgave
5. Sponsor/investigator har indgået kontrakt med egen transportør og Regionsapoteket står udelukkende for udlevering til transportøren.

Valgte transportløsning(er) vil tydeligt fremgå af den forsøgsspecifikke samarbejdsaftale, der indgås mellem Regionsapoteket og investigatør.

For løsning 1-2 finder logning af temperatur under transport ikke sted.

For løsning 3 logges temperaturen under kørslen med MidtTransport. Dette forestås af transportøren. Der gives besked til RAM og udleveres temperaturdata i tilfælde af afvigelser. Ved kørsler uden afvigelser på temperatur er Regionsapoteket ikke i besiddelse af temperaturdata, da disse indsamles, overvåges og opbevares af transportøren i henhold til kontrakt mellem denne og Regionsapoteket.

For løsning 4 finder logning af temperatur under kørslen sted. Dette forestås af transportøren. Der gives besked til Regionsapoteket og udleveres temperaturdata i tilfælde af afvigelser. Ved kørsler uden afvigelser på temperatur kan der mod betaling indgås aftale med transportøren om fremsendelse af temperaturdata til Regionsapoteket.

For løsning 5 er det sponsor/investigatørs ansvar at indgå aftale vedr. logning af temperatur under transport samt tilgængeligheden af temperaturdata.

11. Kassation og destruktion

a. Ikke anvendt forsøgslægemiddel

Regionsapoteket kan stå for opgørelser samt forsendelse af ikke anvendt forsøgslægemiddel enten retur til sponsor eller til destruktion. Dette gælder forsøgslægemiddel, der ikke har været udleveret fra Regionsapotek til klinik eller forsøgsperson.

Opgørelse og forsendelse kan dokumenteres.

Ved forsendelse til destruktion kan selve destruktionen ikke dokumenteres, da dette finder sted ved eksternt samarbejdspartner.

Alt lægemiddelfald fra Regionsapotekets -matrikler sendes fra Regionsapoteket til forbrænding ved Fortum Waste Solution A/S i Nyborg (uanset om hætteglas og andre pakninger er tomme eller fyldte).

b. Tom eller anbrudt emballage

Alt lægemiddelfald fra Regionsapotekets -matrikler sendes fra Regionsapoteket til forbrænding ved Fortum Waste Solution A/S i Nyborg (uanset om hætteglas og andre pakninger er tomme eller fyldte).

c. Tom eller anbrudt emballage / forsøgslægemiddel kasseret direkte fra den kliniske afdeling

Forsøgslægemidler eller emballage, der kasseres og sendes til destruktion direkte fra en klinisk afdeling håndteres som afdelingens øvrige affald. Det vil sige i henhold til lokale instrukser for det pågældende hospital/sygehus/matrikel.

12. Arkivering

Dokumentation arkiveres op til 25 år efter forsøgets afslutning. Arkiveringstid afhænger af dokumentationstype og hvorvidt forsøget er godkendt i henhold til Direktiv 2001/20/EF eller Forordning (EU) 536/2014. Dokumentation, der er en del af forsøgets Trial Master File skal i henhold til Forordningen arkiveres i 25 år. Øvrig dokumentation (GMP) – herunder temperaturlogs - arkiveres i 5 år efter forsøgets afslutning. Arkiveringsperiode og -sted angives i samarbejdsaftale for hvert forsøg. Hvis det er aftalt, at dokumentation arkiveres hos sponsor/investigator (GxP-miljø) forbeholder Regionsapoteket sig ret til, at tilgå dokumenterne i 5 år efter forsøgets afslutning. Særligt dokumenter omhandlende modtage-/indførselskontrol er at betragte som GMP-dokumenter og skal derfor være til rådighed f.eks. i forbindelse med inspektion/audit.

