

II

(Komunikaty)

KOMUNIKATY INSTYTUCJI, ORGANÓW I JEDNOSTEK ORGANIZACYJNYCH
UNII EUROPEJSKIEJ

KOMISJA EUROPEJSKA

Komunikat Komisji – Szczegółowe wytyczne dotyczące zbierania, weryfikowania i prezentowania sprawozdań z niepożądanych zdarzeń i działań występujących w badaniach klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi („CT-3”)

(2011/C 172/01)

1. WPROWADZENIE**1.1. Podstawa prawna**

1. Niniejsze szczegółowe wytyczne opierają się na art. 18 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania przez człowieka⁽¹⁾ (zwanej dalej „dyrektywą 2001/20/WE”), zgodnie z którą:

„Komisja, po zasięgnięciu opinii Agencji, państw członkowskich i zainteresowanych stron, opracowuje i publikuje szczegółowe wytyczne dotyczące zbierania, weryfikowania i prezentowania sprawozdań z niepożądanych zdarzeń i działań, łącznie z procedurami rozkodowywania w przypadku poważnych, niespodziewanych działań niepożądanych”.

2. Zgodnie z art. 3 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE wszystkie przepisy krajowe dotyczące ochrony uczestników badań klinicznych muszą być spójne z procedurami i terminami ustanowionymi w dyrektywie 2001/20/WE, w tym z procedurami i terminami zbierania, weryfikowania i prezentowania sprawozdań ze zdarzeń niepożądanych wynikających z badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi. Niniejszy dokument dostarcza wskazówek w tym zakresie.
3. Właściwe organy krajowe oraz komitety etyki państw członkowskich Unii Europejskiej („UE”), a także Umawiających się Państw Porozumienia o Europejskim Obszarze

Gospodarczym („EOG”)⁽²⁾, sponsorzy i prowadzący badania, jak również osoby, którym powierzono zadania i funkcje związane z przekazywaniem informacji dotyczących bezpieczeństwa, powinny, podczas stosowania dyrektywy 2001/20/WE, uwzględniać niniejsze wytyczne.

1.2. Zakres

4. Niniejsze szczegółowe wytyczne odnoszą się do zbierania, weryfikowania i zgłaszania zdarzeń niepożądanych i działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych objętych zakresem dyrektywy 2001/20/WE, tj. badaniach klinicznych zgodnych z definicją zawartą w tej dyrektywie, przeprowadzanych przynajmniej w jednym państwie członkowskim UE.
5. Więcej informacji na temat zakresu dyrektywy 2001/20/WE znajduje się w pkt 1.2. szczegółowych wytycznych dotyczących składanych do właściwych organów wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgłaszania znacznych zmian oraz oświadczenia o zakończeniu badania⁽³⁾ (zwanych dalej „szczegółowymi wytycznymi CT-1”).

1.3. Definicje

6. Definicje zawarte w dyrektywie 2001/20/WE, jej aktach wykonawczych Komisji i odpowiednich wytycznych Komisji w ich aktualnych wersjach stosuje się również w odniesieniu do niniejszych szczegółowych wytycznych.
7. Więcej informacji na temat terminów „zdarzenie niepożądane”, „działanie niepożądane”, „podejrzewany”, „niespodziewany” oraz „poważny” znajduje się w odpowiednich punktach niniejszych szczegółowych wytycznych.

⁽¹⁾ Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34.

⁽²⁾ Do celów niniejszego dokumentu odniesienia do UE, państw członkowskich UE lub państw członkowskich należy rozumieć jako obejmujące EOG lub Umawiające się Państwa EOG, o ile nie wskazano inaczej.

⁽³⁾ Dz.U. C 82 z 30.3.2010, s. 1.

8. Do celów niniejszych szczegółowych wytycznych „zainteresowane państwo członkowskie” oznacza państwo członkowskie, w którym badanie kliniczne uzyskało zezwolenie właściwego organu krajowego i pozytywną opinię komitetu etyki.

1.4. Związki z innymi wytycznymi

9. Niniejsze szczegółowe wytyczne należy czytać w powiązaniu, w szczególności, z

— szczegółowymi wytycznymi CT-1, oraz

— wytycznymi *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* ⁽⁴⁾ (zwanymi dalej „wytycznymi ICH E2A”).

10. W stosownych przypadkach niniejsze szczegółowe wytyczne powtarzają treść wyżej wymienionych dokumentów w celu ułatwienia stosowania przepisów dotyczących zgłaszania danych dotyczących bezpieczeństwa.

2. ZWIĄZKI Z PRZEPISAMI NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII

11. Przepisy dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ustanowione w dyrektywie 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽⁵⁾ (zwaney dalej „dyrektywą 2001/83/WE”) oraz w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającym Europejską Agencję Leków (zwanym dalej „rozporządzeniem (WE) nr 726/2004”) ⁽⁶⁾ nie mają zastosowania do badanych produktów leczniczych ⁽⁷⁾ i produktów leczniczych innych niż badane ⁽⁸⁾.

12. Wynika z tego, że:

— zgłaszanie danych dotyczących bezpieczeństwa wchodzi w zakres albo dyrektywy 2001/20/WE, albo przepisów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ustanowionych w dyrektywie 2001/83/WE oraz w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004. Działania niepożądane nie mogą być zgłaszane na podstawie obu uregulowań, tj. zarówno dyrektywy 2001/20/WE, jak i rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i dyrektywy 2001/83/WE,

— działanie niepożądane związane z badanym produktem leczniczym lub produktem leczniczym innym niż badany, występujące w badaniu klinicznym, podlega obowiązkowi zgłoszenia lub dalszego działania wyłącznie zgodnie z dyrektywą 2001/20/WE. Podczas stosowania tej dyrektywy należy przestrzegać niniejszych szczegółowych wytycznych.

13. W związku z powyższym odpowiedzialność sponsorów i prowadzących badanie w odniesieniu do zgłaszania danych dotyczących bezpieczeństwa jest określona jedynie dyrektywą 2001/20/WE.

3. OBOWIĄZKI PROWADZĄCEGO BADANIE I SPONSORA W ZAKRESIE MONITOROWANIA I ZGŁASZANIA DANYCH DOTYCZĄCYCH BEZPIECZEŃSTWA

14. Obowiązki badacza obejmują,

— zgłaszanie sponsorowi poważnych zdarzeń niepożądanych (zob. pkt 4),

— zgłaszanie sponsorowi niektórych zdarzeń niepożądanych innych niż poważne lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (zob. pkt 5).

15. Obowiązki sponsora obejmują:

— przechowywanie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych (zob. pkt 6),

— zgłaszanie podejrzewanych nieoczekiwanych poważnych działań niepożądanych do właściwego organu krajowego (bezppośrednio lub przez moduł badań klinicznych Eudravigilance, zob. pkt 7.4) i do komitetu etyki (zob. pkt 80),

— informowanie prowadzących badanie (zob. pkt 7.10),

— przygotowywanie corocznych raportów o bezpieczeństwie dla właściwego organu krajowego i komitetu etyki (zob. pkt 8).

16. Sponsor powinien stale rozważać oczekiwane korzyści i ryzyko związane z badaniem klinicznym ⁽⁹⁾, co obejmuje ciągłą ocenę bezpieczeństwa badanych produktów leczniczych.

17. Sponsor powinien dopilnować, aby systemy i pisemne standardowe procedury operacyjne były zgodne z koniecznymi normami jakości na każdym etapie dokumentacji, zbierania danych, walidacji, oceny, archiwizacji, zgłaszania i dalszych działań.

⁽⁴⁾ CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

⁽⁵⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

⁽⁶⁾ Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.

⁽⁷⁾ Więcej informacji na temat znaczenia tych terminów znajduje się w wytycznych (http://ec.europa.eu/health/documents/EudraLex/vol-10/index_en.htm).

⁽⁸⁾ Artykuł 3 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE, zob. także art. 107 ust. 1 akapit trzeci dyrektywy 2001/83/WE, zmienionej dyrektywą 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r.

