



**LÆGEMIDDELSTYRELSEN**  
DANISH MEDICINES AGENCY

**VEJLEDNING VEDRØRENDE**  
**ANSØGNING OM**  
**KLINISKE FORSØG MED VETERINÆRLÆGEMIDLER PÅ DYR**

**Januar 2024**

Version 11

## Indholdsfortegnelse

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1.    | LOVGIVNING  | 3  |
| 2.    | GEBYR   | 4  |
| 3.    | ANSØGNINGEN   | 5  |
| 3.1   | Orientering af fremstiller  | 5  |
| 3.2   | Medanmeldelse ved multicenterforsøg                                 | 5  |
| 4.    | ANSØGNINGENS INDHOLD  | 6  |
| 5.    | FORSØGSPROTOKOLLEN  | 6  |
| 5.1   | Generelle oplysninger   | 6  |
| 5.2   | Baggrundsinformation  | 7  |
| 5.3   | Formål  | 7  |
| 5.4   | Forsøgsplan/-design   | 7  |
| 5.5   | Udvælgelse af dyr samt kriterier for at indgå i og udgå af forsøget | 7  |
| 5.6   | Behandling  | 8  |
| 5.7   | Effektvurdering   | 8  |
| 5.8   | Uønskede hændelser/bivirkninger                                     | 8  |
| 5.9   | Praktiske detaljer  | 8  |
| 5.10  | Håndtering af data  | 9  |
| 5.11  | Vurdering af data   | 9  |
| 5.12  | Statistik   | 9  |
| 5.13  | Resumé og bilag   | 9  |
| 5.14  | Litteraturhenvisninger  | 9  |
| 6.    | INSPEKTION  | 9  |
| 7.    | DOKUMENTATION   | 10 |
| 7.1   | Fremstillervirksomheder   | 10 |
| 7.2   | Farmaceutisk-kemisk dokumentation                                   | 10 |
| 8.    | ETIKETTERING  | 11 |
| 9.    | UDLEVERING/SALG   | 11 |
| 10.   | INFORMERET SAMTYKKE   | 13 |
| 11.   | FORSØGETS PÅBEGYNDELSE OG GENNEMFØRELSE                             | 13 |
| 11.1  | Tilladelse  | 13 |
| 11.2  | Ændringer   | 13 |
| 12.   | BIVIRKNINGER/HÆNDELSER  | 14 |
| 12.1. | Bivirkning.   | 14 |
| 12.2  | Hændelse  | 14 |
| 12.3  | Alvorlig bivirkning eller alvorlig hændelse.                        | 14 |
| 12.4  | Bivirkninger og hændelser set under forsøg i Danmark                | 15 |
| 12.5  | Indberetningskema   | 15 |
| 13.   | RAPPORT   | 15 |

## 1. LOVGIVNING

Reglerne om kliniske forsøg med lægemidler til dyr fremgår af kapitel 11 i lov om lægemidler, jf. lov nr. 1180 af 12. december 2005.

Et klinisk forsøg med lægemidler må kun udføres, når Lægemiddelstyrelsen har givet tilladelse til forsøget, jf. § 88, stk. 1, i lov om lægemidler <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/om/maal-og-opgaver/lovgivning/laegemiddelloven> og Veterinærforordningen (EU) 2019/6, artikel 9 [link](#).

Kliniske forsøg er defineret i veterinærforordningen (EU) 2019/6 som ”en undersøgelse under feltforhold af et veterinærlægemiddels sikkerhed eller virkning eller begge under normale zootekniske vilkår eller som led i normal veterinær praksis med henblik på en markedsføringstilladelse eller ændring af en sådan”.

Ydermere står der i artikel 9 om kliniske forsøg:

1. En ansøgning om godkendelse af et klinisk forsøg indsendes i overensstemmelse med den gældende nationale ret til en kompetent myndighed i den medlemsstat, hvor det kliniske forsøg skal finde sted.
2. Kliniske forsøg godkendes på den betingelse, at dyr bestemt til fødevarerproduktion, der anvendes til kliniske forsøg, eller produkter fremstillet af disse dyr ikke kommer ind i fødevarerækden, medmindre der er fastsat en passende tilbageholdelsestid af den kompetente myndighed.
3. Den kompetente myndighed træffer afgørelse om at godkende eller afvise et klinisk forsøg senest 60 dage efter modtagelsen af en gyldig ansøgning.
4. De kliniske forsøg udføres under behørig hensyntagen til de internationale retningslinjer for god klinisk praksis fra International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products («VICH«).

