

## II

(Meddelelser)

MEDDELELSER FRA DEN EUROPÆISKE UNIONS INSTITUTIONER, ORGANER,  
KONTORER OG AGENTURER

## EUROPA-KOMMISSIONEN

**Meddelelse fra Kommissionen — Detaljerede retningslinjer for udarbejdelse, verifikation og fremlæggelse af rapporter om hændelser og bivirkninger i forbindelse med kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler (»CT-3«)**

(2011/C 172/01)

**1. INDLEDNING****1.1. Retsgrundlag**

1. Disse detaljerede retningslinjer er baseret på artikel 18 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug<sup>(1)</sup> (i det følgende benævnt »direktiv 2001/20/EF«), der har følgende ordlyd:

»Kommissionen skal efter høring af agenturet, medlemsstaterne og de berørte parter udarbejde og offentliggøre detaljerede retningslinjer for udarbejdelse, verifikation og fremlæggelse af rapporter om hændelser og bivirkninger samt reglerne for afkodning i tilfælde af alvorlige bivirkninger.«

2. Ifølge artikel 3, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF skal alle nationale foranstaltninger med henblik på beskyttelse af deltagere i kliniske forsøg være i overensstemmelse med de procedurer og frister, der er fastlagt i direktiv 2001/20/EF, herunder procedurer og frister for udarbejdelse, verifikation og fremlæggelse af rapporter om bivirkninger i forbindelse med kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler. Nærværende dokument indeholder retningslinjer for disse aspekter.

3. De nationale kompetente myndigheder og de etiske komitéer i Den Europæiske Unions medlemsstater (»EU«) og i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområdes medlemsstater (»EØS«)<sup>(2)</sup>, sponsorer og investigatore samt personer, der er udpeget til at varetage de opgaver

og funktioner, der knytter sig til sikkerhedsrapportering, bør tage hensyn til disse retningslinjer, når de anvender direktiv 2001/20/EF.

**1.2. Anvendelsesområde**

4. Disse detaljerede retningslinjer omhandler indsamling, verifikation og fremlæggelse af rapporter om hændelser og bivirkninger, der opstår i forbindelse med et klinisk forsøg, der er omfattet af direktiv 2001/20/EF, dvs. et klinisk forsøg som defineret i dette direktiv, og som gennemføres i mindst én EU-medlemsstat.

5. Yderligere oplysninger om anvendelsesområdet for direktiv 2001/20/EF findes i afsnit 1.2 i Retningslinjer for ansøgning til den kompetente myndighed om tilladelse til at foretage et klinisk forsøg med lægemidler til human brug, indberetning af væsentlige ændringer og meddelelse om afslutningen af det kliniske forsøg<sup>(3)</sup> (i det følgende benævnt »retningslinjer CT-1«).

**1.3. Definitioner**

6. Definitionerne i direktiv 2001/20/EF, Kommissionens gennemførelsesbestemmelser og relevante vejledende dokumenter fra Kommissionen i deres nugældende udgaver finder også anvendelse på disse retningslinjer.

7. Med hensyn til termerne »hændelse«, »bivirkning«, »formodet«, »uventet« og »alvorlig« henvises til de respektive afsnit i disse retningslinjer.

<sup>(1)</sup> EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

<sup>(2)</sup> I dette dokument omfatter henvisning til EU, EU-medlemsstater eller medlemsstater også EØS og EØS-medlemsstater, medmindre andet er angivet.

<sup>(3)</sup> EUT C 82 af 30.3.2010, s. 1.

8. I disse retningslinjer forstås ved »berørt medlemsstat« den medlemsstat, hvor det kliniske forsøg er blevet godkendt af den nationale kompetente myndigheder og har fået en positiv udtalelse fra den etiske komité.

#### 1.4. Berøringsflade med andre vejledende dokumenter

9. Disse retningslinjer skal navnlig sammenholdes med:

— retningslinjer CT-1 og

— *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* <sup>(4)</sup> (i det følgende benævnt »vejledning ICH E2A«).

10. Hvor det er relevant, gengiver disse retningslinjer indholdet i ovennævnte vejledende dokumenter for at gøre det lettere at anvende reglerne om sikkerhedsrapportering.

#### 2. BERØRINGSFLADE MED LÆGEMIDDELOVERVÅGNINGSBESTEMMELSERNE

11. De lægemiddellovervågningsbestemmelser, der er fastsat i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler <sup>(5)</sup> (i det følgende benævnt »direktiv 2001/83/EF«) og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 af 31. marts 2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur (i det følgende benævnt »forordning (EF) nr. 726/2004«) <sup>(6)</sup> finder ikke anvendelse på testpræparater og ikke-testpræparater <sup>(7)</sup>, <sup>(8)</sup>.

12. Heraf følger, at:

— sikkerhedsrapportering enten er omfattet af direktiv 2001/20/EF eller af bestemmelserne om lægemiddellovervågning som fastsat i direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004. Bivirkninger må ikke indberettes i henhold til begge ordninger, dvs. både i henhold til direktiv 2001/20/EF og til forordning (EF) nr. 726/2004 og direktiv 2001/83/EF

— en bivirkning ved et testpræparat eller ikke-testpræparat i et klinisk forsøg kun indberettes eller følges op på i overensstemmelse med direktiv 2001/20/EF. Ved anvendelsen af direktivet bør nærværende retningslinjer følges.

13. Sponsorer og investigatorers ansvar med hensyn til sikkerhedsrapportering er således kun fastsat i direktiv 2001/20/EF.

#### 3. INVESTIGATORS OG SPONSORS ANSVAR MED HENSYN TIL OVERVÅGNING OG SIKKERHEDSRAPPORTERING

14. Investigators ansvar indebærer

— indberetning af alvorlige hændelser til sponsor (se afsnit 4)

— indberetning af visse ikke-alvorlige hændelser og/eller unormale analyseresultater til sponsor (se afsnit 5).

15. Det er sponsors ansvar at

— føre optegnelser over hændelser (se afsnit 6)

— indberette formodede alvorlige uventede bivirkninger (»SUSAR'er«) til den nationale kompetente myndighed (enten direkte eller via EudraVigilance-modulet for kliniske forsøg, se afsnit 7.4) og den etiske komité (se afsnit 80)

— underrette investigatorerne (se afsnit 7.10)

— fremlægge en årlig sikkerhedsrapport for den nationale kompetente myndighed og den etiske komité (se afsnit 8).

16. Sponsor skal kontinuerligt afveje de forventede fordele mod de forventede risici ved det kliniske forsøg <sup>(9)</sup>, hvilket indebærer løbende sikkerhedsevaluering af testpræparaterne.

17. Sponsor skal sørge for systemer og skriftlige standardforskrifter for at sikre overensstemmelse med de nødvendige kvalitetsnormer på hvert trin i sagsdokumentationen, dataindsamlingen, valideringen, evalueringen, arkiveringen, rapporteringen og opfølgningen.

<sup>(4)</sup> CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

<sup>(5)</sup> EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67.

<sup>(6)</sup> EUT L 136 af 30.4.2004, s. 1.