⁽⁹⁾ Pkt 2.2. ICH E6 – dobra praktyka kliniczna.

18. W odniesieniu do badań klinicznych badanych produktów leczniczych terapii zaawansowanej dokładne wskazówki zawarte są w wytycznych ⁽¹⁰⁾.
19. Przekazywanie zadań nie ma wpływu na ostateczną odpowiedzialność sponsora lub prowadzącego badanie za prowadzenie badania klinicznego zgodnie z obowiązującymi przepisami.

4. ZGŁASZANIE SPONSOROWI POWAŻNYCH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH PRZEZ BADACZA

4.1. Podstawa prawna i cel

20. Artykuł 16 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE stanowi:

Prowadzący badanie niezwłocznie zgłasza sponsorowi wszystkie poważne zdarzenia niepożądane, z wyjątkiem tych, które protokół lub broszura prowadzącego badanie określa jako niewymagające niezwłocznego zgłoszenia. Niezwłocznie po zgłoszeniu powinno zostać sporządzone szczegółowe sprawozdanie. W sprawozdaniu tym, jak i w następnych sprawozdaniach, uczestnicy badań są identyfikowani za pomocą przypisanych im numerów kodowych.

21. Celem tego obowiązku jest dopilnowanie, aby sponsor posiadał informacje niezbędne do stałej oceny stosunku korzyści do ryzyka danego badania klinicznego, zgodnie z art. 3 ust. 2 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE.

4.2. „Poważne zdarzenie niepożądane”

4.2.1. „Zdarzenie niepożądane”

22. „Zdarzenie niepożądane” jest zdefiniowane w art. 2 lit. m) dyrektywy 2001/20/WE w sposób następujący:

„jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta lub uczestnika badania klinicznego, któremu podano produkt leczniczy; nie musi ono wykazywać związku przyczynowego z tym leczeniem”.

23. Zdarzenie niepożądane to zatem jakiegokolwiek niekorzystny i niezamierzony objaw (w tym, na przykład, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych) lub choroba, tymczasowo powiązane ze stosowaniem produktu leczniczego, nawet te uznane za niezwiązane z produktem leczniczym ⁽¹¹⁾.

4.2.2. „Poważne zdarzenie niepożądane”

24. „Poważne zdarzenie niepożądane” jest zdefiniowane w art. 2 lit. o) dyrektywy 2001/20/WE w sposób następujący:

„jakiegokolwiek niepożądane zdarzenie natury medycznej lub działanie występujące przy jakiegokolwiek dawce, które powoduje zgon, zagrożenie życia, wymaga hospitalizacji lub przedłużenia dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, lub prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej”.

25. Te właściwości lub skutki należy rozważyć w momencie wystąpienia zdarzenia. Na przykład w odniesieniu do zdarzeń powodujących zagrożenie życia chodzi o zdarzenia, podczas których uczestnikowi groził zgon w momencie zdarzenia, a nie o zdarzenia, które hipotetycznie mogłyby spowodować zgon, gdyby były bardziej poważne.

26. Niektóre zdarzenia medyczne mogą zagrozić uczestnikowi lub mogą wymagać interwencji medycznej w celu zapobieżenia wymienionym wyżej właściwościom lub skutkom. Zdarzenia takie (zwane dalej „istotnymi zdarzeniami medycznymi”) należy również uznać za „poważne” zgodnie z definicją.

27. Przy podejmowaniu decyzji, czy zdarzenie jest „poważne” zgodnie z tymi kryteriami, należy odwołać się do wiedzy medycznej i naukowej ⁽¹²⁾.

4.3. Terminy

28. Prowadzący badanie musi niezwłocznie zgłosić sponsorowi wszystkie poważne zdarzenia niepożądane, z wyjątkiem tych, które w protokole lub w broszurze prowadzącego badanie są określone jako niewymagające niezwłocznego zgłoszenia ⁽¹³⁾.

4.3.1. Zgłoszenia niezwłoczne i sprawozdanie z dalszych działań

29. Niezwłoczne dokonanie zgłoszenia powinno umożliwić sponsorowi podjęcie odpowiednich działań mających na celu zaradzenie nowym, potencjalnym zagrożeniom w badaniu klinicznym. W związku z tym prowadzący badanie powinien dokonać zgłoszenia niezwłocznie, a w żadnym wypadku nie później niż 24 godziny od uzyskania informacji o wystąpieniu poważnego zdarzenia niepożądane.

30. Sprawozdanie z dalszych działań powinno umożliwić sponsorowi ustalenie, czy poważne zdarzenie niepożądane wymaga ponownej oceny stosunku korzyści do ryzyka w badaniu klinicznym, jeżeli istotne informacje nie były dostępne wcześniej i nie zostały zawarte w sprawozdaniu wstępnym.

4.3.2. Zgłoszenia inne niż niezwłoczne

31. Jeżeli dokonanie natychmiastowego zgłoszenia nie jest wymagane (zob. pkt 4.3 powyżej), prowadzący badanie dokonuje zgłoszenia w stosownym terminie, biorąc pod uwagę specyfikę badania oraz poważnego zdarzenia niepożądane, jak również ewentualne wskazówki w protokole lub w broszurze prowadzącego badanie ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁰⁾ EudraLex, t. 10.

⁽¹¹⁾ Pkt 2.A.1. wytycznych ICH E2A.

⁽¹²⁾ Przykłady przedstawione są w pkt 2.B. wytycznych ICH E2A.

⁽¹³⁾ Zob. również pkt 2.5 i 2.6 szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽¹⁴⁾ Porównaj: przypis 13.

4.4. Rozpoczęcie i zakończenie zgłaszania sponsorowi poważnych zdarzeń niepożądanych

32. Prowadzący badanie jest odpowiedzialny za zgłaszanie sponsorowi wszystkich poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących uczestników prowadzonego przez siebie badania klinicznego. Prowadzący badanie nie musi aktywnie monitorować uczestników pod kątem zdarzeń niepożądanych po zakończeniu badania, o ile nie jest to przewidziane w protokole ⁽¹⁵⁾.

33. Poważne zdarzenia niepożądane występujące u uczestników po zakończeniu leczenia prowadzący badanie zgłasza sponsorowi, jeżeli otrzymuje o nich taką informację ⁽¹⁶⁾.

5. ZGŁASZANIE SPONSOROWI ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH INNYCH NIŻ POWAŻNE LUB NIEPRAWIDŁOWYCH WYNIKÓW BADAŃ LABORATORYJNYCH PRZEZ PROWADZĄCEGO BADANIE

34. Artykuł 16 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE stanowi:

„Zdarzenia niepożądane i/lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych uznane w Protokole za podstawowe dla oceny bezpieczeństwa będą zgłaszane sponsorowi zgodnie z odpowiednimi wymogami i w terminach określonych w protokole.”

35. Definicja zdarzenia niepożądanego podana jest w pkt 4.2.1.

6. PRZECHOWYWANIE ZGŁOSZEŃ PRZEZ SPONSORA

36. Artykuł 16 ust. 4 dyrektywy 2001/20/WE stanowi:

„Sponsor zobowiązany jest przechowywać szczegółowe zapisy wszystkich zdarzeń niepożądanych, zgłoszonych mu przez prowadzącego lub prowadzących badanie.”

7. ZGŁASZANIE PODEJRZEWANYCH NIESPODZIEWANYCH POWAŻNYCH DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PRZEZ SPONSORA

7.1. Podstawa prawna i cel

37. Artykuł 17 ust. 1 lit. a), b) i d) dyrektywy 2001/20/WE stanowi:

„Sponsor zapewnia, aby wszelkie znaczące informacje na temat podejrzewanych poważnych niespodziewanych działań niepożądanych, które doprowadziły do zgonu lub zagrażały życiu uczestnika badania, zostały odnotowane i zgłoszone właściwym organom zainteresowanych państw członkowskich i komitetowi etyki tak szybko, jak to możliwe, nie później jednak niż w ciągu siedmiu dni po uzyskaniu przez sponsora informacji na temat takiego

przypadku, a także aby odpowiednie informacje dodatkowe zostały następnie zgłoszone w dodatkowym terminie ośmiu dni.