Forsøgene skal udføres ifølge de retningslinjer som angives i VICH guideline angående god klinisk praksis, GCP (VICH GL9) så vidt muligt, og specielt når data påtænkes at indgå i en efterfølgende ansøgning om markedsføringstilladelse. Ifølge denne skal substansen, som anvendes i det kliniske forsøg, **såvidt muligt** produceres, håndteres og opbevares ifølge GMP. Kan kravene ikke opfyldes skal en detaljeret beskrivelse af substansen kvalitet udformes (for biologiske se Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials [link](#)

Ydermere står der i Bilag II, kapitel II til veterinærforordningen (EC) 2019/6:

Såfremt formålet med forsøg i målarten er at ansøge om en markedsføringstilladelse eller en variation til en eksisterende markedsføringstilladelse, skal der søges om tilladelse til forsøg, uanset hvad forsøget måtte undersøge.

Forsøg, uanset art og lægemiddel, under feltforhold som forvolder smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en nål, i overensstemmelse med god veterinær praksis forvolder, skal der søges tilladelse til at udføre.

Forsøg udført på forsøgsdyr af anden art end målarten under laboratorieforhold med henblik på frembringelse af toksikologiske analyser, farmakokinetik og/eller farmakodynamik er ikke

omfattet af lægemiddelovens § 88, stk. 1, og der skal ikke indsendes ansøgning om tilladelse til at udføre denne type forsøg til Lægemiddelstyrelsen. Sådanne forsøg vil være at betragte som prækliniske forsøg.

Forsøg, hvori et lægemiddel alene agtes benyttet til at fremkalde den virkning som fremgår af den godkendte indikation for lægemidlet (anvendes som værktøj eller positiv kontrol), som ikke har et egentligt lægemiddelformål, og som ikke forvolder smerte, lidelse, angst eller varigt mén svarende til eller stærkere end, hvad indførelsen af en nål, i overensstemmelse med god veterinær praksis, forvolder - er ikke omfattet af begrebet kliniske forsøg, og der skal ikke indsendes ansøgning om tilladelse til denne type forsøg til Lægemiddelstyrelsen.

Ansøgningspligten gælder også for radioaktive lægemidler, naturlægemidler samt stærke vitamin- og mineralpræparater, der er lægemidler.

Ved et veterinært lægemiddel forstås ifølge Veterinærforordningen (EU) 2019/6, artikel 4 (1),

1) »veterinærlægemiddel«: et stof eller en kombination af stoffer, der opfylder mindst en af følgende betingelser:

- a) det præsenteres som et egnet middel til behandling eller forebyggelse af sygdomme hos dyr
- b) det skal anvendes i eller gives til dyr for at genoprette, påvirke eller ændre fysiologiske funktioner ved at udøve en farmakologisk, immunologisk eller metabolisk virkning
- c) det skal anvendes i dyr for at stille en medicinsk diagnose
- d) det er bestemt til eutanasi af dyr

Er det uklart om produktet er et lægemiddel eller ej, kan der hentes information på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside [link](#)

Da der på forhånd ikke kan tages højde for alle variationer af forsøg, kan der rettes henvendelse vedrørende eventuel ansøgningspligt til: [VET\\_henvendelse@dkma.dk](mailto:VET_henvendelse@dkma.dk).

Kliniske forsøg med lægemidler må først påbegyndes, når Lægemiddelstyrelsen har meddelt tilladelse hertil. Tilladelse gives, hvis styrelsen vurderer, at den forventede gevinst i terapeutisk henseende kan berettigede risici ved forsøget.

## **2. GEBYR**

Der henvises til de gældende gebyrer som givet på Lægemiddelstyrelsens [hjemmeside](#).

### 3. ANSØGNINGEN

Ansøgning kan indsendes på et særligt ansøgningsskema. Ansøgningsskemaet findes på Lægemiddelstyrelsens [hjemmeside](#) under formularer.

Ansøgning om tilladelse til et klinisk forsøg skal indgives til Lægemiddelstyrelsen af den person, virksomhed eller institution, der påtager sig ansvaret for igangsætning, ledelse og eventuelt finansiering af et klinisk forsøg (dvs. sponsor), jf. lægemiddelovens § 88, stk. 3. Sponsor har i forbindelse med ansøgningen mulighed for at lade sig repræsentere ved en anden person.

Sponsor eller dennes repræsentant skal have bopæl i et EU/EØS-land, jf. lægemiddelovens § 88, stk. 7.

Ansøgningen sendes elektronisk til [kf@dkma.dk](mailto:kf@dkma.dk) eller ved behov for fortrolig mail til [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk).

#### 3.1 Orientering af fremstillere

Sponsor skal samtidig med indgivelse af ansøgning til Lægemiddelstyrelsen underrette lægemidlets fremstillere eller dennes repræsentant om ansøgningen, jf. lægemiddelovens § 88, stk. 5, således at fremstilleren over for sponsor får mulighed for at komme med eventuelle indvendinger, før forsøget påbegyndes. Der bør i forbindelse med denne underretning redegøres for anvendelsen af lægemidlet på en sådan måde, at fremstilleren/dennes repræsentant får et klart indtryk af, hvorledes lægemidlet vil blive brugt i forsøget. I forbindelse med ansøgning om tilladelse til et klinisk forsøg vil Lægemiddelstyrelsen anmode om kopi af denne underretning. Underretningen bedes vedlagt som kopi til ansøgningen.

