



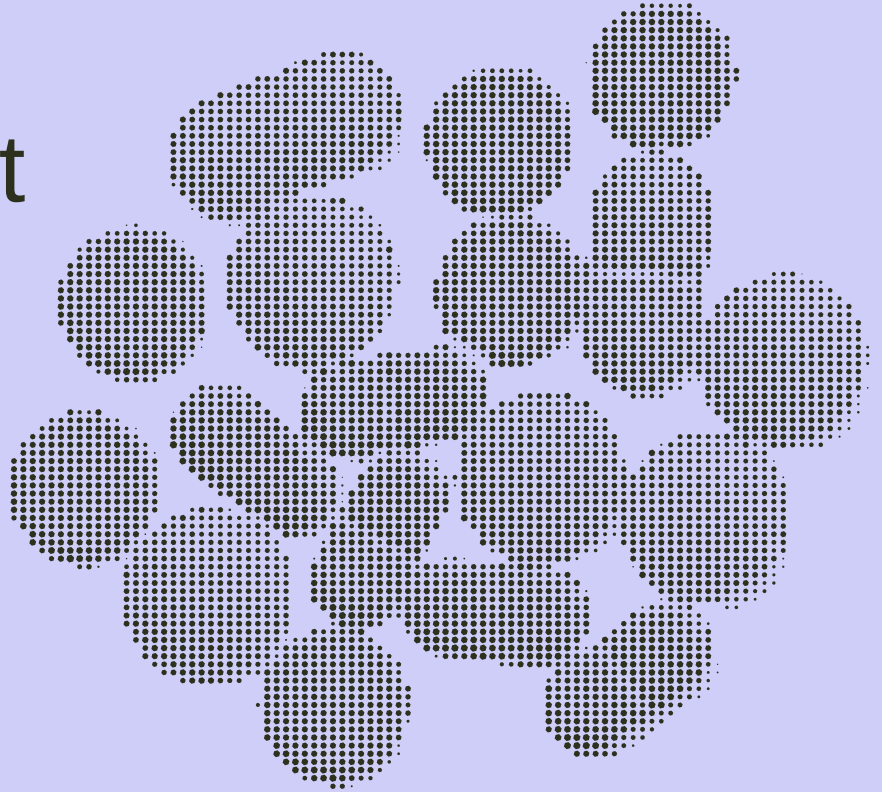
Direktoratet for
medisinske produkter

Informasjon fra klinisk utprøving - oppfølging av studier etter godkjenning

Regulatorisk informasjonsmøte 08. mai 2025

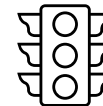
Katrine Alfsnes, Seniorrådgiver, Klinisk utprøvning og innovasjon

Rapportering etter studien er godkjent



Rapportering etter studien er godkjent -

Notifikasjoner knyttet til planlagt gjennomføring av en klinisk studie



Notifikasjonstype i CTIS	Definisjon	Tidsfrist
Start of trial (Art. 36)	Start av den kliniske studien for hvert enkelt land	<15 dager
Start, restart and end of recruitment (Art. 36)	Start, omstart og slutt av rekruttering av studiedeltakere for hvert enkelt land	<15 dager Vær oppmerksom på at godkjenning av en studie som ikke rekrutterer innen 2 år utgår.
End of trial (Art. 37)	Studieslutt for hver enkelt land, i hele EU/EØS og globalt	<15 dager
Summary of results* (Annex IV, V)	Sluttrapport og oppsummering (lekspråk) av studieresultater uavhengig av utfallet av studien	<1 år etter avsluttet studie*
Clinical study report (CSR) (Annex I, Part I, Module 5 of <u>Directive 2001/83/EC</u>)	Dersom den kliniske studien skal brukes for å oppnå markedsføringstillatelse for et utprøvende legemiddel	<30 dager etter at markedsføringstillatelsen er gitt, fullført prosedyre eller tilbaketrukket søknad

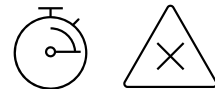


* Kan forlenges ved vitenskapelig begrunnelse oppgitt i protokoll

[CTR 536/2014, Kapittel VI Art. 36, 37, 38, Annex IV og V](#)

