

Vänligen observera att om det finns väsentliga invändningar (se **A** nedan), måste de bemötas och klargöras innan ansökan kan godkännas. Om svaren inte är godtagbara, kan studien avslås. Eventuella kommentarer (se **B** nedan) utgör inte avslagsskäl, men det rekommenderas att de beaktas. Sponsors svar till Läkemedelsverket på invändningar och kommentarer nedan kan formuleras antingen på svenska eller engelska.

*Please note that if there are major objections (see **A** below), they need to be answered and clarified before the application can be accepted. If these issues are not answered to satisfaction, the study can be rejected. Comments (see **B** below) are not grounds for non-acceptance, however they should be taken into consideration. The answers to the objections or comments below can be submitted by the sponsor to the Medical Products Agency either in Swedish or in English.*

### Farmaceutisk bedömning/*Pharmaceutical assessment*

#### A. Väsentliga invändningar/*Major objections*

Ja/Yes  Nej/No 

1. Depending on randomisation, some of the patients will bring the investigational medicinal product (IMP) Angusta home. IMPs that are provided (in the Swedish commercial packaging) from the site to the patient for home administration, should have study specific auxiliary labelling according to LVFS 2011:19 Bilaga Märkning av prövningsläkemedel 7 §, which can be performed by a pharmacy. Alternatively, the IMP can be prescribed to the patient by prescription. Please clarify whether Angusta provided for home administration will be auxiliary labelled by a pharmacy or prescribed to the patient. Auxiliary label texts should be provided for assessment.

#### B. Kommentarer/*Comments*

Ja/Yes  Nej/No 

### Preklinisk bedömning/*Non-clinical assessment*

#### A. Väsentliga invändningar/*Major objections*

Ja/Yes  Nej/No 

#### B. Kommentarer/*Comments*

Ja/Yes  Nej/No 

### Statistisk bedömning/*Statistical assessment*

#### A. Väsentliga invändningar/*Major objections*

Ja/Yes  Nej/No 

#### B. Kommentarer/*Comments*

Ja/Yes  Nej/No

## Farmakokinetisk bedömning / *Pharmacokinetic assessment*

### A. Väsentliga invändningar/*Major objections*

Ja/Yes  Nej/No

N/A

### B. Kommentarer/*Comments*

Ja/Yes  Nej/No

N/A

## Klinisk bedömning / *Clinical assessment*

### A. Väsentliga invändningar/*Major objections*

Ja/Yes  Nej/No

### B. Kommentarer/*Comments*

Ja/Yes  Nej/No

## Regulatorisk bedömning/*Regulatory assessment*

### A. Väsentliga invändningar/*Major objections*

Ja/Yes  Nej/No

Läkemedelsverket ser att studien för att jämföra igångsättning av förlossning utanför sjukhus med igångsättning på sjukhus är angelägen, och i stort sett välplanerad. Dock finns det några regulatoriska otydligheter/brister, som behöver åtgärdas.

- Avsnitt 9. *Handling of Adverse Events* är översiktligt och behöver struktureras bättre.
  - Underrubrikerna 9.1 – 9.3 ger visserligen förutsättningen för en bra struktur, dock motsvarar inte innehållet i dessa avsnitt i alla delar respektive rubriks beteckning.
  - Inledningstexten under 9. *Handling of Adverse Events* är överflödig, då den dels upprepas av och dels motsäger uppgifterna i avsnittets underrubriker.
  - Definitionerna av AE, ADR och SAE behöver ses över, så att de motsvarar definitionerna enligt regelverket (LVFS 2011:19, 1 kap. 3§ och Directive 2001/20/EC Article 2 Definitions (m), (n), (o), (p)).
  - Det är inte acceptabelt att avgränsa vilka tillstånd som ska definieras som AE respektive SAE i den utsträckningen som det görs i protokollet. Alla händelser som utgör avvikelse från förväntat normalt förslossningsförlopp är per definition (S)AE eller ADR. Det innebär också att sjukhusinläggning som föregåtts av en oönskad medicinsk händelse eller förlängd sjukhusvistelse per definition utgör en SAE. Dessutom är en förutsättning för korrekt identifiering av SAE och SUSAR att samtliga AE identifieras och registreras.
  - Beskrivningen av hanteringen av SUSAR i avsnitt 9.3.1 om SAE är överflödig (och förvirrande). Det räcker med informationen i avsnitt 9.3.2 om SUSAR.
- Informationen under rubrik 9.7. *Reference Safety Information* är otydlig.

RSI ligger till grund för avgörandet om en allvarlig biverkan är förutsedd eller inte, d.v.s. om det rör sig om en SUSAR. RSI fyller ingen funktion i hanteringen av andra AE eller SAE. I de fall produktresumén (SPC) används, är det i allmänhet dess avsnitt 4.8 *Biverkningar* som utgör RSI. Därför räcker det att hänvisa till SPC för Angusta.

### 3. *End of Study*

En entydig definition av studiens slut saknas i protokollet, då det finns motstridiga uppgifter gällande uppföljningen efter 10 år. Sker 10-årsuppföljningen inom ramen av den aktuella studien (se avsnitt 5.10), eller som en separat uppföljningsstudie (se avsnitt 4.4.6)?

Om 10-årsuppföljningen sker inom ramen av den aktuella studien innebär det att studiens slut (End of Study) enligt definitionen inträffar när 10-årsuppföljningen via register av samtliga studiedeltagare har ägt rum.

Om 10-årsuppföljningen planeras som en separat uppföljningsstudie, måste det tydligt framgå i protokollet att den aktuella studien avslutas i samband med uppföljningen 3 månader efter förlossningen. Den uppföljande studien 10 år efter den initiala studien måste i så fall genomföras som en separat studien.

## B. Kommentarer/Comments

Ja/Yes  Nej/No

### a) Ansökningsformulär/*EudraCT application form*

1. I sektion D.3.8 bör namnet av den aktiva substansen (misoprostol) anges.
2. I sektion G.5 anges att ansvaret för rapporteringen av SUSAR lämnats över till Läkemedelsverket. Visserligen hjälper LV till som mellanhand i rapporteringen av SUSAR till den europeiska databasen EVCTM, men själva rapporteringen utgår ifrån i vanliga fall sponsorn. I ert fall tar ordföranden i DSMB över denna roll.

### b) Regulatoriska råd/*Regulatory advice*