13. Ændringslog

Dato	Version	Ændring
Jan. 2019	3.0	Tilføjelse af ændringslog. Tilføjelse af detaljer omkring logning af temperatur under transport. Tilføjelse af bilag 1a (statement fra LMST).
Jul. 2019	4.0	Adresse rettet. Autorisationsnummer tilføjet. Tilføjelse vedr. investigators ansvar for at sikre, at sponsor er bekendt med den indgåede samarbejdsaftale. Tilføjelse vedr. mulighed for fakturering af forbrugt tid ved forsøg, der ikke opstartes. Uddybet vedr. monitors mulighed for kiggeadgang i elektroniske produktionssystemer. Bilag 1b udgået og bilag 1a omdøbt til "Bilag 1". Tilføjelse i bilag 3 vedrørende oplysning om konkret producent af registrerede specialiteter.
Jun. 2021	5.0	Adresseændring. Ændring af varemottagelsestidsrum. Ændring vedr. temp.overvågning HEV og PJJB. Småjusteringer/-præciseringer. Bilag 1 – ny version af skrivelse. Bilag 3 ændret- primært i opsætning. Bilag 4 og 5 tilføjet.
Jun. 2022	6.0	Herning ændres til Gødstrup. Ny leverandør af affaldsforbrænding. Tilpasset ny forordning. Temp.overvågning RHG. Bilag 3 tilpasset vedr. faktureringsoplysninger samt tilføjet krav og ansvar i tilfælde af forsøgsspecifikt leveret emballage.
Jan. 2023	7.0	Tilføjelse i punkt 2 af Bekendtgørelse om færdigtilberedning af lægemidler på sygehus apoteker (koblingsbekendtgørelsen). Opdatering vedr. transport. Udspecificering vedr. arkivering. Smårettelser af kosmetisk karakter.
Jul. 2023	8.0	Udvidelse af afsnit 12. Arkivering
Okt. 2023	9.0	Navneændring fra Hospitalsapoteket Region Midtjylland til Regionsapoteket Midtjylland. Tilføjelse i afsnit 2c vedr. delegeringslog og signaturlog. Bilag 1 udskiftet. Bilag 3 uddybet vedr. dokumentation for godkendelse via CTIS.
Jul. 2024	10.0	Adresseændring for hovedapotek. Leveringstidspunkt forkortet til 08:00-14:00 på hverdage. Mindre kosmetiske rettelser. IVRS/IWRS/IRT alle steder ændret til IxRS. Bilag 2 tilrettet efter flytning af Aarhus-matrikler til HAPO Bilag 4 tilrettet efter flytning af Aarhus-matrikler til HAPO <i>Bilag 1 ej opdateret. Afventer ny version fra Lægemiddelstyrelsen.</i>

Bilag 1 – Regionsapotekets fremstiller og distributionstilladelse



Regionsapoteket Midtjylland
Klinisk forsøgsenhed
Universitetsbyen 30
DK-8000 Aarhus C

Date: 26.09.2023

Statement concerning manufacturing authorization

Pursuant of the Danish Pharmacy Act, hospitals pharmacies in Denmark have an inherent permission to manufacture medicinal products.
Hospital pharmacies are therefore not issued an official manufacturing authorization by the Danish Medicines Agency.

This statement is to confirm that the hospital pharmacy "Regionsapoteket Midtjylland" has legal permission to manufacture medicinal products including investigational medicinal products.
The hospital pharmacy is also permitted to receive imported medicinal products including investigational medicinal products and medicinal products for compassionate use.

Best regards

Thomas Bue Bitsch
Lægemeddelinspektør
Medicines Inspector
T (dir.) +45 23 34 22 68
Thbb@dkma.dk

Lægemeddelstyrelsen
Enhed for Kontrol og forsyning
Danish Medicines Agency
Control & Security of Supply
T +45 44 88 95 95
dkma@dkma.dk



Lægemeddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Denmark
T +45 44 88 95 95
E dkma@dkma.dk
LMST.DK

Bilag 2 – Regionsapotekets faciliteter – overvågning og dokumentation

a. Temperaturovervågning

I alle lagerlokaler med opbevaring af lægemidler og råvarer til lægemidler, samt i køleskabe, kølerum og fryser er der temperaturovervågning. Dette foregår med anvendelse FMS (Facility monitoring system).

