

1 HENSIKT

Hensikten med denne prosedyren (Standard Operating Procedure - SOP) er å beskrive rutiner for rapportering av uønskede medisinske hendelser og bivirkninger i kliniske legemiddelutprøvinger.

SOP-en skal sikre at nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH Guideline for Good Clinical Practice (ICH GCP) spesifisert i [Referansedokumentet](#) overholdes.

2 OMFANG

SOP-en er gjeldende i kliniske legemiddelutprøvinger.

Dersom sponsor er ekstern, f.eks. et legemiddelfirma, kan sponsors SOP-er benyttes, forutsatt at disse er i tråd med nasjonale og internasjonale lover, forskrifter og ICH GCP.

3 ANSVAR

Sponsor har overordnet ansvar for at denne SOP følges.

Sponsors ansvar skal være beskrevet i de styrende dokumenter (kvalitetssystem) ved det enkelte Helseforetak (HF) / den enkelte institusjon. Oppgaver kan delegeres. Delegering av oppgaver skal foreligge skriftlig.

Hovedutprøver ved hvert senter skal kontinuerlig mens studien pågår registrere uønskede medisinske hendelser (AE) i henhold til gjeldende lovverk og registreringsrutiner beskrevet i protokollen.

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier har ansvaret for vurdering av alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE) og innsendelse av rapporter/meldinger til SLV.

Hovedutprøver ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver ved multisenterstudier plikter også å informere alle involverte hovedutprøvere om hendelsen.

Den enkelte helseinstitusjon er ansvarlig for å melde hendelser med betydelig personskaade på pasient som følge av ytelser av helsetjenesten eller ved at en pasient skader en annen. Slike hendelser meldes til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Det skal også meldes fra om hendelser som kunne ha ført til betydelig personskaade.

4 FREMGANGSMÅTE OG ARBEIDSFORDELING

Hva skal meldes når og til hvem?

Uønskede medisinske hendelser (AE og SAE) registreres i egne skjemaer utarbeidet for bruk i den enkelte studie.

Hvis det oppstår en alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event, SAE), skal utprøver umiddelbart, og senest innen 24 timer, melde hendelsen til hovedutprøver (HU) ved enkeltcenterstudier/nasjonal koordinerende utprøver (NKU) ved multisenterstudier. Denne vurderer om den alvorlige uønskede medisinske hendelsen (SAE), er mistenkt relatert til utprøvningspreparatet og er uventet (Suspected unexpected Serious Adverse Event, SUSAR). Hvis hendelsen er en SUSAR, må hendelsen meldes til SLV innen tidsfrister nevnt i tabellen nedenfor.

RAPPORTERING AV UØNSKEDE MEDISINSKE HENDELSER OG BIVIRKNINGER

Med "mistenkt relatert" menes det at det foreligger fakta, evidens og/eller argumenter som taler for en kausal sammenheng, og **ikke** at en sammenheng ikke kan utelukkes.

HVA SKAL MELDES	ANSVARLIG FOR RAPPORTERING	MELDES TIL HVEM	TIDSRISTER OG MELDINGSFORMAT
AE (inkl. signifikante unormale lab. verdier)	Hovedutprøver	HU/NKU	Registreres kontinuerlig i skjemaer i den enkelte studie (CRF).
SAE	Hovedutprøver	HU/NKU	Umiddelbart. <i>HU/NKU vurderer om SAE er en SUSAR som må meldes til SLV innen frister nedenfor.</i> Meldes på CRF eller egne skjemaer.
Dødelige og livstruende SUSAR (avblindet)	HU/NKU*	SLV	Første rapport: Innen 7 dager. Oppfølgingsrapport: Innen 15 dager <i>Tidsfristene gjelder fra den dagen HU/NKU får kjennskap til hendelsen.</i> Meldes på CIOMS -skjema.
Andre SUSAR (avblindet)	HU/NKU*	SLV	Første rapport: Innen 15 dager Oppfølgingsrapport: Så fort som mulig. Meldes på CIOMS -skjema.
SUSAR (blindet) og generell sikkerhetsinformasjon	HU/NKU	Involverte utprøvere	Avhengig av type studie og mengde SUSARs. Det anbefales en oppstilling av SUSARs som har vært i en tidsperiode.
Mistenkte Suspected Adverse Reaction (SAR), inkludert SUSAR	HU/NKU	SLV	Meldes i årsrapporter, se SOP Årsrapportering
Avslutning av studie pga	HU/NKU	SLV	Meldes innen 15 dager.