Wszystkie pozostałe podejrzewane poważne działania niepożądane muszą być zgłaszane właściwym organom i komitetowi etyki tak szybko, jak to możliwe, nie później jednak niż w ciągu piętnastu dni od uzyskania przez sponsora pierwszej informacji na ich temat. [...]

Sponsor informuje także wszystkich prowadzących badanie.”

38. Artykuł 17 ust. 3 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE stanowi:

„Każde państwo członkowskie dopilnowuje, aby wszystkie podejrzewane poważne działania niepożądane badanego produktu leczniczego, które zostały mu zgłoszone, wprowadzono niezwłocznie do europejskiej bazy danych, do której zgodnie z art. 11 ust. 1 będą mieć dostęp tylko właściwe organy państw członkowskich, Agencja i Komisja.”

39. „Europejska baza danych”, o której mowa w art. 17 dyrektywy 2001/20/WE, to moduł badań klinicznych Eudravigilance („EVCTM”) ⁽¹⁷⁾.

40. Celem obowiązku zgłaszania właściwym organom krajowym (bezpośrednio lub pośrednio przez EVCTM, zob. pkt 7.4) jest informowanie właściwych organów krajowych o podejrzewanych niespodziewanych poważnych działaniach niepożądanych oraz zbieranie informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego. To z kolei ma umożliwić właściwym organom krajowym:

— ocenę, w świetle różnych zgłoszonych podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych, czy badany produkt leczniczy stanowi dla uczestnika nieznane ryzyko, oraz

— podjęcie, w razie potrzeby, działań mających na celu ochronę uczestników.

41. Celem obowiązku zgłaszania komitetowi etyki (zob. pkt 80) jest informowanie komitetu etyki o podejrzewanych niespodziewanych poważnych działaniach niepożądanych, które wystąpiły na terytorium zainteresowanego państwa członkowskiego.

42. Celem obowiązku informowania prowadzącego badanie (zob. pkt 7.10) jest informowanie prowadzących badanie o kwestiach bezpieczeństwa związanych z zaobserwowanymi podejrzewanymi niespodziewanymi poważnymi działaniami niepożadanymi.

⁽¹⁵⁾ W przypadku produktów leczniczych terapii zaawansowanej szczególne przepisy zawarte są w pkt 8 wytycznych (http://ec.europa.eu/health/documents/EudraLex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁶⁾ Pkt 3.E.3. wytycznych ICH E2A.

⁽¹⁷⁾ <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp>

7.2. Podejrzewane nieoczekiwane poważne działanie niepożądane

7.2.1. „Działanie niepożądane” – przyczynowość

43. „Działanie niepożądane” jest zdefiniowane w art. 2 lit. n) dyrektywy 2001/20/WE w sposób następujący:

„jakakolwiek niepożądana i niezamierzona reakcja na badany produkt leczniczy, związana z podaniem go w jakiegokolwiek dawce”.

44. Definicja ta obejmuje również błędne stosowanie leku oraz zastosowania nieprzewidziane w protokole, w tym przypadku niewłaściwego stosowania i nadużywania leku.
45. Definicja ta zakłada możliwość istnienia związku przyczynowo-skutkowego między zdarzeniem a badanym produktem leczniczym. Oznacza to, że istnieją fakty (dowody) lub argumenty, które wskazywałyby na taki związek.
46. Nieprzewidziana i niezamierzona reakcja na produkt leczniczy inny niż badany, która nie wynika z ewentualnych interakcji z badanym produktem leczniczym, z definicji nie jest podejrzewanym niespodziewanym poważnym działaniem niepożądanym (zob. również pkt 7.6). Więcej informacji na temat ewentualnych dalszych działań podanych jest w pkt 7.11.3.

7.2.2. „Poważne” działanie niepożądane

47. Więcej informacji na temat kryterium „ważności” podanych jest w pkt 4.2.2.

7.2.3. „Niespodziewane” działanie niepożądane

7.2.3.1. Definicja

48. „Niespodziewane działanie niepożądane” jest zdefiniowane w art. 2 lit. p) dyrektywy 2001/20/WE w sposób następujący:

„działanie niepożądane, którego rodzaj lub powaga nie odpowiada dostępnym informacjom na temat produktu leczniczego (np. broszurze prowadzącego badanie w przypadku niezarejestrowanego produktu badanego albo skróconemu opisowi produktu w przypadku produktu zarejestrowanego)”.

49. Termin „powaga” (ciężkość) stosowany jest w tekście do opisu intensywności konkretnego zdarzenia. Należy go odróżnić od terminu „waga”⁽¹⁸⁾.
50. Zgłoszenia, które dodają istotne informacje na temat specyfiki, wzrostu częstości występowania lub powagi (ciężkości) znanego, już udokumentowanego poważnego działania niepożądanego, stanowią zdarzenia niespodziewane⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁸⁾ Przykłady przedstawione są w pkt 2.B. wytycznych ICH E2A.

⁽¹⁹⁾ Przykłady przedstawione są w pkt 2.C.2. wytycznych ICH E2A.

7.2.3.2. Informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa

51. Prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego jest określane przez sponsora w informacjach referencyjnych dotyczących bezpieczeństwa. Określenia takiego należy dokonać na podstawie zdarzeń zaobserwowanych wcześniej, a nie na podstawie tego, czego można oczekiwać na podstawie właściwości farmakologicznych produktu leczniczego⁽²⁰⁾.
52. Informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa zawarte są w charakterystyce produktu leczniczego lub w broszurze prowadzącego badanie⁽²¹⁾. Pismo przewodnie składane razem z wnioskiem do właściwego organu krajowego powinno odwoływać się do tych informacji⁽²²⁾.
53. Jeżeli informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa są zawarte w broszurze prowadzącego badanie, broszura powinna zawierać punkt poświęcony wyraźnie tej kwestii. Punkt ten powinien obejmować informacje dotyczące częstotliwości i charakteru działań niepożądanych.
54. Jeżeli badany produkt leczniczy posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w kilku zainteresowanych państwach członkowskich, a charakterystyki produktu leczniczego różnią się między tymi państwami, sponsor powinien wybrać najbardziej odpowiednią charakterystykę, z odniesieniem do bezpieczeństwa uczestników, jako informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa⁽²³⁾.
55. Informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa mogą ulec zmianie w trakcie prowadzenia badania klinicznego. Jest to zwykle znaczna zmiana⁽²⁴⁾. Dla celów zgłaszania podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych zastosowanie ma wersja referencyjnych informacji dotyczących bezpieczeństwa obowiązująca w momencie wystąpienia takiego działania⁽²⁵⁾. Zmiana referencyjnych informacji dotyczących bezpieczeństwa ma zatem wpływ na liczbę działań niepożądanych, które należy zgłaszać jako podejrzewane niespodziewane poważne zdarzenia niepożądane. Więcej informacji na temat obowiązujących referencyjnych informacji dotyczących bezpieczeństwa dla celów corocznego raportu o bezpieczeństwie znajduje się w sekcji 8.

7.3. Ocena ważności, przyczynowości i prawdopodobieństwa

56. Sponsor jest odpowiedzialny za dopilnowanie, aby zgłaszane były wszystkie zdarzenia niepożądane, które łączą:
- wykazują możliwość związku przyczynowo-skutkowego (zob. pkt 7.2.1) z badanym produktem leczniczym,

⁽²⁰⁾ Pkt 2.C. wytycznych ICH E2A.

⁽²¹⁾ Więcej informacji w sekcji 2.6 szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽²²⁾ Więcej informacji w sekcji 2.3 szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽²³⁾ Porównaj: przypis 21.

⁽²⁴⁾ Więcej informacji w sekcji 3.3 i 3.4 szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽²⁵⁾ Porównaj: przypis 21.

- są „poważne” (zob. pkt 7.2.2), oraz
- są „niespodziewane” (zob. pkt 7.2.3).