<sup>(7)</sup> Vejledning om disse termer findes i *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and Non-Investigational Medicinal Products (NIMPs)* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(8)</sup> Artikel 3, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF, jf. også artikel 107, stk. 1, tredje afsnit, i direktiv 2001/83/EF, som ændret ved direktiv 2010/84/EU af 15. december 2010.

<sup>(9)</sup> Afsnit 2.2 i ICH E6 — Good clinical practice.

18. Med hensyn til kliniske forsøg med testpræparater til avanceret terapi findes der en særlig vejledning i *Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products* <sup>(10)</sup>.

19. Uddelegering af opgaver indebærer ikke, at sponsor eller investigator fritages for det endelige ansvar for gennemførelsen af et klinisk forsøg i henhold til gældende lovgivning.

#### 4. INVESTIGATORS INDBERETNING AF ALVORLIGE BIVIRKNINGER TIL SPONSOR

##### 4.1. Retsgrundlag og formål

20. Artikel 16, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Investigator indberetter straks alle alvorlige hændelser til sponsor, med undtagelse af de alvorlige hændelser, som i forsøgsprotokollen eller investigatorbrochuren er betegnet som hændelser, der ikke kræver øjeblikkelig indberetning. Den øjeblikkelige indberetning opfølges af detaljerede skriftlige rapporter. I den øjeblikkelige indberetning og senere rapporter identificeres forsøgspersonerne ved et personligt kodenummer.«

21. Formålet med denne forpligtelse er at sikre, at sponsor har de nødvendige oplysninger til løbende at vurdere forholdet mellem fordele og risici ved det kliniske forsøg, i overensstemmelse med artikel 3, stk. 2, litra a), i direktiv 2001/20/EF.

##### 4.2. »Alvorlig hændelse«

###### 4.2.1. »Hændelse«

22. En »hændelse« er i artikel 2, litra m), i direktiv 2001/20/EF defineret som:

»enhver uønsket hændelse hos en patient eller en forsøgsperson i et klinisk forsøg efter behandling med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse.«

23. En hændelse kan derfor være ugunstige og uønskede tegn (herunder f.eks. unormale laboratorieresultater), symptomer eller sygdomme, der midlertidigt er forbundet med anvendelsen af et lægemiddel, uanset om de anses for at være relateret til lægemidlet <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. »Alvorlig hændelse«

24. En »alvorlig hændelse« er i artikel 2, litra o), i direktiv 2001/20/EF defineret som:

»en hændelse eller bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse«.

25. Disse karakteristika/konsekvenser skal tages i betragtning på tidspunktet for hændelsen. For eksempel betegnes en hændelse som livstruende, hvis forsøgspersonen på det tidspunkt, hvor hændelsen indtraf, var i fare for at dø, hvorimod en hændelse, som kunne have medført døden, hvis den havde været alvorligere, ikke betegnes som livstruende.

26. Nogle medicinske hændelser kan bringe forsøgspersonen i fare eller kræve et indgreb for at forhindre et/en af ovennævnte karakteristika/konsekvenser. Sådanne hændelser (i det følgende benævnt »vigtige medicinske hændelser«) bør også betragtes som »alvorlige« i henhold til definitionen.

27. Det bør bero på en lægelig og videnskabelig vurdering, hvorvidt en hændelse er »alvorlig« i henhold til disse kriterier <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Frister

28. Investigator indberetter straks alle alvorlige hændelser til sponsor med undtagelse af de alvorlige hændelser, som i forsøgsprotokollen eller investigatorbrochuren er betegnet som hændelser, der ikke kræver øjeblikkelig indberetning <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Øjeblikkelig indberetning og opfølgende rapport

29. Øjeblikkelig indberetning skal gøre det muligt for sponsor at træffe egnede foranstaltninger til håndtering af potentielle nye risici i et klinisk forsøg. Investigator bør derfor foretage øjeblikkelig indberetning inden for et meget kort tidsrum og under ingen omstændigheder senere end 24 timer efter at have fået kendskab til den alvorlige hændelse.

30. Sponsor skal på grundlag af opfølgingsrapporten kunne afgøre, om den alvorlige hændelse kræver en revurdering af forholdet mellem fordele og risici ved det kliniske forsøg, hvis de relevante oplysninger ikke allerede forelå i den første rapport.

###### 4.3.2. Ikke-øjeblikkelig indberetning

31. I de tilfælde, hvor øjeblikkelig indberetning ikke er påkrævet (se afsnit 4.3), foretager investigator indberetning inden for en passende frist under hensyntagen til de særlige forhold omkring forsøget og den alvorlige hændelse samt eventuel vejledning i protokollen eller investigatorbrochuren <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, Volume 10.

<sup>(11)</sup> Afsnit 2.A.1 i vejledning ICH E2A.

<sup>(12)</sup> Eksempler findes i afsnit 2.B i vejledning ICH E2A.

<sup>(13)</sup> Se også afsnit 2.5 og 2.6 i retningslinjer CT-1.

<sup>(14)</sup> Se fodnote 13.

#### 4.4. Start og afslutning på indberetningen af alvorlige hændelser til sponsor

32. Investigator er ansvarlig for at indberette alle alvorlige hændelser i forbindelse med de forsøgspersoner, som vedkommende behandler i et klinisk forsøg, til sponsor. Investigator behøver ikke aktivt at overvåge, om forsøgspersonerne rammes af hændelser, når først forsøget er afsluttet, medmindre andet er fastsat i protokollen <sup>(15)</sup>.
33. Rammes en forsøgsperson af en alvorlig hændelse efter behandlingens afslutning, skal hændelsen indberettes til sponsor, hvis investigator bliver opmærksom på den <sup>(16)</sup>.

#### 5. INVESTIGATORS INDBERETNING AF IKKE-ALVORLIGE HÆNDELSER OG/ELLER UNORMALE ANALYSERESULTATER TIL SPONSOR

34. Artikel 16, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Hændelser og/eller unormale analyseresultater, der i forsøgsprotokollen er identificeret som værende kritiske for sikkerhedsevalueringerne, indberettes til sponsor i henhold til indberetningsreglerne og inden for de tidsfrister, der er anført i forsøgsprotokollen.«

35. Med hensyn til definitionen af hændelse henvises til afsnit 4.2.1.

#### 6. KRAV TIL SPONSOR OM AT FØRE OPTEGNELSER

36. Artikel 16, stk. 4, første punktum, i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Sponsor opbevarer detaljerede optegnelser over alle hændelser, som investigatoren eller investigatorene har indberettet til ham.«

#### 7. SPONSORS INDBERETNING AF FORMODEDE ALVORLIGE UVENTEDE BIVIRKNINGER

##### 7.1. Retsgrundlag og formål

37. Artikel 17, stk. 1, litra a), b) og d), i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Sponsor skal sikre, at alle vigtige oplysninger om formodede alvorlige uventede bivirkninger, som er dødelige eller livstruende, registreres og indberettes hurtigst muligt til de kompetente myndigheder i alle de berørte medlemsstater

samt til den etiske komité, men under ingen omstændigheder senere end syv dage efter, at sponsor har fået kendskab til et sådant tilfælde, og at relevante oplysninger vedrørende det videre forløb derefter gives inden for en ny frist på otte dage.