RAPPORTERING AV UØNSKEDE MEDISINSKE HENDELSER OG BIVIRKNINGER

HVA SKAL MELDES	ANSVARLIG FOR RAPPORTERING	MELDES TIL HVEM	TIDSRISTER OG MELDINGSFORMAT
sikkerhet		REK	Meldes på Declaration of the End of Trial Form .
Nye opplysninger vedrørende den kliniske utprøvingen eller legemidlet som vil kunne påvirke forsøkspersonens sikkerhet. **	HU/NKU HU/NKU	SLV REK	Umiddelbart. Meldingsformat er ikke spesifisert.
Betydelig personskade på pasient som følge av ytelser av helsetjenesten eller ved at en pasient skader en annen.	HF	Nasjonalt kunnskapssent er for helsetjenesten	Straks vha. institusjonsinterne rutiner

HU: hovedutprøver ved enkeltcenterstudier. NKU: nasjonal koordinerende utprøver ved multisensterstudier

* For blindete studier, bør rapporteringsoppgaven delegeres til en kvalifisert person som ikke har kontakt med forsøkspersonene eller som kan påvirke forsøkspersonenes behandling jf. SOP [Randomisering, blinding og avblinding](#)

** HU/NKU skal umiddelbart iverksette nødvendige sikkerhetstiltak for å hindre at forsøkspersonene påføres skade.

Følgende minimumskriterier gjelder for rapportering av SUSARs:

- Et mistenkt legemiddel (avblindet).
- En identifiserbar forsøksperson.
- AE vurdert som alvorlig og uventet, og med en sannsynlig eller mulig sammenheng med legemiddelet.
- Identitet til den som rapporterer.

Hva skal ikke meldes?

- Bivirkninger som er definert som kjente eller forventede i protokollen og/eller i Investigator's Brochure (IB), eller som allerede er nevnt i preparatomtalen (SmPC). Sjekk at siste versjon av IB/SmPC benyttes, se [SOP Dokumentasjon av utprøvningspreparat](#).
- Ikke-alvorlige bivirkninger uavhengig av om de er forventende eller uventede.
- Hendelser som er vurdert av både utprøver ansvarlig for forsøkspersonen og hovedutprøver for enkeltcenterstudier/nasjonalt koordinerende utprøver for multisensterstudier som ikke-relaterte til legemidlet.

- SUSAR som har oppstått ved studiesentre i andre land, skal ikke meldes som enkeltrapper til SLV, men i årsrapporter eller sikkerhetsrapporter.

Hvordan melde SUSAR til SLV?

SLV ønsker kun å motta SUSAR-enkeltrapper som har oppstått i Norge. I alle rapporter må studielegemiddelet være avblindet.

Rapporter sendes inn ved å bruke standard [CIOMS-meldeskjema](#). I tillegg til CIOMS-meldeskjema, legges det ved et følgebrev som inneholder minimum følgende informasjon:

- EudraCTnr. og SLV protokollnr.
- Eventuelt avbrudd i behandlingen.
- Eventuelt brudd av behandlingskode (avblinding).
- Utprøvers vurdering av årsakssammenheng.
- Følger for videre utprøving.

Følgebrev, CIOMS-skjema og eventuell nødvendig tilleggsinformasjon sendes pr. e-post til SLV post@legemiddelverket.no tydelig merket med studiens EudraCT-nummer. Det er viktig at HFets retningslinjer for forsendelse av personopplysninger overholdes. Vedleggsfilene må ha benevninger som beskriver filens innhold. Husk å sende oppfølgingsrapport innen tidsfrister beskrevet i tabellen ovenfor!

Arkivering av innsendt dokumentasjon til myndighetene

Kopi av innsendte dokumenter til SLV og REK og arkiveres i studiearkivet. Se SOP [Study Files](#)

5 AVVIKSBEHANDLING

Avviksbehandling i den enkelte studie gjøres i henhold til SOP [Note to File](#) og i henhold til det enkelte helseforetaks prosedyrer for avviksbehandling.

6 REFERANSER

6.1 EKSTERNE REFERANSER

- [Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use \(Juni 2011\)](#)
- [ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting](#)
- [CIOMS-meldeskjema](#)
- [Lov om spesialisthelsetjenesten m.m.](#)
- [End of trial form](#)

6.2 INTERNE REFERANSER

- SOP [Årsrapportering](#)
- SOP [Randomisering, blinding og avblinding](#)
- SOP [Study Files](#)
- SOP [Note to File](#)

7 VEDLEGG

8 DEFINISJONER

- [Definisjoner](#)

9 ENDRINGER SIDEN FORRIGE VERSJON

Versjon 3.1. Denne SOP erstatter SOP 3.4 versjon 3.0. Under punkt 4 er "mistenkt relatert" forklart, og at det er lagt til at HFets retningslinjer for forsendelse av personopplysninger skal overholdes.