Rapportering etter studien er godkjent –

Notifikasjoner for hendelser som ikke var forutsett i protokollen (sikkerhet og annet)



Notifikasjonstype i CTIS	Definisjon	Tidsfrist
Temporary halt and Restart of the trial (Art. 37-38)	Midlertidig stans av en klinisk studie, som ikke var forutsett i protokollen, med hensikt at studien skal gjenoppstartes. Kan skyldes årsaker som påvirker eller ikke påvirker sikkerhet og/eller nytte-risiko-balansen. Må begrunnes, og i tillegg skal stans grunnet sikkerhet eller endret nytte-risiko-balanse inkludere oppfølgingstiltak. Gjenoppstart etter stans grunnet sikkerhet krever innsending og godkjenning av vesentlig endring (SM).	<15 dager OBS! En studie som er midlertidig stoppet, og ikke startes opp igjen innen 2 år, vil anses som avsluttet.
Early trial termination (Art. 37-38)	Tidlig avslutning av en klinisk studie grunnet årsaker som påvirker eller ikke påvirker nytte-risiko-balansen før betingelsene spesifisert i protokollen er overholdt. Stans må begrunnes og oppfølgingstiltak for deltakere bør inkluderes.	<15 dager

Eksempler på årsaker til midlertidig stans av studien:

- 1) Vanskeligheter med leveranse av IMP
- 2) Kvalitetssvikt av IMPen

Eksempler på årsaker til tidlig avslutning av studien:

- 1) Lav rekruttering
- 2) Mangel på effekt av IMPen



IMP: Investigational Medicinal Product

[CTR 536/2014, Kapittel VI Art. 37, 38](#)

Rapportering etter studien er godkjent –

Notifikasjoner for hendelser som ikke var forutsett i protokollen – Unexpected events

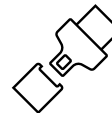


Notifikasjonstype i CTIS	Definisjon	Tidsfrist
Unexpected events (Art. 53)	Uventede hendelser er hendelser som påvirker nytte-risiko-balansen i en klinisk studie, som ikke var forutsett	Innen 15 dager

- SUSAR-meldinger regnes ikke som «Unexpected Events», men rapporteres i EudraVigilance.
- Eksempler på «Unexpected Events»:
 - 1) Nye prekliniske funn
 - 2) Problemer med produksjon av IMP
 - 3) Vanskeligheter med levering av IMP

Rapportering etter studien er godkjent –

Notifikasjoner for hendelser som ikke var forutsett i protokollen – [Urgent Safety Measures](#)



Notifikasjonstype i CTIS	Definisjon	Tidsfrist
Urgent Safety Measures (Art. 54)	Hastetiltak iverksatt for å beskytte forsøkspersoner i en kliniske studie på grunn av en uventet hendelse som sannsynligvis vil ha en alvorlig påvirkning på nytte-risiko-balansen i den kliniske studien.	Innen 7 dager

- Iverksetting av hastetiltak krever ikke forhåndsgodkjenning, men potensielle endringer i studiedokumentasjon bør sendes inn via en vesentlig endring (SM) i etterkant.
- Dersom hastetiltak utgjør en midlertidig stans av den kliniske studien bør begge notifikasjoner rapporteres, og sponsor må søke om en vesentlig endring (SM) før den kliniske studien kan gjenopptas.
- Eksempler på «Urgent Safety Measures»:
 - 1) Alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar dose- eller frekvensendring, ikke forutsett i protokollen.
 - 2) Hyppigere infusjonsreaksjoner, premedisinering implementert for å forhindre alvorlige reaksjoner.



Rapportering etter studien er godkjent –

Notifikasjoner for hendelser som ikke var forutsett i protokollen – Serious breach



Notifikasjonstype i CTIS	Definisjon	Tidsfrist
Serious Breaches (Art. 52)	Ethvert avvik fra den godkjente protokollversjonen eller forordning av kliniske studier som sannsynligvis vil i betydelig grad påvirke sikkerheten, rettighetene til forsøksdeltakerne og/eller datapålitelighet og robusthet i en klinisk studie.	Innen 7 dager

- Potensielle alvorlige brudd bør umiddelbart rapporteres fra utprøver til sponsor, slik at sponsor kan vurdere om bruddet kvalifiserer til Serious Breach.
- Dersom sponsor er usikker på om det er en Serious Breach, er det anbefalt å rapportere det inn så snart som mulig og deretter undersøke mer. Oppdateringer kan sendes inn underveis.
- Guideline for Serious Breaches: Rapportmal for sponsor.
- Eksempler på Serious Breach:
 - 1) Feil IMP: Deltaker dosert med feil IMP via feil administrasjonsvei.
 - 2) Akutt avblinding: Avblindingskoden kunne ikke brytes i tide ved akutt behov.