Alle andre formodede alvorlige uventede bivirkninger skal indberettes hurtigst muligt til de berørte kompetente myndigheder og til den berørte etiske komité, men senest 15 dage regnet fra den dato, hvor sponsor for første gang fik kendskab til dem. [...]

Sponsor skal også underrette de andre investigatorer.«

38. Artikel 17, stk. 3, litra a), i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Hver medlemsstat skal sikre, at alle formodede alvorlige bivirkninger af et testpræparat, som den bliver gjort opmærksom på, øjeblikkeligt indføres i en europæisk database, hvortil kun medlemsstaternes kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen i henhold til artikel 11, stk. 1, har adgang.«

39. Den »europæiske database«, der henvises til i artikel 17 i direktiv 2001/20/EF er EudraVigilance-modulet for kliniske forsøg (EudraVigilance Clinical Trials Module — »EVCTM«) <sup>(17)</sup>.

40. Formålet med pligten til at underrette de nationale kompetente myndigheder (enten direkte eller indirekte gennem EVCTM, se afsnit 7.4) er at gøre de nationale kompetente myndigheder opmærksomme på SUSAR'er og indsamle sikkerhedsoplysninger om et testpræparats sikkerhedsprofil. Dette skal på sin side give den relevante kompetente myndighed mulighed for

— på baggrund af de forskellige indberettede SUSAR'er at vurdere, om et testpræparat udgør en ukendt risiko for forsøgspersonen, og

— om nødvendigt at træffe foranstaltninger til at beskytte forsøgspersoners sikkerhed.

41. Formålet med pligten til at underrette det etiske udvalg (se afsnit 80) er at gøre den etiske komité opmærksom på SUSAR'er, der er indtruffet på den berørte medlemsstats område.

42. Formålet med pligten til at informere investigator (se afsnit 7.10) er at informere investigatorene om sikkerheds spørgsmål med hensyn til påviste SUSAR'er.

<sup>(15)</sup> Hvad angår lægemidler til avanceret terapi, er der fastsat særlige bestemmelser i afsnit 8 i *Detailed guidelines on good clinical practice specific for advanced therapy medicinal products* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(16)</sup> Se afsnit 3.E.3 i vejledning ICH E2A.

<sup>(17)</sup> <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp>

## 7.2. Formodede alvorlige uventede bivirkninger

### 7.2.1. »Bivirkning« — kausalitet

43. En »bivirkning« er i artikel 2, litra n), i direktiv 2001/20/EF defineret som:

»enhver skadelig og uønsket reaktion på et testpræparat uanset dosis«.

44. Definitionen dækker også medicineringsfejl og anvendelser, der ikke er forudset i forsøgsprotokollen, herunder forkert brug og misbrug af lægemidlet.

45. Det ligger i definitionen, at der foreligger en rimelig mulighed for kausal sammenhæng mellem hændelsen og testpræparatet. Det vil sige, at der findes fakta (dokumentation) eller argumenter, der indikerer en kausal sammenhæng.

46. En skadelig eller uønsket reaktion på et ikke-testpræparat, som ikke skyldes en mulig interaktion med et testpræparat, er pr. definition ikke en SUSAR (se også afsnit 7.6). Med hensyn til eventuelle opfølgende foranstaltninger henvises til 7.11.3.

### 7.2.2. »Alvorlig« bivirkning

47. Med hensyn til kriteriet for "alvorlig" henvises til afsnit 4.2.2.

### 7.2.3. »Uventet« bivirkning

#### 7.2.3.1. Definition

48. En »uventet bivirkning« er i artikel 2, litra p), i direktiv 2001/20/EF defineret som:

»en bivirkning, hvis karakter eller alvor ikke stemmer overens med produktoplysningerne (f.eks. investigatorbrochuren for et ikke-godkendt testpræparat eller, såfremt der er tale om et godkendt produkt, indlægssedlen, som er vedlagt resuméet af produktgenskaberne)«.

49. Termen »alvor« bruges her til at beskrive en specifik hændelses intensitet. Der bør sondres mellem denne term og termen »alvorlig«<sup>(18)</sup>.

50. Indberetninger med nye væsentlige oplysninger om karakteristika, stigende hyppighed eller alvor vedrørende en kendt, allerede dokumenteret alvorlig bivirkning udgør uventede hændelser<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Eksempler findes i afsnit 2.B i vejledning ICH E2A.

<sup>(19)</sup> Eksempler findes i afsnit 2.C.2 i vejledning ICH E2A.

### 7.2.3.2. Referencesikkerhedsoplysninger

51. Sponsor angiver i referencesikkerhedsoplysningerne, i hvilken grad en bivirkning forventes at indtræffe. Dette gøres på grundlag af tidligere konstaterede hændelser og ikke på grundlag af, hvad der kan forventes som følge af et lægemiddels farmakologiske egenskaber<sup>(20)</sup>.

52. Referencesikkerhedsoplysningerne findes i produktresuméet eller i investigatorbrochuren<sup>(21)</sup>. Følgebrevet, som sammen med ansøgningen indsendes til den nationale kompetente myndighed, skal henføre til referencesikkerhedsoplysningerne<sup>(22)</sup>.

53. Hvis referencesikkerhedsoplysningerne findes i investigatorbrochuren, skal denne indeholde et klart identificeret afsnit med disse oplysninger. Dette afsnit skal indeholde oplysninger om bivirkningernes hyppighed og art.

54. Hvis der er udstedt en markedsføringstilladelse for testpræparatet i flere berørte medlemsstater, og produktresuméet varierer fra land til land, vælger sponsor det produktresumé, der er bedst egnet til at tilgodese forsøgspersoners sikkerhed, som referencesikkerhedsoplysninger<sup>(23)</sup>.

55. Der kan ske ændringer i referencesikkerhedsoplysningerne under gennemførelsen af et klinisk forsøg. Dette er typisk en væsentlig ændring<sup>(24)</sup>. I forbindelse med indberetning af SUSAR'er gælder den udgave af referencesikkerhedsoplysningerne, der foreligger på det tidspunkt, hvor den pågældende SUSAR indtræffer<sup>(25)</sup>. En ændring i referencesikkerhedsoplysningerne indvirker således på antallet af bivirkninger, der skal indberettes som SUSAR'er. Hvad angår de gældende referencesikkerhedsoplysninger til brug for den årlige sikkerhedsrapport henvises til afsnit 8.

## 7.3. Vurdering af alvorlighed, kausalitet og forventelighed

56. Sponsor er ansvarlig for at sikre, at der sker en indberetning af alle hændelser, der kumulativt

— har en rimelig mulighed for kausal sammenhæng (se afsnit 7.2.1) med et testpræparat

<sup>(20)</sup> Se afsnit 2.C i vejledning ICH E2A.

<sup>(21)</sup> Yderligere oplysninger findes i afsnit 2.6 i retningslinjer CT-1.

<sup>(22)</sup> Yderligere oplysninger findes i afsnit 2.3 i retningslinjer CT-1.

<sup>(23)</sup> Se fodnote 21.

<sup>(24)</sup> Yderligere oplysninger findes i afsnit 3.3 og 3.4 i retningslinjer CT-1.

<sup>(25)</sup> Se fodnote 21.

— er »alvorlige« (se afsnit 7.2.2) og

— »uventede« (se afsnit 7.2.3).

