Sponsors ansvar för biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering

Denna rutin är en del av A 01 Klinisk forskning, rutin vid Akademiska sjukhuset

Innehåll

Sponsors ansvar för biverkningshantering, avvikelserapportering och årsrapportering 1
Syfte och omfattning 2
Definitioner och förkortningar 2
Bakgrund 3
Roller och ansvar 3
Sponsor/Ansvarig huvudprövare 3
Beskrivning 4
Adverse Event (AE) 4
Serious Adverse Event (SAE) 4
Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) 5
Development Safety Update Report (DSUR)/Annual Safety Reports (ASR) 6
Överträdelser och avvikelser 6
Dokumenthistorik 7
Referenser 8
Externa styrande dokument 8

Syfte och omfattning

Sponsor ansvarar för att säkerställa rapportering av ogynnsamma/oavsedda händelser och/eller ogynnsamma laboratorievärden som drabbar en forskningsperson i klinisk prövning samt avvikelser från prövningsprotokollet.

Denna SOP gäller i de kliniska prövningar där Region Uppsala/Akademiska sjukhuset agerar Sponsor med Ansvarig huvudprövare som dess representant.

Definitioner och förkortningar

AE	Adverse Event, sv. Incident. Ogynnsam medicinsk händelse
AS	Akademiska sjukhuset
Ansvarig huvudprövare	Prövare/forskare inom Akademiska sjukhuset som tar ansvar för genomförandet av sponsoruppgifterna i klinisk prövning där Region Uppsala är formell sponsor
CIOMS	The Council for International Organizations of Medical Sciences
CRF	Case Report Form
CTIS	Clinical Trials Information System
CTR	Clinical Trials Regulation, EU-gemensam förordning 536/2014
DSUR	Development Safety Update Report
EPM	Etikprövningsmyndigheten
GCP (ICH GCP)	Internationellt överenskomna riktlinjer för Good Clinical Practice/ ”god klinisk sed”, utarbetade och publicerade av International Council for Harmonisation (ICH)
LV	Läkemedelsverket
SAE	Allvarlig incident (serious adverse event, SAE) är varje ogynnsam medicinsk händelse som oavsett dos medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, förorsakar en medfödd anomali eller missbildning, är livshotande eller leder till döden.
SOP	Standard Operating Procedure, procedurbeskrivning, styrande dokument
Sponsor	I denna SOP är det Region Uppsala som är Sponsor och legalt ansvarig, men anställd Ansvarig huvudprövare är sponsorns representant och ansvarar för att sponsoruppgifterna genomförs korrekt. I denna SOP refererar termen Sponsor också till Ansvarig huvudprövare, som representant för Sponsorn.

SUSAR	Misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR). Detta innebär att händelsen sannolikt är relaterad till prövningsläkemedlet men att uppkomsten är oväntad
TMF	Trial Master File, sponsors dokumentation avseende specifik prövning.

Bakgrund

Nedan följer en övergripande beskrivning av hur rapportering av avvikelser, **SAE**, **SUSAR**s samt årlig säkerhetsrapportering ska ske till **LV** och **EPM** i Sverige, för kliniska prövningar som bedrivs inom ett verksamhetsområde på **AS** där Region Uppsala är **Sponsor**. Ansvaret för sponsoruppgifterna och genomförandet ligger hos den prövare som driver studien, dvs ”**Ansvarig huvudprövare**” (nedan omnämnd som sponsor). Denna SOP tydliggör Ansvarig huvudprövares rapporteringsskyldighet både till myndigheterna och till eventuellt andra deltagande kliniker.

EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel, 536/2014, även kallad Clinical Trials Regulation (CTR), blev tillämplig 31 januari 2022. Den har ersatt tidigare nationell lagstiftning och direktiv 2001/20/EG om klinisk läkemedelsprövning. Tre års övergångsregler tillämpas: Övergångsregler från direktiv 2001/20/EG till förordning 536/2014 | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)

För alla studier som ansökts via CTIS (från 31 januari 2023) skall säkerhetsrapporteringen följa CTR. Prövningsförordning EU 536/2014 | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se) Säkerhetsrapportering | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)

Observera att för säkerhetsrapportering i prövningar som fått tillstånd enligt tidigare lagstiftning gäller andra bestämmelser. Läs om detta på sidan ”Klinisk läkemedelsprövning - enligt direktiv 2001/20/EG”. Klinisk läkemedelsprövning - enligt direktiv 2001/20/EG | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)

Roller och ansvar

Sponsor/Ansvarig huvudprövare

- Skall i protokollet tydligt beskriva hur biverkningsrapportering skall ske, vad som skall rapporteras, till vem och inom vilken tidsfrist
- Är ytterst ansvarig för bedömning av incidenter avseende:
  - ✓ Relation till läkemedel (orsakssamband)
  - ✓ Är det en incident som finns beskriven tidigare (förväntad/oförutsedd)
  - ✓ Rapporteringsansvar (misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar)

Baserat på bedömningen av varje enskild incident avgör Ansvarig huvudprövare som sponsors representant inom Region Uppsala om dessa ska rapporteras till LV och EPM samt till övriga prövare som en SUSAR.