#### 3.2 Medanmeldelse ved multicenterforsøg

For kliniske forsøg, der involverer mere end et forsøgssted i Danmark, skal der indsendes en samlet ansøgning fra forsøgets sponsor. Fra hvert af de øvrige deltagende forsøgssteder indsendes (helst samlet og samtidig med ansøgningen) et særligt medanmeldesskema. Skemaet kan findes på Lægemiddelstyrelsens [hjemmeside](#) under formularer.

Forlader den ansvarlige investigator/dyrlæge arbejdet som forsøgsleder, skal sponsor ansøge om ændring af forsøgsprotokollen, og der skal indsendes en medanmeldelse til Lægemiddelstyrelsen fra den dyrlæge, der herefter er ansvarlig for den praktiske gennemførelse af forsøget på det pågældende forsøgssted.

## 4. ANSØGNINGENS INDHOLD

Vi anbefaler, at tjeklisten på Lægemiddelstyrelsens [hjemmeside](#), under formularer, følges både til hjælp for ansøger, men også til hjælp for Lægemiddelstyrelsen, som kan gennemføre validering af ansøgningen på kortere tid. Hvis punkter i denne tjekliste ikke er relevante anføres dette.

Lægemiddelstyrelsen vil i forbindelse med behandling af en ansøgning om tilladelse til at udføre et klinisk forsøg anmode om følgende dokumenter og oplysninger:

- Følgebrev
- Ansøgningskema
- Evt. medanmeldelseskemaer
- Forsøgsprotokol
- Dokumentation om lægemidlet, jf. afsnit 7
- Produktresume eller IMPD som relevant
- Angivelse af faktureringsoplysninger
- Evt. kopi af brev om underretning af fremstiller iflg. lægemiddelovens § 88, stk. 5, samt jf. kapitel 3.1 i denne vejledning
- Evt. etiketter

Ved modtagelse i Lægemiddelstyrelsen foretages validering af ansøgningen, og konstateres der i den forbindelse mangler, udbedes det manglende materiale. Hvis ansøgningen er mangelfuld, og der ikke foreligger dokumentation for, at den forventede gevinst i terapeutisk henseende kan berettige risici ved forsøget, vil ansøgeren kunne forvente at modtage et afslag på ansøgningen.

## 5. FORSØGSPROTOKOLLEN

Der henvises til ”VICH Topic GL 9 (GCP) Guidance on Good Clinical Practices”, som kan findes ved dette link: [VICH Topic GL9 \(GCP\) \(europa.eu\)](#)

I henhold til [EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING \(EU\) 2019/6 af 11. december 2018 om veterinærlægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/82/EF](#), Artikel 9, Stk. 6, kan der kun tages hensyn til data fra kliniske forsøg, som er gennemført uden for Unionen, i forbindelse med vurdering af en ansøgning om en markedsføringstilladelse, hvis disse forsøg er udformet, gennemført og indberettet i overensstemmelse med de internationale retningslinjer for god klinisk praksis fra VICH.

Derudover udføres kliniske forsøg i overensstemmelse med de etablerede principper om god klinisk praksis, og afvigelser skal begrundes.

Ved behandling af en ansøgning om tilladelse til at udføre et klinisk forsøg vil styrelsen almindeligvis kræve, at forsøgsprotokollen indeholder de nedenfor nævnte oplysninger. Nogle af oplysningerne kan evt. fremgå af separate bilag til protokollen, hvis lokale forhold betinger det.

### 5.1 Generelle oplysninger

1. Protokoltitel, dato og evt. protokolkode. Alle bilag nummereres og dateres.
2. Navn og adresse på sponsor i Danmark.

3. Navn, titel, professionel baggrund, adresse og tlf.nr. på sponsors medicinske rådgivere for forsøget i Danmark.
4. Beskrivelse af samt navn og adresse på den/de besætning(er)/dyrlægepraksis/afdelinger, hvor forsøget skal finde sted.
5. Navn og titel på den ansvarlige investigator (dyrlæge med dansk autorisation) i Danmark samt adresse og tlf.nr. på det pågældende forsøgscenter.
6. Ved multicenterforsøg anføres navn og titel for den koordinerende investigator i Danmark på samtlige centre (besætninger), samt adresse og tlf.nr. på samtlige forsøgscentre (besætninger).
7. Navn og adresse på laboratorier og/eller institutioner i Danmark, som er involveret i forsøget.
8. En tilkendegivelse af, at forsøget udføres i overensstemmelse med protokollen og gældende myndighedskrav/lovgivning.

