Säkerhetsrapportering vid klinisk läkemedelsprövning

Detta dokument riktar sig till sponsorer, prövare och övrig forskningspersonal som stöd för säkerhetsrapportering vid en klinisk läkemedelsprövning. Forskningspersonens skydd och säkerhet är av största vikt och ska överensstämma med de förfaranden och tidsfrister som anges i nationella och internationella regelverk för insamling, kontroll och rapportering av biverkningar från kliniska prövningar av humanläkemedel.

Dokumentet är uppdelat i två checklistor (Sponsors och Prövarens ansvar) som kan användas vid planering av prövningen för att säkerställa att alla steg är beskrivna samt fyra instruktionsdelar som kan användas som stöd när prövningen är startad. Informationen i instruktionerna kan behöva anpassas efter det studiespecifika protokollet.

Som underlag till dessa dokument har följande regelverk använts:

* *Läkemedelsverkets föreskrifter om kliniska läkemedelsprövningar (LVFS 2011:19)*
* *Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2011:19) om kliniska läkemedelsprövningar på människor*
* [*ICH-GCP*](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf) *Guideline kapitel 5.16 och 5.17*
* *Helsingforsdeklarationen*
* *Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG.*
* *Detaljerade riktlinjer för insamling, kontroll och redovisning av rapporter om incidenter eller biverkningar vid kliniska prövningar av humanläkemedel (”CT-3”) (2011/C 172/01)*

För utförligare information om sponsor och prövares ansvar se QA-arbetsgruppens framtagna dokument ”Sponsoransvar checklista” samt ”Prövaransvar checklista”.

Mer information om säkerhetsrapportering vid klinisk läkemedelsprövning finns i QA-arbetsgruppens dokument ”Studieprotokoll med hjälptextmall” samt checklista för sponsor och prövaransvar. Länk till QA-arbetsgruppens mallar finns [HÄR](https://www.gothiaforum.com/mallar-f%C3%B6r-planering-och-genomf%C3%B6rande-av-kliniska-studier).

Innehåll

[Definitioner 3](#_Toc65678905)

[1. Sponsors Checklista Säkerhetsrapportering 5](#_Toc65678906)

[1.1. Före prövningsstart 5](#_Toc65678907)

[1.2. Under pågående prövning 8](#_Toc65678908)

[1.3. Prövningsavslut 9](#_Toc65678909)

[2. Prövarens Checklista Säkerhetsrapportering 10](#_Toc65678910)

[2.1. Före prövningsstart 10](#_Toc65678911)

[3. Instruktion gällande Sponsors ansvar vid SUSAR rapportering 1](#_Toc65678912)

[4. Instruktion gällande Sponsors ansvar vid årlig säkerhetsrapportering (DSUR) 3](#_Toc65678913)

[5. Instruktion gällande Prövarens ansvar vid säkerhetsrapportering - AE och/eller AR 1](#_Toc65678914)

[6. Instruktion gällande Prövarens ansvar vid säkerhetsrapportering – SAE och/eller SAR 2](#_Toc65678915)