Prövarens bedömning av händelsen kan aldrig nedgraderas av Sponsor eller dess representant. Om sponsorn inte samtycker med prövares bedömning, ska yttrande från såväl prövaren som sponsorn tas med i studierapporten och den årliga säkerhetsrapporteringen.

Sponsor/ansvarig huvudprövare:

- Skall för var enskild allvarlig incident bedöma om den påverkar nytta/riskförhållandet i den kliniska prövningen. Bedömningen skall dokumenteras
- Ansvarar även för årlig säkerhetsrapportering till LV och EPM (**DSUR**)
- Ansvarar för den pågående säkerhetsutvärderingen av prövningsläkemedlet och skall omedelbart informera alla inblandade parter, såsom prövare/kliniker och myndigheter om fynd som kan påverka patientsäkerhet, studiegenomförande och/eller etisk bedömning av studien negativt
- Ansvarar för att rapportera överträdelser och avvikelser från protokollet

Beskrivning

Adverse Event (AE)

Varje ogynnsam medicinsk händelse hos en forskningsperson som fått ett läkemedel. Händelsen behöver inte ha orsakssamband med behandlingen i fråga. (Definition enligt LVFS 2011:19/EU-förordning 536/2014)

Rapportering:

- Alla **AE** (allvarliga och icke-allvarliga) som inträffar under den i protokollet specificerade rapporteringsperioden i en klinisk prövning, skall rapporteras till sponsor i **CRF**. Detta gäller alla AE oavsett om de anses vara relaterade till studieläkemedlet eller inte. Proceduren för insamling av AE skall tydligt specificeras i studieprotokollet. Protokollet kan även specificera AE som ej behöver rapporteras
- Sponsor/ansvarig huvudprövare ska föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren rapporterar under prövningens gång

Serious Adverse Event (SAE)

Varje incident eller biverkning som oavsett dos leder till döden, är livshotande, medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet eller funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning. (Definition enligt LVFS 2011:19/se även EU-förordning 536/2014)

Rapportering:

- Prövaren ska utan oskäligt dröjsmål, men under inga omständigheter senare än 24 timmar efter prövaren fått kännedom om incidenten, rapportera SAE till sponsorn (undantaget incidenter som enligt prövningsprotokollet inte kräver någon omedelbar rapport)
- Rapporteringen görs på den SAE rapport som hör till den kliniska prövningen. Om sponsor behöver mer information om incidenten skickas frågor till prövaren, dessa frågor skall besvaras utan oskäligt dröjsmål
- Prövaren ska bedöma sambandet med prövningsläkemedlet och följa upp incidentens förlopp och påverkan på forskningspersonen
- Om en forskningsperson avlider rapporterar prövaren det utan oskäligt dröjsmål, men under inga omständigheter senare än 24 timmar efter den allvarliga incidenten uppdagades, till sponsor

Sponsor är ansvarig för att eventuellt rapportera vidare till berörda myndigheter.

Sponsor ska föra detaljerade register över de incidenter som prövaren rapporterar. Sponsor ansvarar också för att fortlöpande bedöma huruvida de rapporterade incidenterna påverkar risk/nytta förhållandet i den kliniska prövningen. Denna bedömning skall finnas dokumenterad i **TMF**.

Rutiner för SAE rapportering/hantering ska tydligt beskrivas för varje enskilt prövningsprotokoll och hänvisas till i uppdragsavtalet med medverkande kliniker.

Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

Misstänkt, allvarlig biverkan vars karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten (exempelvis prövarhandboken för ett icke godkänt försöksläkemedel eller, för en godkänd produkt, uppgifterna i produktresumén) (Definition enligt LVFS 2011:19/se även EU-förordning 536/2014).

Rapportering:

Sponsor ska till LV och EPM rapportera de misstänkta allvarliga oförutsedda SAE (SUSAR) som inträffar i en klinisk prövning.

- SUSAR som är livshotande eller har medfört att en forskningsperson avlidit ska rapporteras snarast möjligt och senast inom 7 dagar efter det att sponsor fått kännedom om biverkningen. Ytterligare relevanta uppgifter om följderna kring biverkan ska rapporteras till LV och EPM inom ytterligare 8 dagar
- Alla andra SUSAR ska rapporteras snarast möjligt och senast inom 15 dagar från den dag då sponsorn först fick kännedom om händelsen

I de fall prövningen genomförs på mer än ett prövningscenter ska sponsor informera alla prövare om de misstänkta allvarliga oförutsedda biverkningar som inträffat. Informationen ska lämnas i ett format och med ett intervall som är anpassat till den aktuella prövningen.

Rapporteringen till LV ska ske i den europeiska biverkningsdatabasen EudraVigilance om inte annat överenskommits med LV. I prövarinitierade studier där en icke-kommersiell sponsor saknar möjlighet att rapportera SUSAR direkt i den europeiska databasen, kan LV hjälpa till med detta när en SUSAR inträffar i Sverige. Detta ska i så fall anges i ansökan.