#### 7.3.1. »Alvorlighed«

57. Vurderingen af, om en hændelse er alvorlig, foretages som regel af den indberettende investigator (se afsnit 4.2.2).

#### 7.3.2. Kausalitet

58. Vurderingen af, om der er rimelig mulighed for en kausal sammenhæng, foretages af investigator.

59. Hvis der ikke foreligger oplysninger om kausal sammenhæng fra den indberettende investigator, skal sponsor konsultere den indberettende investigator, som tilskyndes til at fremsætte en udtalelse om dette forhold. Investigators vurdering af kausal sammenhængen må ikke nedgrades af sponsor. Hvis sponsor er uenig i investigators vurdering af den kausale sammenhæng, skal både investigators og sponsors holdning fremgå af rapporten.

#### 7.3.3. »Forventelighed«

60. Det er som regel sponsor, der foretager en vurdering af forventelighed.

61. I hvilken grad en alvorlig bivirkning kan »forventes«, vurderes på baggrund af referencesikkerhedsoplysningerne (se afsnit 7.2.3.2).

62. Hvis den indberettende investigator har fremlagt oplysninger om forventelighed, skal sponsor tage hensyn til disse.

### 7.4. SUSAR'er, der indberettes til den nationale kompetente myndighed (direkte eller indirekte gennem EVCTM)

#### 7.4.1. Indledning

63. SUSAR'er skal indberettes til den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat.

64. Desuden skal disse indberetninger indføres i EVCTM.

65. For at forenkle arbejdsgangen og undgå dobbeltregistrering i EVCTM skal alle SUSAR'er i fremtiden indberettes til den kompetente nationale myndighed gennem EVCTM. Derfor er man i gang med at forbedre EVCTM's kapacitet i overensstemmelse med afsnit 9.3 for at opnå »forbedrede funktionaliteter«. Når de forbedrede funktionaliteter er opnået, finder en »endelig ordning« (se afsnit 7.4.3) anvendelse. Indtil da, dvs. i en overgangsperiode, finder en »overgangsordning« (se afsnit 7.4.2) anvendelse.

66. Kommissionen vil offentligt meddele vedtagelsen af denne endelige ordning, efter at den i fællesskab er blevet fastlagt af Kommissionen, Det Europæiske Lægemiddelagentur (»agenturet«) og de nationale kompetente myndigheder.

67. Ved indberetningen til den nationale kompetente myndighed skal der skelnes mellem direkte og indirekte indberetning.

— »Direkte indberetning«: Sponsor indberetter SUSAR'en som en individuel sikkerhedsindberetning (»ICSR«) direkte til den nationale kompetente myndighed i den relevante medlemsstat <sup>(26)</sup>.

— »Indirekte indberetning«/»Indirekte indberetning gennem EVCTM«: Sponsor indberetter SUSAR'en som en ICSR gennem EVCTM til den nationale kompetente myndighed i den relevante medlemsstat <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. Indberetningspligtige SUSAR'er og retningslinjer for indberetning (overgangsordning)

68. Overgangsordningen (se afsnit 7.4.1) for indberetning af SUSAR'er til de nationale kompetente myndigheder er som følger:

##### 7.4.2.1. Indberetningspligtige SUSAR'er (overgangsordning)

69. Sponsor af et klinisk forsøg, der gennemføres i mindst én medlemsstat, skal indberette følgende SUSAR'er:

— alle SUSAR'er, der indtræffer i det pågældende kliniske forsøg, uanset om SUSAR'en indtræffer på et forsøgssted i en medlemsstat eller på et forsøgssted i et berørt tredjeland

— alle SUSAR'er i forbindelse med det samme aktive stof (uanset lægemiddelform og styrke eller den undersøgte indikation) i et klinisk forsøg, der udelukkende gennemføres i et tredjeland eller udelukkende i en anden medlemsstat, hvis det kliniske forsøg

— sponsoreres af samme sponsor, eller

— sponsoreres af en anden sponsor, der enten tilhører samme moderselskab, eller som i fællesskab med denne anden sponsor udvikler et lægemiddel på grundlag af en formel aftale <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Nærmere oplysninger om »relevant« medlemsstat findes nedenfor.

<sup>(27)</sup> Se fodnote 26.

<sup>(28)</sup> Tilvejebringelse af et testpræparat eller videregivelse af oplysninger om sikkerhedsforhold til en mulig fremtidig markedsføringstilladelse indehaver anses ikke for fælles udvikling.

- 7.4.2.2. Retningslinjer for indberetning (overgangsordning)
70. Overgangsordningens retningslinjer for indberetning er som følger:
- a) Indberetning til den nationale kompetente myndighed <sup>(29)</sup>:
- De i afsnit 7.4.2.1, første prik, nævnte SUSAR'er indberettes til den nationale kompetente myndighed i hver medlemsstat, hvor den nationale kompetente myndighed har givet tilladelse til det kliniske forsøg
  - De i afsnit 7.4.2.1, anden prik, nævnte SUSAR'er indberettes til den nationale kompetente myndighed i hver medlemsstat, hvor den nationale kompetente myndighed har givet tilladelse til det kliniske forsøg, som gennemføres i EU.
71. Pligten til at indberette SUSAR'er til den nationale kompetente myndighed starter, når denne myndighed giver tilladelse til at foretage det kliniske forsøg <sup>(30)</sup>. Den slutter, når behandlingen afsluttes for alle de deltagende forsøgspersoner i den pågældende medlemsstat.
- b) Indførsel i EVCTM:
72. Den medlemsstat, hvor SUSAR'en er indtruffet, er ansvarlig for, at de SUSAR'er, som den modtager indberetninger om i henhold til dette afsnit, indføres i EVCTM. Med henblik herpå kan medlemsstaterne:
- sørge for, at den nationale kompetente myndighed foretager indførslen i EVCTM
  - foreskrive indirekte indberetning eller
  - lade det være op til sponsor at vælge mellem indirekte eller direkte indberetning. Hvis sponsor vælger direkte indberetning, skal det sikres, at den nationale kompetente myndighed foretager indførslen i EVCTM.
73. Hvis SUSAR'en er indtruffet i et tredjeland, og det kliniske forsøg også gennemføres i EU, skal sponsor foretage en indirekte indberetning via EVCTM eller vælge en medlemsstat, hvor den nationale kompetente myndighed er ansvarlig for indførslen i EVCTM, og hvor den nationale kompetente myndighed har givet tilladelse til det kliniske forsøg.
74. Hvis det kliniske forsøg udelukkende gennemføres i et tredjeland, og SUSAR'en indberettes til den nationale kompetente myndighed i en medlemsstat (se afsnit 7.4.2.1, anden prik), skal sponsor foretage en indirekte indberetning via EVCTM eller vælge en medlemsstat, hvor den nationale kompetente myndighed er ansvarlig for indførslen i EVCTM, og hvor den nationale kompetente myndighed har givet tilladelse til det kliniske forsøg, som gennemføres i EU.
75. SUSAR'er, der konstateres efter forsøgets afslutning <sup>(31)</sup> skal også indberettes. Dette skal ske ved indirekte indberetning via EVCTM.
- 7.4.3. Indberetningspligtige SUSAR'er og retningslinjer for indberetning (endelig ordning)
76. Den endelige ordning (se afsnit 7.4.1) for indberetning af SUSAR'er er som følger:
- 7.4.3.1. Indberetningspligtige SUSAR'er (endelig ordning)
77. Sponsor af et klinisk forsøg, der gennemføres i mindst én medlemsstat, skal indberette følgende SUSAR'er:
- alle SUSAR'er, der indtræffer i det pågældende kliniske forsøg, uanset om SUSAR'en indtræffer på et forsøgssted i en medlemsstat eller i et berørt tredjeland, og
  - alle SUSAR'er i forbindelse med det samme aktive stof (uanset lægemiddelform og styrke eller den undersøgte indikation) i et klinisk forsøg, der udelukkende gennemføres i et tredjeland, hvis det kliniske forsøg
    - sponsoreres af samme sponsor, eller
    - sponsoreres af en anden sponsor, der enten tilhører samme moderselskab, eller som i fællesskab med denne anden sponsor udvikler lægemidler på grundlag af en formel aftale <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. Retningslinjer for indberetning (endelig ordning)
78. SUSAR'er, der skal indberettes i overensstemmelse med afsnit 7.4.3.1, indberettes indirekte til de nationale kompetente myndigheder i alle berørte medlemsstater via EVCTM.