7.3.1. „Ważność”

57. Oceny, czy zdarzenie jest poważne, dokonuje zwykle prowadzący badanie dokonujący zgłoszenia (zob. pkt 4.2.2).

7.3.2. Przyczynowość

58. Oceny, czy istnieje możliwość związku przyczynowo-skutkowego, dokonuje zwykle prowadzący badanie.
59. Przy braku informacji na temat przyczynowości od prowadzącego badanie dokonującego zgłoszenia, sponsor powinien zwrócić się prowadzącemu badanie i poprosić go o wyrażenie opinii w tej sprawie. Ocena przyczynowości sformułowana przez prowadzącego badanie nie powinna być kwestionowana przez sponsora. Jeżeli sponsor nie zgadza się z prowadzącym badanie co do oceny przyczynowości, w zgłoszeniu powinny zostać uwzględnione opinie zarówno prowadzącego badanie, jak sponsora.

7.3.3. „Prawdopodobieństwo”

60. Oceny prawdopodobieństwa dokonuje zwykle sponsor.
61. „Prawdopodobieństwo” wystąpienia poważnego działania niepożądanego jest oceniane w świetle informacji referencyjnych dotyczących bezpieczeństwa (zob. pkt 7.2.3.2).
62. Jeżeli informacje na temat prawdopodobieństwa zostały udostępnione przez prowadzącego badanie dokonującego zgłoszenia, powinno to zostać wzięte pod uwagę przez sponsora.

7.4. Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane zgłaszane do właściwego organu krajowego (bezpośrednio lub pośrednio przez EVCTM)

7.4.1. Wprowadzenie

63. Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane należy zgłaszać do właściwego organu krajowego zainteresowanego państwa członkowskiego.
64. Ponadto zgłoszenia takie należy wprowadzać do EVCTM.
65. W przyszłości, w celu uproszczenia przepływu informacji i w celu uniknięcia powtarzania zgłoszeń w EVCTM, wszystkie podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane powinny być zgłaszane do właściwego organu krajowego przez EVCTM. W tym celu funkcjonalność EVCTM jest obecnie zwiększana zgodnie z pkt 9.3. w kierunku „funkcji zaawansowanych”. Po zwiększeniu funkcjonalności zastosowanie mieć będą „ustalenia ostateczne” (zob. pkt 7.4.3). Do tego czasu, tj. w okresie przejściowym, zastosowanie mają „ustalenia przejściowe” (zob. pkt 7.4.2).
66. Komisja poda do wiadomości publicznej ustalenia ostateczne po ich osiągnięciu wspólnie przez Komisję, Europejską Agencję Leków („Agencję”) i właściwe organy krajowe.

67. Odnośnie do zgłoszeń przekazywanych do właściwego organu krajowego należy rozróżnić między drogą bezpośrednią i pośrednią:

— „droga bezpośrednia”: sponsor przekazuje zgłoszenia podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych bezpośrednio w postaci zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w pojedynczych przypadkach („ICSR”) do właściwego organu krajowego danego państwa członkowskiego ⁽²⁶⁾,

— „droga pośrednia”/„zgłaszanie drogą pośrednią przez EVCTM”: sponsor przekazuje zgłoszenia podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych w postaci ICSR do właściwego organu krajowego danego państwa członkowskiego ⁽²⁷⁾.

7.4.2. Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które powinny być zgłaszane, oraz procedury zgłaszania (ustalenia przejściowe)

68. Ustalenia przejściowe (zob. pkt 7.4.1) dotyczące zgłaszania podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych do właściwych organów krajowych, są następujące:

7.4.2.1. Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które powinny być zgłaszane (ustalenia przejściowe)

69. Sponsor badania klinicznego przeprowadzanego w co najmniej jednym państwie członkowskim powinien zgłaszać następujące podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane:

— wszystkie podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane występujące w badaniu klinicznym, niezależnie od tego, czy te działania wystąpiły w miejscu badania w państwie członkowskim, czy w miejscu badania w zainteresowanym państwie trzecim,

— wszystkie podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane dotyczące tej samej substancji czynnej (niezależnie od postaci farmaceutycznej i dawki lub badanych wskazań) w badaniu klinicznym przeprowadzanym wyłącznie w państwie trzecim lub wyłącznie w innym państwie członkowskim, jeżeli to badanie kliniczne jest:

— sponsorowane przez tego samego sponsora, lub

— sponsorowane przez innego sponsora, który jest albo częścią tego samego przedsiębiorstwa, albo który opracowuje produkt leczniczy wspólnie, na podstawie formalnego porozumienia, z innym sponsorem ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ Informacje dotyczące tego, które państwo członkowskie jest „zainteresowane”, zob. poniżej.

⁽²⁷⁾ Porównaj; przypis 26.

⁽²⁸⁾ Dostarczanie przyszłemu potencjalnemu posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu badanego produktu leczniczego lub informacji dotyczących bezpieczeństwa nie powinno być uznawane za wspólne działanie.

- 7.4.2.2. Procedury zgłaszania (ustalenia przejściowe)
70. W ustaleniach przejściowych procedury zgłaszania są następujące:
- a) Zgłaszanie do właściwego organu krajowego ⁽²⁹⁾:
- podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, o których mowa w sekcji 7.4.2.1 pierwszy punkt wyliczenia, zgłaszane są do właściwego organu krajowego każdego państwa członkowskiego, w którym właściwy organ krajowy zezwolił na prowadzenie badania klinicznego,
 - podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, o których mowa w sekcji 7.4.2.1 drugi punkt wyliczenia, zgłaszane są do właściwego organu krajowego każdego państwa członkowskiego, w którym właściwy organ krajowy zezwolił na prowadzenie badania klinicznego, prowadzonego w UE.
71. Zgłaszanie podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych do właściwego organu krajowego rozpoczyna się od momentu udzielenia zezwolenia na badanie kliniczne przez ten organ ⁽³⁰⁾, kończy się natomiast wraz z zakończeniem leczenia wszystkich uczestników biorących udział w badaniu w tym państwie członkowskim.
- b) Uzupełnianie EVCTM:
72. Państwo członkowskie, w którym wystąpiło podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane, jest odpowiedzialne za wprowadzanie do EVCTM tych działań, które zostały zgłoszone do tego państwa członkowskiego zgodnie z niniejszym punktem. W tym celu państwo członkowskie może:
- zobowiązać właściwy organ krajowy do uzupełnienia EVCTM,
 - zastosować drogę pośrednią, lub
 - pozostawić sponsorowi możliwość wyboru pośredniej lub bezpośredniej drogi zgłoszenia. W takim przypadku, jeżeli sponsor wybierze drogę bezpośrednią, należy dopilnować, aby EVCTM została uzupełniona przez właściwy organ krajowy.
73. Jeżeli podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane wystąpi w państwie trzecim, a badanie kliniczne przeprowadza się również w UE, sponsor powinien zgłosić je pośrednio przez EVCTM lub wybrać dowolne państwo członkowskie, w którym właściwy organ krajowy uzupełni EVCTM i w którym właściwy organ krajowy wydał zgodę na badanie kliniczne.
74. Jeżeli badanie kliniczne przeprowadza się wyłącznie w państwie trzecim, a podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane jest zgłaszane do właściwego organu krajowego państwa członkowskiego (zob. pkt 7.4.2.1 drugi punkt wyliczenia), sponsor powinien zgłosić je pośrednio przez EVCTM lub wybrać dowolne państwo członkowskie, w którym właściwy organ krajowy uzupełni EVCTM i w którym właściwy organ krajowy wydał zgodę na badanie kliniczne, które jest prowadzone w UE.
75. Zgłoszeniu podlegają także podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które wystąpią po zakończeniu badania ⁽³¹⁾. Należy tego dokonać drogą pośrednią przez EVCTM.
- 7.4.3. *Podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane, które powinny być zgłaszane, oraz procedury zgłaszania (ustalenia końcowe)*
76. Ustalenia końcowe (zob. pkt 7.4.1) dotyczące zgłaszania podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych są następujące:
- 7.4.3.1. *Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które powinny być zgłaszane (ustalenia końcowe)*
77. Sponsor badania klinicznego prowadzonego w co najmniej jednym państwie członkowskim powinien zgłaszać następujące podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane:
- wszystkie podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane występujące w badaniu klinicznym, niezależnie od tego, czy te działania wystąpiły w miejscu badania w państwie członkowskim, czy w danym państwie trzecim, oraz
 - wszystkie podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane dotyczące tej samej substancji czynnej (niezależnie od postaci farmaceutycznej i dawki lub badanych wskazań) w badaniu klinicznym prowadzonym wyłącznie w państwie trzecim, jeżeli to badanie kliniczne jest:
 - sponsorowane przez tego samego sponsora, lub
 - sponsorowane przez innego sponsora, który jest albo częścią tego samego przedsięwzięcia, albo który opracowuje produkt leczniczy wspólnie, na podstawie formalnego porozumienia, z innym sponsorem ⁽³²⁾.
- 7.4.3.2. *Procedury zgłaszania (ustalenia końcowe)*
78. Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które powinny być zgłaszane zgodnie z pkt 7.4.3.1, są zgłaszane drogą pośrednią przez EVCTM do właściwych organów krajowych wszystkich zainteresowanych państw członkowskich.