Definitioner

|  |  |
| --- | --- |
| Allvarlig incident eller biverkan (Serious Adverse Event or Reaction, SAE/SAR) | Varje incident eller biverkan 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. |
| Biverkan (Adverse Reaction, AR) | Varje ogynnsam och oavsedd reaktion på ett prövningsläkemedel, oavsett dos. |
| Data Monitoring Committee (DMC)  Data Safety Monitoring Board (DSMB) | Oberoende säkerhetskommitté. En oberoende grupp av experter som övervakar/monitorerar forskningspersonens säkerhet och behandlingseffekt i en pågående klinisk prövning. |
| DSUR | Development Safety Update Report = Årlig säkerhetsrapport för rapportering till myndighet |
| Forskningsperson | I dokumentet används termen ”forskningsperson” vilket avser engelskans ”subjects” d.v.s. studiepatienter eller friska frivilliga.  En patient eller annan person som deltar i en klinisk läkemedelsprövning och som antingen får prövningsläkemedel eller som ingår i en kontrollgrupp. |
| GCP (Good Clinical Practice) | Internationellt erkända etiska och vetenskapliga kvalitetskrav som ska beaktas vid utformningen, genomförandet, registreringen och rapporteringen av kliniska läkemedelsprövningar där försökspersoner medverkar. |
| Incident (Adverse Event, AE) | Varje ogynnsam medicinsk händelse hos en försöksperson som fått ett läkemedel. Händelsen behöver inte ha orsakssamband med behandlingen i fråga |
| Klinisk läkemedelsprövning | Varje undersökning som utförs på människor för att fastställa eller bekräfta de kliniska, farmakologiska eller farmakodynamiska effekterna av ett eller flera prövningsläkemedel, att identifiera biverkningar av ett eller flera prövningsläkemedel eller att studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera prövningsläkemedel, i syfte att säkerställa dessa läkemedels säkerhet eller effekt. |
| Oförutsedd biverkan (Unexpected Adverse Reaction) | 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). |
| Produktresume (Summary of Product Characteristics, SmPC) | Produktresumén skrivs av tillverkaren när ett [läkemedel](https://sv.wikipedia.org/wiki/L%C3%A4kemedel) registreras och är en sammanfattning över läkemedlets egenskaper och användning. Texten godkänns av [Läkemedelsverket](https://sv.wikipedia.org/wiki/L%C3%A4kemedelsverket) eller av [EU-kommissionen](https://sv.wikipedia.org/wiki/EU-kommissionen) via den europeiska läkemedelsmyndigheten [European Medicines Agency](https://sv.wikipedia.org/wiki/European_Medicines_Agency) (EMEA). |
| Prövare | Legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare som genomför en klinisk läkemedelsprövning på ett prövningsställe. Om en prövning genomförs av en grupp av individer på ett prövningsställe, är prövaren den som är ansvarig ledare för gruppen. |
| Prövarhandbok (Investigators brochure – IB) | En sammanställning av de kliniska och icke-kliniska uppgifter om prövningsläkemedlet eller prövningsläkemedlen som har betydelse för prövningen. |
| Sponsor | Den person, det företag, den institution eller organisation som ansvarar för att initiera, organisera eller finansiera en klinisk läkemedelsprövning. |
| Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) | Misstänkt, allvarlig oförutsedd biverkan:  biverkan 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 och som bedöms ha ett orsakssamband med prövningsläkemedlet. |

1. Sponsors Checklista Säkerhetsrapportering

SPONSOR ska beskriva följande i studieprotokollet:

* 1. Före prövningsstart

| **Att genomföra/kontrollera** | | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **AE/AR**  **SAE/SAR/SUSAR** | Sponsor definierar och förklarar i studieprotokollet och/eller i prövarhandbok vad som ska registreras som **AE/AR samt SAE/SAR** och definiera när en incident kan betraktas som en **SUSAR.**  *Händelser som kan påverka forskningspersonens säkerhet negativt alternativt påverka genomförandet av prövningen eller ändra berörda myndigheters godkännande och/eller uppfattning om fortsatt prövning. Jämför med prövarhandbok (för icke godkända lm) eller produktresumé (för godkänt läkemedel.* |  |  |  |
| Sponsor beskriver och motiverar i studieprotokollet vad som eventuellt ska undantas från rapportering av **AE/AR och SAE/SAR**  *Exempel på undantag från rapportering: Sjukdomen i sig orsakar vissa symtom eller sjukhusvistelser, om prövningsläkemedlet är godkänt och biverkningsprofilen är välkänd eller tidigare kända sjukdomar vid studiestart.* |  |  |  |
| Sponsor beskriver i studieprotokollet hur intensitet ska bedömas ex. som mild, måttlig eller uttalad (mild/moderate/severe) eller utifrån Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) som är ett annat sätt att klassificera svårighetsgrad enligt en femgradig skala. |  |  |  |
| Sponsor beskriver i studieprotokollet hur orsakssamband ska bedömas.  *Beskriv hur orsakssamband ska bedömas, ex. som troligen relaterad, möjligen relaterad, osannolikt relaterad eller inte relaterad (probably/possibly/unlikely/not related)* |  |  |  |
| Sponsor beskriver i studieprotokollet under vilken tidsperiod av prövningen registreringen av **AE/AR** och **SAE/SAR** ska ske samt förtydligar hur uppföljning av incidenter ska ske om forskningspersonen avslutar prövningen i förtid samt hur länge och om allvarliga händelser ska rapporteras efter avslutad prövning.  *Exempelvis från första dos av prövningsläkemedel och beskriv sedan hur länge efter avslutad behandling incidenter ska följas.* |  |  |  |
| Sponsor beskriver i studieprotokollet hur rapportering **AE/AR** och **SAE/SUSAR** ska utföras under prövningen.  *Vilka formulär ska användas, hur ska rapportering av* ***AE/AR*** *utföras och av vem samt hur ska rapportering av* ***SAE/SUSAR*** *göras från prövare till sponsor till myndigheter och hur ska uppföljningen av incidenter se ut.* |  |  |  |
| Om sponsor saknar möjlighet att rapportera SUSAR direkt i EudraVigilance databasen, kan överenskommelse med Läkemedelsverket göras om att prövningen önskar hjälp med SUSAR rapportering. Överenskommelsen görs redan vid ansökan om genomförande av en klinisk läkemedelsprövning, lämpligen i följebrevet. |  |  |  |
| **Avbryta prövningen**  **i förtid pga**  **säkerhetsskäl** | Sponsor beskriver i studieprotokollet vad som ska utföras om prövningen behöver avslutas i förtid pga säkerhetsskäl (se LVFS 2011:19 kapitel 9). |  |  |  |
| Sponsor beskriver i studieprotokollet kriterier för de fall enskilda forskningspersoners medverkan i prövningen ska avslutas i förtid pga säkerhetsskäl. |  |  |  |
| **IB/ Produktresumé** | Prövningsläkemedel och eventuell placebo ska vara beskrivet för att användas som underlag för säkerhetsbedömning i prövningen. |  |  |  |
| **Blindning och brytning av studiekod** | Sponsor beskriver i studieprotokollet hur blindning ska bibehållas och även hur eventuell brytning av studiekod ska gå till.  *Sponsor kan beskriva i en separat skriftlig rutin riktad till studiesite hur processen för blindning och brytning av studiekod ska utföras (hur tillgängliggörs studiekoden, hur når man ansvarig studiepersonal).* |  |  |  |
| **Referenssäkerhets-informationen om Prövnings-läkemedel** | I studieprotokollet ska det beskrivas var referenssäkerhets-informationen om prövningsläkemedlet finns. |  |  |  |
| Beskriv i studieprotokollet hur ansvariga prövare och studiepersonal informeras om säkerheten med det prövningsläkemedlet samt hur eventuell fortlöpande information tillhandahålls (uppdaterad IB/Produktresumé, SUSAR rapporter). |  |  |  |

* 1. Under pågående prövning

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Att genomföra/kontrollera** | | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| **AE/AR** | Prövaren dokumenterar och rapporterar **AE/AR** enligt studieprotokoll.  Sponsor tar del av samtliga rapporterade **AE/AR** under prövningen eller vid sammanställning av prövningen. |  |  |  |
| **SAE/SAR** | Sponsor för ett detaljerat register över alla **SAE/SAR** som rapporteras från prövare till sponsor. |  |  |  |
| **SUSAR** | Se punkt 3. Instruktion till SPONSOR gällande SUSAR rapportering |  |  |  |
| **Tillfälligt stoppa och återstarta prövningen pga säkerhetsskäl** | Beslut om att tillfälligt stoppa prövningen av säkerhetsskäl tas av sponsor. Om prövningen måste stoppas tillfälligt pga säkerhetsskäl ska sponsor säkerställa att all tillgänglig säkerhetsinformation samlas in. Sponsor ansvarar för att bedöma den insamlade säkerhetsinformationen och avgöra om prövningen kan återstartas med tillägg av ytterligare säkerhetsåtgärder eller om studien måste stoppas helt. I de fall bedömningen är att prövningen kan återstartas efter tillägg till protokollet kan detta ske efter ändringsansökan till Läkemedelsverket fått godkännande. |  |  |  |
| **Avsluta prövningen i förtid pga säkerhetsskäl** | Om prövningen måste avslutas i förtid pga säkerhetsskäl, fyller sponsor i blankett ”Declaration of End of Trial Notification”, skicka in blanketten till berörda myndigheter enligt fastställda tidsramar. |  |  |  |
| **Information om Prövningsläkemedel** | Sponsor ska tillse att fortlöpande information tillhandahålls prövarna (uppdaterat IB/Produktresumé, SUSAR rapporter). |  |  |  |
| **Årlig sammanställning av säkerheten i studien, DSUR** | Se punkt 4. Instruktion till SPONSOR gällande årlig säkerhetsrapportering |  |  |  |