FMS-følere og temperaturloggere re-kvalificeres en gang om året.

Temperaturovervågning med viewLinc FMS (Facility monitoring system)

Temperaturen overvåges af temperaturloggere forbundet til apotekets dedikerede server, hvor viewLinc FMS-softwaren lagrer data. Data logges hvert minut af kalibrerede temperaturloggere. Temperaturloggere i køleskabe, fryseskabe og kølerum er monteret i alublokke.

Hvis FMS registrerer, at temperaturen har været uden for grænsen aktiveres en alarm. For køleskabe, fryseskabe og kølerum aktiveres alarmer efter overskridelse i 5 min og for rumføler/produktionslokaler aktiveres alarmer straks ved overskridelse. Da temperaturen registreres kontinuerligt vil alarmer også kunne aktiveres mellem datalogninger.

Forekommer alarm inden for Regionsapotekets åbningstid, alarmeres den afdeling, hvor alarmer er udløst. Afdelingen sørger for udbedring af fejlen, evt. flytning af beholdning til anden lokation samt sagsbehandling i relation til afvigelsen. Udløses en alarm uden for Regionsapotekets åbningstid, kontaktes den vagthavende farmakonom eller relevant funktionsleder, der sørger for udbedring af fejl, evt. flytning samt karantænemærkning af beholdning og ikke mindst overdragelse af afvigelsen til rette vedkommende ved førstkommande normale arbejdsdag.

Ugentligt udskrives Regionsapotekets Klinisk forsøgssenhed temperaturudskrifter (kurve/tabel) for de lokationer, hvor der opbevares forsøgslægemidler. Disse viser temperaturforløbet for den foregående periode. Hvis temperaturen i denne periode har ligget uden for acceptområdet og har udløst FMS-alarm, vil dette fremgå af den tilhørende alarm-rapport. Der vil ligeledes fremgå, hvorledes alarmer er vurderet. Generelt gælder, at ved korterevarende registrering (under hhv. 20 minutter for køleskabe, fryseskabe og kølerum eller 40 minutter for rumtemperatur) af temperatur uden for definerede grænser (f.eks. i forbindelse med påpladssætning af varer) anses dette ikke som afvigelser. Der angives ved håndtering af alarmer i FMS, at denne vurderes ikke kritisk. Ved længerevarende registrering (over hhv. 20 minutter eller 40 minutter) uden for de definerede grænser udarbejdes en afvigerapport og sponsor/monitor kontaktes.

Dokumentation for temperatur ()

Dokumentation i form af printede grafer opbevares lokalt i den enkelte Regionsapoteksafdeling.

Såfremt sponsor ønsker temperaturudskrifter arkiveret forsøgsspecifikt, er det sponsors/monitors ansvar at kopiere den ønskede dokumentation og arkivere denne i det konkrete kliniske forsøgs mappe.

b. Hygiejnemonitorering

Regionsapoteket udfører i henhold til GMP-reglerne og Regionsapotekets interne instruktioner hygiejnemonitoreringer efter fastlagte frekvenser:

Følgende målemetoder indgår i Regionsapotekets hygiejneprogram:

Mikrobiologiske målemetoder:

- Agarplade med disinhibitor til kontrol af handsker/hænder
- Agarplade med disinhibitor til kontrol af luft. Passiv måling (nedfaldsplade)
- Kontaktplade med disinhibitor til kontrol af overflader/inventar/udstyr og dragter
- Svaberprøver (steril vatpind) til kontrol af overflader/inventar/udstyr på svært tilgængelige steder
- Airsampling til kontrol af luft. Aktiv måling med airsampler

Andre målemetoder:

- Partikeltælling til kontrol af partikelindhold i luft

Der er ikke i GMP-reglerne specielle krav til hygiejnemonitorering af lokaler til ikke-steril lægemiddelproduktion. Regionsapoteket efterlever GMP-reglernes krav (Vol. 4, Part 1) til lokaler og udstyr, herunder krav om design, ventilation, rengøring og adgangskontrol.

c. Adgangsforhold

Adgang til bygninger, lokaler og opbevaringsfaciliteter foregår i henhold til Regionsapotekets faste procedurer. Kun Regionsapotekets personale har adgang til produktionsrum, lagerrum, frysere, kølerum og køleskabe.

