



Lægemedelstyrelsens vejledning om risikotilpasset bivirkningsregistrering og rapportering i kliniske forsøg med lægemidler under forordning (EU) nr. 536/2014

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion.....	2
2. Krav i forbindelse med risikotilpasning af bivirkningshåndtering.....	3
3. Proces for vurdering af bivirkninger i et klinisk forsøg	4
4. Risikovurdering af et klinisk forsøg	6
5. Risikotilpasning af bivirkningshåndtering i et klinisk forsøg	8
6. Appendix	11
Appendix 1 – Vurdering af hændelser og bivirkninger i et klinisk forsøg.....	11
Appendix 2 – Beskrivelse af udvalgte begreber.....	12
Appendix 3 – Generelle overvejelser om risikofaktorer og risikominimeringstiltag.....	14
Appendix 4 – Eksempler på kliniske forsøg på de forskellige risikoniveauer	15
Appendix 5 – Evidensgrundlag og bivirkningsdatakilder for markedsførte lægemidler	16
7. Ændringslog	18



1. Introduktion

Bivirkningsregistrering og rapportering er en kritisk proces for forsøgsdeltagernes sikkerhed i kliniske forsøg, og som sikrer evidensgrundlaget til lægemidlets sikkerhedsprofil. Det anerkendes at bivirkningsopsamling og rapportering kan være ressourcekrævende for både investigator og sponsor, og derfor bør risikotilpasses i forhold til merværdien af den opsamlede bivirkningsdata.

Detaljeret bivirkningsregistrering er især vigtig for lægemidler, der endnu ikke er markedsført, og hvor der ikke findes tilstrækkeligt data om lægemidlets sikkerhedsprofil. Kliniske forsøg med veletablerede markedsførte lægemidler med et robust evidensgrundlag bidrager derimod i mindre omfang med nye signifikante bivirkningsdata.

Lovgivningen om kliniske forsøg, forordning (EU) nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler (CTR)¹ artikel 41 stk. 2, giver mulighed for at tilpasse bivirkningshåndteringen² i forhold til den enkelte protokol:

FORORDNING (EU) Nr. 536/2014 af 16. april 2014 om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler:

KAPITEL VII, Artikel 41, stk. 2:

"Investigator registrerer og dokumenterer alle hændelser, medmindre andet fremgår af forsøgsprotokollen. Investigatoren indberetter alle alvorlige hændelser i forbindelse med de forsøgspersoner, som vedkommende behandler i et klinisk forsøg, til sponsor, medmindre andet fremgår af forsøgsprotokollen.

Investigator indberetter alvorlige hændelser til sponsor uden unødigt forsinkelse, dog senest 24 timer efter at have fået kendskab til hændelserne, medmindre protokollen for visse alvorlige hændelser fastsætter, at der ikke kræves omgående indberetning. Hvis det er relevant, sender investigator en opfølgingsrapport til sponsor for at gøre det muligt for denne at vurdere om den alvorlige hændelse har betydning for forholdet mellem risici og fordele ved det kliniske forsøg."

Dette betyder i praksis, at kliniske forsøgs bivirkningshåndtering kan tilpasses i henhold til det specifikke forsøgs design og formål. Risikotilpasning af bivirkningshåndteringen forudsætter en retfærdiggørelse i protokollen med udgangspunkt i patientsikkerhed og forsøgets dataintegritet.

Denne vejledning beskriver krav og processer som er nødvendige i forbindelse med implementering af risikotilpasset bivirkningshåndtering.

For kliniske forsøg med et regulatorisk formål (f.eks. indikationsudvidelse eller markedsføringstilladelse) henvises der yderligere til *ICH guideline E19 on a selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-approval or postapproval clinical trials*³.

¹ Der kan læses mere om forordningen på [Lægemiddelstyrelsens hjemmeside](#).

² Betegnelsen 'bivirkningshåndtering' bruges i denne vejledning som fællesbetegnelse for registrering og rapportering af hændelser og bivirkninger.

³ [ICH guideline E19 on a selective approach to safety data collection in specific late-stage pre-approval or postapproval clinical trials](#) er tilgængelig på [Det Europæiske Lægemiddelagenturs \(EMA\) hjemmeside](#)



For generelle overvejelser omkring en risikovurdering af et klinisk forsøg henvises der til *Risk proportionate approaches in clinical trials - Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use (25 April 2017)*⁴.

2. Krav i forbindelse med risikotilpasning af bivirkningshåndtering

I forbindelse med implementering af risikotilpasset bivirkningshåndtering i et klinisk forsøg, skal sponsor være opmærksom på følgende:

1. Enhver risikotilpasset bivirkningshåndtering skal være retfærdiggjort med udgangspunkt i det specifikke forsøgs formål og design samt risikovurdering. Protokollen skal indeholde denne retfærdiggørelse, herunder en beskrivelse af den ønskede risikobaserede tilgang og en beskrivelse af de processer, der er på plads for bivirkningshåndtering. Vejledning til ovenstående kan findes i følgende afsnit:
 - [Proces for vurdering af bivirkninger i et klinisk forsøg \(afsnit 3\)](#)
 - [Risikovurdering af et forsøg \(afsnit 4\)](#)
 - [Risikotilpasning af bivirkningshåndtering i et klinisk forsøg \(afsnit 5\)](#)
2. Sponsor skal have undersøgt hvorvidt lægemidlerne i det kliniske forsøg er underlagt national skærpet indberetningspligt og/eller supplerende overvågning i EU. For markedsførte lægemidler med skærpet indberetningspligt eller supplerende overvågning er risikotilpasning som udgangspunkt ikke muligt. Hvis der implementeres risikotilpasset bivirkningshåndtering, skal sponsor derfor bekræfte i protokollen at lægemidlerne i det kliniske forsøg ikke er underlagt skærpet indberetningspligt i de involverede medlemslande eller supplerende overvågning i EU. Lægemidler med skærpet indberetningspligt i Danmark kan findes på [Lægemiddelstyrelsens liste over humane lægemidler med skærpet indberetningspligt](#). Listen over lægemidler under supplerende overvågning i EU kan findes på [Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside](#).
3. Risikotilpasset bivirkningshåndtering kan kun implementeres i forhold til registrering og rapportering af hændelser og bivirkninger fra investigator til sponsor. For sponsors forpligtelser i forhold til rapportering henvises der til krav jf. forordningen (CTR)⁵.
4. Kliniske forsøg, som vil undersøge sygdomme med høj sygelighed eller dødelighed, kan have primære eller sekundære effektendepunkter, der omfattes af definitionen af alvorlig uventet bivirkning (SUSAR). I sådanne forsøg kan det, i henhold til CTR Annex III, afsnit 2.5 (punkt 21) være berettiget, at betragte visse alvorlige hændelser som sygdomsrelateret og dermed undtage disse for SUSAR-forpligtelserne. Dette er for at undgå en systematisk afblinding og for at opretholde forsøgets dataintegritet. Der bør i så fald etableres et Data Safety Monitoring Board (DSMB) til at sikkerhedsovervåge afblindet data. Hvis der ikke oprettes et DSMB skal det retfærdiggøres, hvordan en kontinuerlig sikkerhedsovervågning kan sikres på anden vis. Det kan også være berettiget at undtage de selvsamme alvorlige hændelser fra investigators straks-rapportering til sponsor. Dette