* 1. Prövningsavslut

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Att genomföra/kontrollera** | | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| **AE/AR, SAE, SUSAR** | Sponsor ska vid prövningens avslut samla all information om alla rapporterade AE, AR, SAE och SUSAR som registrerats och rapporterats under prövningen från alla medverkande site. |  |  |  |
| Skapa rutin för att sammanställa samtliga AE, ADR, SAE och SUSAR som registrerats och rapporterats under prövningen. |  |  |  |
| **Slutrapportering** | Inom ett år (6 månader för barnstudier) efter avslutad prövning ska en klinisk studierapport med individdata utarbetas och studieresultaten rapporteras även in till EudraCT-databas. |  |  |  |

1. Prövarens Checklista Säkerhetsrapportering
   1. Före prövningsstart

| **Att genomföra/kontrollera** | | **Klart** | **Inte aktuellt** | **Kommentar** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **AE/AR/SAE/SUSAR** | **Egen kompetens (Huvudansvarig prövar på site)** | | | |
| Huvudansvarig prövare ska ha dokumenterad erfarenhet av kliniska prövningar och god kunskap om GCP och forskningsmetodik, samt och om prövningsläkemedlet. |  |  |  |
| Huvudansvarig prövare ska vara väl förtrogen med studieprotokollet och rutinen för rapportering av AE/SAE i prövningen. |  |  |  |
| Huvudansvarig prövare säkerställer att AE/SAE bedömning gällande orsakssamband och intensitet utförs av legitimerad läkare som är delegerad uppgiften i prövningen. |  |  |  |
| Huvudansvarig prövare delegera studiepersonal de studiespecifika arbetsuppgifter inklusive registrering, bedömning och rapportering av AE och SAEs som är aktuella för prövningen. |  |  |  |
| Huvudansvarig prövare ansvarar för forskningsperiodens medicinska omhändertagande i studien, dvs även uppföljning av AE och SAEs enligt beskrivning i protokollet. | | | |

1. Instruktion gällande Sponsors ansvar vid SUSAR rapportering

**Definition av SUSAR** - En biverkan vars karaktär eller allvarlighet inte överensstämmer med uppgifterna om produkten (exempelvis prövarhandboken för ett icke godkänt prövningsläkemedel eller, för en godkänd produkt, uppgifterna i produktresumén) och bedöms ha orsakssamband med prövningsläkemedel.

För att en SAE rapport ska rapporteras som en SUSAR till myndighet ska SPONSOR ta ställning till och svara ja på följande tre frågor:

1. **Uppfyller incidenten kriteriet för SAE**?
2. Är SAE **bedömt ha orsakssamband med studerat prövningsläkemedel**?
3. **Är incidenten oförväntad för det studerade prövningsläkemedlet** enligt beskrivning i produktresumé/prövarhandbok (IB)?

Är samtliga frågor besvarade med JA ska de SAE som av SPONSOR *[Namn]* bedöms som SUSAR rapporteras på en [CIOMS-blankett](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf) till läkemedelsmyndighet (eller direkt via Eudra Vigilance-databasen) och till Överklagandenämnden för etikprövning enligt angivna tidsramar.