Bilag 3 – Checkliste – nødvendige dokumenter/oplysninger

Følgende dokumenter/oplysninger skal være Regionsapoteket i hænde forud for udfærdigelse af samarbejdsaftale og i god tid forud for første levering af forsøgslægemiddel til site/patient.

Bemærk at nogle punkter kun gælder, hvis der indgår forsøgsspecifikke lægemidler. Disse er markeret med et "X".

Dokumenter

1. Gældende protokol
2. Amendments hvis aktuelt
3. Protokolresume (evt)
4. **X** Investigator's Brochure(s)
5. **X** Pharmacy Manual/Drug Handling procedure/SPC eller tilsvarende detaljeret beskrivelse af håndtering for alle forsøgslægemidler
6. IxRS-manual (evt.)
7. Myndighedsgodkendelse – skal indeholde dokumentation for følgende:
 - godkendelse i Danmark,
 - versionsnummer af godkendt protokol
 - dato for godkendelsens varighed ("Estimated end of trial").For forsøg godkendt via CTIS bedes pdf af Initial PART I samt Final Assessment Report sendt til Regionsapoteket.
8. **X** Fremstillertilladelse/engrosforhandler for producent/distributør af forsøgslægemiddel (for firmaer involveret i frigivelse og distribution)

Forsyninger/logistik

9. **X** Liste over alle forsøgslægemidler leveret forsøgsspecifikt/fra sponsor (angiv alle handelsnavne, generiske navne samt administrationsform og pakningsstørrelse)
10. Liste over alle forsøgslægemidler, hvor registrerede specialiteter fra Regionsapotekets lager planlægges anvendt (angiv alle handelsnavne, generiske navne samt administrationsform og pakningsstørrelse)
11. **X** Liste over alle utensilier, etiketter eller andet leveret forsøgsspecifikt/fra sponsor (angiv hvad der leveres, hvor til og hvordan det skal anvendes)
12. Liste over alle utensilier, etiketter eller andet hvor produkter fra Regionsapotekets beholdning planlægges anvendt. (angiv handelsnavn, specifikationer og hvor til det skal anvendes)
13. **X** Beskrivelse af procedure for lagerstyring og bestilling af forsøgslægemiddel
14. **X** Hvilken adresse sendes forsøgslægemidlerne fra?
15. **X** Hvilket firma udsteder frigivelsesdokumentation? Specifik adresse skal angives.
16. **X** Skal der ved modtagelse af forsøgslægemiddel kvitteres via IxRS eller mail?

17. **X** Med hvilket interval forventes leverancer af forsøgslægemiddel?
18. **X** Hvor mange pakninger forsendes ad gangen?
19. **X** Initialforsendelse – indhold og tidsplan?
20. **X** Skal forsendelsesboks returneres?
21. **X** Skal forsøgslægemiddel allokeres ved brug af IxRS? (hvis ja angiv version af brugervejledning og vedhæft dokument. Angiv hvilke opgaver Regionsapoteket skal kunne løse i IxRS)

Kontakt detaljer

22. Investigator og evt. sub-investigatorer (titel, navn, afdeling, adresse, telefon, e-mail)
23. Projektsygeplejerske (titel, navn, afdeling, adresse, telefon, e-mail)
24. Sponsor (firma, navn, adresse, telefon, e-mail)
25. Økonomisk ansvarlig (titel, navn, afdeling, adresse, telefon, e-mail)
26. Leverandør af forsøgslægemiddel (firma, adresse, kontaktperson, telefon, e-mail)
27. Monitor (firma, navn, adresse, telefon, e-mail)
28. Debitornummer eller nødvendige oplysninger til oprettelse af forsøgsspecifik debitor (specificeres i forbindelse med udarbejdelse af samarbejdsaftale)
29. Plan for monitorering (angiv så vidt muligt monitoreringsinterval, forventet varighed af besøg, behov for tilstedeværelse af Regionsapotekets personale samt hvilke data, monitor skal have adgang til)

Andre opgaver

30. Er der i øvrigt opgaver, der forventes løst af Regionsapoteket? Angiv i så fald hvilke med dertilhørende beskrivelse.