⁴ [Risk proportionate approaches in clinical trials - Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of Regulation \(EU\) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use \(25 April 2017\)](#) er tilgængelig på [EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines](#).

⁵ Sponsors forpligtelser i forhold til rapportering til myndigheden er defineret i forordning 536/2014 (CTR) artikel 42 og artikel 43.



kræver dog en alternativ procedure for at sikre, at DSMB har kontinuerlig adgang til fuldstændigt sikkerhedsdatasæt.

5. Den årlige sikkerhedsrapport (ASR) skal beskrive under hvilke risikotilpassede tilgange den er udformet. Sponsor skal være opmærksom på, at enhver alvorlig bivirkning (SAR) og enhver alvorlig uventet bivirkning (SUSAR) skal fremgå af ASR. I de forsøg hvor der er undtagelser i straksrapportering til sponsor, er det vigtigt at bemærke at alle registrerede alvorlige hændelser stadig skal rapporteres til sponsor for inklusion til ASR. Det skal desuden af protokollen fremgå om der indsendes én samlet sikkerhedsrapport for alle de forsøgslægemidler, der anvendes i dette kliniske forsøg jf. forordning (CTR) artikel 43 stk. 2.
6. Der forventes ikke separat registrering af hændelser, som er undtaget for registreringspligten. Det er dog altid investigators ansvar at sikre at forsøgsdeltageres journaler løbende opdateres med klinisk relevant information for andet sundhedspersonale, der er involveret i patientens nuværende og/eller fremtidige behandling. Ved GCP-inspektioner af kliniske forsøg vil det være et opmærksomhedspunkt hvordan journalisering er håndteret.

For udarbejdelse af en forsøgsprotokol kan Lægemiddelstyrelsens [template for forsøgsprotokol](#) bruges, der beskriver hvilke oplysninger der skal fremgå af en protokol for at overholde krav jf. forordningen (CTR).

3. Proces for vurdering af bivirkninger i et klinisk forsøg

Det er afgørende for forsøgsdeltageres sikkerhed samt dataintegriteten, at sponsor, investigator og andet relevant personale forstår og er oplært i processen for vurdering, registrering og rapportering af hændelser og bivirkninger. Processer for vurdering af bivirkninger og definitionerne på relevante begreber skal derfor være tilstrækkeligt beskrevet i forsøgsprotokollen.

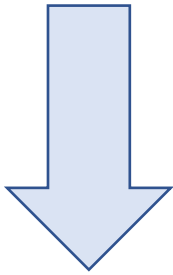
Processen for vurderingen af om en hændelse er alvorlig (SAE), relateret (SAR) og om den alvorlige bivirkning er uventet (SUSAR) er beskrevet nedenfor (Figur 1). Det fulde flow til vurdering af alle hændelser kan findes i [Appendix 1](#) og relevante begreber er forklaret i [Appendix 2](#).

Disse processer skal være på plads uagtet en implementering af en risikotilpasset bivirkningsregistrering og rapportering.

Figur 1. Vurdering af alvorlige hændelser og bivirkninger.

SAE (serious adverse event)
= på dansk en 'alvorlig hændelse'

Alvorlig hændelse, SAE: enhver uønsket medicinsk hændelse, som uanset dosis medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, fører til medfødt anomali eller misdannelse, er livstruende eller resulterer i dødsfald.

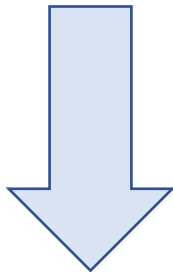


Kausalitetsvurdering - er den alvorlige hændelse relateret til forsøgslægemidlet?
Ved bestemmelse af, om en alvorlig hændelse er en bivirkning, tages der hensyn til, hvorvidt der foreligger en rimelig mulighed for at fastslå en kausal sammenhæng mellem hændelsen og forsøgslægemidlet (IMP) baseret på en analyse af tilgængelig dokumentation.

Se henvisning til en vejledning vedrørende kausalitetsvurdering i [Appendix 2](#)

SAR (serious adverse reaction)
= på dansk en 'alvorlig bivirkning'

En alvorlig bivirkning, SAR, er en SAE, hvor der vurderes at hændelsen er relateret til IMP, dvs. til forsøgsbehandlingen.



Er den alvorlige bivirkning forventet eller uventet?

Om en hændelse er forventet eller uventet vurderes i forhold til referencesikkerhedsoplysningerne (RSI).

Eksempel: for markedsførte lægemidler er RSI ofte produktinformationen, dvs. står en bivirkning i produktinformationen er bivirkningen forventet, står bivirkningen ikke i produktinformationen er den uventet.

SUSAR (Suspected unexpected serious adverse reaction)
= på dansk en 'alvorlig uventet bivirkning'

Alvorlig uventet bivirkning: en alvorlig bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke stemmer overens med RSI.

ASR (annual safety report)
= Årlig sikkerhedsrapport

Årlig sikkerhedsrapport: Der forventes at der bliver redegjort for relevant sikkerhedsinformation i den årlige sikkerhedsrapport. En liste over SARs og SUSARs samt en vurdering af hvorvidt disse hændelser giver anledning til protokolopdateringer forventes.