## **5.2 Baggrundsinformation**

1. Præparatnavn(e) samt beskrivelse af lægemiddelstoffet(erne).
2. Resumé af relevante resultater fra non-kliniske og allerede udførte kliniske forsøg.
3. Resumé af kendte og potentielle risici for dyrene.
4. Beskrivelse og retfærdiggørelse af dosis, doseringsmåde og –frekvens samt af behandlingsperiode.
5. Beskrivelse af populationen.
6. Henvisning til litteratur og data, som er relevant, og som danner baggrund for forsøget.

## **5.3 Formål**

En detaljeret beskrivelse af formålet med forsøget med henvisning til relevant litteratur.

## **5.4 Forsøgsplan/-design**

1. Tydelig angivelse af forsøgets start- og sluttidspunkt samt forsøgs-, behandlings- og observationsperiode.
2. En beskrivelse af forsøgstype (kontrolleret forsøg, pilotforsøg/-design (fx parallelle grupper, cross-over design)) og den valgte blindingsteknik.
3. Beskrivelse af foranstaltninger til reduktion eller elimination af bias, inkl.:
  - Randomisering; beskrivelse af randomiseringsmetoden – herunder procedure og praktisk tilrettelæggelse.
  - Blinding; beskrivelse af blinding (enkeltblinding, dobbeltblinding) samt praktiske procedurer til sikring af blinding.
4. Beskrivelse af forsøgsbehandlingen, dosis, doseringsmåde, frekvens, pakning og etikettering af forsøgsmedicinen inkl. placebo og referencepræparat (se vejledningens afsnit 7.2 for yderligere information vedrørende krav til dokumentation for de anvendte præparater og afsnit 8 vedrørende krav til etikettering).
5. Beskrivelse af regler for at stoppe forsøget eller for at afbryde behandlingen.
6. Procedurer for at holde regnskab med forsøgsmedicinen inkl. placebo og referencepræparatet.
7. Oplysninger om, hvor randomiseringskode vil blive opbevaret samt regler og procedurer for kodebrud.

## **5.5 Udvalgelse af dyr samt kriterier for at indgå i og udgå af forsøget**

1. Beskrivelse af dyreart, herunder angivelse af alder, køn, race m.m.

2. Beskrivelse af inklusionskriterier – herunder metoder til sikring af, at de er opfyldt.
3. Beskrivelse af eksklusionskriterier – herunder beskrivelse af procedurer for at udgå af forsøget.
4. Beskrivelse af identifikation af dyrene.

## **5.6 Behandling**

1. Beskrivelse af behandlingen inkl. præparatnavn(e) på alle præparater, dosis, doseringsmåde, frekvens og behandlingsperiode(r), markedsførte/ikke markedsførte og begrundelse for anvendte doser.
2. Regler for ledsagende behandling/medicinering før og/eller under forsøget.
3. Oplysninger vedr. foranstaltninger/regler til sikring af, at de givne behandlingsforskrifter vedr. dosis, behandlingstid m.v. overholdes.
4. Beskrivelse af behandlingen af kontrolgruppe(r) eller kontrolperiode(r) (placebo, andre præparater, ingen behandling etc.).
5. Begrundelse for tidsplanen – fx i lyset af i hvor vid udstrækning sikkerheden ved lægemiddelstofferne/lægemidlerne er blevet afprøvet, den pågældende sygdoms tidsforløb og behandlingens forventede varighed.
6. Forslag til og begrundelse for tilbageholdelsestid. Også for forsøg med en observationsperiode – efter sidste administration af lægemidlet – der er længere end den forventede tilbageholdelsestid, skal en sådan fastsættes i tilfælde af evt. eksklusion af dyr.

## **5.7 Effektvurdering**

1. Specifikation og retfærdiggørelse af effektparametre.
2. Metoder til og tidspunkter for måling, registrering og analyse af effektparametre.
3. Beskrivelse af særlige analyser og/eller tests, der vil blive gennemført (farmakokinetiske og kliniske undersøgelser, laboratorietest m.v.).

## **5.8 Uønskede hændelser/bivirkninger**

1. Metoder til og tidspunkter for registrering og analysering af uønskede hændelser/bivirkninger.
2. Oplysninger om, hvor forsøgskoden vil blive opbevaret, og hvorledes den kan brydes i nødstilfælde.
3. Foranstaltninger til at imødegå og behandle komplikationer.
4. Procedurer til registrering og rapportering af hændelser/bivirkninger – herunder af hvem, dette skal gøres og til hvem, samt tidsfrister for rapportering.

## **5.9 Praktiske detaljer**

1. En detaljeret og specificeret plan over de forskellige trin og procedurer til bedst mulig styring og overvågning af forsøget.
2. Specifikation af og instruktioner for forventede afvigelser fra protokollen fx ved manglende effekt.
3. Fastlæggelse og koordinering af opgaver og fordeling af ansvar mellem forsøgets deltagere.
4. Instruktion til personalet – herunder beskrivelse af det pågældende forsøg.