Hvis efterspurgt af Regionsapoteket for det konkrete kliniske forsøg, skal følgende oplysninger hvis muligt leveres til Regionsapoteket i god tid forud for levering af første dosis til første patient.

Bemærk at disse punkter kun gælder, hvis der indgår forsøgsspecifikke lægemidler.

Stamdata

31. **X** Densitet af opløsning (angivet som g/ml ved den temperatur lægemidlet håndteres ved, vedhæft QA/QP signeret reference)
32. **X** Tilsat overskud af lægemiddelstof (tørstof)
33. **X** Mængde af hjælpestoffer (tørstof)
34. **X** Styrke efter rekonstituering (tørstof)

35. **X** Holdbarhed efter anbrud

36. **X** ATC-kode (hvis den er kendt)

Ansvar

For forsøgslægemidler leveret forsøgsspecifikt/fra sponsor, er det sponsors ansvar under hele forløbet af det kliniske forsøg at sikre, at Regionsapoteket har den til enhver tid gældende version af Investigator's Brochure/ Pharmacy Manual/Drug Handling procedure/SPC eller tilsvarende for de anvendte forsøgslægemidler. Sponsor har ansvaret for at overvåge SPC-ændringer og meddele Regionsapoteket, hvis der er ændringer gældende for de anvendte forsøgslægemidler.

For stamdataoplysninger leveret forsøgsspecifikt/fra sponsor, er det sponsors ansvar under hele forløbet af det kliniske forsøg at sikre, at Regionsapoteket har de til enhver tid gældende oplysninger.

Det påhviler sponsor at sikre, at Regionsapoteket løbende holdes opdateret med oplysninger om de specialiteter, der fra sponsor distribueres. Såfremt producent/leverandør skiftes undervejs, er det sponsors ansvar, at oplyse Regionsapoteket om dette forud for skiftet.

For forsøgslægemidler, hvor der anvendes registrerede specialiteter fra Regionsapotekets lager, indgår overvågning af SPC-ændringer og aktion på disse i Regionsapotekets faste arbejdsgange. Det gælder desuden, at de anvendte registrerede specialiteter afgøres ved EU-licitation. Konkret producent afhænger af indeværende licitationsperiode og kan oplyses på forespørgsel.

Forsøgsspecifik emballage

Såfremt sponsor fastlægger og leverer emballage til brug i et konkret forsøg, er det sponsor, der er ansvarlig for specifikationer, egnethed, kompatibilitet og fysisk-kemisk holdbarhed af forsøgslægemidlet i den konkrete emballage.

Regionsapoteket foretager hvis relevant integritetstest samt vurderer, om håndtering/anvendelse af emballagen er dækket af funktionens mikrobiologiske validering (substratpåfyldning).

Regionsapoteket forbeholder sig ret til at afvise brug af konkret emballage, såfremt denne kan compromittere omgivelser eller arbejdsgange.