<sup>(29)</sup> En liste over adressater og databaser for de nationale kompetente myndigheder findes på: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(30)</sup> Med hensyn til SUSAR'er, der indtræffer før tilladelsen, henvises til afsnit 2.1.4.2 i retningslinjer CT-1.

<sup>(31)</sup> Med hensyn til begrebet »forsøgets afslutning« henvises til afsnit 4 i retningslinjer CT-1.

<sup>(32)</sup> Se fodnote 28.

79. Det kan forekomme, at sponsorer ikke har de ressourcer og den erfaring, der kræves for at foretage indirekte indberetning. Derfor kan sponsor:

- benytte direkte indberetning, hvis denne mulighed foreligger i den medlemsstat, hvor SUSAR'en skal indberettes
- uddelegere den indirekte indberetning til en anden person. Hvis f.eks. en handelspartner medvirker (f.eks. indehaveren af markedsføringstilladelsen for testpræparatet), kan den indirekte indberetning uddelegeres til denne partner<sup>(33)</sup>.

80. SUSAR'er, der konstateres efter forsøgets afslutning<sup>(34)</sup>, skal også indberettes. Dette skal ske ved indirekte indberetning via EVCTM.

#### 7.5. Indberetning af SUSAR'er til den etiske komité

81. De etiske komitéer har ikke adgang til EVTCM<sup>(35)</sup>.
82. Sponsorer indberetter alle SUSAR'er, der opstår ved det pågældende kliniske forsøg, til den etiske komité, der afgiver en »enkeltudtalelse« i overensstemmelse med artikel 7 i direktiv 2001/20/EF, hvis SUSAR'erne opstod på denne medlemsstats område.
83. Det anbefales, at den etiske komité og den nationale kompetente myndighed om nødvendigt holder tæt kontakt, hvad angår forhold, der vedrører forsøgspersoners sikkerhed.

#### 7.6. Bivirkninger, der ikke skal indberettes som SUSAR'er

84. I afsnit 7.4 og 7.5 findes en udtømmende liste over SUSAR'er, der skal indberettes. Det er især ikke nødvendigt, at sponsor indberetter følgende som SUSAR'er:
- Bivirkninger, der ikke er relateret til et testpræparat, men til et ikke-testpræparat, som forsøgspersonen har modtaget, og som ikke interagerer med testpræparatet (se afsnit 7.2.1).
  - SUSAR'er, der opstår ved et klinisk forsøg, der (helt eller delvist) gennemføres i EU, og som vedkommende ikke er sponsor af. Sponsor kan have fået kendskab til

disse SUSAR'er gennem individuelle indberetninger, publikationer (f.eks. videnskabelig litteratur) eller myndighederne<sup>(36)</sup>.

- Bivirkninger, der indtræffer i et tredjeland uden for et klinisk forsøg i forbindelse med et lægemiddel, der markedsføres dér, men som udelukkende anvendes som testpræparat i EU.

85. Disse tilfælde skal indberettes på anden måde og skal desuden følges op af ledsagende foranstaltninger (se afsnit 7.11.3 og 7.11.4).

86. Bestemmelserne om lægemiddelovervågning finder ikke anvendelse i disse tilfælde (se afsnit 2).

#### 7.7. Frister for indberetning af relevante oplysninger om dødelige eller livstruende SUSAR'er

##### 7.7.1. Indberetning af »relevante oplysninger«

87. Sponsor skal indberette alle oplysninger, der er »relevante«, dvs. de oplysninger, der er nødvendige for at:
- verificere, om den forventede gevinst i terapeutisk henseende og for folkesundheden fortsat kan berettige de forudseelige risici og
  - behandle rapporten administrativt.
88. Hvilke oplysninger der er relevante eller ej, bør bero på en lægelig og videnskabelig vurdering.
89. Navnlig skal nye administrative oplysninger, der kan indvirke på håndteringen af et tilfælde, anses for »relevante«. Et eksempel på dette er oplysninger, der kan hjælpe med at opdage mulige gentagelser (f.eks. når sponsor er blevet bekendt med nye tilfældeidentifikatorer, som kan have været anvendt i tidligere overførsler).
90. Det viser sig måske efter den første indberetning, at hændelsen ikke er en SUSAR, f.eks. på grund af manglende kausal sammenhæng, alvorlighed eller forventelighed (i det følgende benævnt »nedgradering«). Nedgraderinger skal betragtes som relevante oplysninger.
91. Eksempler på ikke-relevante oplysninger er mindre datoændringer eller rettelser af typografiske fejl i den forudgående tilfældeversion.

<sup>(33)</sup> Se afsnit 5.1. i ansøgningskemaet til det kliniske forsøg ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(34)</sup> Se fodnote 31.

<sup>(35)</sup> Artikel 17, stk. 3, litra a), i direktiv 2001/20/EF.

<sup>(36)</sup> Indberetningen af disse SUSAR'er vil føre til dobbeltregistrering, idet disse SUSAR'er under alle omstændigheder vil blive indberettet i et velfungerende system.



- 7.7.2. *Frister og deres start*
92. Ved anvendelse af reglerne om indberetning af relevante oplysninger inden for tidsfristerne gælder følgende:
93. Fristen for den hurtige første indberetning (dag 0 = Di 0) løber fra det tidspunkt, hvor sponsor har modtaget de oplysninger, der som minimum kræves for at foretage indberetningen <sup>(37)</sup>.
94. Drejer det sig om dødelige og livstruende SUSAR'er, skal sponsor mindst indberette minimumsoplysningerne hurtigst muligt og under ingen omstændigheder senere end syv dage efter at have fået kendskab til tilfældet.
95. Hvis den første indberetning er ufuldstændig, f.eks. hvis sponsor ikke har fremlagt alle oplysningerne/hele vurderingen inden for syv dage, skal sponsor indsende en fuldstændig rapport på basis af de første oplysninger inden for en ny frist på otte dage. I så fald skal modtagelsesdatoen ikke ændres, hvad angår den første indberetning <sup>(38)</sup>.
96. Hvis sponsor modtager væsentlige nye oplysninger om et allerede indberettet tilfælde, løber fristen på ny fra dag nul, dvs. datoen for modtagelse af nye oplysninger. Disse oplysninger skal indberettes i form af en opfølgende rapport inden for 15 dage <sup>(39)</sup>.
97. Minimumsoplysningerne omfatter mindst alle nedenstående oplysninger:
- gyldigt EudraCT-nummer (hvis et sådant foreligger) <sup>(40)</sup>
  - sponsors undersøgelsesnummer <sup>(41)</sup>
  - en identificerbar kodet forsøgsperson <sup>(42)</sup>
  - en identificerbar indberetter <sup>(43)</sup>
- en SUSAR <sup>(44)</sup>
- et IMP under mistanke (herunder det aktive stofs navnekode) <sup>(45)</sup>
- en vurdering af den kausale sammenhæng <sup>(46)</sup>.
98. For at indberetningen kan blive korrekt elektronisk behandlet, skal følgende administrative oplysninger desuden forelægges:
- entydig identifikator for afsenderens sikkerhedsrapport (om tilfælde) <sup>(47)</sup>
  - dato for modtagelse af de første oplysninger fra den primære kilde <sup>(48)</sup>
  - dato for modtagelse af de seneste oplysninger <sup>(49)</sup>
  - det globale entydige tilfældeidentifikationsnummer <sup>(50)</sup>
  - afsenderidentifikator <sup>(51)</sup>.
99. Med hensyn til oplysningernes format og struktur henvises til afsnit 7.9.
- 7.8. Frister for ikke-dødelige og ikke-livstruende SUSAR'er**
100. SUSAR'er, som ikke er livstruende eller dødelige, skal indberettes inden for 15 dage.
101. Der kan være tilfælde, hvor en SUSAR viser sig at være dødelig eller livstruende, selv om den i begyndelsen blev anset for at være ikke-dødelig eller ikke-livstruende. Den ikke-dødelige eller ikke-livstruende SUSAR skal indberettes så hurtigt som muligt, men inden for 15 dage. Opfølgingsrapporten for den dødelige eller livstruende SUSAR skal udarbejdes så hurtigt som muligt, men senest syv dage efter, at det først blev kendt, at reaktionen var dødelig eller livstruende. Med hensyn til opfølgingsrapporten henvises til afsnit 7.7.2.

<sup>(37)</sup> Hvis opgaven er uddelegeret til en anden person, løber fristen fra den dato, hvor denne anden person modtog oplysningerne.

<sup>(38)</sup> I tilfælde af elektronisk overførsel af individuelle sikkerhedsindberetninger (ICSR'er) betyder det, at den dato, der er fastsat i ICH E2B(R2) dataelement A.1.6 »Receive date«, skal være den samme som den dato, der er fastsat i ICH E2B(R2) dataelement A.1.7 »Receipt date«.

<sup>(39)</sup> I tilfælde af elektronisk overførsel af ICSR'en betyder det, at den dato, der er angivet i ICH E2B(R2) dataelement A.1.6 »Receive date«, skal være den samme som den dato, hvor den første indberetning blev modtaget. I ICH E2B(R2) dataelement A.1.7 »Receipt date« skal den dato, hvor sponsor modtog væsentlige nye oplysninger om tilfældet, angives.

<sup>(40)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) dataelement A.2.3.1.

<sup>(41)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) dataelement A.2.3.2.

<sup>(42)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) afsnit B.1.

<sup>(43)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) afsnit A.2.

<sup>(44)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) afsnit B.2.

<sup>(45)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) afsnit B.4.

<sup>(46)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) afsnit B.4.k.18.

<sup>(47)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) dataelement A.1.0.1.

<sup>(48)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) dataelement A.1.6.

<sup>(49)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) dataelement A.1.7.

<sup>(50)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) dataelement A.1.10.

<sup>(51)</sup> Medtages ved elektronisk overførsel i ICH E2B(R2) dataelement A.3.1.2.

102. I tilfælde, hvor en SUSAR viser sig at være dødelig eller livstruende, selv om den i begyndelsen blev anset for at være ikke-dødelig eller ikke-livstruende, og den første indberetning endnu ikke er indsendt, bør der udarbejdes en kombineret rapport.

## 7.9. Rapportens format

### 7.9.1. Ved indirekte indberetning

103. Med hensyn til nærmere oplysninger om indirekte indberetning af en individuel sikkerhedsindberetning (ICSR) via EVCTM henvises til følgende dokumenter:

- nugældende udgave af ICH E2B vejledning om *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (i det følgende benævnt »ICH E2B (R2)«) <sup>(52)</sup> og
- nugældende udgave af *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSR'er)* <sup>(53)</sup>.

104. Det bør understreges, at:

- sponsor før udfyldelsen af ansøgningsskemaet til kliniske forsøg <sup>(54)</sup> skal indføre oplysninger om testpræparatet i EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (»EVMPD«) <sup>(55)</sup>, <sup>(56)</sup>
- data, der skal indføres i fritekst-felterne, skal skrives på engelsk
- kun rapporter, der overholder valideringsreglerne <sup>(57)</sup> accepteres i EVCTM
- dataene i de kodede felter skal indeholde terminologi, formater og standarder, der er anerkendt på internationalt plan, for gennemførelse af lægemiddelovervågning

<sup>(52)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>.

<sup>(53)</sup> Dokumentref. EMA/H/20665/04/Final Revision 2 of 15 October 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> For at standardisere oplysningerne i ansøgningerne om kliniske forsøg og de dermed forbundne SUSAR'er, der indberettes til de kompetente myndigheder, vil en liste over alle aktive stoffer, der er indført i EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, herunder koder for udviklingsstoffer, blive gjort offentligt tilgængelige til brug for udfyldelsen af de relevante felter i EudraCT-ansøgningsskemaet vedrørende det kliniske forsøg.

<sup>(56)</sup> Agenturet vil stille en »hjælpefunktion« til rådighed for sponsorer, der har problemer med at få adgang til eller indføre oplysninger i EVMPD.

<sup>(57)</sup> Se *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, Dokumentref. EMA/H/20665/04/Final Revision 2 of 15 October 2010.

105. Hvis afsender kender personers navne og initialer, men ikke kan videregive dem på grund af krav om beskyttelse af persondata, skal det tydeligt fremgå af rapporten <sup>(58)</sup>.

### 7.9.2. Ved direkte indberetning

106. Oplysningerne skal struktureres på samme måde som ved indirekte indberetning, således at den nationale kompetente myndighed kan indføre dataene i EVCTM.

107. Dette gælder også under den i afsnit 7.4.2 nævnte overgangsordning.

## 7.10. Underretning af investigator

108. Det hedder i artikel 17, stk. 1, litra d), i direktiv 2001/20/EF, at »sponsor skal også underrette de andre investigatorer«.

109. Oplysningerne skal være koncise og praktiske. Derfor skal oplysningerne om SUSAR'er om muligt samles i en fortegnelse (»line listing«) over SUSAR'er efter perioder afhængigt af forskningsprojektets eller det kliniske udviklingsprojekts art og antallet af indtrufne SUSAR'er. Denne fortegnelse skal ledsages af et kortfattet resumé af udviklingen i testpræparatets sikkerhedsprofil.