Ligeledes forventes der i den årlige sikkerhedsrapport en vurdering af om forsøgets benefit/risk balance er ændret eller uændret. Det vil sige, om forsøget kan fortsætte eller om der kræves ændringer til protokollen, for at forsøget kan fortsætte.

Årlige sikkerhedsrapporter skal udarbejdes og rapporteres for alle forsøg

En gang årligt skal sponsor opsummere kumulativ sikkerhedsinformation i den årlige sikkerhedsrapport. På baggrund af denne tages der stilling til forsøgets sikkerhed og hvorvidt forholdet mellem fordele og risici er ændret og om forsøget på den baggrund kan fortsætte. Den årlige sikkerhedsrapport sikrer en kontinuerlig sikkerhedsvurdering og kan derfor ikke udelades uagtet implementering af en risikotilpasset bivirkningshåndtering.

I den årlige sikkerhedsrapport skal der beskrives de risikotilpassede tilgange jf. forsøgets protokol, denne er udformet under.



4. Risikovurdering af et klinisk forsøg

Det påkrævede niveau for bivirkningsregistrering og -rapportering afhænger af evidensgrundlaget for det undersøgte lægemiddel. Som tidligere nævnt er det krævet, at en risikotilpasset bivirkningshåndtering skal være retfærdiggjort med udgangspunkt i en risikovurdering af forsøget.

Ved risikovurdering forstås en identificering af potentielle risici forbundet med det pågældende forsøg, der tager udgangspunkt i deltagernes sikkerhed, forsøgslægemidlet, og forsøgets design og metoder. En række forskellige faktorer har betydning for i hvilket omfang forsøgsdeltageres sikkerhed påvirkes i forsøget, bl.a. lægemidlets status, type og sikkerhedsprofil samt forskellen mellem intervention og almindelig klinisk praksis og kompleksiteten af forsøget. Fremgangsmåden for en risikovurdering og den dertilhørende kategorisering af forsøg er beskrevet nedenfor i Figur 2, punkt 1-4.

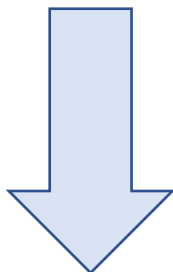
Figur 2. Risikovurdering af et forsøg med henblik på risikotilpasset bivirkningshåndtering.

1) Overvej RISIKOFAKTORER der kan påvirke forsøgsdeltagers sikkerhed

Som minimum skal nedenstående punkter overvejes og adresseres i risikovurderingen:

- Hvorvidt lægemidlet er markedsført, heri den totale eksponering af lægemidlet og hvorvidt der er et tilstrækkeligt datagrundlag for sikkerheden af lægemidlet i forhold til at implementere en tilpasset bivirkningshåndtering.
- Type af lægemiddel/intervention (f.eks. mekanistiske egenskaber, lægemiddelform, indgivelsesmåde).
- Indikation, deri forskellen mellem intervention og almindelig klinisk praksis.
- Population, deri alder, køn eller andre patientkarakteristika.
- Dosis og behandlingsregime sammenlignet med godkendt dosis og behandlingsregime beskrevet i produktinformationen, inklusive brug af en ny kombinationsbehandling eller en anden samtidig medicin, deri vurdering af om dette kan føre til mere alvorlige eller hyppigere bivirkninger, nye bivirkninger eller nye lægemiddelinteraktioner.
- Komplexitet af forsøgsdesign.

Se [Appendix 3](#) for yderligere overvejelser omkring risikofaktorer der kan påvirke forsøgsdeltagers sikkerhed.





2) Vurder RISIKONIVEAU med udgangspunkt i forskellen mellem intervention og almindelig klinisk praksis

Hvordan er risikoen for patienten sammenlignet med standardbehandlingen?
Hvilke risici er der og hvordan kan de håndteres?

ØGET RISIKO FOR PATIENTEN



”Lav risiko” forsøg = risikoniveau 1

- Forsøgslægemidlet(-erne) er markedsført(e)
- Interventionen er sammenlignelig med standardbehandling
- Interventionen og lægemidlets evidensgrundlag og sikkerhedsprofil er robust, også i forhold til sjældne bivirkninger
- Forventning om nye signaler er minimal

Implementering af en risikotilpasset bivirkningshåndtering kan som udgangspunktet retfærdiggøres.

Se eksempler i [Appendix 4](#).

”Mellem risiko” forsøg = risikoniveau 2

- Forsøgslægemidlet(-erne) er markedsført(e) men bruges i en ikke-godkendt indikation
- Interventionen afviger ikke væsentlig fra standardbehandlingen og sikkerhedsprofil forventes at være sammenlignelig
- Lægemidlets sikkerhedsprofil er robust

Implementering af en risikotilpasset bivirkningshåndtering kan retfærdiggøres hvis begrundet med udgangspunkt i forsøgets risikovurdering.

Risikovurdering og retfærdiggørelse bør adressere risikofaktorer listet under punkt 1) i denne figur.

Se eksempler i [Appendix 4](#).

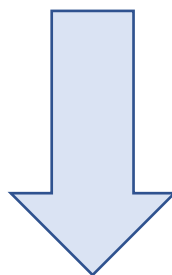
”Høj risiko” forsøg = risikoniveau 3

- Forsøgslægemiddel eller indikation ikke godkendt
- Interventionen er ikke tidligere undersøgt eller afviger væsentligt fra standardbehandlingen
- Interventionens og lægemidlets sikkerhedsprofil er ikke tilstrækkeligt undersøgt og der mangler evidens om effekt og sikkerhed
- Forsøgslægemidlet er markedsført men underlagt national skærpet indberetningspligt eller supplerende overvågning. Se [punkt 2 i afsnit 2](#).

Grundig bivirkningshåndtering er nødvendig for at sikre patient-sikkerheden og data om lægemidlets sikkerhedsprofil.

Der forventes fuld bivirkningshåndtering, medmindre tilpasning kan retfærdiggøres med en robust begrundelse med udgangspunkt i forsøgets risikovurdering.

Se eksempler i [Appendix 4](#).





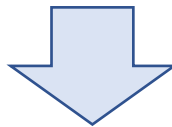
3) Vurder om risikotilpasset bivirkningshåndtering kan retfærdiggøres

Baseret på ovenstående risikovurdering kan risikotilpasset tilgang til bivirkningsregistrering og rapportering være muligt hvis tilstrækkeligt retfærdiggjort.