Bilag 4 – Kildedataliste

- Ordinationer / Bestilling af forsøgslægemiddel
 - Serviceproduktion Hovedapoteket (HAPO) og Regionshospitalet Gødstrup (RHG)
Bestillingsblanket mailet fra investigator til Serviceproduktionen.
Opbevares i forsøgsspecifik mappe.
 - Cytostatikaproduktion HAPO og RHG
 - ◇ Ordination/bestilling foretaget i Kompleks medicinering (EPJ-modul).
Ordinationer/bestillinger til kliniske forsøg opbevares elektronisk.
 - ◇ Ordination bestilling foretaget ved fremsendelse ("scan til folder" eller mail) af udfyldt behandlingskema/rekvitioner. Ordinationer/bestillinger til kliniske forsøg opbevares i relevant Cytostatikaproduktion sammen med øvrige ordinationer/bestillinger.
 - Antibiotikaproduktion HAPO
Bestillingsblanket /mailet fra investigator til Antibiotikaproduktion HAPO.
Opbevares i forsøgsspecifik mappe.
- Fremstillingsforskrifter
 - Serviceproduktion HAPO og RHG
Hovedforskrifter. Udskrives fra gældende eDok forud for hver fremstilling.
 - Cytostatikaproduktion HAPO og RHG
Fremstilling styres og dokumenteres ved brug af det elektroniske produktionssystem CATO.
Enkelte produktioner, der ikke kan lade sig gøre med CATO, håndteres manuelt.
Forskrift udskrives fra gældende eDok forud for fremstillingen.
 - Antibiotikaproduktion HAPO
Fremstilling styres og dokumenteres ved brug af det elektroniske produktionssystem CATO.
Enkelte produktioner, der ikke kan lade sig gøre med CATO, håndteres manuelt.
Forskrift udskrives fra gældende eDok forud for fremstillingen.
- Batchdokumentation
 - Serviceproduktion HAPO og RHG
Udfyldte batchjournaler opbevares i forsøgsspecifik mappe i Serviceproduktionen
 - Cytostatikaproduktion HAPO og RHG
Batchdokumentation opbevares elektronisk og hvor relevant i papirform (volumetrisk og manuel fremstilling) i relevant Cytostatikaproduktion.
 - Antibiotikaproduktion HAPO
Batchdokumentation opbevares elektronisk og hvor relevant i papirform (volumetrisk og manuel fremstilling) hos Antibiotikaproduktion HAPO.
- Lægemiddelregnskab
Opbevares i forsøgsspecifikke mapper

- Temperaturovervågning
 - Regionsapotekets afdelinger på Hovedapoteket
Udskrift af FMS-data opbevares i papirkopi
 - Regionsapotekets matrikler på Regionshospitalet Gødstrup
Udskrift af FMSrdata opbevares i papirkopi.

- Modtage-/indførselskontrol
Opbevares i forsøgsspecifikke mapper
- Udlevering af forsøgslægemiddel/kvittering for modtagelse hos investigator
Opbevares i forsøgsspecifikke mapper
- Destruktion af forsøgslægemiddel
Opbevares i forsøgsspecifikke mapper
- Træningsdokumentation
Læsekvitteringer i eDok kan printes til forsøgsspecifik mappe

Læsekvitteringer på papir opbevares i forsøgsspecifikke mapper
- CV'er
Udleveres på forespørgsel. Såfremt sponsor/monitor ønsker opbevaring i forsøgsspecifik mappe, er det sponsors/monitor ansvar at sørge for dette. Disse opdateres ikke med fast interval, men udelukkende ved ændringer.
- GCP-certifikater
Udleveres på forespørgsel. Såfremt sponsor/monitor ønsker opbevaring i forsøgsspecifik mappe, er det sponsors/monitor ansvar at sørge for dette. Disse opdateres ikke med fast interval, men udelukkende ved ændringer.
- Randomisering, IxRS-udskrifter
Opbevares i forsøgsspecifikke mapper
- Note to File (NTF)
Opbevares i forsøgsspecifikke mapper
- Afvigerapporter og Change Controls
Findes i FileMaker. Kan printes til forsøgsspecifik mappe