5. Adresser, tlf. numre etc. på de ansvarlige skal foreligge hos personalet, således at dette altid kan få kontakt til de forsøgsansvarlige/sponsor.

#### **5.10 Håndtering af data**

1. Procedurer for håndtering og behandling af optegnelser af behandlinger, virkninger, bivirkninger og uønskede hændelser under forsøget.
2. Procedurer for opbevaring af særlige patientfortegnelser og patientjournaler for hvert dyr/dyregruppe, der deltager i forsøget. Det bør på grundlag af journalerne være let at identificere det enkelte dyr/den enkelte dyregruppe.
3. En kopi af registreringskemaer for det enkelte dyr skal medsendes.

#### **5.11 Vurdering af data**

1. Definition af kriterier for måling af dyrets respons fx objektive målinger, et scoringssystem og andre metoder til måling af klinisk respons.
2. Definition af metoder til opgørelse og beregning af effekt.
3. Beskrivelse af, hvorledes oplysninger om dyr, der er ekskluderet i løbet af forsøget skal behandles og rapporteres.

#### **5.12 Statistik**

1. En beskrivelse af de statistiske metoder, der vil blive anvendt.
2. Retfærdiggørelse af det planlagte patientantal – herunder overvejelser/beregninger af forsøgets styrke og kliniske relevans (mindste effekt som er af klinisk betydning).
3. Beskrivelse af den statistiske enhed
4. Det anvendte signifikansniveau.

#### **5.13 Resumé og bilag**

Forsøgsprotokollen skal indeholde et resumé og relevante bilag (fx instruktioner til personalet, beskrivelse af særlige fremgangsmåder).

#### **5.14 Litteraturhenvisninger**

Der skal vedlægges en liste over den litteratur, hvortil der henvises i protokollen.

## **6. INSPEKTION**

Lægemiddelstyrelsen foretager inspektion af kliniske forsøg. Styrelsen kan kontrollere enhver virksomhed/institution, der udfører eller har kliniske forsøg med lægemidler, og styrelsen kan påbyde udlevering af alle oplysninger, herunder skriftligt materiale, der er nødvendige for kontrolvirksomheden. Som led i kontrollen har Lægemiddelstyrelsens repræsentanter mod behørig legitimation og uden adgang til retskendelse adgang til virksomheder, sygehuse, praksis og andre steder, der er berørt af forsøgets gennemførelse, jf. lægemiddelovens § 90, stk. 2. Det kontrolleres bl.a., at forsøget udføres i overensstemmelse med forsøgsprotokollen, og at evt. vilkår for forsøget overholdes.

## 7. DOKUMENTATION

Lægemiddelstyrelsen vil almindeligvis kræve, at der i forbindelse med ansøgningen er vedlagt dokumentation for lægemidlets kemiske, farmaceutiske, farmakologiske og toksikologiske egenskaber samt oplysning om eksisterende kliniske erfaringer med lægemidlet. Ved forsøg på dyr, der anvendes til konsum, vil der også blive lagt vægt på, at der er vedlagt resultater fra farmakokinetiske undersøgelser til brug for fastsættelse af tilbageholdelsestider.

Dokumentationen kan indsendes i resuméform. Lægemiddelstyrelsen vil om nødvendigt anmode om fuldstændige rapporter eller anden supplerende information i forbindelse med sagsbehandlingen.

For lægemidler, der er omfattet af en markedsføringstilladelse, og for lægemidler, hvor der i forbindelse med en tidligere ansøgning og tilladelse til at udføre et klinisk forsøg er indsendt dokumentation for ovennævnte, vil henvisning til det tidligere fremsendte materiale sædvanligvis være tilstrækkeligt.

### 7.1 Fremstillervirksomheder

For lægemidler, der ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse til forhandling her i landet, bedes samtlige fremstillere anføres i ansøgningsskemaet. For præparater, der er markedsført og indkøbt i Danmark, er det tilstrækkeligt at oplyse om navn på markedsføringstilladelsesindehaveren samt oplysninger om, hvor evt. blinding og etikettering foretages.

Ved fremstilling forstås i denne forbindelse alle de processer, der fører frem til den færdige vare, såvel som de enkelte delprocesser, fx tilberedning, blanding, forarbejdning, omhældning, påfyldning, emballering, etikettering og frigivelse.

### 7.2 Farmaceutisk-kemisk dokumentation

For lægemiddelformer og/eller styrker for hvilke, der ikke er udstedt markedsføringstilladelse til forhandling i Danmark og for placebopræparater, bedes indsendt oplysninger om den kvalitative og kvantitative sammensætning jf. [denne vejledning](#). Vejledningen er udformet til humanområdet, men principperne gør sig også gældende for veterinære kliniske forsøg.