Om överenskommelse med Läkemedelsverket angående SUSAR rapportering saknas kan SPONSOR kontakta Läkemedelsverket för förfrågan om hjälp i efterhand.

SUSAR ska om möjligt rapporteras avblindat till myndighet, dvs. det ska anges vilket prövningsläkemedel forskningspersonen fick biverkningar av. Placebo ska endast rapporteras om det kan misstänkas att någon komponent i placeboberedningen har orsakat biverkan.

I blindad prövning ska blindning upprätthållas så långt det är möjligt mot övriga prövare. Detta innebär att SPONSOR inte ska avslöja resultatet av avblindningen för alla prövare/kliniker vid multicenterstudier.

**Tidsramar:**

Allvarlig incident (SAE) som bedömts som livshotande eller har lett till dödsfall ska rapporteras senast **inom 7 dagar** efter att incidenten blivit känd hos SPONSOR. Relevanta uppföljande uppgifter sänds in inom ytterligare 8 dagar.

Övriga SAE, som medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invaliditet/ funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning ska rapporteras **inom 15 dagar** från incidenten blivit känd hos SPONSOR.

*[Om ett läkemedelsföretag medverkar (ex. bidrar med produkt till prövningen)*

***Även information till läkemedelsföretag om SUSAR:***

*Lägg till information om det finns en överenskommelse om att även informera läkemedelsföretaget.]*

**Information om SUSAR till studiesite:**

Det är SPONSORS *[Namn]* ansvar att omedelbart underrätta alla övriga berörda (prövare/kliniker) om de rapporterade händelser som kan påverka forskningspersonens säkerhet negativt alternativt påverka genomförandet av prövningen eller ändra berörda myndigheters godkännande och/eller uppfattning om fortsatt prövning.

I blindad prövning ska blindning upprätthållas så långt det är möjligt mot övriga prövare. Detta innebär att SPONSOR inte ska avslöja avblindningen för alla prövare/kliniker vid multicenterstudier.

Den initiala rapporten bör följas upp med detaljerade, skriftliga rapporter (follow-up rapporter).

1. Instruktion gällande Sponsors ansvar vid årlig säkerhetsrapportering (DSUR)

**Development Safety Update Report (DSUR) - Årlig säkerhetsrapport av SAE**

Så länge prövningen pågår i Sverige är sponsor skyldig att skicka in en årlig säkerhetsrapport till Läkemedelsverket. I den definieras för vilken tidsperiod rapporten gäller, en lista på alla SAE som har inträffat samt ev. SUSAR. Även en sammanfattande bedömning av säkerhetsläget för forskningspersonerna och en nytta/riskvärdering för prövningen ska beskrivas.

Biverkningar i kliniska prövningar som är misstänkta, allvarliga och oförutsedda (SUSAR) och årlig säkerhetsrapportering ska rapporteras till Läkemedelsverket och Etikprövningsmyndigheten.

Observera att information till Etikprövningsmyndigheten om SUSAR och årlig säkerhetsrapportering är krav enligt LVFS men Etikprövningsmyndigheten kräver det inte.

[](https://www.lakemedelsverket.se/4a5a6c/globalassets/dokument/blanketter-och-e-tjanster/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/arlig-sakerhetssammanstallning-icke-kommersiell-sponsor.pdf" \t "_blank)**[Mall för årlig säkerhetsrapport (DSUR) för icke kommersiell sponsor](https://www.lakemedelsverket.se/4a5a6c/globalassets/dokument/blanketter-och-e-tjanster/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/arlig-sakerhetssammanstallning-icke-kommersiell-sponsor.pdf" \t "_blank)**

<https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-26.pdf>

1. Instruktion gällande Prövarens ansvar vid säkerhetsrapportering - AE och/eller AR

Under pågående prövning:

Följa rutin för att rapportera AE/AR fortlöpande under prövningens gång i enlighet med studieprotokoll.