Rapportering sker på **CIOMS-blankett** som skickas till LV.

Development Safety Update Report (DSUR)/Annual Safety Reports (ASR)

Sponsorn ska en gång om året under den tid som den kliniska läkemedelsprövningen pågår skicka in en rapport till LV och EPM beträffande forskningspersonernas säkerhet. Enligt det gamla regelverket kallas rapporten DSUR och enligt det nya regelverket kallas rapporten ASR. ASR registreras i CTIS. DSUR/ASR skall:

- Innehålla en förteckning över alla SAE och SUSAR som har uppkommit under året
- Definiera vilken tidsperiod som rapporteras
- Innehålla en sammanfattande bedömning av säkerheten för forskningspersoner som fortfarande ingår i prövningen och om risk/nytta-värderingen ändrats sedan studien godkändes

LV har tagit fram en förenklad DSUR/ASR-mall som kan användas vid behov.

Överträdelser och avvikelser

Avvikelser från prövningsprotokoll, **GCP** och andra regelverk inträffar ibland i kliniska prövningar. Det skall tydligt framgå i monitoreringsplanen hur ansvarig monitor skall hantera avvikelser. Observera att det skiljer något i definitioner och rapporteringskrav beroende vilket regelverk studien är godkänd under.

Mindre avvikelser som inte påverkar forskningspersonernas integritet eller säkerhet, eller signifikant påverkar prövningens vetenskapliga värde ska dokumenteras i prövningsdokumentationen hos prövare och sponsorn, t.ex. en ”avvikelselogg (deviation log)”.

Dessa avvikelser skall beskrivas i den slutliga rapporten för prövningen. Den här typen av mindre avvikelser behöver inte meddelas LV under pågående klinisk prövning. Mindre avvikelser antecknas i monitoreringsrapporten och monitor följer upp med lämpliga åtgärder, exempelvis utbildning så avvikelsen inte upprepas. Utbildningen skall dokumenteras i en utbildningslogg där deltagarna signerar sitt deltagande.

Överträdelser och avvikelser som på ett signifikant sätt direkt påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersonerna eller prövningens vetenskapliga värde (definition enligt CTR ”serious breach” skall för nya studier rapporteras till LV via CTIS inom 7 dagar. För äldre studier som fått tillstånd enligt tidigare lagstiftning, direktiv 2001/20/EG, finns ingen särskild blankett utan rapportering sker först via telefon om det är bråttom och en efterförföljande skriftlig rapport måste sedan skickas in. Rapporteringen kan också ske direkt till: registrator@mpa.se. Rapporterna ska skickas till Enheten för kliniska prövningar och licenser.

Nya definitioner i CTR: Oförutsedda händelser (unexpected events) ska rapporteras via CTIS inom 15 dagar. Brådskande säkerhetsåtgärder (urgent safety measures, USM) ska rapporteras via CTIS högst 7 dagar efter att åtgärder vidtagits så att de berörda medlemsstaterna får informationen. Säkerhetsrapportering | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)

Dessa avvikelser skall dessutom snarast diskuteras och följas upp med berörda individer/avdelningar för att försäkra sig om att de inte upprepas och att det inte är avsiktliga oegentligheter.

Om avvikelser från SOPar görs är det sponsors ansvar att dokumentera detta som en Note to file, där avvikelsen och processen för att försäkra sig om att det inte händer igen, beskrivs. Dokumentet signeras, dateras och sparas i TMF.

Sponsor är också ansvarig att göra en grundorsaksanalys av överträdelser/avvikelser/oegentligheter som på ett signifikant sätt direkt påverkar, eller med stor sannolikhet skulle kunna påverka, försökspersonerna eller prövningens vetenskapliga värde.

Orsaker till avvikelserna skall identifieras och en åtgärdsplan för att förhindra att avvikelserna upprepas skall tas fram. En person skall utses som ansvarig för att se till att åtgärderna genomförs, åtgärdsplanen skall signeras, dateras och sparas i TMF

Avvikelser som berör vård av patient, arbetsmiljö eller miljö rapporteras enligt AS sedvanliga avvikelserapportering i Medcontrol.

Dokumenthistorik

Författare

Frida Nyberg.

Granskare: Moa Bülow och Ulla Strömberg.

Datum

2021-07-01

23-10-26 Reviderad (CTR) Frida Nyberg, granskad av Moa Bülow, Leila Boukharta

Referenser

Mall läkemedelsverket: Årlig säkerhetsrapport för icke-kommersiellt sponsrad klinisk läkemedelsprövning (DSUR)
CIOMS-formulär

Externa styrande dokument

Klinisk prövning och GCP – enligt direktiv 2001/20/EG

Klinisk läkemedelsprövning - enligt direktiv 2001/20/EG | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)

CTR, 536/2014 Prövningsförordning EU 536/2014 | Läkemedelsverket (lakemedelsverket.se)

Säkerhetsrapportering i enlighet med EU förordning 536/2014

Regelverk för klinisk läkemedelsprövning på människa
ICH-GCP (R2)

Clinical Trials in the European Union - EMA (euclinicaltrials.eu)