For referencepræparatet, der er markedsført og indkøbt i EU/EØS, USA eller Japan, kan der i stedet for en Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) indsendes en indlægseddél fra det pågældende land, hvori der bl.a. er angivet oplysninger om det kvalitative indhold i præparatet samt den godkendte indikation og dosering i pågældende land. Indlægseddelen skal være udfærdiget på engelsk eller oversat til dansk.

For markedsførte lægemidler, hvor der af forsøgstekniske eller andre grunde ændres på form, udseende eller sammensætning, bedes ansøger indsende en simplified IMPD med oplysninger om den fuldstændige kvalitative og kvantitative sammensætning samt overvejelser vedr. bioækvivalensen vedlagt resultater af relevante *in vitro* test (for komprimerede lægemidler fx i form af dissolution test) for såvel den markedsførte som den ændrede formulering.

For bioteknologisk fremstillede lægemidler og lægemidler fremstillet ud fra biologisk materiale, til hvilke der ikke er udstedt markedsføringstilladelse, bedes ansøger indsende oplysninger om fremstillingsmetode, herunder dokumentation for oprensning med hensyn til fjernelse/inaktivering

af virus, DNA samt andre biologiske/kemiske urenheder stammende fra produktionen. Oplysningerne skal være opstillet i henhold til relevante EU-guidelines. Ikke godkendte vacciner skal frigives i henhold til gældende krav fra Statens Serum Institut med hensyn til fravær af fremmede agens.

Er disse oplysninger tidligere indsendt til Lægemiddelstyrelsen, er det tilstrækkeligt at henvise hertil om muligt med angivelse af Lægemiddelstyrelsens journalnummer.

## 8. ETIKETTERING

Ifølge (EC) 2019/6, bilag 2, kapitel II fremgår det at: Medmindre feltforsøget udføres som blindforsøg, finder bestemmelserne i artikel 55, 56 og 57 tilsvarende anvendelse på mærkning af præparater bestemt til brug i feltforsøg med veterinærlægemidler. Ordene »kun til veterinære feltforsøg« skal i alle tilfælde fremstå tydeligt på mærkningen på en sådan måde, at påskriften ikke kan fjernes.

Lægemiddelstyrelsen vil kræve, at mærkningen er på dansk og indeholder følgende oplysninger:

1. "Klinisk forsøg" og "Lægemiddel til dyr".
2. Lægemiddelform, jf. Danske Lægemiddelstandarder.
3. Kodebetegnelse. Pakninger til brug ved ublindede kliniske forsøg kan i stedet for kodebetegnelse mærkes med præparatets eller lægemiddelstoffets navn. I sådanne tilfælde skal styrken tillige anføres.
4. Pakningsstørrelse. Indholdsmængden skal angives som g, ml og for doserede lægemidler antal.
5. Batchnummer eller anden betegnelse, der tillader en entydig identifikation af den mængde lægemiddel, der er fremstillet under ét med henblik på klinisk forsøg. Såfremt der efterfølgende konstateres eller opstår mistanke om fejl ved produktet, skal det således være muligt at tilbagetrække alle de fejlbehæftede emner. Batchnummerangivelsen skal ske på en måde, som tillader opretholdelse af en eventuel blinding.
6. Sponsors navn og hjemsted. Den danske repræsentant kan anføres om supplement (jf. Lov om lægemidler, § 18).
7. Udløbsdato som "*Anvendes inden*" eller "*Anvendes før*". Andre oplysninger om begrænset holdbarhed anføres efter behov, hvor det er relevant.
8. Opbevaringsbetingelser, når sådanne skønnes nødvendige.
9. Dosering.
10. Den forsøgsansvarliges navn.
11. Tilbageholdelsestid.
12. Små lægemiddelbeholdere fx ampuller, hvor fuldstændig mærkning ikke er mulig, skal mindst være mærket med præparatets navn/kodebetegnelse og indholdsmængde. Enkeltpakkeede doserede lægemidler skal tilsvarende være forsynet med identificerende mærkning på hver enkelt enhed.

## 9. UDLEVERING/SALG

Ifølge lægemiddellovens § 11 kræves der ikke en markedsføringstilladelse til lægemidler til kliniske forsøg, der er omfattet af lovens kapitel 11. I henhold til bemærkningerne til lægemiddelloven vil

disse lægemidler kunne sælges og udleveres til brug for kliniske forsøg, der er godkendt i medfør af lægemiddellovens § 88.

Når Lægemiddelstyrelsens tilladelse til at udføre forsøget foreligger, kan udlevering/salg ske til

- dyrlæge/investigator, der er ansvarlig for den praktiske gennemførelse af forsøget
- apoteker med henblik på videreudlevering til den, der er ansvarlig for den praktiske gennemførelse af forsøget.

Import og eksport (fra 3. lande) samt fremstilling af lægemidler til kliniske forsøg kan kun foretages af virksomheder, der har virksomhedstilladelse i henhold til § 39 i lov om lægemidler. Tilladelsen skal inkludere fremstilling af lægemidler til kliniske forsøg. Ifølge VICH GL9 skal substansen, som anvendes i det kliniske forsøg, **såvidt muligt** produceres, håndteres og opbevares ifølge GMP. Kan kravene ikke opfyldes skal en detaljeret beskrivelse af substansen kvalitet udformes (for biologiske se [Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials \(europa.eu\)](#)).

Mht. vacciner fra 3. lande kontaktes SSI.

Udlevering af forsøgslægemidler til investigator må først ske, når Lægemiddelstyrelsen har tilladt forsøget. Udlevering til apotek kan godt finde sted, før forsøget er tilladt, men apoteket må ikke levere lægemidlerne til investigator, før tilladelsen foreligger. Endvidere henvises til bekendtgørelse nr. 1242 af 12. december 2005 om fremstilling og indførsel af lægemidler og mellemprodukter (GMP-bekendtgørelsen) samt Annex 13.

Udlevering af euforiserende stoffer/præparater til brug i klinisk forsøg er kun tilladt, når Lægemiddelstyrelsen også har givet tilladelse hertil. Der kan læses mere om reglerne for håndtering af euforiserende stoffer på Lægemiddelstyrelsens [hjemmeside](#).

## 10. INFORMERET SAMTYKKE

Inden feltforsøget påbegyndes, skal der indhentes dokumenteret tilsagn fra ejeren af de dyr, der skal bruges under forsøget. Især skal ejeren oplyses skriftligt om, hvilke følgevirkninger deltagelse i forsøget får for senere bortskaffelse af behandlede dyr eller for udnyttelsen af behandlede dyr til fødevarer. Disse oplysninger skal kontraskrives og dateres af dyrets ejer og vedlægges forsøgsdokumentationen.

Informationen skal indeholde oplysning om:

1. At dyret indgår i et forsøg sammen med andre dyr.
2. Forsøget formål.
3. Forsøgets vigtigste detaljer – herunder om der foretages randomisering, de anvendte procedurer, behandlingsfrie perioder, samt om der indgår lægemidler uden markedsføringstilladelse eller blindpræparater (placebo).
4. Forudsigelige risici og ulemper – herunder uønskede virkninger (bivirkninger).
5. Forsøgets forventede nytte for dyret og/eller fremtidige dyr.
6. Alternativ behandling, hvis dyrets ejer afslår deltagelse

### samt for dyr til konsum

7. Tilbageholdelsestider.

Der skal af informationen fremgå, at samtykke er frivilligt og kan tilbagekaldes på ethvert tidspunkt. Samtykket skal afgives skriftligt.

Den skriftlige information skal normalt ikke vedlægges en ansøgning, men kan dog kræves fremsendt.

## 11. FORSØGETS PÅBEGYNDELSE OG GENNEMFØRELSE

### 11.1 Tilladelse

Forsøget kan påbegyndes, når Lægemiddelstyrelsen har meddelt tilladelse hertil. Først når tilladelsen foreligger, kan der udleveres de til forsøget nødvendige lægemidler til den/de forsøgsansvarlige investigatore.

Lægemiddelstyrelsen kan over for sponsor og den dyrlæge, der er ansvarlig for forsøgets praktiske gennemførelse, stille vilkår for forsøget, jf. lægemiddellovens § 90, stk. 1. Det er en betingelse, at evt. vilkår for forsøget overholdes af sponsor og dyrlægen/investigator.

### 11.2 Ændringer

Senere tillæg til protokollen og ændringer af protokollen skal forinden iværksættelse fremsendes til og godkendes af Lægemiddelstyrelsen.

Som eksempler på ændringer, der skal indsendes til og godkendes af Lægemiddelstyrelsen, kan nævnes ændring af

- dosis
- behandlingstid
- antal dyr
- anden aldersgruppe af dyr

- forsøgsdesign
- in- og eksklusionskriterier
- effektparametre og prøvetagningsrutiner
- præparat (original/parallelimporteret (for sidstnævnte tillige oprindelsesland)).

Hvis der er inkluderet dyr i forsøget, inden ændringen iværksættes, skal der endvidere indsendes overvejelser om, hvorvidt ændringen kan påvirke det endelige resultat af forsøget.

Protokolnummer og dato for den senest accepterede forsøgsprotokol bedes anført i ansøgningen. Endvidere bør der medsendes en tydelig angivelse af, hvori ændringerne består. Ændringerne forudsættes underskrevet af sponsor, og kan først iværksættes, når Lægemedelstyrelsen har meddelt tilladelse hertil.