[CTR 536/2014, Kapittel VI Art. 52](#)

[Guideline for the notification of serious breaches of Regulation \(EU\) No 536/2014 or the clinical trial protocol](#)

Rapporteringer av notifikasjoner i CTIS

- **Rapportering i CTIS:**

- Fyll ut alle påkrevde strukturerte felt, legg gjerne ved dokumentasjon.
- **OBS!** Data i de strukturerte feltene kan bli synlig for allmennheten i den offentlig delen av CTIS. Konfidensiell informasjon bør derfor lastes opp som et separat dokument.

- **Myndighetenes vurdering:** Notifikasjoner som ikke er forutsett i protokollen blir vurdert, og ved behov kan sponsor kontaktes gjennom en RFI via en ad hoc assessment i CTIS.

- **Mulige utfall:**

- GCP inspeksjon
- Midlertidig stans av studien
- Krav om å sende inn vesentlig endring
- Ingen tiltak nødvendig



New unexpected event change in b/r notification

Sponsor internal identifier

Date of becoming aware of unexpected event

☐ Was the date of becoming aware of the unexpected event the same as the date of the unexpected event?

Date of unexpected event*

Country(ies) where the unexpected event occurred*

Medical product(s) associated*

Active substance(s) associated*

Device(s) associated*

Clinical procedure(s) associated*

Other*

Description of the event*

Description of the measures taken*

Notification supporting documentation

Supporting information

Add document

Add document



Regelverk og veiledning for rapportering i CTIS

Regelverk:

- (EU) No 536/2014 – Forordningen
- Guideline for the notification of serious breaches of Regulation (EU) No 536/2014 or the clinical trial protocol
- Questions and Answers Document – Regulation EU 536/2014

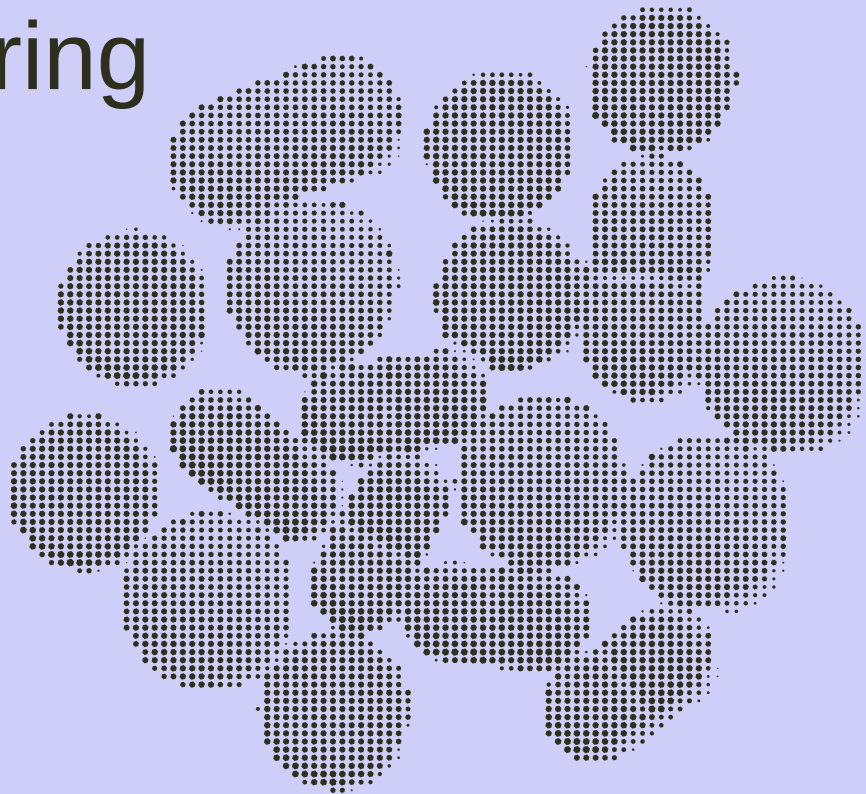
Veiledning for innsendelse av notifikasjoner i CTIS:

- CTIS Sponsor Handbook
- CTIS Online Training Module 05: Manage a clinical trial
- CTIS structured data form – Notifications and Results



Stock Images

Bivirkningsrapportering og årsrapporter



Serious Adverse Event (SAE), Serious Adverse Reaction (SAR) og SUSAR

- **Serious adverse event (SAE):** Enhver uønsket medisinsk hendelse som, uavhengig av dose, enten



- fører til sykehusinnleggelse eller forlengelse av eksisterende sykehusinnleggelse



- forårsaker permanent eller betydelig invaliditet eller funksjonshemming



- forårsaker medfødt anomali eller misdannelse



- er livstruende

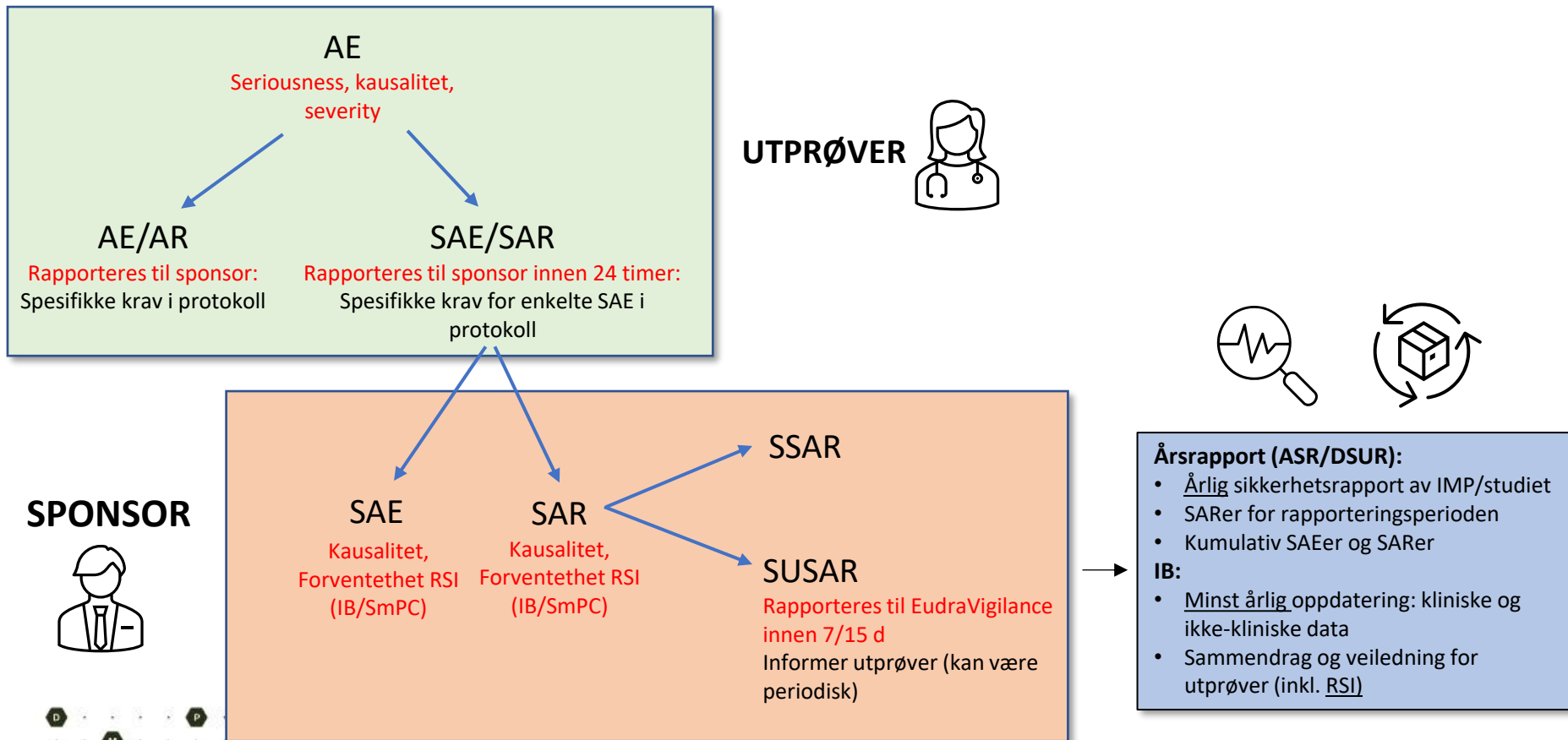


- fører til døden

men som ikke nødvendigvis har en årsakssammenheng med den aktuelle behandlingen.

- **Serious adverse reaction (SAR):** en SAE hvor det er en rimelig mulighet for en årsakssammenheng mellom hendelsen og legemidlet (årsakssammenheng kan ikke utelukkes).
- **Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR):** en SAR som i type, alvorlighetsgrad eller utfall ikke stemmer overens med «Reference safety information» (RSI). RSI er enten et spesifikt avsnitt i Investigator's Brochure (IB) eller avsnitt 4.8 i SmPC for et markedsført produkt.

Bivirkningsregistrering og rapportering



SUSAR rapportering



- **Rapportering:** SUSAR meldes som enkeltrapporter (rapport for hver pasient) via EudraVigilance Clinical Trial Module (EVCTM).
- **Frister:**
 - <7 dager for fatale/livstruende hendelser
 - <15 dager før øvrige
 - Fullstendig rapport for fatale/livstruende hendelser innen 8 dager etter initiell rapport
 - Endret vurdering (ikke fatal/livstruende → fatal/livstruende): rapporteres innen 7 dager fra mottatt informasjon.
- **Avblinding:**
 - SUSARer skal avblindes før rapportering i EudraVigilance
 - Blinding må opprettholdes for personer ansvarlige for gjennomføringen av den kliniske utprøvingen (ledelse, monitorer, utprøvere og dataansvarlige), med mindre avblinding er nødvendig for pasientbehandling