Prövare ansvarar för orsakssambandsbedömning mellan prövningsläkemedel och AE/AR, bedömning av AE/AR intensitet samt bedöma om incidenten uppfyller något av kriterierna för SAE/SAR.

**Instruktion för rapportering av AE**

* Rapportering av incidenter/adverse events (AE/AR) påbörjas vid besök X *[ex. första besöket efter påbörjad behandling]* och avslutas vid besök Y *[ex. behandlingsperiodens slut – eller om annat intervall beslutas].*
* AE-rapporteringen ska utföras enligt beskrivning i studieprotokoll för prövningen *[hämta lämplig information från studieprotokollet, ange även eventuella undantag].*
* Varje AE/AR ska bedömas med avseende på händelsens intensitet. Intensiteten kan vara uttalad/severe utan att en AE/AR är bedömd som SAE/SAR och även tvärtom *[hämta lämplig information från studieprotokollet].*
* Varje AE/AR ska bedömas med avseende på orsakssamband *[hämta lämplig information från studieprotokollet].*

**Gör så här:**

* Fyll i all tillgänglig information om händelsen i prövningens AE logg och/eller fyll i AE formulär i CRF
* Prövare (eller annan delegerad studieläkare) bedömer orsakssamband, intensitet och om incidenten uppfyller något av kriterierna för SAE/SAR.

**Prövningsavslut:**

Följ upp AE/AR enligt studieprotokoll – finns stoppdatum, har forskningspersonen tillfrisknat eller är händelsen fortfarande pågående vid forskningspersonens studieavslut?

Besvara frågor om komplettering av AE/AR på sponsors begäran.

1. Instruktion gällande Prövarens ansvar vid säkerhetsrapportering – SAE och/eller SAR

Under pågående prövning:

Följ instruktion nedan för att bedöma om AE uppfyller kriterie för att rapporteras som SAE.

Prövaren ansvarar för sambandsbedömning mellan prövningsläkemedel och SAE samt för bedömning av SAE intensitet.

**Instruktion för rapportering av SAE (allvarliga incidenter)**

AE som uppfyller definitionen SAE ska rapporteras till sponsor **inom 24 timmar** från att prövaren fått kännedom om händelsen. För rapporten används ett **SAE formulär**.

Tänk på att det inte krävs fullständig information vid den initiala rapporten, komplettering av ytterligare information (follow up) om händelsen kan göras när informationen finns tillgänglig.

Rapportering ska göras oavsett om det finns misstanke om orsakssamband mellan händelsen och prövningsläkemedel eller inte.

Bedömning av **orsakssamband** mellan SAE/SAR och prövningsläkemedel ska göras av legitimerad läkare eller legitimerad tandläkare.

Ett **SAE** är varje oönskad medicinsk händelse/AE som vid någon dos:

* resulterar i död
* är livshotande
* föranleder sjukhusvistelse eller förlängd sjukhusvistelse
* orsakar bestående eller betydande invaliditet eller funktionsnedsättning
* resulterar i en medfödd skada/missbildning

Medicinsk och vetenskaplig bedömning bör utföras för att bestämma om en händelse är ”allvarlig” och om det skulle föranleda att rapporteras i andra situationer, till exempel viktiga medicinska händelser som kanske inte är direkt livshotande eller resulterar i dödsfall eller sjukhusvistelse, men kan äventyra forskningspersonen eller kan kräva ingrepp för att förhindra ett av de andra resultaten som anges i definitionen ovan. Dessa bör också normalt betraktas som SAEs.

**Gör så här:**

* *[Försäkra dig om att händelsen inte är angiven som ett undantag från rapportering i studien] Lista de som inte ska rapporteras i studien:*
  + *Xx*
  + *xx*
* Fyll i all tillgänglig information om händelsen i SAE-formuläret och *[faxa eller på annat säkert sätt skicka]* till *[namn och fax nummer, tel nummer.]*
* Prövare (eller annan delegerad studieläkare) bedömer och signerar SAE rapporten innan den skickas till sponsor.

Vid behov skicka ytterligare information (follow up) om händelse när den informationen finns tillgänglig.