Større ændringer kan resultere i, at det fremsendte betragtes som en ny ansøgning.

Standses forsøget tidligere end planlagt, skal oplysning herom og begrundelse for dette meddeles Lægemedelstyrelsen. Det følger af lægemiddelovens § 89, stk. 2, nr. 2, at sponsor inden 15 dage skal underrette Lægemedelstyrelsen, hvis et forsøg må afbrydes tidligere end planlagt, og give styrelsen en begrundelse for afbrydelsen.

## **12. BIVIRKNINGER/HÆNDELSER**

### **12.1. Bivirkning.**

Ved en bivirkning forstås alle formodede skadelige og utilsigtede reaktioner af et lægemiddel uanset dosis.

### **12.2 Hændelse**

Ved en hændelse forstås enhver uønsket hændelse, der tilstøder et dyr, som har modtaget et lægemiddel, og uanset om det anses at have en kausal sammenhæng med denne behandling.

En hændelse kan således være ethvert ugunstigt eller utilsigtet tegn (inklusive et abnormt laboratoriefund), symptom eller sygdom som midlertidig er forbundet med anvendelsen af et lægemiddel – uanset om hændelsen anses for at have tilknytning til lægemidlet.

### **12.3 Alvorlig bivirkning eller alvorlig hændelse.**

Enhver hændelse uanset dosis som:

- Resulterer i død
- Er livstruende
- Medfører betydelig invaliditet eller produktionsnedsættelse
- Er en medfødt anomali eller fødselsskade

- Resulterer i vedvarende eller langvarige symptomer hos det behandlede dyr.

#### **12.4 Bivirkninger og hændelser set under forsøg i Danmark**

Det vil normalt også være et vilkår, at det fremgår af protokollen, hvor længe dyrene følges, efter at disse har afsluttet forsøgsmedicinering. Det sker med henblik på registrering af eventuelle sent optrædende bivirkninger/hændelser.

Følgende skal indberettes til Lægemedelstyrelsen:

Alle formodede bivirkninger for godkendte lægemidler under kliniske forsøg skal indberettes til EU's bivirkningsdatabase Eudravigilance senest 30 dage efter afslutningen på den finale studierapport.

I henhold til lov om lægemidler, § 89, stk. 2, nr.1, skal sponsor omgående underrette Lægemedelstyrelsen, hvis der under forsøget optræder uventede og alvorlige formodede bivirkninger. En uventet bivirkning er en bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne i Investigators Brochure for et ikke-godkendt forsøgslægemiddel eller produktresuméet, hvis der er tale om et godkendt lægemiddel.

Lægemedelstyrelsen kan over for sponsor stille vilkår for forsøget, jf. lægemiddelovens § 90, stk. 1, og styrelsen vil i forbindelse med godkendelse af et forsøg stille krav jf. lægemiddelovens §89 om, at sponsor skal sikre, at alle oplysninger om uventede og alvorlige formodede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, registreres og indberettes til Lægemedelstyrelsen hurtigst muligt og senest 7 dage efter, at sponsor har fået kendskab til en sådan formodet bivirkning. Der vil endvidere blive stillet vilkår om, at sponsor senest 8 dage efter indberetningen skal meddele Lægemedelstyrelsen alle relevante oplysninger om sponsors og investigators opfølgning på indberetningen.

Lægemedelstyrelsen vil desuden stille vilkår om, at alle andre uventede og alvorlige formodede bivirkninger, skal indberettes til Lægemedelstyrelsen senest 15 dage efter, at sponsor har fået kendskab til disse.

Alle bivirkninger og hændelser (inklusive de alvorlige) rapporteres ved forsøgets afslutning i den endelige afrapportering til Lægemedelstyrelsen. Det følger af lægemiddelovens § 89, stk. 2, nr. 4, at sponsor senest inden 1 år efter forsøgets afslutning skal indsende forsøgets resultat til Lægemedelstyrelsen.

#### **12.5 Indberetningsskema**

Indberetning af bivirkninger og hændelser set under forsøg i Danmark kan foretages via EudraVigilance Veterinary af markedsindehaver, eller til Lægemedelstyrelsen via e-blanket. E-blanketten er tilgængelig på [Lægemedelstyrelsens hjemmeside](#).

### **13. RAPPORT**

Efter forsøgets afslutning skal sponsor indsende oplysninger om resultaterne af dette til Lægemedelstyrelsen, jf. lægemiddelovens § 89, stk. 2, nr. 4 indenfor 1 år. Det kræves, at sponsor i resuméform redegør for oplysninger om antal behandlede dyr, anvendte doser, doseringsvarighed og opnåede resultater samt observerede bivirkninger i forbindelse med forsøget.

Lægemedelstyrelsen vil – såfremt det skønnes nødvendigt – anmode om supplerende oplysninger om resultaterne af forsøget.