Årsrapport - Annual Safety Report (ASR)

- **Formål:** Omfattende årlig vurdering av sikkerhet med fornyet nytte/risiko-vurdering.
- **Retningslinjer:** [ICH-E2F Development safety update report guideline](#)
- **Innsending:** ASR skal sendes inn årlig i CTIS fra tidspunktet for autorisasjon av den første studien, og frem til den siste studien med IMP i EU/EØS. ASR skal skrives på engelsk.
- **Årlig rapporteringsperiode:**
 - Start: Development International Birth Date (DIBD)/dato for studieautorisasjon
 - Slutt: Data Lock Point (siste dag i ettårig periode eller studieslutt)
 - Frist: Innen 60 dager etter *Data Lock Point*
- **Studietyper:** Alle pågående studier under CTR (også fase IV studier, lavintervensjonsstudier og langsiktige oppfølgingsstudier). Ikke nødvendig for studier med varighet under ett år.
- **Myndighetenes vurdering:** Følg med på eventuell RFI i fanen for ASR i CTIS.



Stock Images

Årsrapport - Annual Safety Report (ASR)

ASR – for (enkelt) aktiv substans

- Årsrapporter bør i hovedsak utformes og sendes på aktiv substans nivå (eller fast kombinasjonspreparat)
- Beskriver sikkerhet på tvers av alle pågående studier med samme aktiv substans
- Årsrapporter skal sendes inn årlig fra DIBD og frem til studieslutt av siste studie med aktiv substans

ASR – enkeltstudier

- Unntaksvis, kan årsrapport sendes inn på klinisk studienivå (f.eks akademiske studier)
- Årsrapport skal sendes inn årlig fra autorisasjon av studiet og frem til studieslutt
- Mal for forenklet ASR basert på ICH-E2F
 - Ikke-kommersielle sponsorer
 - Enkelt klinisk studie
 - IMP med markedsføringstillatelse i et av EU/EØS-landene
 - Avsnitt 4.8 av SmPC brukes som RSI

dmp.no

Generelle spørsmål og søkeplikt: klut@dmp.no

Veiledning om enkeltstudier og utvikling av
legemidler : ask-us@dmp.no

Spørsmål?