Det anerkendes at der vil være grænsetilfælde, hvorfor det vil være en vurdering af den enkelte protokol og forsøgsdesign, som afgør den nødvendige bivirkningshåndtering. Ved sådanne tilfælde kan variable som behandlingstidslængde, hvorvidt der er tale om en livstruende sygdom eller ej, kendskab til lægemidlets mekanistiske effekter, samt non-kliniske signaler, sammen med data for den kliniske udvikling og den totale eksponering af et lægemiddel, have betydning for hvilken tilgang der kan retfærdiggøres. Dette skal sættes i relation til bivirkningsprofilens robusthed, også i forhold til sjældne bivirkninger.

Ved tvivlsspørgsmål om hvorvidt evidensgrundlaget for sikkerheden af lægemidlet er tilstrækkeligt kendt eller hvorvidt der er risiko forbundet med interventionen for patienten, bør der tilrettelægges en konservativ/fuld bivirkningshåndtering.

Se [afsnit 5](#) for risikotilpasning af bivirkningshåndtering.



4) Udarbejd et specifikt afsnit i protokollen med en retfærdiggørelse af risikotilpasset bivirkningshåndtering

Retfærdiggørelsen skal altid som minimum indeholde:

- Risikovurdering af forsøget og begrundelse af det valgte risikoniveau for forsøget
- Beskrivelse af risikotilpasset bivirkningshåndtering, inklusiv begrundelse for hvis bestemte SAE ikke registreres
- Overvejelser omkring hvilke risici, der er forbundet med den valgte risikotilpassede bivirkningshåndtering:
 - For forsøgsdeltagere?
 - For dataintegritet?
- Hvordan risici i forsøget kan forebygges og/eller mindskes?

Forventet omfang af retfærdiggørelsen afhænger af forsøgets risikoniveau.

5. Risikotilpasning af bivirkningshåndtering i et klinisk forsøg

Som udgangspunkt skal alle hændelser registreres, og alle alvorlige hændelser rapporteres til sponsor, medmindre en risikotilpasset bivirkningshåndtering er understøttet af den udarbejdede risikovurdering og dokumenteret i protokollen.

Markedsførte lægemidler har opnået et tilstrækkeligt evidensgrundlag for brugen af lægemidlet til de populationer og indikationer, som står beskrevet i produktresumet og sikkerheden overvåges løbende (se [Appendix 5](#)). For forsøg med markedsførte lægemidler vil det derfor være muligt at tilpasse sikkerhedsovervågningen med udgangspunkt i forsøgets risikoniveau. Derimod kan det som udgangspunkt ikke retfærdiggøres at reducere bivirkningsregistrering eller -rapportering for forsøg med ikke-markedsførte lægemidler.



Der skal i protokollen altid begrundes for den risikotilpassede tilgang med udgangspunkt i forsøgets risikovurdering, og hvorvidt der er risiko for nye, mere alvorlige eller hyppigere bivirkninger. Uanset hvilken tilgang der implementeres, skal det altid være muligt for investigator at registrere enhver hændelse og rapportere disse til sponsor, hvis investigator mener dette er relevant/nødvendigt.

Mulighed for risikotilpasset tilgang for registrering og rapportering af hændelser og bivirkninger fra investigator til sponsor er beskrevet nedenfor i Tabel 1 og Tabel 2. SUSAR skal altid, uanset hvordan bivirkningshåndteringen er risikotilpasset, rapporteres af sponsor til EudraVigilance databasen jf. krav i forordningen (CTR)⁶. Ligeledes skal sponsor indsende årlige sikkerhedsrapporter (ASR) via CTIS⁷.

Tabel 1. Registrering og rapportering af hændelser under risikotilpasset bivirkningshåndtering.

Risikoniveau:	Risikoniveau 1 = "Lav"	Risikoniveau 2 = "Mellem"	Risikoniveau 3 = "Høj"
Registrering af hændelser			
Risikotilpasning af AE-registrering muligt?	JA - AE registrering kan udelades	JA - AE registrering kan udelades	NEJ ^{b)} - alle AE skal registreres
Risikotilpasning af SAE-registrering muligt?	JA - SAE registrering kan udelades	JA ^{a)} - SAE jf. prædefineret liste i protokollen kan udelades fra registrering	NEJ ^{b)} - alle SAE skal registreres
Risikotilpasning af SAR-registrering muligt?	JA - kun alvorlige uventede bivirkninger (SUSAR) skal registreres	JA ^{a)} - SAR jf. prædefineret liste i protokollen kan udelades fra registrering	NEJ ^{b)} - alle SAR skal registreres
Rapportering af alvorlige hændelser fra investigator til sponsor			
Risikotilpasning af SAE rapportering til sponsor muligt?	JA - SAE rapportering kan udelades	JA ^{a)} - straks-rapportering af registrerede SAE kan udelades, men skal rapporteres til ASR	NEJ ^{b)} - alle SAE skal straks-rapporteres til sponsor
Risikotilpasning af SAR rapportering muligt?	JA - kun alvorlige uventede bivirkninger (SUSAR) skal straks-rapporteres til sponsor	NEJ ^{b)} - alle registrerede SAR skal straks-rapporteres til sponsor	NEJ ^{b)} - alle SAR skal straks-rapporteres til sponsor
Sponsors forpligtelser i forhold til rapportering			
SUSAR-rapportering	SUSAR skal altid rapporteres af sponsor til EudraVigilance databasen .		
Årlig sikkerheds rapport (ASR)	ASR skal altid indsendes af sponsor via CTIS. Se også afsnit 3 .		

a) skal altid begrundes med udgangspunkt i forsøgets risikovurdering

b) som udgangspunkt ikke muligt medmindre det kan robust retfærdiggøres

⁶ Der kan læses mere om rapportering til EudraVigilance-databasen på [Lægemiddelstyrelsens hjemmeside](#).

⁷ Clinical Trials Information System (<https://euclinicaltrials.eu/>)



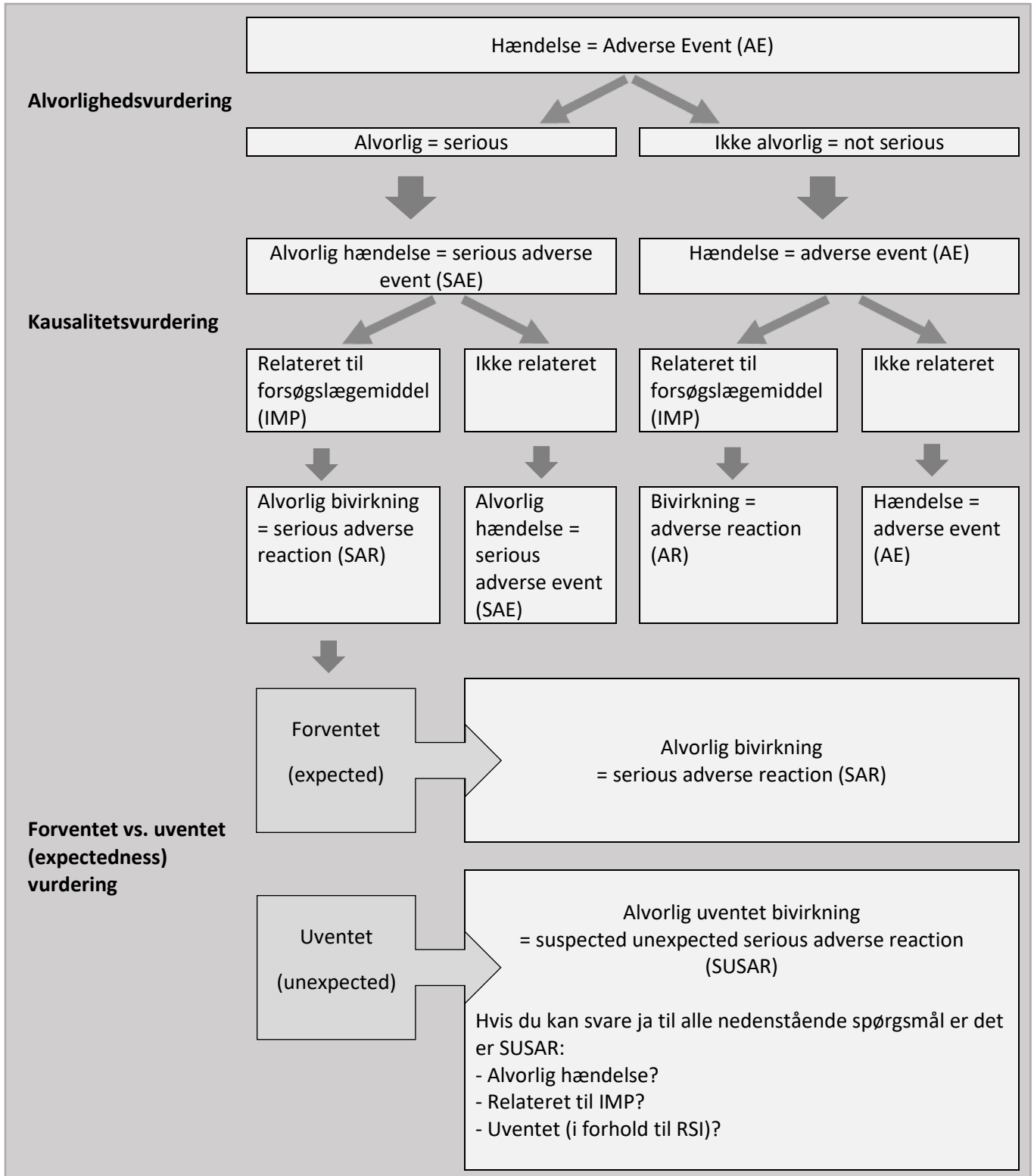
Tabel 2. Beskrivelse af risikotilpasset bivirkningshåndtering.

Beskrivelse af risikotilpasning med udgangspunkt i forsøgets risikoniveau	
Bivirkningshåndtering på risikoniveau 1:	<p>Investigator skal som minimum registrere hændelser, der overholder følgende tre kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Hændelsen skal være alvorlig (SAE),2) Hændelsen skal være formodet relateret til forsøgslægemidlet (SAR),3) Hændelsen er <u>ikke</u> listet i afsnit 4.8 i produktresumeeet. <p>I realiteten er det derved investigator som skal vurdere forventelighed, når det kun er alvorlige uventede bivirkninger (SUSAR), der skal registreres.</p> <p>Investigator skal rapportere alle registrerede bivirkninger (jf. ovenstående krav) til sponsor inden for 24 timer.</p> <p>Det skal altid være muligt for investigator at registrere og rapportere enhver hændelse til sponsor, hvis investigator mener dette er relevant/nødvendigt. Dette krav skal fremgå af protokollen.</p>
Bivirkningshåndtering på risikoniveau 2:	<p>Som udgangspunkt registreres alle SAE men sponsor kan udforme en prædefineret liste i protokollen over SAE som ikke skal registreres. Dette kan være SAE som enten relaterer til forsøgslægemidlet eller underliggende sygdom. Disse SAE kan f.eks. være administrative/planlagte hospitaliseringer, forværring af grundsygdom eller hvis der er tale om behandling af intensivpatienter med forventning om et kritisk sygdomsforløb, der indebærer f.eks. multiorgansvigt.</p> <p>SAE som er relateret til forsøgslægemidlet (=SAR) og er listet i afsnit 4.8 i produktinformation (kendte bivirkninger) kan som udgangspunkt udelades fra registrering. Hvis det i forsøget undlades at registrere andre end forventede SAR (kendte bivirkninger jf. 4.8 i produktinformationen), skal det yderligere retfærdiggøres.</p> <p>Undtagelser fra SAE og/eller SAR registrering skal altid tydeligt defineres og begrundes i forsøgsprotokollen.</p> <p>SAE rapportering til sponsor inden for 24 timer kan undtages jf. prædefineret liste i protokollen. Alle SAE der registreres og vurderes relaterede til interventionen (kausal sammenhæng) skal straks-rapporteres til sponsor. Det vil sige at <u>alle registrerede SAR</u> skal som udgangspunkt rapporteres til sponsor inden for 24 timer.</p> <p>Hvis SAR undtages fra straks-rapportering på grund af registrering som en del af det kliniske forsøgs primære eller sekundære effektendepunkter, skal der sikres en kontinuerlig sikkerhedsovervågning via et DSMB. Se punkt 4 i afsnit 2.</p> <p>I tilfælde af undtagelser i SAE rapportering jf. prædefineret liste i protokollen, er det vigtigt at bemærke at alle SAE der registreres men ikke straks-rapporteres, stadig skal rapporteres til sponsor senest inden udfærdigelsen af ASR og den specifikke frekvens for rapportering, skal angives og retfærdiggøres i protokollen.</p> <p>Det skal altid være muligt for investigator at registrere og rapportere enhver hændelse til sponsor, hvis investigator mener dette er relevant/nødvendigt. Dette krav skal fremgå af protokollen.</p>
Bivirkningshåndtering på risikoniveau 3:	<p>Det forventes at alle AE/SAE registreres og at alle SAE/SAR rapporteres til sponsor inden for 24 timer. Risikotilpasning er som udgangspunkt ikke muligt, medmindre sponsor laver en robust retfærdiggørelse med udgangspunkt i forsøgets risikovurdering.</p>



6. Appendix

Appendix 1 – Vurdering af hændelser og bivirkninger i et klinisk forsøg





Appendix 2 – Beskrivelse af udvalgte begreber

Adverse event (AE) = Hændelse:

Enhver uønsket medicinsk hændelse hos en forsøgsperson, som behandles med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse.

Alvorlighetskriterier:

Hvis mindst et af følgende kriterier gør sig gældende er hændelsen alvorlig:

- *hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold*
- *resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed*
- *fører til medfødt anomali eller misdannelse*
- *er livstruende*
- *resulterer i dødsfald*

Serious adverse event (SAE)= Alvorlig hændelse:

Enhver uønsket medicinsk hændelse, som uanset dosis medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, fører til medfødt anomali eller misdannelse, er livstruende eller resulterer i dødsfald.

Kausalitetsvurdering:

En kausalitetsvurdering bruges til at vurdere om noget er relateret til forsøgsmedicin/intervention eller ej. Ved bestemmelse af, om en alvorlig hændelse er en bivirkning, tages der hensyn til, hvorvidt der foreligger en rimelig mulighed for at fastslå en kausal sammenhæng mellem hændelsen og forsøgslægemidlet baseret på en analyse af tilgængelig dokumentation.

Foreligger der ikke 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 den kausale sammenhæng må ikke nedgraderes af sponsor. Hvis sponsor er uenig i investigators vurdering af den kausale sammenhæng, skal både investigators og sponsors holdning fremgå af rapporten.

WHO-UMC standardiserede metode kan bruges til kausalitets vurdering:

<https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>

Serious adverse reaction (SAR) = Alvorlig bivirkning:

Er en SAE hvor der vurderes at hændelsen er relateret (se kausalitetsvurdering) til forsøgsmedicin og/eller intervention.



Suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) = Alvorlig uventet bivirkning:

En alvorlig bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke stemmer overens med referencesikkerhedsoplysningerne. Hvis noget er uventet eller forventet bestemmes ud fra referencesikkerhedsoplysningerne.

Reference safety information (RSI) = referencesikkerhedsoplysningerne:

Om en hændelse er forventet eller uventet vurderes i forhold til referencesikkerhedsoplysningerne (RSI). Som RSI bruges ofte dele af enten produktinformation eller dele af Investigators brochure (IB) for forsøgslægemidlet.

Eksempel:

For markedsførte lægemiddel er RSI ofte en del af produktinformationen, dvs. står en bivirkning i produktinformationen, ofte sektion 4.8, er bivirkningen forventet, står bivirkningen ikke i produktinformationen er den uventet.

Annual safety report (ASR) = Årlig sikkerhedsrapport:

Der forventes at det bliver redegjort for relevant sikkerhedsinformation i den årlige sikkerhedsrapport. En liste over SARs og SUSARs samt en vurdering af hvis disse hændelser giver anledning til protokolopdateringer forventes.

Den årlige sikkerhedsrapport skal beskrive under hvilke risikotilpassede tilgange den er udformet.

Ligeledes forventes der i den årlige sikkerhedsrapport en vurdering af om forsøgets benefit/risk balance er ændret eller uændret, det vil sige kan forsøget fortsætte eller kræves der ændringer til protokollen for at kunne fortsætte.

Der kan indsendes én enkelt sikkerhedsrapport for alle de forsøgslægemidler, der anvendes i dette kliniske forsøg jf. forordning (CTR) artikel 43 stk. 2.



Appendix 3 – Generelle overvejelser om risikofaktorer og risikominimeringstiltag

Følgende kan overvejes i forbindelse med risikovurderingen (denne liste er ikke udtømmende):

- Er populationen i forsøget raske forsøgspersoner eller patienter?
- Er forsøgslægemidlet markedsført og bliver det brugt i overensstemmelse med hvad der er godkendt og beskrevet i produktinformationen? Hvis ikke, overvej følgende:
 - *Er dosisregime/ administrationsvej ændret?*
 - *Er patient population/indikation ændret?*
 - *Hvilken betydning har ændringerne for forsøgsdeltagernes sikkerhed?*
- Hvilke kendte/forventelige risici er der, både i forhold til forsøgsdesign og/eller forsøgslægemidlet?
 - *Er disse risici adresseret i almindelig klinisk praksis?*
 - *Hvis forsøgslægemidlets bivirkningsprofil ikke er kendt, hvilke risici er forventede i forhold til non-kliniske data og /eller på baggrund af viden om lægemidler med samme indholdsstof*
 - *Er behandlingsvarighed understøttet af tidligere erfaringer?*
 - *Er der risiko for doseringsfejl?*
- Er der risiko for interaktioner ved samtidig behandling med andre præparater som kan øge risici for forsøgsdeltagerne?
- Er der behov for yderligere sikkerhedsmonitorering af forsøgsdeltageren ud over standardbehandling? Som f.eks. yderligere laboratorieundersøgelser; EKG; billeddannelse; biopsi; øget frekvens af lægebesøg?
- Er yderligere risikominimeringstiltag nødvendige? Som f.eks. kan følgende overvejes:
 - *Restriktive inklusions- og eksklusionskriterier, f.eks. udelukkelse af personer med særlig risiko på grund af følgesygdomme, grundet begrænset nyre/lunge/hjerte/leverfunktion eller ved indtagelse af visse lægemidler*
 - *Justering af behandlingsregime og varighed, herunder tilstrækkelig monitorering og faciliteter, rescue medicin og trænet (akut)personale tilstede når relevant?*
 - *Stoppekriterier eller (dosis)modificering af forsøgsbehandling, f.eks. med en protokolspecificeret behandlingsalgoritme eller et uafhængigt data safety monitoring board (DSMB)*
 - *Fokuseret registrering af hændelser og bivirkninger, f.eks. organspecifikke hændelser eller hændelser af særlig bekymring; rapportering til sponsoren og myndigheder altid skal være i overensstemmelse med lovkravene*
 - *Yderligere sikkerhedsmonitorering, f.eks. ved hjælp af eksperter i sygdommen, dens rutinemæssige behandling og i forsøgslægemidlet undersøgelsesbehandlingen; et uafhængigt DSMB for evaluering af nye sikkerhedsdata og benefit/risk balance.*



Appendix 4 – Eksempler på kliniske forsøg på de forskellige risikoniveauer

Eksempler på "lav risiko" forsøg (risikoniveau 1):

- Lav-interventionsforsøg⁸
- Forsøg med markedsførte lægemidler i en godkendt indikation hvor interventionen er almindelig klinisk praksis
- Forsøg med markedsførte lægemidler i veletableret off-label indikation som er almindelig klinisk praksis og med publiceret evidens

Eksempler på "mellem risiko" forsøg (risikoniveau 2):

- Forsøg med markedsførte lægemidler i en ikke-godkendt indikation, hvor den undersøgte indikation/population/behandling IKKE afviger væsentligt fra den godkendte indikation eller almindelig klinisk praksis, og hvor sikkerhedsprofil forventes at være den samme
- PK/PD forsøg hvor der er data fra andre godkendte lægemidler i samme farmakologiske klasse

Eksempler på "høj risiko" forsøg (risikoniveau 3):

- Forsøg med ikke-markedsførte lægemidler eller markedsførte lægemidler med begrænset viden om bivirkninger⁹
- Forsøg med markedsførte lægemidler i en ikke-godkendt indikation, hvor den undersøgte indikation afviger væsentligt fra den godkendte, fx et andet sygdomsområde eller en special population såsom børn, hvor interventionens sikkerhedsprofil ikke er etableret på trods af lægemidlets status.
- Forsøg med kombinationsbehandling med to eller flere lægemidler, med risiko for lægemiddelinteraktioner og hvor opdeling af bivirkningshåndteringen for de enkelte lægemidler ikke er mulig
- Forsøg med modificerede lægemidler uden markedsføringstilladelse, hvilket fx kan være en ny formulering
- Forsøg hvor lægemidlet benyttes i kombination med medicinsk udstyr eller andre lægemidler med forventet synergistisk effekt (f.eks. elektroporation)

⁸ Jf. forordning (CTR) artikel 2 stk.3 er 'Klinisk lav-interventionsforsøg' et klinisk forsøg, som opfylder nedenstående betingelser:

- a. forsøgslægemidlerne, bortset fra placebo, er godkendt
- b. ifølge protokollen for det kliniske forsøg i) anvendes forsøgslægemidlerne i overensstemmelse med vilkårene i markedsføringstilladelsen, eller ii) anvendelsen af forsøgslægemidler er evidensbaseret og understøttet af offentliggjort videnskabelig evidens for sikkerheden og effekten af disse forsøgslægemidler i en af de berørte medlemsstater
- c. de ekstra diagnose- eller kontrolprocedurer udgør kun en minimal ekstra risiko eller byrde for forsøgspersonernes sikkerhed sammenlignet med normal klinisk praksis i en berørt medlemsstat.

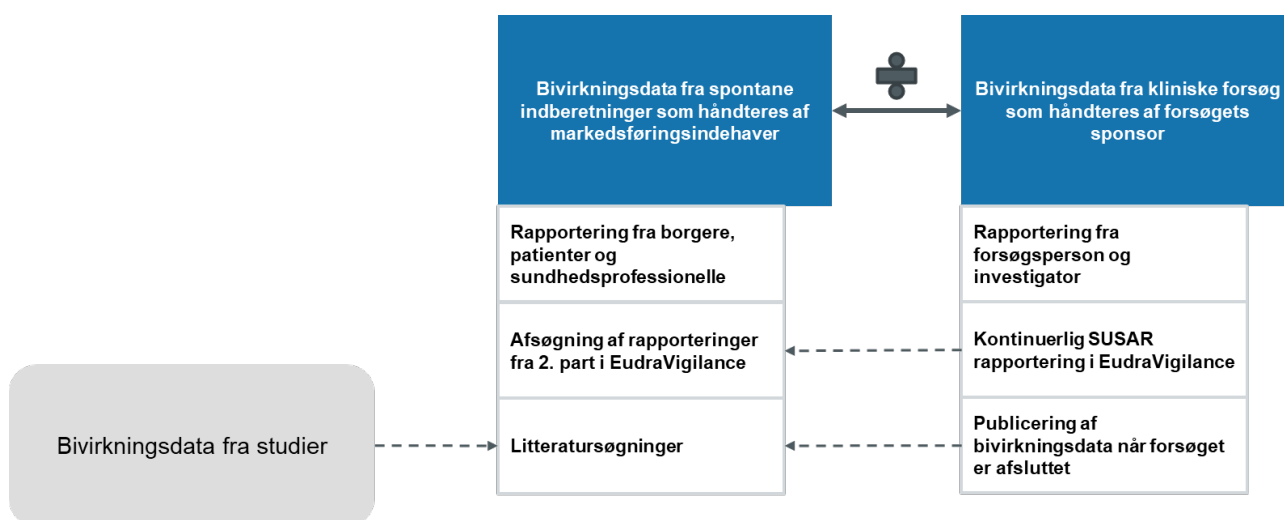
⁹ Inkl. markedsførte lægemidler med supplerende overvågning og skærpet indberetningspligt.



Appendix 5 – Evidensgrundlag og bivirkningsdatakilder for markedsførte lægemidler

Lægemidler, der benyttes i kliniske forsøg, bliver kategoriseret som forsøgslægemidler uagtet om lægemidlet har en markedsføringstilladelse. Bivirkningsdata opsamlet i et klinisk forsøg tilgår derfor ikke markedsføringsindehaveren direkte, men andre mekanismer sikrer, at markedsføringsindehaveren kan opnå et komplet overblik over opståede bivirkninger. Den ene mekanisme er sponsors løbende SUSAR-rapportering i EudraVigilance, som kan søges frem af markedsføringsindehaveren. Den anden mekanisme er markedsføringsindehaverens litteratursøgninger, som bør afdække publiceringer, der inkluderer bivirkningsdata vedr. det pågældende lægemiddel (Figur 3).