⁽²⁹⁾ Lista adresatów i baz danych właściwych organów krajowych jest dostępna pod adresem: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm

⁽³⁰⁾ Więcej informacji na temat podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych występujących przed udzieleniem zezwolenia znajduje się w pkt 2.1.4.2. szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽³¹⁾ Wyjaśnienie pojęcia „zakończenie badania” w sekcji 4 szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽³²⁾ Porównaj: przypis 28.

79. Sponsor może nie mieć zasobów ani doświadczenia w dokonywaniu zgłoszeń drogą pośrednią. W związku z powyższym sponsor może:

- dokonać zgłoszenia drogą bezpośrednią, o ile taka możliwość przewidziana jest przez państwo członkowskie, w którym należy zgłosić podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane,
- upoważnić osobę trzecią do dokonania zgłoszenia drogą pośrednią. Na przykład, gdy jednym z partnerów jest strona komercyjna (np. posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu badanego produktu leczniczego), dokonywanie zgłoszeń drogą pośrednią można przekazać na tego partnera ⁽³³⁾.

80. Zgłoszeniu podlegają także podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które wystąpią po zakończeniu badania ⁽³⁴⁾. Należy tego dokonać drogą pośrednią przez EVCTM.

7.5. Zgłaszanie podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych komitetowi etyki

81. Komitet etyki nie ma dostępu do EVCTM ⁽³⁵⁾.

82. Sponsor, zgodnie z art. 7 dyrektywy 2001/20/WE, powinien zgłaszać do komitetu etyki wszystkie podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane występujące w danym badaniu klinicznym, wydając „indywidualną opinię”, jeżeli działania te wystąpiły na terytorium tego państwa członkowskiego.

83. Zaleca się, aby w stosownych przypadkach komitet etyki i właściwy organ krajowy ściśle współdziałały w kwestiach związanych z bezpieczeństwem.

7.6. Działania niepożądane, które nie powinny być zgłaszanego jako podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane

84. W pkt 7.4. i 7.5 zawarto wyczerpujący wykaz wszystkich podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych, które powinny być zgłaszane. W szczególności nie ma potrzeby, aby sponsor dokonywał zgłoszenia jako podejrzewanego niespodziewanego poważnego działania niepożądane:

- działań niepożądanych związanych nie z badanym produktem leczniczym, ale z produktem leczniczym innym niż badany, przyjmowanym przez uczestnika badania i niewykazującym interakcji z badanym produktem leczniczym (zob. pkt 7.2.1),
- podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych występujących w badaniu klinicznym przeprowadzanym (częściowo lub wyłącznie) w UE, których nie jest sponsorem. Sponsor może dowiedzieć się o tych działaniach

z indywidualnych sprawozdań, publikacji (takich jak literatura naukowa) albo informacji od organów regulacyjnych ⁽³⁶⁾,

- działań niepożądanych występujących w państwie trzecim poza badaniem klinicznym w związku z produktem leczniczym, który znajduje się w tym państwie w obrocie, ale który w UE wykorzystywany jest wyłącznie jako badany produkt leczniczy.

85. Przypadki te są zgłaszane poza systemem zgłaszania podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych, a także podlegają dalszym działaniom (zob. pkt 7.11.3 i 7.11.4).

86. W takich przypadkach przepisy dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie mają zastosowania (zob. pkt 2).

7.7. Terminy zgłaszania istotnych informacji dotyczących podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych, prowadzących do zgonu lub zagrożenia życia

7.7.1. Zgłaszanie „istotnych informacji”

87. Sponsor musi zgłosić wszystkie informacje, które są „istotne”, tzn. informacje, które są niezbędne w celu:

- sprawdzenia, czy przewidywane korzyści terapeutyczne i dotyczące zdrowia publicznego nadal przewyższają możliwe do przewidzenia ryzyko, oraz
- przetworzenia zgłoszeń na poziomie administracyjnym.

88. Określenie istotnych informacji i informacji innych niż istotne powinno odbywać się na podstawie wiedzy medycznej i naukowej.

89. W szczególności za „istotne” należy uznać nowe informacje administracyjne, które mogłyby mieć wpływ na zarządzanie przypadkami. Jednym z przykładów jest informacja, która może pomóc w wykryciu potencjalnego duplikatu (np. sponsor dowiedział się o nowych kodach identyfikacyjnych dla przypadków, które mogły zostać zastosowane we wcześniejszych transmisjach).

90. Po pierwotnym zgłoszeniu może okazać się, że zdarzenie nie należy do podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych, na przykład ze względu na brak przyczynowości, ważności lub prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia („zdarzenie o niższej wadze”). Zdarzenia o niższej wadze należy traktować jako istotną informację.

91. Przykłady informacji innych niż istotne to niewielkie zmiany dat lub poprawki błędów typograficznych w poprzedniej wersji przypadku.

⁽³³⁾ Zob. pkt 5.1 formularza wniosku o zezwolenie na badanie kliniczne (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁴⁾ Porównaj: przypis 31.

⁽³⁵⁾ Artykuł 17 ust. 3 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE.

⁽³⁶⁾ Zgłaszanie tych działań doprowadziłoby do podwajania zgłoszeń, jako że w funkcjonującym systemie te działania i tak zostałyby zgłoszone.