110. Med hensyn til blindet behandlingstildeling henvises til afsnit 7.11.1.

## 7.11. Andre spørgsmål

### 7.11.1. Afblinding af behandlingstildeling <sup>(59)</sup>

111. Som udgangspunkt indberetter sponsor kun SUSAR'er, for hvilke forsøgspersonens behandlingstildeling er afblinded, til den nationale kompetente myndighed (enten direkte eller indirekte via EVCTM, se afsnit 7.4) og til den etiske komité (se afsnit 7.5).

112. Investigatorer (se afsnit 7.10) må kun modtage blinde oplysninger, medmindre afblinded oplysninger skønnes nødvendige af sikkerhedsgrunde <sup>(60)</sup>.

113. Investigator skal derfor kun afblinde behandlingstildelingen under et klinisk forsøg, hvis dette har betydning for forsøgspersonens sikkerhed.

<sup>(58)</sup> Hvad angår ICH E2B dataelementer, skal der i feltet stå »PRIVACY«.

<sup>(59)</sup> Se ligeledes afsnit 3.D i vejledning ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Flere oplysninger findes i afsnit 3.D i vejledning ICH E2A.

114. Sponsor skal, når en hændelse kan være en SUSAR, kun ophæve blindingen for den berørte forsøgsperson. Blindingen skal opretholdes for de personer, der er ansvarlige for den fortsatte gennemførelse af undersøgelsen (f.eks. ledelsen, kontrollanter, investigatorer), og de ansvarlige for dataanalyse og fortolkning af resultater ved undersøgelsens afslutning, f.eks. personale med ansvar for biometri. Afblindede oplysninger skal kun være tilgængelige for dem, der nødvendigvis skal være inddraget i sikkerhedsrapporteringen til de nationale kompetente myndigheder (enten direkte eller indirekte via EVCTM), de etiske komitéer og datasikkerhedskontroludvalgene (»DSMB«) <sup>(61)</sup>, eller personer, der foretager de løbende sikkerhedsevalueringer under forsøget.

115. Når det gælder forsøg i forbindelse med sygdomme med høj sygelighed eller dødelighed, hvor virkningsendepunkter også kan være SUSAR'er, eller hvis dødelighed eller et andet alvorligt resultat (som potentielt kan indberettes som en SUSAR) er virkningsendepunkt i et klinisk forsøg, kan det imidlertid gå ud over det kliniske forsøgs integritet, hvis blindingen systematisk ophæves. Under disse og lignende omstændigheder skal sponsor i godkendelsesprocessen nå frem til en aftale om, hvilke alvorlige hændelser der skal behandles som sygdomsrelaterede og ikke skal afblindes og hasteindberettes <sup>(62)</sup>.

116. For sådanne forsøg opfordres sponsorer kraftigt til at udpege et uafhængigt DSMB, der regelmæssigt gennemgår sikkerhedsdataene om det igangværende forsøg og om nødvendigt kommer med anbefalinger til, om sponsor skal fortsætte eller ændre forsøget eller bringe det til ophør. DSMB's sammensætning og funktion skal beskrives i protokollen.

117. Hvis hændelsen efter afblinding viser sig at være en SUSAR (f.eks. hvad angår forventelighed), gælder indberetningsreglerne for SUSAR'er (se ovenstående afsnit). Med hensyn til de tilfælde, hvor SUSAR'en først bliver åbenbar efter forsøgets afslutning, henvises til afsnit 7.4.

#### 7.11.2. SUSAR'er i forbindelse med aktiv komparator eller placebo

118. Komparatorer og placeboer er testpræparater <sup>(63)</sup>. Derfor skal der gælde de samme indberetningskrav for SUSAR'er i forbindelse med en komparator som for selve testpræparatet. Hændelser i forbindelse med placebo vil almindeligvis ikke kunne opfylde kriterierne for en SUSAR og

dermed for hasteindberetning. Sponsor skal indberette tilfælde, hvor SUSAR'er forbindes med placebo (f.eks. en reaktion, der skyldes et hjælpestof eller en urenhed) <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Bivirkninger, der er relateret til ikke-testpræparater

119. En alvorlig bivirkning, der ikke er relateret til et testpræparat, men til et ikke-testpræparat, er ikke og skal ikke indberettes som en SUSAR (se afsnit 7.2.1).

120. Skønt de retlige forpligtelser i lægemiddelovervågningsbestemmelserne som fastsat i direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (se afsnit 2) ikke finder anvendelse på bivirkninger ved testpræparater eller ikke-test-præparater, tilskyndes investigatorer og sponsorer i de tilfælde, hvor ikke-testpræparatet er et godkendt lægemiddel, til at indberette formodede bivirkninger ved ikke-testpræparatet til de nationale kompetente myndigheder eller til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

#### 7.11.4. Sikkerhedsspørgsmål, der ikke er omfattet af definitionen af SUSAR — andre foranstaltninger

121. Der kan opstå hændelser under et klinisk forsøg, som ikke er omfattet af definitionen af en SUSAR, og derfor ikke er underlagt de indberetningskrav, der gælder for SUSAR'er, selv om de kan have betydning for forsøgspersoners sikkerhed. Eksempler på dette <sup>(65)</sup> er

— nye elementer i forbindelse med afviklingen af et forsøg eller udviklingen af et testpræparat, som vil kunne udgøre en risiko for forsøgspersoner, f.eks.:

— en alvorlig bivirkning, som kan forbindes med forsøgsprocedurerne, og som kan ændre forsøgets afvikling

— en betydelig fare for forsøgsdeltagerne, f.eks. manglende virkning af et testpræparat, der anvendes til behandling af en livstruende sygdom

— et vigtigt sikkerhedsresultat fra et nyligt afsluttet dyreforsøg (f.eks. karcinogenicitet)

— en midlertidig afbrydelse af et forsøg af sikkerhedsgrunde, hvis forsøget afvikles med samme testpræparater af samme sponsor i et andet land

<sup>(61)</sup> Med hensyn til DSMB'er henvises også til EMA's Guideline on Data Monitoring Committees, referencedok. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Se afsnit 2.5 i retningslinjer CT-1.

<sup>(63)</sup> Artikel 2, litra d), i direktiv 2001/20/EF.

<sup>(64)</sup> Den ingrediens i placeboet, der er mistanke til, skal specificeres i ICH E2B(R2) dataelement B.4.k.2.2. »Active substance name«.

<sup>(65)</sup> Eksempler findes i afsnit 3.A.2 i vejledning ICH E2A.

- eventuelle anbefalinger fra DSMB, som er relevante for forsøgspersoners sikkerhed
  - ved testpræparater til avanceret terapi: relevante sikkerhedsoplysninger om tilvejebringelsen eller donoren.
122. Disse hændelser/observationer skal ikke indberettes som SUSAR'er, men andre tiltag kan være nødvendige, f.eks.:
- nødsikkerhedsforanstaltninger og underretning herom (artikel 10, litra b), i direktiv 2001/20/EF, se også afsnit 3.9 i retningslinjer CT-1)
  - væsentlige ændringer (artikel 10, litra a), i direktiv 2001/20/EF, se også afsnit 3.7 i retningslinjer CT-1) eller
  - afbrydelse af forsøget (artikel 10, litra c), i direktiv 2001/20/EF, se også afsnit 4.2.2 i retningslinjer CT-1).
123. Det anbefales desuden, at sponsor informerer den nationale kompetente myndighed og den etiske komité om sikkerhedsspørgsmål, som vil kunne indebære en væsentlig ændring af den gældende vurdering af fordele og risici ved et testpræparat, men som ikke er omfattet af ovennævnte tiltag.

#### 8. SPONSORS ÅRLIGE SIKKERHEDSRAPPORT TIL DEN NATIONALE KOMPETENTE MYNDIGHED OG DEN ETISKE KOMITÉ

124. Artikel 17, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:
- »En gang om året i hele forsøgsperioden meddeler sponsor de af medlemsstaterne, på hvis område det kliniske forsøg gennemføres, og den etiske komité, en liste over alle formodede alvorlige bivirkninger, som er indtruffet inden for dette tidsrum, og en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed.«
125. Rapporten er rettet til den nationale kompetente myndighed og den etiske komité i de berørte medlemsstater.
126. Rapporten forelægges kun for den nationale kompetente myndighed og den etiske komité, hvis der stadig finder behandling sted af forsøgspersonerne i den berørte medlemsstat <sup>(66)</sup>.
127. Med hensyn til nærmere oplysninger om den årlige sikkerhedsrapport, herunder reglerne for afblinding, henvises til vejledning ICH Topic E2F — *Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> («DSUR», i det følgende benævnt »vejledning

ICH E2F»). *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) har offentliggjort »standard-DSUR'er«. I disse »standard-DSUR'er« tages der hensyn til, at viden om et lægemiddel varierer, alt efter om det er sponsor, der har markedsføringstilladelsen eller ej <sup>(68)</sup>.

128. Et tillæg til rapporten skal indeholde de referencsikkerhedsoplysninger, der er gældende ved starten af rapporteringsperioden (se afsnit 7.2.3.2, se også afsnit 2.6. og 3.20 i vejledning ICH E2F).
129. De referencsikkerhedsoplysninger, der er gældende ved rapporteringsperiodens start, tjener som referencsikkerhedsoplysninger i hele rapporteringsperioden <sup>(69)</sup>.
130. Hvis der er betydningsfulde ændringer af referencsikkerhedsoplysningerne i løbet af rapporteringsperioden, skal disse anføres i den årlige sikkerhedsrapport <sup>(70)</sup>, <sup>(71)</sup>. I dette tilfælde skal de reviderede sikkerhedsoplysninger desuden fremlægges som et bilag til rapporten <sup>(72)</sup> foruden de referencsikkerhedsoplysninger, der er gældende ved starten af rapporteringsperioden (se ovenfor). Trods ændringerne af referencsikkerhedsoplysningerne tjener de referencsikkerhedsoplysninger, der var gældende ved rapporteringsperiodens start, som referencsikkerhedsoplysninger i hele rapporteringsperioden <sup>(73)</sup>.

#### 9. EVCTM'S FUKTIONALITETER

##### 9.1. Indledning

131. EVCTM har følgende formål:

- Giver et overblik over de SUSAR'er, der er relevante for overvågningen af kliniske forsøg i EU som helhed og i den enkelte medlemsstat.
- Gør det nemmere at foretage indberetning til den nationale kompetente myndighed ved hjælp af indirekte indberetning, navnlig hvis det drejer sig om multinationale forsøg.
- Letter kommunikationen om SUSAR'er mellem de nationale kompetente myndigheder, Kommissionen og agenturet.

<sup>(68)</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>(69)</sup> Se afsnit 2.6 i vejledning ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Se afsnit 3.4 i vejledning ICH E2F.

<sup>(71)</sup> De er typisk også væsentlige ændringer, se afsnit 3.4.3.b i vejledning CT-1.

<sup>(72)</sup> Se fodnote 69.

<sup>(73)</sup> Dette betyder, at de referencsikkerhedsoplysninger, der lå til grund for den årlige rapport, ikke nødvendigvis stemmer overens med udviklingen i de referencsikkerhedsoplysninger, som ligger til grund for SUSAR-indberetningen (se afsnit 7.2.3.2).

<sup>(66)</sup> Se afsnit 2.3 i vejledning ICH E2F.

<sup>(67)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

132. De data, der findes i EVCTM, er ikke tilgængelige for andre end de nationale kompetente myndigheder, agenturet og Kommissionen <sup>(74)</sup>.

133. EVCTM er baseret på plukkelister, rullemenuer og ordbøger eller koder eller tekst, der genereres automatisk. Det erkendes, at ikke alle ordbøger vil foreligge på alle officielle EU-sprog. I starten vil de muligvis kun findes på engelsk. Der vil kun blive anvendt oversættelser af ordbøger, hvis ordbøgernes ophavsmænd stiller fuldstændige og aktuelle udgaver til rådighed.

## 9.2. Grundlæggende funktionaliteter

134. EVCTM's grundlæggende funktionaliteter muliggør:

- Indirekte indberetning på grundlag af den nugældende udgave af internationalt anerkendte formater.
- Generering af specifikke rapporter, der integrerer statistiske metoder til signaldetektering med mulighed for primær filtrering på kildeland, indberetningstype, karakterisering af lægemiddel, nummer i EudraCT-databasen over kliniske forsøg (EudraCT-nummer), afsenderorganisationer (nationale kompetente myndigheder, sponsorer), indberetningsdato.
- Forespørgsler om
  - antal indberettede SUSAR'er for et eller flere udvalgte testpræparater eller virksomme stoffer
  - antal indberettede SUSAR'er efter aldersgruppe eller indikation (hvis oplyst) for et eller flere udvalgte testpræparater eller virksomme stoffer

— antal indberettede SUSAR'er for et udvalgt klinisk forsøg på basis af et eller flere EudraCT-numre

— fortegnelser (»line listings«) over individuelle tilfælde af bivirkninger grupperet på et hvilket som helst niveau i MedDRA-hierarkiet for et eller flere udvalgte lægemidler eller virksomme stoffer.

— Overvågningsrapport om den statiske reaktion for et eller flere udvalgte lægemidler eller virksomme stoffer.

## 9.3. Forbedrede funktionaliteter

135. Efter overgangsordningen (afsnit 7.4.1) vil EVCTM kunne tilbyde forbedrede funktionaliteter i forening med EudraCT, hvilket betyder, at den nationale kompetente myndighed kan modtage

- regelmæssige meddelelser om nye SUSAR'er vedrørende alle relevante testpræparater/kliniske forsøg
- alarmer vedrørende SUSAR'er, der er relevante for medlemsstaterne, for visse typer reaktioner, forsøg eller forsøgsgrupper eller testpræparater af interesse og
- rapporter baseret på en række ICH E2B- and EudraCT-felter.

136. Detaljerede tekniske krav samt en gennemførelsesplan for de forbedrede funktionaliteter vil blive offentliggjort i et separat dokument.

<sup>(74)</sup> Se artikel 17, stk. 3, litra a), i direktiv 2001/20/EF.