Figur 3. Bivirkningsdatakilder for markedsførte lægemidler



Som angivet i ovenstående figur vil litteratursøgninger også afdække bivirkningsdata fra andre kilder, såsom registerbaserede studier. Dette viser en kompleks sammenhæng af datakilder, som samlet set sikrer det bedst mulige evidensgrundlag for sikkerheden af lægemidlet.

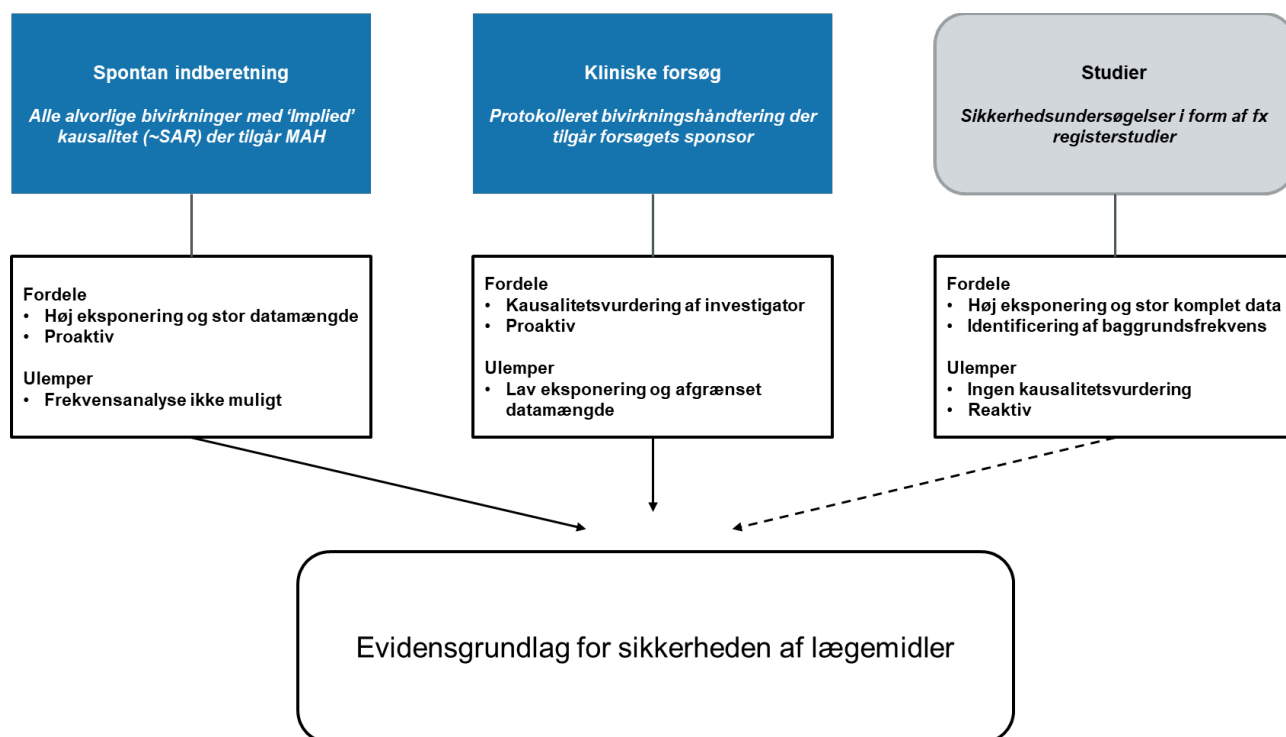
Datakilderne for lægemiddelbivirkninger har hver især fordele og ulemper i forhold til kvaliteten af den evidens de generer. Derved også sagt, at alle datakilder er vigtige for at sikre den bedst mulige viden om lægemidlets sikkerhed. De spontane indberetninger for markedsførte lægemidler indebærer en stor datamængde, men da der ikke rapporteres baggrundsfrekvenser er dette en ulempe i forhold til et kontrolleret klinisk forsøg, hvor der kan frekvenssammenlignes. Dette kan også lade sig gøre i fx registerstudier, hvor svagheden her dog er den manglende lægefaglige kausalitetsvurdering, som der bliver udført for hver enkelt registrerede bivirkning i kliniske forsøg (Figur 4).

Der er altså tale om en kompleks sammenhæng mellem datakilder for bivirkninger af markedsførte lægemidler. Dette er modsat tilfældet for ikke-markedsførte lægemidler, hvor der kun er kliniske forsøg som kilde til evidens. For ikke-markedsførte lægemidlers vedkommende er evidensgrundlaget for bivirkningsprofilen ikke valideret ved en markedsføringsansøgning og der pågår endnu ikke overvågning af bivirkninger fra brugen af lægemidlet på markedet. I dette tilfælde er det essentielt med en grundig bivirkningshåndtering for først og fremmest at sikre patientsikkerheden og dernæst sikre det bedst mulige evidensgrundlag til en senere markedsføringsgodkendelse.



Eksposeringen er lavest i udviklingsstadiet og vil i mange tilfælde vokse markant, når lægemidlet er ibrugtaget under en markedsføringstilladelse. De første to år lægemidlet er på markedet i EU, er der supplerende overvågning. Den supplerende overvågning kan være forlænget, hvilket afspejler behovet for yderligere evidens. Dette er vigtigt at have med i overvejelserne, når produktets eksponering og evidensgrundlag vurderes for at fastsætte risikoniveauet for bivirkningshåndtering.

Figur 4. Evidensgrundlag for sikkerhedsdata





7. Ændringslog

Ændringer fra version 1.0 til 2.0:

Version 2.0 inkluderer følgende opdateringer:	<ul style="list-style-type: none">• Afsnit 2.2: Ny ordlyd vedrørende listen over supplerende overvågning i EU.• Afsnit 2.4: Forklaring og ny ordlyd vedrørende forsøg med høj dødelighed og oprettelse af DSMB.• Afsnit 2.5: Tydeliggørelse af hvilke hændelser inkluderes i ASR.• Sproglige og redaktionelle rettelser, samt ændringer til layout.
---	--