



Marie Warrer Petersen og Anders Perner Professor, overlæge, ph.d.
Intensiv Terapiklinik 4131, Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
2100 København Ø

6. april 2020
Sagsnr. 2020034528
Reference: Lisa Sofie
Wassini
T 4488 91 23
E kf@dkma.dk

Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia – the COVID STEROID Trial, EudraCT nummer: 2020-001395-15

Afgørelse:

Lægemiddelstyrelsen giver tilladelse til, at det kliniske lægemiddelforsøg må udføres. Tilladelsen er givet efter lægemiddellovens¹ § 88, stk. 1.

Tilladelsen gælder til og med **28. februar 2022**

Forsøget omfatter følgende forsøgslægemidler:

- **Solu-Cortef**
- **Placebo**

Tilladelsen gives på følgende vilkår:

- Det anerkendes, at det klinisk giver mening at screene kvinder < 50 år for graviditet.
Da der her er tale om et klinisk forsøg, bedes I dog screene alle kvinder i den fødedygtige alder som defineret i CTFGs *Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials*. Protokollen skal opdateres tilsvarende.

Definition: A woman is considered of childbearing potential (WOCBP), i.e. fertile, following menarche and until becoming post-menopausal unless permanently sterile. Permanent sterilisation methods include hysterectomy, bilateral salpingectomy and bilateral oophorectomy. A postmenopausal state is defined as no menses for 12 months without an alternative medical cause. A high follicle stimulating hormone (FSH) level in the postmenopausal range may be used to confirm a post-menopausal state in women not using hormonal contraception or hormonal replacement therapy. However in the absence of 12 months of amenorrhea, a single FSH measurement is insufficient.

¹ Lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler, som ændret ved lov nr. 538 af 8. juni 2006 og lov nr. 1557 af 20. december 2006

Forsøget må ikke påbegyndes, før Lægemiddelstyrelsen har modtaget skriftligt svar og kvitteret for, at ovenstående vilkår er opfyldt. Vilkårene bedes adresseret enkeltvis i et følgebrev, og det anbefales at tilføje sidehenvisninger til eventuelle ændringer i det indsendte materiale. Opdateringer til dokumentationen bedes desuden medsendt med track changes.

Jeres svar skal være Lægemiddelstyrelsen i hænde **senest 6. maj 2020**
Kontakt os på kf@dkma.dk hvis der er problemer med at nå svarfristen.

Det er et vilkår for denne tilladelse, at I orienterer Lægemiddelstyrelsen, hvis

- Forsøget forlænges udover datoen i tilladelsen
- Der indgår et nyt center eller dette ændres (opdateret xml-fil).
- Principal/koordinerende investigator ændres (opdateret xml-fil)
- CRO/ansøger ændres og
- Når forsøget afsluttes i Danmark.

I kan få mere information på vores hjemmeside:

<http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsog/kliniske-forsog/forsog-med-mennesker/vejledning-til-ansogning-om-tilladelse---mennesker/aendringer-til-kliniske-forsog> om, hvilke ændringer, Lægemiddelstyrelsen skal give tilladelse til (substantielle ændringer).

Følgende er lagt til grund ved vores vurdering:

- Følgebrev, dateret 30. marts 2020
- EudraCT ansøgningsskema (pdf+xml), underskrevet 27. marts 2020
- Forsøgsprotokol, version 1.6, 29. marts 2020
- Dokumentation for, at fremstiller er orienteret om forsøget
- Skriftlig deltagerinformation forsøgsværge, pårørende og patient, version 1.2., 27. marts 2020
- Skriftlig fuldmagtserklæring til deltagelse i forsøg (forsøgsværge/pårørende/patient), version 1.1., 27. marts 2020
- Skriftlig fuldmagtserklæring til dataindsamling (pårørende/patient), version 1.0, 27. marts 2020
- Produktresumé for hhv. Solu-Cortef og natriumklorid
- Bilag til protokol:
 - Information om stabilitet af Solu-Cortef efter fortynding i natriumklorid fra Pfizer
 - Eksempler på etiketter til forsøgslægemidler
 - Charter for datamonitoreringskomité
- Følgebrev, dateret 3. april 2020
 - Opdateret EudraCT ansøgningsskema (pdf+xml), underskrevet 3. april 2020
 - Forsøgsprotokol, version 1.7, dateret 3. april 2020

Forsøget kan påbegyndes, når der tillige foreligger en tilladelse fra en videnskabs-
etisk komité.

Klagevejledning:

I kan klage over denne afgørelse til Sundheds- og Ældreministeriet, Holbergsgade
6, 1057 København K. Ministeriet kan dog ikke efterprøve styrelsens faglige skøn.

Der henvises til uddrag af lovgivning i vedlagte bilag.

**Hvis I har spørgsmål, kan I kontakte Lene Grejs Petersen på telefonnummer
44 88 93 05 eller e-mail LGP@dkma.dk**

Med venlig hilsen

Lisa Sofie Wassini

Lisa Sofie Wassini

T

Lovmæssige forpligtigelser i forbindelse med kliniske lægemiddelforsøg.

God klinisk praksis (GCP)

Kliniske lægemiddelforsøg skal foregå i overensstemmelse med god klinisk praksis (GCP), jf. lægemiddelovens² § 88, stk. 2, og bekendtgørelse om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker³.

God fremstillingspraksis (GMP)

Lægemidler til kliniske forsøg skal overholde gældende standarder for god fremstillingspraksis, jf. lægemiddellovens § 92, stk. 1, og bekendtgørelse om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter. Forsøgslægemidler der fremstilles eller indføres fra et 3. land (ikke EU/EØS-land) skal overholde standarder for god fremstillingspraksis (mindst svarende til EU GMP).

For sikring af, at forsøgslægemidlerne fremstillet i 3. land overholder EU GMP eller tilsvarende, er det Lægemiddelstyrelsens praksis, at der på forlangende skal kunne fremskaffes dokumentation herfor for fremstillersted(erne) i 3. land. Dette kan være i form af GMP-certifikat fra EU myndighed, og/eller EU GMP auditrapport fra en QP og/eller anden EU GMP myndighedsrapport. Dette gælder også for fremstillersted for aktive biologiske substanser. For lande med MRA aftale (Canada, Schweiz, Australien og New Zealand) kan ovenstående dokumentation erstattes af et GMP certifikat og/eller fremstillertilladelse udstedt af myndighed i det pågældende MRA land.

God distributionspraksis (GDP)

Distribution af lægemidler til forsøgssites skal ske i overensstemmelse med GDP regler, jf. bekendtgørelse om distribution af lægemidler. Lægemiddelstyrelsen skal give tilladelse til bl.a. en gros- eller detailforhandling af lægemidler, dvs. distribution af lægemidler, jf. lægemiddellovens § 39.

Gratis udlevering af forsøgslægemidler

Forsøgslægemidler og eventuelle anordninger, der anvendes til at indgive forsøgslægemidler, skal udleveres gratis til forsøgspersoner, jf. Bekendtgørelse om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker § 13.

Ændringer i kliniske forsøg

§ 4 i bekendtgørelse om kliniske forsøg med lægemidler på mennesker anfører, hvornår der skal ansøges om Lægemiddelstyrelsens tilladelse til at foretage ændringer i et forsøg. Se også "Ændringer (amendments) til ansøgning om klinisk forsøg" på <http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/bivirkninger-og-forsog/kliniske-forsog/forsog-med-mennesker/vejledning-til-ansogning-om-tilladelse---mennesker/aendringer-til-kliniske-forsog>

Rapportering af bivirkninger i forsøget

Sponsor skal underrette Lægemiddelstyrelsen

- *omgående* ved uventede og alvorlige formodede bivirkninger
- en gang årligt med en liste over alle alvorlige formodede indtrufne bivirkninger samt en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed, jf. lægemiddellovens § 89, stk. 2.

I bedes være opmærksom på, at hvis der rapporteres ved brug af EVWeb skal dette konfigureres med Lægemiddelstyrelsen. I bedes derfor kontakte vores kollegaer som håndterer E2B rapportering ved E2B@dkma.dk.

Afslutning af forsøget

Sponsor skal underrette Lægemiddelstyrelsen

- om forsøgets afslutning (senest 90 dage herefter)

² Lov nr. 1180 af 12. december 2005 om lægemidler, som ændret ved lov nr. 538 af 8. juni 2006 og lov nr. 1557 af 20. december 2006

³ Bekendtgørelse nr. 744 af 29. juni 2006 om god klinisk praksis i forbindelse med kliniske forsøg med lægemidler på mennesker

- om afbrydelse af forsøget tidligere end planlagt (inden 15 dage). Der skal indsendes en begrundelse herfor, jf. lægemiddelovens § 89.

I bedes være opmærksomme på, at blanketten 'Declaration of the End of a Clinical Trial' skal benyttes, som kan findes ved: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/cliniske-forsog/forsog-med-mennesker/vejledning-til-ansogning-om-tilladelse-til-cliniske-forsog-med-laegemidler-paa-mennesker/>

Forsøgsresultater

- Forsøgsresultater skal indberettes til EudraCT databasen senest 1 år efter at forsøget er afsluttet i henhold til http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_302-03_en.pdf
- Studieresultaterne for kliniske forsøg med børn, udført af markedsføringsindehaveren, skal senest 6 måneder efter forsøgets afslutning indberettes til EudraCT databasen i henhold til EU regulativ 1901/2006, artikel 46.
- Lægemiddelstyrelsen skal ikke orienteres om ovenstående og ej heller have indsendt rapport over forsøget resultater, da Lægemiddelstyrelsen selv kontrollerer om resultater findes i EudraCT databasen. Dette gælder dog ikke for fase I forsøg, som ikke publiceres på hjemmesiden www.clinicaltrialsregister.eu, hvor der skal indsendes bevis til Lægemiddelstyrelsen for at forsøgsresultaterne er publiceret jf. Helsinki Deklarationen, artikel 30.

Vi gør opmærksom på, at manglende data rapportering til Lægemiddelstyrelsen er underlagt Lægemiddeloven §104 (1) og straffes med bøde eller fængsel indtil fire måneder.