7.7.2. Terminy, rozpoczęcie

92. Stosując przepisy dotyczące zgłaszania istotnych informacji w terminie, należy uwzględnić, co następuje:
93. Termin wstępnego zgłoszenia w trybie przyspieszonym (dzień 0 = Di 0) rozpoczyna się z chwilą otrzymania przez sponsora informacji spełniających minimalne kryteria zgłoszenia ⁽³⁷⁾.
94. W przypadku podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych prowadzących do zgonu lub zagrożenia życia sponsor powinien zgłosić minimalne informacje w miarę możliwości jak najszybciej, a w każdym razie nie później niż w terminie siedmiu dni od otrzymania informacji o danym przypadku.
95. Jeśli wstępne zgłoszenie jest niekompletne, np. jeżeli sponsor nie dostarczył wszystkich informacji/oceny w terminie siedmiu dni, sponsor powinien przedłożyć kompletne zgłoszenie na podstawie wstępnych informacji w terminie dodatkowych ośmiu dni. W takim przypadku data otrzymania nie powinna ulec zmianie w odniesieniu do wstępnego zgłoszenia ⁽³⁸⁾.
96. Jeżeli sponsor otrzyma nowe istotne informacje na temat już zgłoszonego przypadku, termin rozpoczyna się ponownie w dniu zero, tj. w dniu otrzymania nowych informacji. Informacje te powinny zostać przekazane jako sprawozdanie z dalszych działań w terminie 15 dni ⁽³⁹⁾.
97. Minimalny zakres informacji obejmuje co najmniej wszystkie poniższe dane:
- ważny numer EudraCT (w stosownych przypadkach) ⁽⁴⁰⁾,
 - numer identyfikacyjny sponsora ⁽⁴¹⁾,
 - numer kodowy jednego uczestnika ⁽⁴²⁾,
 - dane jednego prowadzącego badanie ⁽⁴³⁾,
- jedno podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane ⁽⁴⁴⁾,
- jeden podejrzewany badany produkt leczniczy (w tym nazwa kodowa substancji czynnej) ⁽⁴⁵⁾,
- Ocena związku przyczynowo-skutkowego ⁽⁴⁶⁾.
98. Ponadto, w celu właściwego przetwarzania zgłoszeń drogą elektroniczną, należy dostarczyć następujących informacji administracyjnych:
- niepowtarzalny kod identyfikacyjny raportu o bezpieczeństwie (przypadku), przydzielany przez nadawcę ⁽⁴⁷⁾,
 - data otrzymania wstępnych informacji z pierwotnego źródła ⁽⁴⁸⁾,
 - data otrzymania najnowszych informacji ⁽⁴⁹⁾,
 - niepowtarzalny globalny kod identyfikacyjny przypadku ⁽⁵⁰⁾,
 - kod identyfikacyjny nadawcy ⁽⁵¹⁾.
99. Informacje na temat formatu i struktury informacji znajdują się w sekcji 7.9.

7.8. Harmonogram zgłaszania podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych innych niż prowadzące do zgonu i zagrożenia życia

100. Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które nie prowadzą do zgonu ani zagrożenia życia, należy zgłaszać w terminie 15 dni.
101. Może się zdarzyć, że podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane doprowadzi do zgonu lub zagrożenia życia, chociaż początkowo zostało uznane za niepowodujące zgonu lub niepowodujące zagrożenia życia. Podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, które nie prowadzą do zgonu ani zagrożenia życia, należy zgłaszać w miarę możliwości jak najszybciej, lecz nie później niż w terminie 15 dni. Podejrzewane niespodziewane poważne działanie niepożądane powodujące zgon lub zagrożenie życia należy zgłaszać możliwie jak najszybciej, lecz nie później niż w terminie siedmiu dni od uzyskania informacji, że działanie spowodowało zgon lub zagrożenie życia. Informacje dotyczące sprawozdań z dalszych działań znajdują się w sekcji 7.7.2.

⁽³⁷⁾ Jeżeli zadanie zostało przekazane innej osobie, termin rozpoczyna się z datą otrzymania informacji przez tę osobę.

⁽³⁸⁾ W przypadku elektronicznej transmisji ICSR oznacza to, że data określona w ICH E2B(R2) element danych A.1.6 „Data otrzymania” powinna być taka sama, jak data określona w ICH E2B(R2) element danych A.1.7 „Data otrzymania”.

⁽³⁹⁾ W przypadku elektronicznej transmisji ICSR oznacza to, że data określona w ICH E2B(R2) element danych A.1.6 „Data otrzymania” powinna być taka sama, jak data otrzymania pierwotnego zgłoszenia. W ICH E2B(R2) element danych A.1.7 „Data otrzymania” należy wskazać datę otrzymania nowej istotnej informacji przez sponsora.

⁽⁴⁰⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) element danych A.2.3.1.

⁽⁴¹⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) element danych A.2.3.2.

⁽⁴²⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) pkt B.1.

⁽⁴³⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) pkt A.2.

⁽⁴⁴⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) pkt B.2.

⁽⁴⁵⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) pkt B.4.

⁽⁴⁶⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) pkt B.4.k.18.

⁽⁴⁷⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) element danych A.1.0.1.

⁽⁴⁸⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) element danych A.1.6.

⁽⁴⁹⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) element danych A.1.7.

⁽⁵⁰⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) element danych A.1.10.

⁽⁵¹⁾ W przypadku elektronicznej transmisji – włączyć do ICH E2B(R2) element danych A.3.1.2.

102. Jeżeli okaże się, że podejrzewane nieoczekiwane poważne działanie niepożądane spowodowało zgon lub zagrożenie życia, chociaż początkowo zostało uznane za niepowodujące zgonu lub niepowodujące zagrożenia życia, należy dokonać zgłoszenia łączonego, o ile wstępne zgłoszenie nie zostało jeszcze dokonane.

7.9. Format zgłoszenia

7.9.1. W przypadku zgłoszeń drogą pośrednią

103. Więcej szczegółowych informacji dotyczących zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w pojedynczych przypadkach („ICSR”), dokonywanych drogą pośrednią przez EVCTM, znajduje się w następujących dokumentach:

- aktualna wersja wytycznych ICH E2B *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (dalej „ICH E2B (R2)”) ⁽⁵²⁾, oraz
- aktualna wersja wytycznych *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* ⁽⁵³⁾.

104. Należy podkreślić, że:

- sponsor, przed wypełnieniem formularza wniosku o zezwolenie na badanie kliniczne ⁽⁵⁴⁾, powinien dostarczyć informacji dotyczących badanego produktu leczniczego w słowniku produktów leczniczych EudraVigilance („EVMPD”) ⁽⁵⁵⁾, ⁽⁵⁶⁾,
- dane w polach tekstowych należy wprowadzać w języku angielskim,
- w EVCTM akceptowane są tylko zgłoszenia spełniające zasady walidacji ⁽⁵⁷⁾,
- dane w zakodowanych polach powinny zawierać ujednoliconą międzynarodową terminologię, formaty i normy prowadzenia nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

⁽⁵²⁾ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

⁽⁵³⁾ Dokument referencyjny EMA/H/20665/04/wersja ostateczna Rev. 2 z dnia 15 października 2010 r. (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3).

⁽⁵⁴⁾ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽⁵⁵⁾ W celu ujednolicenia informacji z różnych wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne oraz związanych z nimi podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych zgłaszanych do właściwych organów wykaz wszystkich substancji czynnych wprowadzanych do słownika produktów leczniczych EudraVigilance, w tym kodów substancji na etapie rozwoju, zostanie udostępniony do wiadomości publicznej do stosowania przy wypełnianiu formularzy wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne dla EudraCT w odpowiednich polach.

⁽⁵⁶⁾ Funkcja pomocy zostanie udostępniona przez Agencję sponsorom, którzy mają trudności z dostępem lub wprowadzaniem informacji do EVMPD.

⁽⁵⁷⁾ Zob. wytyczne, dokument referencyjny EMA/H/20665/04/wersja ostateczna Rev. 2 z dnia 15 października 2010 r.

105. Jeżeli inicjały lub nazwiska osób są znane nadawcy, ale nie mogą zostać zgłoszone w związku z wymogami w zakresie ochrony danych osobowych, należy informację taką podać w zgłoszeniu ⁽⁵⁸⁾.

7.9.2. W przypadku zgłoszeń drogą bezpośrednią

106. Informacje powinny być uporządkowane w taki sam sposób, jak w przypadku zgłoszeń drogą pośrednią, aby umożliwić właściwemu organowi krajowemu wprowadzenie danych do EVCTM.

107. Zasada ta ma zastosowanie także podczas uzgodnień przejściowych, o których mowa w pkt 7.4.2.

7.10. Informowanie badacza

108. Artykuł 17 ust. 1 lit. d) dyrektywy 2001/20/WE stanowi, że „sponsor informuje także wszystkich prowadzących badanie”.

109. Informacje te powinny być zwięzłe i praktyczne. Dlatego zawsze, gdy jest to możliwe, informacje dotyczące podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych powinny zostać zebrane w postaci wierszy z danymi dotyczącymi takich działań według okresów, zgodnie z charakterem projektu badawczego/projektu rozwoju klinicznego i ilości wygenerowanych działań. Wierszom z danymi powinno towarzyszyć zwięzłe streszczenie rozwoju profilu bezpieczeństwa badanego produktu medycznego.