Dato: _____

Signatur (monitor/sponsor): _____

Bilag 5 – Ydelser der kan være forbundet med pris

- Opstartsgebyr. (Timebaseret. For firmainitierede forsøg afhænger gebyret af forsøgets omfang. Ved investigatorinitierede forsøg faktureres for 10 timer.)
- Ændring af samarbejdsaftale foranlediget af ændringer indført af sponsor eller investigator. (Timebaseret.)
- Rådgivning omkring lovgivning vedr. håndtering af forsøgslægemidler (afhænger af omfang og kontekst). (Timebaseret.)
- Undervisning/træning. (Timebaseret.)
- Modtagelse af IMP (herunder dokumentation af modtagelse/indførelse fra andet land, særlige krav fra sponsor vedr. dokumentation af modtagelse, aflæsning af loggere, tidsforbrug ved forsendelse hvor den nødvendige dokumentation ikke følger forsendelsen og hvor apoteket er nødt til at efterspørge og evt. rykke for denne). (Timebaseret.)
- Fremstilling af IMP (herunder råvarer, emballage, etiketter, tid, utensilier). Pris fastsættes fx pr pakning eller for et aftalt antal, der fremstilles og leveres samlet.
- Færdigfremstilling af IMP (herunder lægemiddelspecialiteter, emballage, etiketter, tid, utensilier). (Faste fremstillingsgebyrer ved patientspecifik færdigfremstilling af cytostatika, mab-stoffer og antibiotika. For øvrige produkter fastsættes pris fx pr pakning eller for et aftalt antal, der fremstilles og leveres samlet.)
- Ompakning/etikettering/tillægsetikettering af IMP. (Faste fremstillingsgebyrer ved patientspecifik fremstilling af cytostatika, mab-stoffer og antibiotika. For øvrige produkter fastsættes pris fx pr pakning eller for et aftalt antal, der fremstilles og leveres samlet.)
- Udløbsforlængelse (ometikettering) af IMP. (Timebaseret.)
- Opbevaring af IMP. (Pris fastsættes på baggrund af omfang og opbevaringsfacilitet.)
- Klargøring af levering af IMP til klinik eller forsøgsperson. (Timebaseret.)
- Transport af IMP – herunder evt. særlige krav til transportør, temperaturlogs e.a. (Pris afhænger af konkret aftale for transport.)
- Overflytning af IMP-beholdning til andet site (evt. andet land). (Timebaseret.)
- Returnering af IMP til sponsor. (Timebaseret.)

- Returnering af forsendeskasser og/eller temperaturloggere til sponsor. (Timebaseret.)
- Monitorbesøg/audits, der betales for den tid, hvor apotekspersonalet anvendes eller skal være til rådighed. (Timebaseret.)
- Ændring af forsøgslægemidler - herunder ændring af producent/leverandør ved brug af lægemiddelspecialiteter såvel med og uden dansk markedsføringstilladelse. (Timebaseret.)
- Udfærdigelse af randomiseringslister og kodekuverter. (Timebaseret.)
- Udarbejdelse af AB-lister. (Timebaseret.)
- Tidsforbrug ved særlige krav fra sponsor/investigator om registreringer fx i IXRS eller eCRF (fx ved modtagelse af IMP, allokering af IMP, destruktion af IMP, afslutning af forsøgspersoner). (Timebaseret.)
- Tidsforbrug ved særlige krav fra sponsor/investigator om udlevering af fx visse kalibreringscertifikater. (Timebaseret.)
- Tid, diverse (fx ved krav om særlige statistikker, fremfindning af arkiverede data, flytning af beholdninger mellem sites eller andet). (Timebaseret.)
- Opbevaring af dokumentation ud over den ved lov krævede periode. (Pris fastsættes på baggrund af omfang og varighed.)
- Ekstraordinære optællinger af beholdninger. (Timebaseret.)
- Afbestilling af forsøgslægemiddel efter påbegyndt eller afsluttet fremstilling.
- Evt. udløbet eller ikke anvendt beholdning af lægemiddelspecialiteter hjemkøbt og lagerholdt til specifikt klinisk forsøg. (Lægemiddelpris viderefaktureres.)
- Udstedelse af særlige certifikater – fx QP-certifikater – der ikke normalt udstedes. (Timebaseret.)

Timepris reguleres ca. 1 gang årligt – typisk i januar. Gældende timepris kan oplyses ved kontakt til Regionsapotekets Klinisk forsøgsenhed.