

## II

(Meddelanden)

MEDDELANDEN FRÅN EUROPEISKA UNIONENS INSTITUTIONER, BYRÅER  
OCH ORGAN

## EUROPEISKA KOMMISSIONEN

**Meddelande från kommissionen – Detaljerade riktlinjer för insamling, kontroll och redovisning av rapporter om incidenter eller biverkningar vid kliniska prövningar av humanläkemedel ("CT-3")**

(2011/C 172/01)

## 1. INLEDNING

## 1.1. Rättslig grund

1. Dessa detaljerade riktlinjer bygger på artikel 18 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel <sup>(1)</sup> (nedan kallat direktiv 2001/20/EG), i vilket följande fastställs:

"Kommissionen skall i samråd med läkemedelsmyndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma och offentliggöra detaljerade riktlinjer för hur rapporterna om incidenter eller biverkningar samt reglerna för avkodning när det gäller allvarliga och oförutsedda biverkningar ska sammanställas, kontrolleras och framläggas."

2. Enligt artikel 3.1 i direktiv 2001/20/EG ska alla nationella bestämmelser om skydd av försökspersoner vid kliniska provningar överensstämma med de förfaranden och tidsfrister som anges i det direktivet, inklusive förfaranden för insamling, kontroll och rapporter om biverkningar från kliniska prövningar av humanläkemedel. I detta dokument ges vägledning om dessa aspekter.
3. De nationella behöriga myndigheterna och etikkommittéerna i EU-medlemsstaterna och i de avtalslutande parterna till Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EEA) <sup>(2)</sup>, sponsorer och prövare, såväl som personer till

vilka uppdrag och funktioner rörande säkerhetsrapportering har delegerats, bör beakta dessa riktlinjer när de tillämpar direktiv 2001/20/EG.

## 1.2. Tillämpningsområde

4. Dessa detaljerade riktlinjer gäller insamling, kontroll och rapportering av incidenter och biverkningar som inträffar vid kliniska prövningar som omfattas av räckvidden för direktiv 2001/20/EG, dvs. kliniska prövningar som de definieras i direktivet och som utförs i minst en EU-medlemsstat.
5. För närmare detaljer om räckvidden för direktiv 2001/20/EG hänvisas till avsnitt 1.2 i Detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats <sup>(3)</sup> (nedan kallade CT-1).

## 1.3. Definitioner

6. Definitionerna i direktiv 2001/20/EG, kommissionens genomförandeakter och de aktuella versionerna av kommissionens relevanta vägledningar gäller även för dessa detaljerade riktlinjer.
7. Rörande termerna "incident", "biverkning", "misstänkt", "oförutsedd" och "allvarlig" hänvisas till motsvarande avsnitt i dessa detaljerade riktlinjer.

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

<sup>(2)</sup> I detta dokument ska hänvisningar till EU, EU-medlemsstater eller medlemsstater tolkas som hänvisningar till EES-medlemsstater eller avtalslutande parter till EES, om inte annat anges.

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

8. I dessa detaljerade riktlinjer avses med "berörd medlemsstat" den medlemsstat där den kliniska prövningen har godkänts av den nationella behöriga myndigheten och fått ett positivt yttrande från etikkommittén.

#### 1.4. Anknutna vägledningsdokument

9. Parallellt med dessa detaljerade riktlinjer ska särskilt följande dokument beaktas:

— De detaljerade riktlinjerna CT-1.

— *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* <sup>(4)</sup> (nedan kallad vägledningen ICH E2A).

10. Där det är lämpligt återges i dessa detaljerade riktlinjer delar av innehållet i de ovan nämnda vägledningarna, i syfte att klargöra bestämmelserna om säkerhetsrapportering.

#### 2. ANKNUTNA REGLER OM SÄKERHETSÖVERVAKNING AV LÄKEMEDEL

11. De regler om säkerhetsövervakning av läkemedel som fastställs i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel <sup>(5)</sup> (nedan kallat direktiv 2001/83/EG) och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (nedan kallad förordning (EG) nr 726/2004) <sup>(6)</sup> gäller inte prövningsläkemedel och icke-prövningsläkemedel <sup>(7)</sup> <sup>(8)</sup>.

12. Av detta följer att

— säkerhetsrapporteringen regleras av antingen direktiv 2001/20/EG eller bestämmelserna om säkerhetsövervakning av läkemedel i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004. Biverkningar ska inte rapporteras enligt båda systemen (direktiv 2001/20/EG resp. förordning (EG) nr 726/2004 och direktiv 2001/83/EG),

— en biverkning av ett prövningsläkemedel eller icke-prövningsläkemedel som inträffar under en klinisk prövning ska endast rapporteras eller följas upp enligt direktiv 2001/20/EG. Vid tillämpning av det direktivet ska dessa detaljerade riktlinjer följas.

13. Det betyder att sponsorernas och prövarnas ansvar i fråga om säkerhetsrapportering endast definieras genom direktiv 2001/20/EG.

#### 3. PRÖVARENS OCH SPONSORNS ANSVAR I FRÅGA OM ÖVERVAKNING OCH SÄKERHETSRAPPORTERING

14. Till prövarens ansvar hör

— rapportering av incidenter till sponsorn (se avsnitt 4),

— rapportering av vissa icke-allvarliga incidenter och/eller onormala laboratoriesvar till sponsorn (se avsnitt 5).

15. Till sponsorns ansvar hör

— registrering av incidenter (se avsnitt 6),

— rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar (SUSAR) till den nationella behöriga myndigheten (direkt eller genom databasen Eudravigilance, modulen EVTm (Clinical Trials Module), se avsnitt 7.4) och etikkommittén (se avsnitt 80),

— information till prövarna (se avsnitt 7.10),

— årlig säkerhetsrapportering till den nationella behöriga myndigheten och etikkommittén (se avsnitt 8).

16. En sponsor ska kontinuerligt väga förväntad nytta mot förväntade risker med en klinisk prövning <sup>(9)</sup>. I detta ingår fortlöpande säkerhetsutvärdering av prövningsläkemedel.

17. Sponsorn ska se till att det finns system och skriftliga standardförfaranden för att säkerställa överensstämmelse med gällande kvalitetsstandarder, i samtliga skeden av prövningsdokumentation, datainsamling, validering, utvärdering, arkivering, rapportering och uppföljning.

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

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

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

<sup>(7)</sup> Vägledning om dessa termer finns (på engelska) 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> Se artikel 3.3 i direktiv 2001/83/EG. Se också artikel 107.1 tredje stycket i direktiv 2001/83/EG, ändrat genom direktiv 2010/84/EU av den 15 december 2010.

<sup>(9)</sup> Avsnitt 2.2 i ICH E6 – Good clinical practice (God klinisk sed).

18. För kliniska prövningar med läkemedel för avancerad terapi finns särskild vägledning i *Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products* <sup>(10)</sup>.

19. Delegering av uppgifter befriar inte sponsorn eller prövaren från det slutliga ansvaret för att den kliniska prövningen utförs enligt gällande bestämmelser.

#### 4. PRÖVARENS RAPPORTERING AV ALLVARLIGA BIVERKNINGAR TILL SPONSORN

##### 4.1. Rättslig grund och syfte

20. I artikel 16.1 i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Prövaren skall omedelbart rapportera alla allvarliga incidenter till sponsorn, med undantag för sådana incidenter som enligt prövningsprotokollet eller prövarens broschyr inte kräver någon omedelbar rapport. Den omedelbara rapporten skall följas av detaljerade skriftliga rapporter. Både i den omedelbara rapporten och i de senare rapporterna skall försökspersonerna identifieras genom ett kodnummer.”

21. Syftet med denna skyldighet är att säkerställa att sponsorn har den information som behövs för kontinuerlig bedömning av förhållandet mellan nytta och risk för den kliniska prövningen, enligt artikel 3.2 a i direktiv 2001/20/EG.

##### 4.2. Allvarlig incident

###### 4.2.1. Incident

22. Begreppet incident definieras i artikel 2 m i direktiv 2001/20/EG enligt följande:

”varje skadlig medicinsk händelse hos en patient eller försöksperson som fått ett läkemedel och vilken inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen in fråga.”

23. Till incidenter räknas således alla ogynnsamma och oavsedda tecken (inklusive t.ex. onormala laboratoriesvar), symptom eller sjukdom som tillfälligt associeras med användningen av ett läkemedel, oavsett om incidenten anses vara relaterad till läkemedlet eller inte <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. Allvarlig incident

24. Begreppet allvarlig incident definieras i artikel 2 o i direktiv 2001/20/EG enligt följande:

”varje incident eller biverkning som oavsett dos leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet/funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning.”

25. Dessa egenskaper/följdverkningar måste bedömas vid tidpunkten för incidenten. Exempelvis definieras en incident som livshotande om försökspersonen löper risk för att dö när incidenten inträffar, medan en incident som hypotetiskt kunde ha orsakat dödsfall om den hade varit allvarligare inte definieras som livshotande.

26. Vissa medicinska incidenter kan medföra risk för försökspersonen eller kräva åtgärder för att förhindra att någon av de ovan anförda egenskaperna/konsekvenserna inträffar. Sådana incidenter (nedan kallade *viktiga medicinska incidenter*) bör också räknas som ”allvarliga” i enlighet med definitionen.

27. Bedömningen av huruvida en incident är ”allvarlig” enligt dessa kriterier ska göras på medicinsk och vetenskaplig grund <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Tidsfrister

28. Prövaren måste omedelbart rapportera till sponsorn om alla allvarliga incidenter, utom sådana som enligt prövningsprotokollet eller prövarens broschyr inte kräver omedelbar rapportering <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Omedelbar rapportering och uppföljningsrapport

29. Den omedelbara rapporteringen ska ge sponsorn möjlighet att vidta lämpliga åtgärder för att åtgärda potentiella nya risker vid en klinisk prövning. Denna rapport måste därför upprättas av prövaren så snart som möjligt och under inga omständigheter senare än 24 timmar efter att den allvarliga incidenten uppdagades.

30. Uppföljningsrapporten ska innehålla information som ger sponsorn möjlighet att utvärdera om den allvarliga incidenten kräver en ny utvärdering av förhållandet mellan nytta och risk, om denna information inte redan ingick i den första rapporten.

###### 4.3.2. Rapportering som inte krävs omedelbart

31. I fall där rapportering inte krävs omedelbart (se ovan under avsnitt 4.3) ska prövaren lämna sin rapport inom en lämplig tidsperiod, som beror på prövningens och den allvarliga incidentens särdrag och eventuell vägledning i försöksprotokollet eller prövarens broschyr <sup>(14)</sup>.

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

<sup>(11)</sup> Avsnitt 2.A.1 i vägledningen ICH E2A.

<sup>(12)</sup> Det finns exempel i avsnitt 2.B i vägledningen ICH E2A.

<sup>(13)</sup> Se också avsnitten 2.5 och 2.6 i de detaljerade riktlinjerna CT-1.

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

#### 4.4. Början och slut för rapportering av allvarliga incidenter till sponsorn

32. Prövaren har ansvar för att lämna rapporter till sponsorn om alla allvarliga incidenter som hör samman med de försökspersoner som prövaren behandlar inom den kliniska prövningen. Prövaren behöver inte aktivt övervaka försökspersonerna med tanke på incidenter efter att den kliniska prövningen har avslutats, utom om annat anges i prövningsprotokollet<sup>(15)</sup>.
33. Allvarliga incidenter som drabbar en försöksperson efter avslutad behandling ska rapporteras till sponsorn om prövaren får kännedom om dem<sup>(16)</sup>.

#### 5. PRÖVARENS RAPPORTERING TILL SPONSORN AV IKKE-ALLVARLIGA INCIDENTER OCH/ELLER ONORMALA LABORATORIESVAR

34. I artikel 16.2 i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Incidenter och/eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen skall rapporteras till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de tidsfrister som anges i prövningsprotokollet.”

35. För definitionen på incident, se avsnitt 4.2.1.

#### 6. REGISTER SOM FÖRS AV SPONSORN

36. I artikel 16.4 första meningen i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Sponsorn skall föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren eller prövarna rapporterar till honom.”

#### 7. SPONSORNS RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA OFÖRUTSEDDA BIVERKNINGAR

##### 7.1. Rättslig grund och syfte

37. I artikel 17.1 a, 17.1 b och 17.1 d i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”När det gäller misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider skall sponsorn se till att alla viktiga uppgifter om detta registreras och snarast möjligt rapporteras till de behöriga myndigheterna i alla berörda medlemsstater samt till etikkommittén, dock under alla omständigheter senast sju dagar efter det att sponsorn fått

kännedom om detta, och att relevant information om följderna sedan meddelas inom en ny frist på åtta dagar.

Alla misstankar om andra allvarliga och oförutsedda biverkningar skall snarast möjligt rapporteras till de berörda behöriga myndigheterna och den berörda etikkommittén, dock senast inom 15 dagar från och med den dag då sponsorn först fick kännedom om dem. [...]

Sponsorn skall även underrätta övriga prövare.”

38. I artikel 17.3 a i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Varje medlemsstat skall tillse att alla misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar av prövningsläkemedel och som den har fått kännedom om omedelbart registreras i en europeisk databas som endast medlemsstaternas behöriga myndigheter, läkemedelsmyndigheten och kommissionen skall ha tillgång till i enlighet med artikel 11.1.”

39. Den europeiska databas som avses i artikel 17 i direktiv 2001/20/EG är databasen Eudravigilance, modul EVCTM (Clinical Trials Module)<sup>(17)</sup>.

40. Syftet med rapporteringsskyldigheten inför de nationella behöriga myndigheterna (direkt eller indirekt genom EVCTM, se avsnitt 7.4) är att göra de nationella behöriga myndigheterna medvetna om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar (SUSAR) och samla in säkerhetsinformation om säkerhetsprofilen för ett prövningsläkemedel. Detta har i sin tur som syfte att ge den relevanta nationella behöriga myndigheten möjlighet att

— bedöma, mot bakgrund av alla rapporterade misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar, huruvida ett prövningsläkemedel medför en obekant risk för försökspersonen,

— vid behov vidta åtgärder för att skydda försökspersonens säkerhet.

41. Syftet med den obligatoriska rapporteringen till etikkommittén (se avsnitt 80) är att göra etikkommittén medveten om de misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som har inträffat inom den berörda medlemsstatens territorium.

42. Syftet med den obligatoriska informationen till prövaren (se avsnitt 7.10) är att underrätta prövarna om säkerhetsfaktorer när det gäller uppdagade misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar.

<sup>(15)</sup> För läkemedel för avancerad terapi finns särskild vägledning i avsnitt 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 avsnitt 3.E.3 i vägledningen ICH E2A.

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

## 7.2. Misstänkt oföruetsedd allvarlig biverkning

### 7.2.1. Biverkning – orsakssamband

43. Begreppet biverkning definieras i artikel 2 n i direktiv 2001/20/EG enligt följande:

”varje skadlig och oavsedd reaktion på ett prövningsläkemedel, oavsett dos.”

44. Definitionen täcker också medicineringsfel och användningar utanför det som anges i prövningsprotokollet, inklusive felanvändning och missbruk av läkemedlet.
45. Det är underförstått av definitionen att det finns en skälig möjlighet till ett orsakssamband mellan incidenten och prövningsläkemedlet. Det betyder att det finns fakta (bevis) eller argument som tyder på ett orsakssamband.
46. En skadlig och oavsedd reaktion på ett icke-prövningsläkemedel som inte beror på eventuell växelverkan med ett prövningsläkemedel är per definition inte en misstänkt oföruetsedd allvarlig biverkning (se också avsnitt 7.6). För eventuella uppföljningsåtgärder, se avsnitt 7.11.3.

### 7.2.2. Allvarlig biverkning

47. För kriteriet för ”allvarlig”, se avsnitt 4.2.2.

### 7.2.3. Oföruetsedd biverkning

#### 7.2.3.1. Definition

48. I artikel 2 p i direktiv 2001/20/EG definieras oföruetsedd biverkning på följande sätt:

”biverkning vars karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten (exempelvis prövarens broschyr för ett icke godkänt försöksläkemedel eller, för en godkänd produkt, uppgifterna i sammanfattningen av produktens egenskaper).”

49. Ordet ”allvarlighet” används här för att beskriva graden av intensitet för en viss incident. Det ska inte blandas ihop med den definierade termen ”allvarlig” i ”allvarlig incident” eller ”allvarlig biverkning”<sup>(18)</sup>.
50. En tidigare dokumenterad känd allvarlig biverkning som rapporteras med ny signifikant information om specificitet, ökning av förekomst eller allvarlighet utgör en oföruetsedd incident<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Det finns exempel i avsnitt 2.B i vägledningen ICH E2A.

<sup>(19)</sup> Det finns exempel i avsnitt 2.C.2 i vägledningen ICH E2A.

### 7.2.3.2. Referenssäkerhetsinformation

51. Sponsorn anger sannolikheten för biverkningar i referenssäkerhetsinformationen. Bedömningen av sannolikhet ska göras utifrån tidigare observerade incidenter, inte på grundval av vad som kan förväntas utifrån läkemedlets farmakologiska egenskaper<sup>(20)</sup>.
52. Referenssäkerhetsinformationen finns i produktresumén eller i prövarens broschyr<sup>(21)</sup>. I foljebrevet till ansökan till den nationella behöriga myndigheten bör det finnas en hänvisning till referenssäkerhetsinformationen<sup>(22)</sup>.
53. Om referenssäkerhetsinformationen ingår i prövarens broschyr, ska broschyren ha ett klart definierat avsnitt för detta. Avsnittet ska innehålla information om biverkningarnas frekvens och karaktär.
54. Om prövningsläkemedlet har godkänts för försäljning i flera berörda medlemsstater och därmed har olika produktresuméer, ska sponsorn utgå från försökspersonernas säkerhet vid valet av den lämpligaste produktresumén för referenssäkerhetsinformationen<sup>(23)</sup>.
55. Referenssäkerhetsinformationen kan ändras medan en klinisk prövning pågår. Det gäller då i regel en väsentlig ändring<sup>(24)</sup>. Vid rapportering av en misstänkt oföruetsedd allvarlig biverkning gäller den version av referenssäkerhetsinformationen som är i kraft när biverkningen i fråga inträffar<sup>(25)</sup>. En ändring av referenssäkerhetsinformationen påverkar således antalet biverkningar som ska rapporteras som misstänkta oföruetsdda allvarliga biverkningar. Rörande den referenssäkerhetsinformation som ska användas för den årliga säkerhetsrapporten, se avsnitt 8.

## 7.3. Bedömning av allvarlighet, orsakssamband och sannolikhet

56. Sponsorn har ansvaret för att se till att alla biverkningar rapporteras i sådana fall där dessa kumulativt

— skäligen kan misstänkas ha ett orsakssamband (se avsnitt 7.2.1) med ett prövningsläkemedel,

<sup>(20)</sup> Se avsnitt 2.C i vägledningen ICH E2A.

<sup>(21)</sup> Se avsnitt 2.6 i de detaljerade riktlinjerna CT-1 för närmare information.

<sup>(22)</sup> Se avsnitt 2.3 i de detaljerade riktlinjerna CT-1 för närmare information.

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

<sup>(24)</sup> Se avsnitt 3.3 och 3.4 i de detaljerade riktlinjerna CT-1 för närmare information.

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

— är allvarliga (se avsnitt 7.2.2),

— är oförutsedda (se avsnitt 7.2.3).

#### 7.3.1. Allvarlighet

57. Bedömningen av huruvida en händelse är allvarlig görs i regel av den rapporterande prövaren (se avsnitt 4.2.2).

#### 7.3.2. Orsakssamband

58. Bedömningen av huruvida det finns en skäligen möjlighet till ett orsakssamband görs i regel av prövaren.

59. Om den rapporterande prövaren inte lämnar någon information om orsakssamband bör sponsorn samråda med den rapporterande prövaren och uppmanas till att uttrycka en ståndpunkt om denna aspekt. Den bedömning om orsakssamband som prövaren ger får inte nedgraderas av sponsorn. Om sponsorn inte samtycker med prövarens bedömning av orsakssamband, ska yttrande från både prövaren och sponsorn tas med i rapporten.

#### 7.3.3. Sannolikhet

60. Bedömningen av sannolikhet görs i regel av sponsorn.

61. Sannolikheten för en allvarlig biverkning bedöms mot bakgrund av referenssäkerhetsinformationen (se avsnitt 7.2.3.2).

62. Om den rapporterande prövaren har tillhandahållit information om sannolikhet ska sponsorn beakta denna information.

### 7.4. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som rapporteras till den nationella behöriga myndigheten (direkt eller indirekt genom databasen EVCTM)

#### 7.4.1. Inledning

63. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar ska rapporteras till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet.

64. Dessutom ska rapporterna föras in i databasen EVCTM.

65. I framtiden, i syfte att förenkla arbetsflödet och undvika dubbel registrering i EVCTM, ska alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som rapporteras till den behöriga nationella myndigheten rapporteras genom EVCTM. Med tanke på detta håller man som bäst på att öka databasens kapacitet i enlighet med avsnitt 9.3 i syfte att förbättra funktionaliteten. När denna förbättrade funktionalitet har uppnåtts kommer ett slutligt arrangemang (se avsnitt 7.4.3) att börja gälla. Fram till den tidpunkten, dvs. under en övergångsperiod, kommer övergångsarrangemang (se avsnitt 7.4.2) att gälla.

66. Kommissionen kommer att offentligt avisera när detta slutliga arrangemang börjar gälla, efter att detta har fastställts av kommissionen tillsammans med europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) och de nationella behöriga myndigheterna.

67. Vid rapportering till den nationella behöriga myndigheten måste en åtskillnad göras mellan direkt och indirekt rapportering, enligt följande:

— Direkt rapportering: sponsorn rapporterar den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen som en säkerhetsrapport för ett enskilt fall direkt till den relevanta medlemsstatens <sup>(26)</sup> nationella behöriga myndighet.

— Indirekt rapportering/Indirekt rapportering genom databasen EVCTM: sponsorn rapporterar den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen som en säkerhetsrapport för ett enskilt fall genom EVCTM till den relevanta medlemsstatens nationella <sup>(27)</sup> behöriga myndighet.

#### 7.4.2. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som ska rapporteras samt rapporteringssätt (övergångsarrangemang)

68. Övergångsarrangemangen (se avsnitt 7.4.1) för rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till de behöriga nationella myndigheterna är upplagda enligt följande:

##### 7.4.2.1. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som ska rapporteras (övergångsarrangemang)

69. Sponsorn för en klinisk prövning som har utförts i minst en medlemsstat ska rapportera följande misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar:

— Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inträffar under den berörda kliniska prövningen, oavsett om de har inträffat på en prövningsplats i en medlemsstat eller på en prövningsplats i ett tredje berört land.

— Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relaterade till samma aktiva substans (oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation) vid en klinisk prövning som har endast utförts i ett tredjeland eller endast utförts i en annan medlemsstat, om den kliniska prövningen

— sponsras av samma sponsor, eller

— sponsras av en annan sponsor som antingen ingår som del i samma moderföretag eller som utvecklar ett läkemedel tillsammans med och på grundval av ett formellt avtal med denna andra sponsor. <sup>(28)</sup>

<sup>(26)</sup> Närmare uppgifter om vilken som är den relevanta medlemsstaten anges nedan.

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

<sup>(28)</sup> Att tillhandahålla prövningsläkemedel eller information rörande säkerhetsfrågor för en framtida potentiell innehavare av försäljningstillstånd för produkten ska inte anses vara gemensam utveckling.

- 7.4.2.2. Rapporteringssätt (övergångsarrangemang)
70. Under övergångsperioden förekommer följande rapporteringssätt:
- a) Rapportering till den nationella behöriga myndigheten, enligt följande <sup>(29)</sup>:
- De misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som avses i avsnitt 7.4.2.1 första strecksatsen rapporteras till den nationella behöriga myndigheten i varje medlemsstat där den nationella behöriga myndigheten har godkänt den kliniska prövningen.
  - De misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som avses i avsnitt 7.4.2.1 andra strecksatsen rapporteras till den nationella behöriga myndigheten i varje medlemsstat där den nationella behöriga myndigheten har godkänt den kliniska prövning som genomförs i EU.
71. Rapporteringen av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till den nationella behöriga myndigheten inleds med att myndigheten godkänner den kliniska prövningen <sup>(30)</sup>. Rapporteringen avslutas när behandlingen av alla försökspersoner i den medlemsstaten har slutförts.
- b) Införande i databasen EVCTM:
72. De medlemsstater där misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar har inträffat har ansvaret för att EVCTM kompletteras med uppgifterna om de misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som har rapporterats till den berörda medlemsstaten i enlighet med detta avsnitt. Medlemsstaterna har därvid följande alternativ:
- Låta den nationella behöriga myndigheten föra in uppgifterna i EVCTM.
  - Ordna för indirekt rapportering.
  - Låta sponsorn välja indirekt eller direkt rapportering. Om sponsorn i ett sådant fall väljer direkt rapportering är det viktigt att se till att den nationella behöriga myndigheten för in uppgifterna i EVCTM.
73. Om den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen har inträffat i ett tredjeland och samma kliniska prövning också utförs i EU, ska sponsorn rapportera indirekt genom databasen EVCTM eller välja valfri medlemsstat där den nationella behöriga myndigheten för in uppgifterna i EVCTM och där den nationella behöriga myndigheten har godkänt den kliniska prövningen.
74. Om den kliniska prövningen endast utförs i ett tredjeland och den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen rapporteras till den nationella behöriga myndigheten i en medlemsstat (se avsnitt 7.4.2.1 andra strecksatsen), ska sponsorn rapportera indirekt genom EVCTM eller välja valfri medlemsstat där den nationella behöriga myndigheten för in uppgifterna i EVCTM och där den nationella behöriga myndigheten har godkänt den kliniska prövning som genomförs i EU.
75. Även sådana misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som identifieras efter avslutad prövning <sup>(31)</sup> bör rapporteras. Detta kan endast göras med indirekt rapportering genom EVCTM.
- 7.4.3. *Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som ska rapporteras samt rapporteringssätt (slutligt arrangemang)*
76. Det slutliga arrangemanget (se avsnitt 7.4.1) för rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar fungerar enligt följande:
- 7.4.3.1. *Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som ska rapporteras (slutligt arrangemang)*
77. Sponsorn för en klinisk prövning som har utförts i minst en medlemsstat ska rapportera följande misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar:
- Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inträffar under den berörda kliniska prövningen, oavsett om den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen har inträffat på en prövningsplats i en medlemsstat eller på en prövningsplats i ett tredje berört land.
  - Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relaterade till samma aktiva substans (oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation) vid en klinisk prövning som endast utförs i ett tredjeland, om den kliniska prövningen
    - sponsras av samma sponsor, eller
    - sponsras av en annan sponsor som antingen ingår som del i samma moderföretag eller som utvecklar ett läkemedel tillsammans med och på grundval av ett formellt avtal med denna andra sponsor <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. *Rapporteringssätt (slutligt arrangemang)*
78. De misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som ska rapporteras i enlighet med avsnitt 7.4.3.1 rapporteras indirekt genom databasen EVCTM till den nationella behöriga myndigheten i alla berörda medlemsstater.

<sup>(29)</sup> En förteckning över mottagare och databaser för nationella behöriga myndigheter finns 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> För misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inträffar före godkännandet, se avsnitt 2.1.4.2 i de detaljerade riktlinjerna CT-1.

<sup>(31)</sup> Rörande begreppet "avslutad prövning", se avsnitt 4 i de detaljerade riktlinjerna CT-1.

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

79. Sponsorerna kanske inte har de resurser och den erfarenhet som krävs för indirekt rapportering. En sponsor kan därför

- använda direkt rapportering, om denna möjlighet finns att tillgå i en medlemsstat där den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen ska rapporteras,
- delegera den indirekta rapporteringen till en annan person. Om det t.ex. finns en delaktig affärspartner (t.ex. innehavaren av försäljningstillstånd för prövningsläkemedlet), kan den indirekta rapporteringen delegeras till denna partner<sup>(33)</sup>.

80. Även sådana misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som identifieras efter avslutad prövning<sup>(34)</sup> bör rapporteras. Detta kan endast göras genom indirekt rapportering genom EVCTM.

#### 7.5. Rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till etikkommittén

81. Etikkommittéerna har inte tillgång till databasen EVCTM<sup>(35)</sup>.

82. Sponsorerna ska genom ett "enda yttrande" i enlighet med artikel 7 i direktiv 2001/20/EG tillställa etikkommittéerna rapporter om alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar inom den berörda kliniska prövningen, om de misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningarna inträffar inom den medlemsstatens territorium.

83. Det rekommenderas att etikkommittén och den nationella behöriga myndigheten vid behov håller aktiv kontakt när det gäller frågor rörande försökspersonernas säkerhet.

#### 7.6. Biverkningar som inte ska rapporteras som misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar

84. I avsnitten 7.4 och 7.5 finns en omfattande förteckning över misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som ska rapporteras. Sponsorn behöver dock inte rapportera följande såsom misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar:

- Biverkningar som inte är relaterade till ett prövningsläkemedel utan till ett icke-prövningsläkemedel som inte interagerar med prövningsläkemedlet (se avsnitt 7.2.1).
- Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inträffar vid en klinisk prövning som (delvis eller enbart)

genomförs i EU men för vilken sponsorn inte agerar som sponsor. Sponsorn kan bli varse om dessa misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar genom enskilda rapporter, publikationer (såsom akademisk litteratur) eller tillsynsmyndigheter<sup>(36)</sup>.

- Biverkningar som inträffar i ett tredjeland utanför en klinisk prövning och som är relaterade till ett läkemedel som marknadsförs där men som i EU endast används som prövningsläkemedel.

85. Dessa fall ska i stället hanteras genom annan rapportering såväl som genom uppföljningsåtgärder (se avsnitten 7.11.3 och 7.11.4).

86. I dessa fall kan bestämmelserna om säkerhetsövervakning av läkemedel inte tillämpas (se avsnitt 2).

#### 7.7. Tidsfrister för rapportering av relevant information om misstänkta icke-förutsedda allvarliga biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider

##### 7.7.1. Rapportering av relevant information

87. Sponsorn måste rapportera all information som är relevant, dvs. information som är nödvändig för att

- verifiera om de förväntade terapeutiska fördelarna och fördelarna för folkhälsan fortsatt motiverar de förutsedda riskerna,

- bearbeta rapporten inom förvaltningen.

88. För att skilja mellan icke-relevant och relevant information ska medicinsk och vetenskaplig bedömning användas.

89. Särskilt gäller att ny information inom förvaltningen som kan påverka fallets hantering måste anses vara relevant. Som exempel kan nämnas information som kan hjälpa att upptäcka eventuella dubletter (t.ex. om sponsorn har fått kännedom om nya fall-ID som kan ha använts i tidigare överföringar).

90. Det kan efter den första rapporteringen framgå att incidenten inte är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning, t.ex. på grund av bristande orsakssamband, allvarlighet eller sannolikhet (nedan kallat *nedgradering*). Nedgraderingar ska betraktas som relevant information.

91. Exempel på information som inte är relevant är smärre ändringar av datum eller korrigerings av skrivfel i en tidigare version.

<sup>(33)</sup> Se avsnitt 5.1 i ansökningsformuläret för kliniska prövningar ([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 fotnot 31.

<sup>(35)</sup> Artikel 17.3 a i direktiv 2001/20/EG.

<sup>(36)</sup> Om sponsorn rapporterar dessa misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar leder det till dubbel registrering eftersom dessa biverkningar ändå rapporteras, förutsatt att systemet fungerar.

- 7.7.2. *Tidsfrister, nedräkning*
92. Vid tillämpning av bestämmelserna om rapportering av relevant information inom tidsfristerna gäller följande:
93. Tidsfristen för skyndsamt första rapportering (dag 0 = Di 0) börjar löpa när sponsorn har mottagit den information som minst krävs för rapportering <sup>(37)</sup>.
94. För misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider bör sponsorn rapportera åtminstone information på miniminivå så snart som möjligt och under alla omständigheter inte senare än sju dagar efter att sponsorn fick kännedom om fallet.
95. Om den första rapporten är ofullständig, dvs. om sponsorn inte har tillhandahållit all information/bedömning inom sju dagar, måste sponsorn lämna en fullständig rapport baserad på den första information inom ytterligare åtta dagar. Då ska mottagningsdatumet inte ändras när det gäller den första rapporten <sup>(38)</sup>.
96. Om sponsorn mottar väsentlig ny information om ett fall som redan har rapporterats, går räkningen av tidsfristen tillbaka till dag noll, som är det datum då ny information har mottagits. Denna information ska rapporteras som en uppföljningsrapport inom 15 dagar <sup>(39)</sup>.
97. Information på miniminivån ska omfatta minst följande:
- Giltigt EudraCT-nummer (om tillämpligt) <sup>(40)</sup>.
  - Sponsorns prövningsnummer <sup>(41)</sup>.
  - En identifierbar kodad försöksperson <sup>(42)</sup>.
  - En identifierbar rapportör <sup>(43)</sup>.
- <sup>(37)</sup> Om uppdraget har delegerats till en annan person, räknas tidsfristen från det datum då denna person mottog informationen.
- <sup>(38)</sup> När en säkerhetsrapport för ett enskilt fall översänds i elektronisk form, ska det datum som anges i ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.6 (Receive date, mottagningsdatum) vara samma som det datum som anges för ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.7 (Receipt date, mottagningsdatum).
- <sup>(39)</sup> När en säkerhetsrapport för ett enskilt fall översänds i elektronisk form, ska det datum som anges i ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.6 (Receive date, mottagningsdatum) vara samma som det datum då den första rapporten mottogs. För ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.7 (Receipt date, mottagningsdatum) ska anges det datum då sponsorn mottog signifikant ny information om fallet.
- <sup>(40)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-dataelementet A.2.3.1.
- <sup>(41)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-dataelementet A.2.3.2.
- <sup>(42)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-avsnitt B.1.
- <sup>(43)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-avsnitt A.2.
- En misstänkt icke-förutsedd allvarlig biverkning <sup>(44)</sup>.
- Ett misstänkt prövningsläkemedel (inklusive kod för aktiva substansens namn) <sup>(45)</sup>.
- En bedömning av orsakssamband <sup>(46)</sup>.
98. Med tanke på korrekt elektronisk behandling av rapporten krävs också följande administrativ information:
- Unikt ID för avsändarens (fallets) säkerhetsrapport <sup>(47)</sup>.
  - Datum för mottagning av den första informationen från primärkällan <sup>(48)</sup>.
  - Datum för mottagning av senast inkomna information <sup>(49)</sup>.
  - Fallets världsunika ID-nummer <sup>(50)</sup>.
  - Avsändarens ID <sup>(51)</sup>.
99. För informationens format och struktur, se avsnitt 7.9.
- 7.8. Tidsfrister för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inte har medfört eller inte riskerar medföra att en försöksperson avlider**
100. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inte har medfört eller inte riskerar medföra att en försöksperson avlider ska rapporteras inom 15 dagar.
101. Detta kan vara fallet om en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning visar sig ha medfört eller har riskerat medföra att en försöksperson avlider, trots att den till en början inte ansågs ha sådana egenskaper. En misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som inte har medfört eller inte riskerar medföra att en försöksperson avlider ska rapporteras så snart som möjligt, men inom 15 dagar. Uppföljningsrapporten för en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som inte har medfört eller inte riskerar medföra att en försöksperson avlider ska göras så snart som möjligt, men högst sju dagar efter att biverkningens karaktär först kom till kännedom. Rörande uppföljningsrapporten, se avsnitt 7.7.2.
- <sup>(44)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-avsnitt B.2.
- <sup>(45)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-avsnitt B.4.
- <sup>(46)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-avsnitt B.4.k.18.
- <sup>(47)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.0.1.
- <sup>(48)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.6.
- <sup>(49)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.7.
- <sup>(50)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-dataelementet A.1.10.
- <sup>(51)</sup> Ska vid elektronisk överföring ingå i ICH E2B(R2)-dataelementet A.3.1.2.

102. I fall där en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning visar sig medföra eller kan medföra att en försöksperson avlider, trots att den till en början inte ansågs ha en sådan karaktär, och den första rapporten ännu inte har överlämnats, ska en kombinerad rapport översändas.

### 7.9. Rapportformat

#### 7.9.1. Vid indirekt rapportering

103. Rörande detaljerna för indirekt rapportering av en säkerhetsrapport för ett enskilt fall genom databasen EVCTM hänvisas till följande dokument:

— Den aktuella versionen av ICH E2B-vägledningen *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (nedan kallad ICH E2B (R2))<sup>(52)</sup>.

— Den aktuella versionen av vägledningen *Note for guidance – Eudravigilance human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*<sup>(53)</sup>.

104. Följande bör observeras:

— Före ifyllandet av ansökningsformuläret för kliniska prövningar<sup>(54)</sup> ska sponsorn registrera information om prövningsläkemedlet i EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (EVMPD)<sup>(55)</sup>,<sup>(56)</sup>.

— Uppgifterna i fritextfälten ska skrivas på engelska.

— Endast rapporter som följer valideringsreglerna<sup>(57)</sup> godtas i EVCTM.

— Uppgifterna i de kodade fälten ska innehålla internationellt överenskomna termer, format och standarder för genomförandet av säkerhetsövervakning av läkemedel.

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

<sup>(53)</sup> Dokumentreferens EMA/H/20665/04/Final Revision 2 of 15 October 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WCOB01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WCOB01ac05800250b3)).

<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> För att få standardisering av informationen mellan tillämpningarna för kliniska prövningar och relaterade misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som rapporteras till de behöriga myndigheterna, kommer en förteckning över alla aktiva substanser som registrerats i EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, inklusive utvecklingssubstanser – koder, att göras offentligt tillgängliga för användning vid ifyllande av de relevanta fälten i EudraCT-ansökningsformuläret för kliniska prövningar.

<sup>(56)</sup> Läkemedelsmyndigheten kommer att ha en hjälpfunktion som kan användas av sponsorer som har svårt att nå eller registrera informationen i EVMPD.

<sup>(57)</sup> Se *Note for guidance — Eudravigilance human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, dok.ref. EMA/H/20665/04/Final Revision 2 av den 15 oktober 2010.

105. Om personers initialer eller namn är kända för sändaren men inte kan rapporteras på grund av krav på personligt dataskydd bör detta komma fram av rapporten<sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. Vid direkt rapportering

106. Informationen ska struktureras på samma sätt som för indirekt rapportering, så att den nationella behöriga myndigheten kan föra in uppgifterna i databasen EVCTM.

107. Detta ska också gälla under de övergångsarrangemang som avses i avsnitt 7.4.2.

### 7.10. Information till prövaren

108. I artikel 17.1 d i direktiv 2001/20/EG fastställs följande: "Sponsorn skall även underrätta övriga prövare".

109. Informationen ska vara koncis och praktiskt inriktad. Informationen om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar ska därför alltid när det är möjligt sammanställas i en förteckning över misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar enligt perioder beroende på forskningsprojektets eller det kliniska prövningsprojektets karaktär och antalet misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som har uppstått. Denna förteckning ska åtföljas av ett kort sammandrag av prövningsläkemedlets framväxande säkerhetsprofil.

110. Angående kodad behandlingstilldelning, se avsnitt 7.11.1.

### 7.11. Övriga frågor

#### 7.11.1. Avkodning av behandlingstilldelning<sup>(59)</sup>

111. Som allmän regel gäller att endast misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar för vilka försökspersonens behandlingstilldelning avkodas ska rapporteras från sponsorn till den nationella behöriga myndigheten (direkt eller indirekt genom EVCTM, se avsnitt 7.4), såväl som etiska kommittén (se avsnitt 7.5).

112. Prövarna (se avsnitt 7.10) ska endast få kodad information, utom om man bedömer att informationen av säkerhetsskäl måste vara avkodad<sup>(60)</sup>.

113. Medan en klinisk prövning pågår ska prövaren endast avkoda behandlingstilldelningen om detta är relevant för försökspersonens säkerhet.

<sup>(58)</sup> I fråga om ICH-E2B-dataelementen ska fältet fyllas i med "PRIVACY".

<sup>(59)</sup> Se också avsnitt 3.D i vägledningen ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Mer information finns i avsnitt 3.D i vägledningen ICH E2A.

114. När en händelse kan bli en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning ska sponsorn bryta kodningen endast för den ifrågasvarande försökspersonen. Kodningen ska bibehållas för personer som har ansvaret för prövningens fortlopande genomförande (såsom ledningen, övervakare, prövare) och personer med ansvar för analys av data och tolkning av resultaten efter avslutad prövning, såsom biometripersonal. Avkodad information ska endast vara tillgänglig för personer som behöver delta i säkerhetsrapporteringen till den nationella behöriga myndigheten (direkt eller indirekt genom EVCTM), etikkommittén och säkerhetskommittéerna (*Data Safety Monitoring Boards*, DSMB) <sup>(61)</sup> eller personer som genomför pågående säkerhetsutvärderingar under prövningen.

115. För prövningar rörande sjukdomar med hög morbiditet eller hög dödlighet, där endpoints för effektivitet också kan vara misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar eller där dödlighet eller annat allvarligt resultat (som potentiellt kan rapporteras som en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning) är endpoint för effektivitet vid en klinisk prövning, kan dock den kliniska prövningens integritet lida om det förekommer systematisk avkodning. Under sådana och liknande omständigheter bör sponsorn under godkännandeförfarandet nå ett avtal om vilka allvarliga händelser som ska anses vara sjukdomsrelaterade och inte bör medföra systematisk avkodning och skyndsamt rapportering <sup>(62)</sup>.

116. För sådana prövningar uppmanas sponsorerna starkt att utse en oberoende säkerhetskommitté (DSMB) för regelbunden granskning av säkerhetsuppgifterna om den pågående prövningen och vid behov lämna rekommendationer till sponsorn om huruvida prövningen ska fortsätta, modifieras eller avslutas. Sammansättningen och funktionen för säkerhetskommittén ska beskrivas i prövarens protokoll.

117. Efter avkodning, om händelsen visar sig vara en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (t.ex. vad gäller sannolikhet), gäller rapporteringsreglerna för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar (se avsnitten ovan). För fall där en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning blir uppenbar först efter avslutad prövning, se avsnitt 7.4.

#### 7.11.2. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar associerade med aktiv komparator eller placebo

118. Komparatorer och placebo produkter är prövningsläkemedel <sup>(63)</sup>. Därför gäller samma rapporteringskrav för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar associerade med komparatorprodukter som för prövningsläkemedel. Händelser associerade med placebo uppfyller i regel inte kriterierna för misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning och således inte heller kriterierna för skyndsamt rapportering.

Om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar associeras med placebo, (t.ex. reaktioner till följd av ett hjälpämne eller en orenhet) bör dock sponsorn rapportera sådana fall <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Biverkningar relaterade till icke-prövningsläkemedel

119. En allvarlig biverkning som inte är relaterad till ett läkemedel som inte är ett prövningsläkemedel räknas inte som en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning och ska inte rapporteras som en sådan (se avsnitt 7.2.1).

120. Eftersom de rättsliga skyldigheterna enligt bestämmelserna om säkerhetsövervakning av läkemedel i direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 inte gäller (se avsnitt 2) i fråga om biverkningar på prövningsläkemedel eller icke-prövningsläkemedel, uppmanas prövare och sponsorer att i fall där icke-prövningsläkemedlet är ett godkänt läkemedel rapportera misstänkta biverkningar till den nationella behöriga myndigheten eller till innehavaren av försäljningstillstånd.

#### 7.11.4. Säkerhetsfrågor som inte faller inom definitionen för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar – övriga åtgärder

121. Under en klinisk prövning kan det inträffa incidenter som inte omfattas av definitionen på misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar och som därför inte är föremål för motsvarande rapporteringskrav, trots att incidenterna kan vara relevanta med tanke på försökspersonens säkerhet. Exempel <sup>(65)</sup> på sådana incidenter är

— nya incidenter relaterade till prövningens utförande eller utvecklandet av ett prövningsläkemedel som sannolikt påverkar försökspersonernas säkerhet, såsom

— en allvarlig biverkning som kunde vara associerad med prövningsförfarandena och som kunde modifiera utförandet av prövningen,

— en betydande risk för försökspersonerna såsom bristande effekt hos ett prövningsläkemedel som används för behandling av en livshotande sjukdom,

— ett starkt vägande resultat från ett nyligen slutfört djurförsök (såsom cancerogenitet),

— ett tillfälligt uppehåll i prövningen av säkerhetsskäl om prövningen utförs med samma prövningsläkemedel i ett annat land och med samma sponsor,

<sup>(61)</sup> Rörande DSMB, se också EMA *guideline on Data Monitoring Committees*, dok.ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Se avsnitt 2.5. i de detaljerade riktlinjerna CT-1.

<sup>(63)</sup> Artikel 2 d i direktiv 2001/20/EG.

<sup>(64)</sup> Den misstänkta beståndsdel i placebo preparatet bör anges i ICH E2B(R2)-dataelementet B.4.k.2.2 (Active substance name, aktiva substansens namn).

<sup>(65)</sup> Det finns exempel i avsnitt 3.A.2 i vägledningen ICH E2A.

- rekommendationer från säkerhetskommittén (DSMB), om sådana finns och är relevanta för försökspersonernas säkerhet,
  - i fall som gäller läkemedel för avancerad terapi, relevant säkerhetsinformation rörande upphandling eller donatorn.
122. Dessa incidenter/observationer ska inte rapporteras som misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar, men de kan kräva andra åtgärder, såsom
- brådskande säkerhetsåtgärder och underrättandet av dem (artikel 10 b i direktiv 2001/20/EG; se också avsnitt 3.9 i de detaljerade riktlinjerna CT-1),
  - väsentliga ändringar (artikel 10 b i direktiv 2001/20/EG; se också avsnitt 3.7 i de detaljerade riktlinjerna CT-1),
  - att prövningen avslutas tidigare än beräknat (artikel 10 c i direktiv 2001/20/EG; se också avsnitt 4.2.2. i de detaljerade riktlinjerna CT-1).
123. Det rekommenderas också att sponsorn underrättar den nationella behöriga myndigheten och etikkommittén om säkerhetsfrågor som väsentligt kan påverka den aktuella bedömningen av nytta mot risker för ett prövningsläkemedel men som inte uppräknas ovan.

#### 8. ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORT FRÅN SPONSORN TILL DEN NATIONELLA BEHÖRIGA MYNDIGHETEN OCH ETIKKOMMITTÉN

124. I artikel 17.2 i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Under den tid som en klinisk prövning pågår skall sponsorn en gång om året till de medlemsstater på vars territorium den kliniska prövningen utförs samt till etikkommittén överlämna en förteckning över alla misstankar om allvarliga oförutsedda biverkningar som har uppkommit under denna tid samt en rapport beträffande försökspersonernas säkerhet.”

125. Rapporten lämnas till den nationella behöriga myndigheten och etikkommittén i den berörda medlemsstaten.
126. Rapporten ska endast översändas till den nationella behöriga myndigheten och etikkommittén om behandlingen av försökspersonerna fortfarande pågår i den berörda medlemsstaten <sup>(66)</sup>.
127. För detaljer rörande årlig säkerhetsrapportering, inklusive regler för avkodning hänvisas till vägledningen *ICH Topic*

*E2F — Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> (DSUR, nedan kallad *vägledningen ICH E2F*). Den internationella konferensen om harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*) har gett ut formulär för de årliga säkerhetsammansättningarna (DSUR). I dessa modellformulär beaktas de avvikande kunskaperna om ett läkemedel, beroende på om sponsorn innehar försäljnings-tillstånd eller inte <sup>(68)</sup>.

128. Rapportens bilaga ha innehålla den referenssäkerhetsinformation som var i kraft vid rapporteringsperiodens början (se avsnitt 7.2.3.2; se också avsnitten 2.6 och 3.20 i vägledningen ICH E2F).
129. Den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början gäller under hela rapporteringsperioden <sup>(69)</sup>.
130. Om referenssäkerhetsinformationen blir föremål för betydande ändringar under rapporteringsperioden, bör dessa ändringar förtecknas i den årliga säkerhetsrapporten <sup>(70)</sup>, <sup>(71)</sup>. Då bör också den reviderade referenssäkerhetsinformationen lämnas in som en bilaga till rapporten <sup>(72)</sup> i tillägg till den referenssäkerhetsinformation som var i kraft i början av rapporteringsperioden (se ovan). Även om referenssäkerhetsinformationen ändras, gäller under hela rapporteringsperioden den referenssäkerhetsinformation som var i kraft i början av rapporteringsperioden <sup>(73)</sup>.

## 9. EVCTM-DATABASENS FUNKTIONER

### 9.1. Inledning

131. EVCTM tjänar följande ändamål:

- Tillhandahålla en översikt av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relevanta för övervakning av kliniska prövningar i EU som helhet och i varje medlemsstat.
- Underlätta rapporteringen från de nationella behöriga myndigheterna genom indirekt rapportering, särskilt i fråga om multinationella prövningar.
- Ge möjlighet till utbyte av information om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar mellan nationella behöriga myndigheter, kommissionen och läkemedelsbyrån.

<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)

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

<sup>(69)</sup> Se avsnitt 2.6 i vägledningen ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Se avsnitt 3.4 i vägledningen ICH E2F.

<sup>(71)</sup> De är typiskt också väsentliga ändringar, se avsnitt 3.4.3.b i de detaljerade riktlinjerna CT-1.

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

<sup>(73)</sup> Det betyder att den referenssäkerhetsinformation som används som grund för årsrapporten kanske inte är identisk med den framväxande referenssäkerhetsinformationen som är grunden för rapporteringen av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar (se avsnitt 49).

<sup>(66)</sup> Se avsnitt 2.3 i vägledningen ICH E2F.

132. Uppgifterna i EVCTM är inte tillgängliga för andra än de nationella behöriga myndigheterna, läkemedelsbyrån och kommissionen. <sup>(74)</sup>
- antalet misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som rapporterats för en vald klinisk prövning baserat på ett eller flera EudraCT-nummer,
133. EVCTM baserar sig på plocklistor, nedrullningsmenyer och ordlistor eller automatiskt genererade koder eller text. Alla ordlistor kommer dock inte att finnas på alla officiella språk och finns till en början eventuellt endast på engelska. Översättningar av ordlistorna kommer endast i bruk i fall där upphovsmakarna gör fullständiga och aktuella versioner tillgängliga.
- förteckningar över enskilda fall för reaktioner grupperade per nivå enligt MedDRA-hierarkin för ett eller flera läkemedel eller aktiva substanser,
- övervakningsrapporter om statisk reaktion för ett eller flera valda läkemedel eller aktiva substanser.

## 9.2. Basfunktioner

134. Basfunktionerna i EVCTM ger möjlighet till
- indirekt rapportering baserad på den aktuella versionen av internationellt överenskomna format,
  - generering av specifika rapporter där statistiska metoder kombineras med signaldetektering med möjlighet till primärfiltrering enligt upphovsland, typ av rapport, läkemedelsegenskaper, nummer i den europeiska databasen för kliniska prövningar EudraCT (EudraCT-nummer), avsändande organisation (nationella behöriga myndigheter, sponsorer), rapporteringsdatum,
  - sökning av
    - antalet misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som har rapporterats för ett eller flera valda prövningsläkemedel eller aktiva substanser,
    - antalet misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar rapporterade per åldersgrupp eller indikation (om rapporterad) för en eller flera prövningsläkemedel eller aktiva substanser,

## 9.3. Förbättrade funktioner

135. Efter övergångsarrangemanget (avsnitt 7.4.1) kommer EVCTM-databasen att ha förbättrade funktioner tillsammans med EudraCT, vilket ger de nationella behöriga myndigheterna möjlighet att ta emot
- periodiska meddelanden om nya misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar för alla prövningsläkemedel/kliniska prövningar,
  - varningar om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relevanta för medlemsstaterna för vissa typer av reaktioner, prövningar eller populationer eller prövningsläkemedel av intresse,
  - rapporter baserade på ett urval fält i ICH E2B och EudraCT.
136. De detaljerade tekniska kraven såväl som planer för genomförande av de förbättrade funktionerna kommer att offentliggöras i ett separat dokument.

<sup>(74)</sup> Se artikel 17.3 a i direktiv 2001/20/EG.