110. Informacje dotyczące randomizacji znajdują się w sekcji 7.11.1.

7.11. Pozostałe kwestie

7.11.1. Ujawnianie przypisania do grup ⁽⁵⁹⁾

111. Co do zasady sponsor zgłasza do właściwego organu krajowego (bezpośrednio lub pośrednio przez EVCTM – zob. pkt 7.4) oraz do komitetu etyki (zob. pkt 7.5) tylko podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, dla których następuje ujawnienie przypisania uczestników do grup.

112. Prowadzący badanie (zob. pkt 7.10) powinni otrzymywać informacje zaślepienie, o ile nie ocenia się, że ujawnienie informacji zaślepienych jest istotne z powodów bezpieczeństwa ⁽⁶⁰⁾.

113. Prowadzący badanie powinien ujawnić przypisanie do grupy w trakcie badania klinicznego tylko wówczas, gdy jest to istotne dla bezpieczeństwa uczestnika.

⁽⁵⁸⁾ W odniesieniu do elementów danych ICH E2B, w polu należy podać „PRIVACY”.

⁽⁵⁹⁾ Zob. także pkt 3.D. wytycznych ICH E2A.

⁽⁶⁰⁾ Więcej informacji znajduje się w pkt 3.D. wytycznych ICH E2A.

114. Sponsor, jeżeli zdarzenie może być podejrzanym niespodziewanym poważnym działaniem niepożądanym, powinien ujawnić zaślepienie informację tylko dla danego uczestnika. Takich ujawnionych informacji nie należy ujawniać osobom odpowiedzialnym za bieżące prowadzenie badania (takim jak osoby zarządzające, monitorujące, prowadzące badanie) i osobom odpowiedzialnym za analizę danych i interpretację wyników po zakończeniu badania, takich jak personel biometryczny. Informacje ujawnione powinny być dostępne wyłącznie tym osobom, które muszą być zaangażowane w zgłaszanie danych dotyczących bezpieczeństwa do właściwych organów krajowych (bezpośrednio lub pośrednio przez EVCTM), komitetu etyki i komitetu monitorującego bezpieczeństwo danych („DSMB”) ⁽⁶¹⁾ lub osobom dokonującym bieżących ocen bezpieczeństwa podczas badania.

115. Jednakże w przypadku badań dotyczących chorób o wysokiej zachorowalności lub śmiertelności, gdy punktami końcowymi skuteczności mogą być również podejrzanym niespodziewane poważne działania niepożądane lub gdy punktem końcowym skuteczności w badaniu klinicznym jest śmiertelność lub inny „poważny” wynik (który mógłby zostać zgłoszony jako podejrzanym niespodziewane poważne działania niepożądane), integralność badania klinicznego może być zagrożona, jeżeli zaślepienie badania jest systematycznie łamane. W tych i podobnych okolicznościach sponsor, w procesie udzielania zezwolenia, powinien uzgodnić, które poważne zdarzenia będą traktowane jako związane z chorobą i nie będą podlegały systematycznemu ujawnianiu i zgłaszaniu w trybie przyspieszonym ⁽⁶²⁾.

116. W przypadku takich badań sponsorów zachęca się do wyznaczenia niezależnego komitetu monitorującego bezpieczeństwo danych („DSMB”), który będzie regularnie przeglądał dane dotyczące bezpieczeństwa w bieżących badaniach i w razie potrzeby zalecał sponsorowi, czy należy kontynuować, zmodyfikować, czy zakończyć badanie. Skład i funkcjonowanie DSMB należy opisać w protokole.

117. We wszystkich przypadkach po ujawnieniu zaślepionych informacji, jeżeli zdarzenie okaże się podejrzanym niespodziewanym poważnym działaniem niepożądanym (np. w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia), zastosowanie mają przepisy dotyczące zgłaszania podejrzanym niespodziewanych poważnych działań niepożądanych (zob. punkty powyżej). W przypadkach, kiedy podejrzanym niespodziewane poważne działania niepożądane obserwowane są dopiero po zakończeniu badania, zob. pkt 7.4.

7.11.2. *Podejrzanym niespodziewane poważne działania niepożądane związane z produktem referencyjnym lub z placebo*

118. Produkty referencyjne i placebo to badane produkty lecznicze ⁽⁶³⁾. W związku z tym podejrzanym niespodziewane poważne działania niepożądane związane z produktem referencyjnym podlegają takim samym

wymogom dotyczącym zgłaszania, co badane produkty lecznicze. Zdarzenia związane z placebo zwykle nie spełniają kryteriów podejrzanym niespodziewanego poważnego działania niepożądanego, a tym samym zgłaszania w trybie przyspieszonym. Jednakże w razie związku placebo z podejrzanym niespodziewanym poważnym działaniem niepożądanym (np. reakcja na substancję pomocniczą lub zanieczyszczenie) sponsor powinien zgłosić takie przypadki ⁽⁶⁴⁾.

7.11.3. *Działania niepożądane związane z produktami leczniczymi innymi niż badane*

119. Poważne działanie niepożądane, które jest związane nie z badanym produktem leczniczym, ale z innym produktem, nie stanowi podejrzanym niespodziewanego poważnego działania niepożądanego i nie jest jako takie zgłaszane (zob. pkt 7.2.1).

120. Podczas gdy zobowiązania prawne zawarte w przepisach dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określonych w dyrektywie 2001/83/WE oraz w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004 nie mają zastosowania (zob. pkt 2) do działań niepożądanych związanych z badanymi produktami leczniczymi lub produktami leczniczymi innymi niż badane, w przypadkach gdy produkt leczniczy inny niż badany jest dopuszczonym produktem leczniczym, prowadzącym badania i sponsorów zachęca się do zgłaszania podejrzanym działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym innym niż badany do właściwych organów krajowych lub do posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

7.11.4. *Kwestie bezpieczeństwa, które nie wchodzą w zakres definicji podejrzanym niespodziewanych poważnych działań niepożądanych – inne środki*

121. Podczas badania klinicznego mogą wystąpić zdarzenia, które nie wchodzą w zakres definicji podejrzanym niespodziewanych poważnych działań niepożądanych, a tym samym nie są objęte obowiązkiem zgłaszania, nawet jeżeli mogą być istotne pod względem bezpieczeństwa. Przykłady ⁽⁶⁵⁾:

- nowe zdarzenia związane z prowadzeniem badania lub rozwojem badanego produktu leczniczego mogące mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestników, takie jak:
 - poważne zdarzenie niepożądane, które może być związane z procedurami badania i które mogłoby zmienić prowadzenie badania,
 - istotne zagrożenie dla uczestników, takie jak brak skuteczności badanego produktu leczniczego stosowanego do leczenia choroby zagrażającej życiu,
 - istotny wynik dotyczący bezpieczeństwa z niedawno zakończonego badania na zwierzętach (np. badania rakotwórczości),
 - tymczasowe wstrzymanie badania ze względów bezpieczeństwa, jeżeli badanie jest prowadzone z tymi samymi badanymi produktami leczniczymi w innym państwie przez tego samego sponsora,

⁽⁶¹⁾ Więcej informacji na temat DSMB znajduje się w wytycznych EMA dotyczących komisji monitorujących bezpieczeństwo danych, dokument referencyjny EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

⁽⁶²⁾ Zob. pkt 2.5 szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽⁶³⁾ Artykuł 2 lit. d) dyrektywy 2001/20/WE.

⁽⁶⁴⁾ Podejrzanym składnik placebo należy określić w ICH E2B (R2) element danych B.4.k.2.2. „Nazwa substancji czynnej”.

⁽⁶⁵⁾ Przykłady są przedstawione w sekcji 3.A.2. wytycznych ICH E2A.

- zalecenia DSMB, jeśli takie istnieją, w przypadkach istotnych dla bezpieczeństwa uczestników,
 - w przypadku produktu leczniczego terapii zaawansowanej – istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do pozyskiwania lub dawcy.
122. Te zdarzenia/obserwacje nie są zgłaszane jako podejrzewane niespodziewane poważne działania niepożądane, ale mogą wymagać podjęcia innych działań, takich jak:
- natychmiastowe środki bezpieczeństwa i ich zgłoszenie (art. 10 lit. b) dyrektywy 2001/20/WE, zob. również pkt 3.9 szczegółowych wytycznych CT-1),
 - znaczne zmiany (art. 10 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE; zob. również pkt 3.7 szczegółowych wytycznych CT-1), lub
 - wcześniejsze zakończenie badania (art. 10 lit. c) dyrektywy 2001/20/WE; zob. również pkt 4.2.2. szczegółowych wytycznych CT-1).
123. Ponadto zaleca się, aby sponsor informował właściwe organy krajowe i komitet etyki o zagadnieniach dotyczących bezpieczeństwa, które mogłyby w istotny sposób zmienić obecną ocenę stosunku korzyści do ryzyka badanego produktu leczniczego, nie wchodzących jednak w zakres działań wymienionych powyżej.

8. COROCZNE RAPORTY SPONSORA O BEZPIECZEŃSTWIE DLA WŁAŚCIWEGO ORGANU KRAJOWEGO I KOMITETU ETYKI

124. Artykuł 17 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE stanowi:
- „Raz do roku, przez cały okres prowadzenia badania klinicznego, sponsor przedkłada państwu członkowskim, na których terytorium przeprowadzane jest badanie kliniczne oraz komitetowi etyki listę wszystkich podejrzewanych poważnych działań niepożądanych, które wystąpiły w tym okresie oraz sprawozdanie dotyczące bezpieczeństwa uczestników badania.”
125. Raport ten skierowany jest do właściwego organu krajowego i komitetu etyki zainteresowanego państwa członkowskiego.
126. Zgłoszenie powinno zostać przedstawione właściwemu organowi krajowemu i komitetowi etyki tylko wówczas, gdy leczenie uczestników badania nadal odbywa się w zainteresowanym państwie członkowskim ⁽⁶⁶⁾.
127. Szczegółowe informacje dotyczące corocznych raportów o bezpieczeństwie, w tym zasad dotyczących ujawniania zaślepionych informacji, znajdują się w wytycznych ICH E2F ⁽⁶⁷⁾ dotyczących uaktualnionych raportów o bezpie-

czeństwie („DSUR”, dalej „wytyczne ICH E2F”). Międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi (ICH) opublikowała wzory takich raportów. Te wzory uwzględniają zmieniającą się wiedzę na temat leków, zależnie od tego, czy sponsor jest posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, czy nie ⁽⁶⁸⁾.

128. W dodatku do raportu powinny znaleźć się informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa, obowiązujące na początku okresu sprawozdawczego (zob. pkt 7.2.3.2; zob. także sekcje 2.6 i 3.20 wytycznych ICH E2F).
129. Informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa obowiązujące na początku okresu sprawozdawczego służą jako referencyjne informacje w okresie sprawozdawczym ⁽⁶⁹⁾.
130. Jeśli informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa ulegną znacznym zmianom podczas okresu sprawozdawczego, powinny być wymienione w corocznym raporcie o bezpieczeństwie ⁽⁷⁰⁾, ⁽⁷¹⁾. Ponadto, w takim przypadku należy przedłożyć zmienione informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa jako załącznik do raportu ⁽⁷²⁾, oprócz referencyjnych informacji obowiązujących na początku okresu sprawozdawczego (zob. powyżej). Pomimo zmian w referencyjnych informacjach dotyczących bezpieczeństwa, informacje referencyjne obowiązujące na początku okresu sprawozdawczego służą jako informacje referencyjne w okresie sprawozdawczym ⁽⁷³⁾.

9. FUNKCJE EVCTM

9.1. Wprowadzenie

131. EVCTM służy do następujących celów:

- zapewnianie przeglądu podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych, istotnych dla nadzorowania badań klinicznych w całej UE, jak i w każdym państwie członkowskim,
- ułatwianie dokonywania zgłoszeń do właściwych organów krajowych drogą pośrednią, w szczególności w przypadku badań międzynarodowych,
- ułatwianie wymiany informacji o podejrzewanych niespodziewanych poważnych działaniach niepożądanych między właściwymi organami krajowymi, Komisją a Agencją.

⁽⁶⁸⁾ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

⁽⁶⁹⁾ Zob. pkt 2.6. wytycznych ICH E2F.

⁽⁷⁰⁾ Zob. pkt 3.4. wytycznych ICH E2F.

⁽⁷¹⁾ Zazwyczaj są to znaczne zmiany, zob. pkt 3.4.3.b. szczegółowych wytycznych CT-1.

⁽⁷²⁾ Porównaj: przypis 69.

⁽⁷³⁾ Oznacza to, że informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa wykorzystane jako podstawa corocznego raportu o bezpieczeństwie mogą nie być identyczne ze zmienionymi informacjami referencyjnymi, które stanowią podstawę zgłaszania podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych (zob. pkt 7.2.3.2).

⁽⁶⁶⁾ Zob. pkt 2.3. wytycznych ICH E2F.

⁽⁶⁷⁾ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

132. Dane zawarte w EVCTM nie są dostępne dla osób innych niż właściwe organy krajowe, Agencja i Komisja ⁽⁷⁴⁾.
133. EVCTM jest oparta na listach do wyboru, rozwijanych menu i słownikach lub automatycznie generowanych kodach lub tekstach. Zakłada się, że nie wszystkie słowniki będą dostępne we wszystkich językach urzędowych i początkowo będą istnieć jedynie w języku angielskim. Tłumaczenie słowników zostanie dokonane dopiero wtedy, kiedy autorzy słowników udostępnią pełne i aktualne wersje.

9.2. Funkcje podstawowe

134. Funkcje podstawowe EVCTM pozwalają na:

- dokonywanie zgłoszeń drogą pośrednią w oparciu o aktualną wersję formatów uzgodnionych na poziomie międzynarodowym,
- generowanie raportów szczegółowych, integrujących metody statystyczne wykrywania sygnału z opcją początkowego filtrowania według kraju pochodzenia, rodzaju raportu, opisu leku, numeru EudraCT (europejskiej bazy danych badań klinicznych), organizacji nadawcy (właściwe organy krajowe, sponsorzy), daty zgłoszenia,
- wyszukiwanie:
 - liczby podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych zgłoszonych dla jednego lub kilku wybranych badanych produktów leczniczych lub substancji czynnych,
 - liczby podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych zgłoszonych według grupy wiekowej lub wskazania (jeśli zgłoszono) dla jednego lub kilku wybranych badanych produktów leczniczych lub substancji czynnych,

- liczby podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych zgłoszonych dla wybranego badania klinicznego w oparciu o jeden lub więcej numerów EudraCT,
- wierszy z danymi dla pojedynczych przypadków dla działań zgrupowanych na dowolnym poziomie hierarchii MedDRA dla jednego lub kilku wybranych produktów leczniczych lub substancji czynnych,
- przesyłanie statycznych raportów monitorowania działań dla jednego lub kilku wybranych produktów leczniczych lub substancji czynnych.

9.3. Funkcje zaawansowane

135. Po ustaleniach przejściowych (pkt 7.4.1) EVCTM będzie posiadał funkcje zaawansowane powiązane z EudraCT, pozwalające właściwym organom krajowym na otrzymywanie:
- regularnych wiadomości na temat nowych podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych dla wszystkich istotnych badanych produktów leczniczych/badań klinicznych,
 - powiadomień dotyczących podejrzewanych niespodziewanych poważnych działań niepożądanych istotnych dla państw członkowskich dla określonych rodzajów działań, badań lub populacji albo badanych produktów leczniczych, oraz
 - raportów opartych na wielu polach ICH E2B i EudraCT.
136. Szczegółowe wymagania techniczne, jak również plan wprowadzenia funkcji zaawansowanych zostaną opublikowane w oddzielnym dokumencie.

⁽⁷⁴⁾ Zob. art. 17 ust. 3 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE.