

## II

(Съобщения)

СЪОБЩЕНИЯ НА ИНСТИТУЦИИТЕ, ОРГАНИТЕ, СЛУЖБИТЕ И АГЕНЦИИТЕ НА  
ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

## ЕВРОПЕЙСКА КОМИСИЯ

Съобщение на Комисията — Подробни насоки относно събирането, проверката и представянето на  
доклади за нежелано събитие/реакция в резултат на клинични изпитвания на лекарствени  
продукти за хуманна употреба („СТ-3“)

(2011/С 172/01)

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

## 1.1. Правно основание

1. Настоящите подробни насоки се основават на член 18 от Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба <sup>(1)</sup> (наричана по-долу „Директива 2001/20/ЕО“), който предвижда, че:

„Комисията, като се консултира с Агенцията, държавите-членки и заинтересованите страни, изготвя и публикува подробни насоки за събирането, проверката и представянето на доклади за нежелано събитие/реакция, както и условията и реда за декодиране за неочаквани сериозни нежелани реакции.“

2. Съгласно член 3, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО всички национални разпоредби за защита на участниците в клинични изпитвания трябва да съответстват на процедурите и сроковете, предвидени в Директива 2001/20/ЕО, включително и процедурите и сроковете за събирането, проверката и представянето на доклади за нежелано събитие/реакция в резултат на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба. Настоящият документ предоставя насоки относно тези въпроси.

3. При прилагане на Директива 2001/20/ЕО националните компетентни органи и комитетите по етика на държавите-членки на Европейския съюз (ЕС) и на договарящите страни от Европейското икономическо пространство (ЕИП) <sup>(2)</sup>, насърчителни и изследователи,

както и лица, на които са били делегирани задачи и функции, свързани с докладването за безопасност, следва да вземат предвид настоящите насоки.

## 1.2. Приложно поле

4. Настоящите подробни насоки се отнасят до събирането, проверката и докладването на нежелани събития и нежелани реакции, настъпващи при клинично изпитване, което попада в приложното поле на Директива 2001/20/ЕО, т.е. клинично изпитване, определено в директивата и проведено в най-малко една държава-членка на ЕС.

5. Повече подробности за приложното поле на Директива 2001/20/ЕО са дадени в раздел 1.2 от Подробни насоки относно заявлението до компетентните органи за разрешително за клинично изпитване на лекарствен продукт за хуманна употреба, уведомяването за съществени изменения и допълнения и декларацията за края на изпитването <sup>(3)</sup> (наричани по-долу „подробни насоки СТ-1“).

## 1.3. Определения

6. Определенията, които се съдържат в Директива 2001/20/ЕО, в актовете на Комисията относно нейното прилагане и в съответните документи с насоки в тяхната актуална версия, се прилагат също така и за настоящите подробни насоки.

7. По отношение на термините „нежелано събитие“, „нежелана реакция“, „съмнителен“, „неочакван“ и „сериозен“ се прави позоваване в съответните раздели от настоящите подробни насоки.

<sup>(1)</sup> ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

<sup>(2)</sup> За целите на настоящия документ позовавания на ЕС, държави-членки на ЕС или държави-членки следва да се разбират като включващи ЕИП или договарящите страни от ЕИП, освен ако не е посочено друго.

<sup>(3)</sup> ОВ С 82, 30.3.2010 г., стр. 1.

8. За целите на настоящите подробни насоки „съответна държава-членка“ означава държавата-членка, в която клиничното изпитване е разрешено от националния компетентен орган и е получило положително становище от Комитета по етика.

#### 1.4. Връзки с други документи с насоки

9. Настоящите подробни насоки следва да се четат по-специално във връзка с:

— подробните насоки СТ-1, и

— Ръководство относно управление на клинични данни за безопасност: Определения и стандарти за ускорено докладване <sup>(4)</sup> (наричано по-долу „Ръководство ICH E2A“).

10. Където е уместно, настоящите подробни насоки възпроизвеждат съдържанието на горепосочените документи с насоки, за да се улесни прилагането на правилата относно докладване за безопасността.

#### 2. ВРЪЗКИ С ПРАВИЛАТА ЗА ФАРМАКОЛОГИЧНА БДИТЕЛНОСТ

11. Правилата за фармакологична бдителност, установени в Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба <sup>(5)</sup> (наричана по-долу „Директива 2001/83/ЕО“) и Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата (наричан по-долу „Регламент (ЕО) № 726/2004“) <sup>(6)</sup>, не се отнасят до изпитвани лекарствени продукти („ИЛП“) и неизпитвани лекарствени продукти <sup>(7)</sup> („НИЛП“) <sup>(8)</sup>.

12. От това следва, че:

— докладването за безопасността попада в приложното поле или на Директива 2001/20/ЕО, или на разпоредбите за фармацевтична бдителност, посочени в Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004. Нежеланите реакции не могат да бъдат докладвани и по двата режима, т.е. по смисъла на Директива 2001/20/ЕО, и на Регламент (ЕО) № 726/2004 и Директива 2001/83/ЕО,

— нежелана реакция към ИЛП или НИЛП, която настъпва при клинично изпитване, трябва да се докладва или проследява единствено в съответствие с Директива 2001/20/ЕО. При прилагане на тази директива следва да се спазват настоящите подробни насоки.

13. Така отговорностите на насърчителите и изследователите по отношение на докладването за безопасността са определени единствено от Директива 2001/20/ЕО.

#### 3. ОТГОВОРНОСТИ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ И НА НАСЪРЧИТЕЛЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА НАБЛЮДЕНИЕТО И ДОКЛАДВАНЕТО ЗА БЕЗОПАСНОСТТА

14. Отговорностите на изследователя включват:

— докладване пред насърчителя за сериозни нежелани събития (вж. раздел 4),

— докладване пред насърчителя за определени нежелани събития, които не са с висока степен на сериозност, и/или нередни резултати от анализи (вж. раздел 5).

15. Отговорностите на насърчителя включват:

— регистриране на нежеланите събития (вж. раздел 6),

— докладване на съмнителни неочаквани сериозни нежелани реакции („СНСНР“) пред националния компетентен орган (пряко или чрез Модула за клинични изпитвания на Eudravigilance, вж. раздел 7.4) и пред Комитета по етика (вж. раздел 80),

— информиране на изследователите (вж. раздел 7.10),

— годишно докладване за безопасността пред националния компетентен орган и Комитета по етика (вж. раздел 8).

16. Насърчителят следва непрекъснато да преценява очакваните ползи и рискове от клиничното изпитване <sup>(9)</sup>, което включва постоянна оценка на безопасността на ИЛП.

17. Насърчителят следва да осигури системи и писмени стандартни оперативни процедури за гарантиране на съответствието с необходимите стандарти за качество на всеки етап от документирането, събирането на данни, проверката, оценката, архивирането, докладването и проследяването на случая.

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

<sup>(5)</sup> ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

<sup>(6)</sup> ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

<sup>(7)</sup> За насоки относно тези термини вж. Насоки за изпитваните лекарствени продукти (ИЛП) и неизпитваните лекарствени продукти (НИЛП) ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(8)</sup> Член 3, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО; Вж. също член 107, параграф 1, трета алинея от Директива 2001/83/ЕО, изменена с Директива 2010/84/ЕС от 15 декември 2010 г.

<sup>(9)</sup> Раздел 2.2 от ICH E6 — Добра клинична практика.

18. По отношение на клиничните изпитвания с изпитвани лекарствени продукти за модерна терапия конкретни насоки се съдържат в Подробни насоки за добра клинична практика специално за лекарствените продукти за модерна терапия<sup>(10)</sup>.

19. Делегирането на задачи не отменя крайната отговорност на насърчителя или изследователя за провеждането на клиничното изпитване в съответствие с приложимото законодателство.

#### 4. ДОКЛАДВАНЕ НА СЕРИОЗНИ НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ ОТ ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ ПРЕД НАСЪРЧИТЕЛЯ

##### 4.1. Правно основание и цел

20. Член 16, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Изследователят докладва незабавно всички сериозни нежелани събития на насърчителя, с изключение на тези, които протоколът или брошурата на изследователя определя като такива, които не изискват незабавно докладване. Незабавното докладване е последвано от подробни, писмени доклади. В незабавното докладване и в последващите доклади участниците се определят чрез код.“

21. Целта на това задължение е да се гарантира, че насърчителят разполага с необходимата информация за постоянна оценка на съотношението полза—риск в клиничното изпитване, в съответствие с член 3, параграф 2, буква а) от Директива 2001/20/ЕО.

##### 4.2. „Сериозно нежелано събитие“

###### 4.2.1. „Нежелано събитие“

22. Определението на термина „нежелано събитие“ е дадено в член 2, буква м) от Директива 2001/20/ЕО, както следва:

„всяка вредна лекарствена проява при пациент или участник в клинично изпитване, лекуван с лекарствен продукт, която не е непременно свързана с това лечение.“

23. Нежелано събитие следователно може да бъде всеки неблагоприятен и непреднамерен знак (включително нередни резултати от анализи), симптом или заболяване, свързано във времето с употребата на даден лекарствен продукт, независимо дали се счита за свързано с лекарствения продукт<sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. „Сериозно нежелано събитие“

24. Определението на термина „сериозно нежелано събитие“ е дадено в член 2, буква о) от Директива 2001/20/ЕО, както следва:

„всяка вредна лекарствена проява или ефект, който при каквато и да е доза води до смърт, застрашава живота на участника, изисква хоспитализация или продължаване на хоспитализацията, води до трайни или значителни увреждания или нетрудоспособност или се изразява чрез вродени аномалии или малформации“.

25. Тези характеристики/последници трябва да бъдат вземани предвид в момента на събитието. Например за животнозастрашавашо се счита събитие, при което за участника е съществувал риск от смърт в момента на събитието, а не събитие, което хипотетично би могло да причини смърт, ако е било по-тежко.

26. Някои медицински събития могат да изложат на риск участника или да изискват намеса за предотвратяване на една от горепосочените характеристики/последници. Такива събития (наричани по-долу „важни медицински събития“) трябва също да се считат за „сериозни“ съгласно определението.

27. Медицинската и научна преценка следва да се изразява в решение дали дадено събитие е „сериозно“ в съответствие с тези критерии<sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Срокове

28. Изследователят трябва да докладва незабавно на насърчителя за всички сериозни нежелани събития с изключение на определените като неизискващи незабавно докладване в протокола или брошурата на изследователя („БИ“) <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Незабавно докладване и последващ доклад

29. Незабавното докладване следва да позволи на насърчителя да предприеме подходящите мерки за преодоляване на потенциални нови рискове в дадено клинично изпитване. Затова изследователят следва да докладва незабавно в много кратък срок, който при никакви обстоятелства не трябва да надхвърля 24 часа от научаването за сериозното нежелано събитие.

30. Последващият доклад следва да даде възможност на насърчителя да реши дали сериозното нежелано събитие изисква преоценка на съотношението полза—риск в клиничното изпитване, в случай че необходимата информация все още не е налична и не е била предоставена в първоначалния доклад.

###### 4.3.2. Докладване на по-късен етап

31. В случаи, когато не се изисква незабавно докладване (вж. раздел 4.3 по-горе), изследователят докладва в подходяща времева рамка, като взема предвид спецификата на изпитването и на сериозното нежелано събитие, както и изпълнимите насоки в протокола или в БИ <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, том 10.

<sup>(11)</sup> Раздел 2.A.1 от Ръководство ICH E2A.

<sup>(12)</sup> Примери са дадени в раздел 2.B от Ръководство ICH E2A.

<sup>(13)</sup> Вж. също раздели 2.5 и 2.6 от подробните насоки CT-1.

<sup>(14)</sup> Виж бележка под линия на стр. 13.

#### 4.4. Начало и край на докладването на сериозни нежелани събития пред насърчителя

32. Изследователят е отговорен за докладването пред насърчителя на всички сериозни нежелани събития във връзка с лекуваните от него участници в клиничното изпитване. След приключване на изпитването не е необходимо изследователят да наблюдава активно участниците за нежелани събития, освен ако в протокола не е посочено друго <sup>(15)</sup>.
33. В случай че изследователят научи за настъпване на сериозни нежелани събития при участник след приключване на лечението му, те следва да бъдат докладвани на насърчителя <sup>(16)</sup>.

#### 5. ДОКЛАДВАНЕ НА НЕСЕРИОЗНИ НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ И/ИЛИ НЕРЕДНИ РЕЗУЛТАТИ ОТ АНАЛИЗИ ОТ ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ ПРЕД НАСЪРЧИТЕЛЯ

34. Член 16, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Нежеланите събития и/или нередните резултати от анализи, определени в протокола като критични за оценката на безопасността, се докладват на насърчителя съгласно изискванията за уведомление и с определените в протокола срокове.“

35. По отношение на определеното за нежелано събитие се прави позоваване на раздел 4.2.1.

#### 6. ВОДЕНЕ НА РЕГИСТРИ ОТ НАСЪРЧИТЕЛЯ

36. Член 16, параграф 4, първо изречение от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Насърчителят води подробни регистри за всички нежелани събития, които са му докладвани от изследователя или изследователите.“

#### 7. ДОКЛАДВАНЕ НА СЪМНИТЕЛНИ НЕОЧАКВАНИ СЕРИОЗНИ НЕЖЕЛАТЕЛНИ РЕАКЦИИ ОТ НАСЪРЧИТЕЛЯ

##### 7.1. Правно основание и цел

37. Член 17, параграф 1, букви а), б) и г) от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Насърчителят се уверява, че цялата важна информация за съмнителни сериозни нежелани реакции, които са фатални или застрашават живота, се записва и докладва във възможно най-кратък срок на компетентните власти във всички съответни държави-членки, както и на Комитета

по етика, във всеки случай, не по-късно от седем дни, считано от момента, в който насърчителят е научил за случая и че съответната последваща информация се съобщава впоследствие в допълнителен срок от осем дни.

Всички други съмнителни сериозни неочаквани нежелани реакции се докладват на съответните компетентни органи и на съответния Комитет по етика във възможно най-кратък срок, но в максимален срок от петнадесет дни, считано от научаването за пръв път от насърчителя. [...]

Насърчителят информира също всички изследователи“.

38. Член 17, параграф 3, буква а) от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Всяка държава-членка следи всички съмнителни неочаквани сериозни нежелателни реакции към изследван лекарствен продукт, които са сведени до нейното внимание, да се въвеждат незабавно в европейската база данни, до която, в съответствие с член 11, параграф 1, имат достъп само компетентните органи на държавите-членки, Агенцията и Комисията“.

39. „Европейската база данни“, посочена в член 17 от Директива 2001/20/ЕО, е Модулът за клинични изпитвания на EudraVigilance (EVCTM) <sup>(17)</sup>.

40. Целта на задължението за докладване към националните компетентни органи (пряко или непряко чрез EVCTM, вж. раздел 7.4) е националните компетентни органи да бъдат осведомени за СНСНР и да събират информация за безопасността в профила на безопасност на ИЛП. Предвидено е това от своя страна да даде на съответните национални компетентни органи възможността:

— да оценят с оглед на различните докладвани СНСНР дали ИЛП излага участника на неизвестен риск, и

— да вземат мерки, ако е необходимо, за защита на безопасността на участниците.

41. Целта на задължението за докладване до Комитета по етика (вж. раздел 80) е той да бъде осведомен за настъпването на СНСНР на територията на съответната държава-членка.

42. Целта на задължението за информираност на изследователя (вж. раздел 7.10) е изследователите да бъдат информирани по въпросите на безопасността с оглед на установените СНСНР.

<sup>(15)</sup> Конкретни разпоредби по отношение на лекарствените продукти за модерна терапия са налични в раздел 8 от Подробни насоки за добра клинична практика специално за лекарствени продукти за модерна терапия ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(16)</sup> Вж. раздел 3.Е.3 от Ръководство ICH E2A.

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

## 7.2. Съмнителна неочаквана сериозна нежелана реакция

### 7.2.1. „Нежелана реакция“ — причинност

43. Определението за „нежелана реакция“ е дадено в член 2, буква н) от Директива 2001/20/ЕО, както следва:

„всички вредни и неочаквани отговори към изпитван лекарствен продукт, свързани с каквато и да е назначена доза“.

44. Определението обхваща също грешки на лекарствената терапия и употреба извън предвиденото в протокола, включително неправилна употреба и злоупотреба с продукта.

45. Определението включва разумна възможност за причинно-следствена връзка между събитието и ИЛП. Това означава наличие на факти (доказателства) или аргументи, предполагащи причинно-следствена връзка.

46. По смисъла на определението вреден и неочакван отговор към неизпитван лекарствен продукт, който не е резултат от вероятно взаимодействие с ИЛП, не е СНСНР (вж. също раздел 7.6). За възможно последващо действие се прави позоваване на раздел 7.11.3.

### 7.2.2. „Сериозна“ нежелана реакция

47. По отношение на критерия за „сериозност“ се прави позоваване на раздел 4.2.2.

### 7.2.3. „Неочаквана“ нежелана реакция

#### 7.2.3.1. Определение

48. В член 2, буква п) от Директива 2001/20/ЕО „неочаквана нежелана реакция“ е определена, както следва:

„нежелана реакция, чието естество или сериозност не съответства на информацията за продукта (например, брошурата на изследвателя за неразрешен изследван продукт или обобщение на характеристиките на разрешен продукт)“.

49. Тук терминът „сериозност“ е използван, за да опише интензивността на конкретно събитие. Следва да се прави разлика с термина „сериозен“<sup>(18)</sup>.

50. Доклади, които дават съществена информация относно спецификата, увеличената проява или сериозността на позната, вече документирана сериозна нежелана реакция представляват неочаквано събитие<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> За примери вж. раздел 2.В от Ръководство ICH E2A.

<sup>(19)</sup> За примери вж. раздел 2.С.2 от Ръководство ICH E2A.

## 7.2.3.2. Референтна информация по безопасността

51. Вероятността от нежеланата реакция се определя от настръчителителя в референтната информация по безопасността („РИБ“). Това следва да бъде направено по отношение на наблюдавани по-рано събития, а не въз основа на това какво би могло да се очаква от фармакологичните качества на даден лекарствен продукт<sup>(20)</sup>.

52. РИБ се съдържа в обобщението на характеристиките на продукта („ОбХП“) или в БИ<sup>(21)</sup>. РИБ следва да се посочи и в придружителното писмо, което се представя заедно със заявлението пред националния компетентен орган<sup>(22)</sup>.

53. В случай че РИБ се съдържа в БИ, БИ трябва да съдържа ясно определен раздел в този смисъл. Разделът трябва да включва информация за честотата и същността на нежеланите реакции.

54. В случай че за ИЛП е налично разрешително за пускане на пазара в няколко държави-членки, в които се прилагат различни ОБХП, настръчителителят следва да избере най-подходящото ОБХП с оглед безопасността на участниците<sup>(23)</sup>.

55. РИБ може да бъде променяна по време на провеждането на клиничното изпитване. Обикновено това представлява съществено изменение<sup>(24)</sup>. За целите на докладването на СНСНР се прилага версията РИБ, валидна към момента на настъпване на СНСНР<sup>(25)</sup>. Така една промяна в РИБ оказва влияние върху броя нежелани реакции, които следва да бъдат докладвани като СНСНР. По отношение на приложимата РИБ за целите на годишния доклад за безопасността вж. раздел 8.

## 7.3. Оценка на сериозността, причинността и вероятността

56. Отговорност на настръчителителя е да гарантира, че всички нежелани събития са докладвани, които кумулативно:

— са с разумна възможност за причинно-следствена връзка (вж. раздел 7.2.1) по отношение на ИЛП,

<sup>(20)</sup> Вж. раздел 2.С от Ръководство ICH E2A.

<sup>(21)</sup> За подробности вж. раздел 2.6 от Ръководство СТ-1.

<sup>(22)</sup> За подробности вж. раздел 2.3 от Ръководство СТ-1.

<sup>(23)</sup> Виж бележка под линия на стр. 21.

<sup>(24)</sup> За подробности вж. раздели 3.3 и 3.4 от Ръководство СТ-1.

<sup>(25)</sup> Виж бележка под линия на стр. 21.

— са „сериозни“ (виж раздел 7.2.2), и

— са „неочаквани“ (виж раздел 7.2.3).

#### 7.3.1. „Сериозност“

57. Обикновено преценката дали събитието е сериозно се прави от докладващия изследовател (вж. раздел 4.2.2).

#### 7.3.2. Причинност

58. Оценката за това дали е налице разумна възможност за причинно-следствена връзка обикновено се извършва от изследователя.

59. При липсата на информация за причинността от страна на докладващия изследовател насърчителят трябва да се консултира с докладващия изследовател и да го насърчи да изрази становище по този въпрос. Оценката за причинност, дадена от изследователя, не следва да бъде пощеничана от насърчителя. В случай че насърчителят не е съгласен с оценката за причинност на изследователя, заедно с доклада следва да се предоставят и двете становища — на изследователя и на насърчителя.

#### 7.3.3. „Вероятност“

60. Оценката за вероятност обикновено се извършва от насърчителя.

61. „Вероятността“ за сериозна нежелана реакция се оценява с оглед на РИБ (вж. раздел 7.2.3.2).

62. В случай че докладващият изследовател е предоставил информация за вероятност, то тя трябва да бъде взета под внимание от насърчителя.

### 7.4. СНСНР, които се докладват пред националните компетентни органи (пряко или непряко чрез EVSTM)

#### 7.4.1. Въведение

63. СНСНР трябва да се докладват на националния компетентен орган в съответната държава-членка.

64. В допълнение тези доклади трябва да бъдат включени в Модула за клинични изпитвания на EudraVigilance (EVSTM).

65. За в бъдеще, за да се опрости работата и да се избегне дублиране на съдържанието на EVSTM, всички СНСНР следва да бъдат докладвани на националните компетентни органи чрез EVSTM. За тази цел възможностите на EVSTM са в процес на усъвършенстване за постигане на „подобро функционалност“ съгласно раздел 9.3. След постигане на по-добра функционалност се прилага т.нар. „окончателна процедура“ (вж. раздел 7.4.3). Дотогава, т.е. през преходния период, се прилага т.нар. „преходна процедура“ (вж. раздел 7.4.2).

66. Комисията ще обяви публично достигането до окончателната процедура, след като това бъде установено съвместно от Комисията, Европейската агенция по лекарствата („Агенцията“) и националните компетентни органи.

67. Във връзка с докладването пред националния компетентен орган трябва да се прави разлика между пряко и непряко докладване:

— „пряко докладване“: насърчителят докладва СНСНР пряко чрез доклад за безопасност относно отделен случай („ДБОС“) на националните компетентни органи в съответната държава-членка <sup>(26)</sup>,

— „непряко докладване“/„непряко докладване чрез EVSTM“: насърчителят докладва СНСНР под формата на ДБОС чрез EVSTM пред националния компетентен орган на съответната държава-членка <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. СНСНР, които трябва да бъдат докладвани, и начини на докладване (преходна процедура)

68. Преходната процедура (вж. раздел 7.4.1) за докладване на СНСНР пред националните компетентни органи е следната:

7.4.2.1. СНСНР, които трябва да бъдат докладвани (преходна процедура)

69. Насърчителят на клиничното изпитване, извършено в поне една държава-членка, следва да докладва за следните СНСНР:

— всички СНСНР, които са настъпили при даденото клинично изпитване, независимо дали СНСНР е настъпила на мястото на клинично изпитване в държавата-членка или на мястото на клинично изпитване в съответна трета държава,

— всички СНСНР, свързани със същото активно вещество (независимо от фармацевтичната форма и концентрация или от проучвания симптом), при клинично изпитване, извършено изцяло в трета държава или изцяло в друга държава-членка, ако това клинично изпитване е:

— финансирано от същия насърчител, или

— финансирано от друг насърчител, който или е част от същото дружество майка, или разработва медицински продукт съвместно с този друг насърчител въз основа на официално споразумение <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> За подробности относно „съответната“ държава-членка вж. по-долу.

<sup>(27)</sup> Виж бележка под линия на стр. 26.

<sup>(28)</sup> Предоставянето на ИПИ или информация на бъдещ потенциален притежател на разрешително за пускане на пазара по въпроси относно безопасността не следва да бъдат считани за съвместна разработка.

- 7.4.2.2. Начини на докладване (преходна процедура)
70. В переходната процедура начините на докладване са следните:
- а) Докладване пред националния компетентен орган <sup>(29)</sup>:
- СНСНР, описани в първата подточка на раздел 7.4.2.1, се докладват на националния компетентен орган на всяка държава-членка, в която националният компетентен орган е разрешил клиничното изпитване,
  - СНСНР, описани във втората подточка на раздел 7.4.2.1, се докладват на националния компетентен орган на всяка държава-членка, в която националният компетентен орган е разрешил клиничното изпитване, извършващо се в ЕС,
71. Докладването на СНСНР пред националния компетентен орган започва с разрешаването от негова страна на клиничното изпитване <sup>(30)</sup>. То завършва с приключване на лечението на всички участници от дадената държава-членка.
- б) Въвеждане на информация в EVCTM:
72. Държавата-членка, в която е настъпила СНСНР, носи отговорност да гарантира включването в EVCTM на СНСНР, които са ѝ докладвани в съответствие с този раздел. За тази цел държавата-членка може:
- да осигури въвеждане на информация в EVCTM от страна на националния компетентен орган,
  - да осигури непряко докладване, или
  - да остави на насърчителя да избере между непряко или пряко докладване. В този случай, ако насърчителят избере да докладва пряко, трябва да се гарантира, че информацията се въвежда в EVCTM от националния компетентен орган.
73. Ако СНСНР е настъпила в трета държава и даденото клинично изпитване се извършва и в ЕС, насърчителят следва да докладва непряко чрез EVCTM или да избере която и да е държава-членка, чийто национален компетентен орган актуализира съдържанието на EVCTM и в която този орган е разрешил клиничното изпитване.
74. Ако клиничното изпитване се извършва изцяло в трета държава и СНСНР се докладва на национален компетентен орган в държава-членка (вж. втората подточка на раздел 7.4.2.1), насърчителят следва да докладва непряко чрез EVCTM или да избере която и да е държава-членка, чийто национален компетентен орган актуализира съдържанието на EVCTM и в която този орган е разрешил клиничното изпитване, извършвано в ЕС.
75. СНСНР, установени след приключване на изпитването <sup>(31)</sup>, също следва да бъдат докладвани. Това следва да бъде направено под формата на непряко докладване чрез EVCTM.
- 7.4.3. СНСНР, които трябва да бъдат докладвани, и начини на докладване (окончателна процедура)
76. Окончателната процедура (вж. раздел 7.4.1) за докладване на СНСНР е следната:
- 7.4.3.1. СНСНР, които трябва да бъдат докладвани (окончателна процедура)
77. Насърчителят на клиничното изпитване, извършено в поне една държава-членка, следва да докладва следните СНСНР:
- всички СНСНР, настъпили при даденото клинично изпитване, независимо дали СНСНР е настъпила на мястото на изпитване в държава-членка или в съответна трета държава, и
  - всички СНСНР, свързани със същото активно вещество (независимо от фармацевтичната форма и концентрация или от проучвания симптом), при клинично изпитване, извършвано изцяло в трета държава, ако то е:
    - финансирано от същия насърчител, или
    - финансирано от друг насърчител, който е част от същото дружество майка или разработва медицински продукт съвместно с този друг насърчител въз основа на официално споразумение <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. Начини на докладване (окончателна процедура)
78. СНСНР, които трябва да бъдат докладвани в съответствие с раздел 7.4.3.1, се докладват непряко на националните компетентни органи на всички съответни държави-членки чрез EVCTM.

<sup>(29)</sup> Списък с адресати и бази данни за национални компетентни органи може да бъдат намерени тук: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(30)</sup> За СНСНР, настъпили преди разрешението, вж. раздел 2.1.4.2 от подробните насоки СТ-1.

<sup>(31)</sup> Относно понятието „приключване на изпитването“ вж. раздел 4 от подробните насоки СТ-1.

<sup>(32)</sup> Виж бележка под линия на стр. 28.

79. Насърчителите може да нямат необходимите ресурси и опит за непряко докладване. Следователно насърчителят може:

- да докладва пряко, когато такава възможност се предоставя от дадена държава-членка, в която СНСНР трябва да бъде докладвана,
- да възложи непрякото докладване на друго лице. Например, когато участва търговски партньор (например притежателят на разрешителното за пускане на пазара на ИЛП), непрякото докладване може да бъде възложено на него <sup>(33)</sup>.

80. СНСНР, установени след приключване на изпитването <sup>(34)</sup>, също следва да бъдат докладвани. Това следва да бъде направено под формата на непряко докладване чрез EVCTM.

#### 7.5. Докладване на СНСНР пред Комитета по етика

81. Комитетът по етика няма достъп до EVCTM <sup>(35)</sup>.

82. Насърчителите следва да докладват на Комитета по етика, като издават „единно становище“ съгласно член 7 от Директива 2001/20/ЕО за всички СНСНР, настъпили в съответното клинично изпитване, ако тези СНСНР са настъпили територията на дадената държава-членка.

83. Препоръчва се Комитетът по етика и националният компетентен орган да си сътрудничат по въпросите, свързани с безопасността на участниците, когато това е необходимо.

#### 7.6. Нежелани реакции, които не трябва да бъдат докладвани като СНСНР

84. Раздели 7.4 и 7.5 съдържат изчерпателен списък на СНСНР, които трябва да бъдат докладвани. По-специално не е необходимо насърчителят да докладва като СНСНР:

- нежелани реакции, които не са свързани с ИЛП, а са свързани с неизпитван лекарствен продукт, приеман от участника, без взаимодействие с ИЛП (вж. раздел 7.2.1),
- СНСНР, настъпили в клинично изпитване, проведено (частично или изцяло) в ЕС, на което той не е насърчител. Тези СНСНР могат да станат достояние на насърчителя чрез отделни доклади, публикации

(например академична литература) или чрез регулаторни органи <sup>(36)</sup>,

- нежелани реакции, настъпили в трета страна извън рамките на клиничното изпитване, по отношение на даден лекарствен продукт, който е пуснат на пазара там, но в ЕС изцяло се използва като ИЛП.

85. Вместо това тези случаи се разрешават чрез докладване, различно от докладване на СНСНР, както и чрез последващи мерки (вж. раздели 7.11.3 и 7.11.4).

86. Правилата за фармакологичната бдителност остават неприложими при тези случаи (вж. раздел 2).

#### 7.7. Срокове за докладване на важна информация за фатални или застрашаващи живота СНСНР

##### 7.7.1. Докладване на „важна информация“

87. Насърчителят следва да предостави цялата „важна“ информация, т.е. информацията, необходима за:

- проверка дали очакваните ползи по отношение на терапията и на общественото здраве продължават да оправдават предвидените рискове, и

- административното обработване на доклада.

88. При определяне на информацията като маловажна и важна следва да се прилага медицинска и научна преценка.

89. По-специално нова административна информация, която може да има въздействие върху управлението на случая, трябва да се счита за „важна“. Пример за това е информацията, която може да помогне за откриване на потенциални дублирания (например идентификатори на нови случаи, станали достояние на насърчителя, които може да са били използвани при предходни предавания на информация).

90. След първоначалното докладване може да се окаже, че случаят не е СНСНР, например поради липса на причинно-следствена връзка, сериозност или вероятност (наричани по-долу „незначими“). Незначимите СНСНР следва да се считат за важна информация.

91. Примери за маловажна информация са незначителни промени в датите или поправки на печатни грешки в предходна версия на случая.

<sup>(33)</sup> Вж. раздел 5.1 от Формуляра на заявление за клинични изпитвания ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(34)</sup> Виж бележка под линия на стр. 31.

<sup>(35)</sup> Член 17, параграф 3, буква а) от Директива 2001/20/ЕО.

<sup>(36)</sup> Докладването на тези СНСНР би довело до дублиране на данни, тъй като при всички случаи те ще бъдат докладвани във функциониращата система.



- 7.7.2. Срокове, графици
92. При прилагане на правилата за докладване на важната информация в рамките на сроковете следва да се прилага следното:
93. Времето за ускорено първоначално докладване (ден 0 = D<sub>i</sub> 0) започва да тече, веднага след като информацията, съдържаща минималните критерии за докладване, е получена от насърчителя <sup>(37)</sup>.
94. За фатални и застрашаващи живота СНСНР насърчителят следва да докладва поне минималната информация в най-кратък срок и, във всички случаи, не по-късно от седем дни, след като е разбрал за случая.
95. Ако първоначалният доклад е непълен, например насърчителят не е предоставил цялата информация/оценка в срок от седем дни, той трябва да предаде пълен доклад, основаващ се на първоначалната информация, в рамките на допълнителен срок от осем дни. В този случай датата на получаване не следва да бъде променяна във връзка с първоначалния доклад <sup>(38)</sup>.
96. Ако насърчителят получи важна нова информация по вече докладван случай, срокът започва да тече отново от ден 0, т.е. от датата на получаване на нова информация. Тази информация следва да бъде докладвана като последващ доклад в рамките на 15 дни <sup>(39)</sup>.
97. Минималната информация включва най-малко следните елементи:
- валиден номер на EudraCT (ако е приложимо) <sup>(40)</sup>,
  - номер на изпитването от насърчителя <sup>(41)</sup>,
  - един кодиран участник, чиято самоличност може да бъде установена <sup>(42)</sup>,
  - един докладчик, чиято самоличност може да бъде установена <sup>(43)</sup>,
- една СНСНР <sup>(44)</sup>,
- един съмнителен ИЛП (включително кода на наименованието на активното вещество) <sup>(45)</sup>,
- оценка на причинността <sup>(46)</sup>.
98. В допълнение с цел правилното обработване на доклада по електронен път следва да се предостави следната административна информация:
- уникалният идентификатор на (случая) доклада за безопасност от изпращача <sup>(47)</sup>,
  - датата на получаване на първоначалната информация от първоизточника <sup>(48)</sup>,
  - датата на потвърждение на получаването на най-актуалната информация <sup>(49)</sup>,
  - уникалният световен идентификационен номер на случая <sup>(50)</sup>,
  - идентификаторът на изпращача <sup>(51)</sup>.
99. Относно формата и структурата на информацията вж. раздел 7.9.
- 7.8. Срокове за нефатални и незастрашаващи живота СНСНР**
100. СНСНР, които не са фатални и не застрашават живота, трябва да бъдат докладвани в 15-дневен срок.
101. Възможно е да има случаи, при които СНСНР да се превърнат във фатални или застрашаващи живота, въпреки че първоначално не са били считани за такива. Нефаталните и незастрашаващите живота СНСНР следва да бъдат докладвани в най-кратък срок, но не по-късно от 15 дни. Последващият доклад за фатални и застрашаващи живота СНСНР следва да бъде изготвен в най-кратък срок, но не по-късно от седем дни, считано от момента, в който се разбира за фаталната или застрашаваща живота реакция. Относно последващия доклад вж. раздел 7.7.2.

<sup>(37)</sup> Ако задачата е възложена на друго лице, за начална се счита датата на получаване от съответното друго лице.

<sup>(38)</sup> В случаите на изпращане на ДБОС по електронен път това означава, че датата, посочена в информационен елемент А.1.6 „Дата на получаване“ от ICH E2B(R2), следва да е същата като тази, посочена в информационен елемент А.1.7 „Дата на потвърждение за получаване“.

<sup>(39)</sup> В случаите на изпращане на ДБОС по електронен път това означава, че датата, посочена в информационен елемент А.1.6 „Дата на получаване“ от ICH E2B(R2), следва да е същата като тази, на която е получен първоначалният доклад. В информационен елемент А.1.7 „Дата на потвърждение за получаване“ от ICH E2B(R2) трябва да се отбележи датата, на която важната нова информация по случая е била получена от насърчителя.

<sup>(40)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в информационен елемент А 2.3.1 от ICH E2B(R2).

<sup>(41)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в информационен елемент А 2.3.2 от ICH E2B(R2).

<sup>(42)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в раздел В.1 от ICH E2B(R2).

<sup>(43)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в раздел А.2 от ICH E2B(R2).

<sup>(44)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в раздел В.2 от ICH E2B(R2).

<sup>(45)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в раздел В.4 от ICH E2B(R2).

<sup>(46)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в раздел В.4 k.18 от ICH E2B(R2).

<sup>(47)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в информационен елемент А.1.0.1 от ICH E2B(R2).

<sup>(48)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в информационен елемент А.1.6 от ICH E2B(R2).

<sup>(49)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в информационен елемент А.1.7 от ICH E2B(R2).

<sup>(50)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в информационен елемент А.1.10 от ICH E2B(R2).

<sup>(51)</sup> При изпращане по електронен път да се включи в информационен елемент А.3.1.2 от ICH E2B(R2).

102. В случаите, когато СНСНР се превърнат във фатални или застрашаващи живота, въпреки че първоначално не са били считани за такива, и докато първоначалният доклад все още не е бил изпратен, следва да бъде изготвен комбиниран доклад.

### 7.9. Формат на доклада

#### 7.9.1. В случай на непряко докладване

103. Относно подробностите за непряко докладване на доклад за безопасност относно отделен случай („ДБОС“) чрез EVCTM се прави позоваване на следните документи:

- настоящата версия на насоките ICH E2B относно Управление на клинични данни за безопасност: Информационни елементи за предаване на доклади за безопасност относно отделни случаи (наречени по-долу „ICH E2B (R2)“) <sup>(52)</sup>,
- настоящата версия на Ръководство за базата данни EudraVigilance Human — обработване на съобщенията за безопасност и на докладите за безопасност относно отделни случаи (ДБОС) <sup>(53)</sup>.

104. Следва да се подчертае следното:

- преди попълването на формуляра на заявление за клинични изпитвания <sup>(54)</sup> насърчителят следва да предостави информация за ИЛП в речника на лекарствени продукти на EudraVigilance („EVMPD“) <sup>(55)</sup> <sup>(56)</sup>,
- информацията в полетата за свободен текст следва да бъде попълнена на английски език,
- в EVCTM се приемат само доклади, които отговарят на правилата за проверка <sup>(57)</sup>,
- информацията в кодираните полета следва да съдържа международно призната терминология, формати и стандарти за осъществяване на фармакологична бдителност.

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

<sup>(53)</sup> Референтен документ ЕМА/Н/20665/04/окончателен вариант 2 от 15 октомври 2010 г. ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&mul=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&mul=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</sup> [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> С цел стандартизиране на информацията между приложенията на клиничните изпитвания и съответните СНСНР, докладвани на компетентните органи, ще бъде осигурен свободен достъп до списък на всички активни съставки, въведени в Речника на лекарствени продукти на EudraVigilance, включително вещества, които се разработват — кодове, за използване при изготвянето на формуляра на заявление за клинично изпитване за EudraCT в съответните области.

<sup>(56)</sup> От страна на Агенцията ще бъде оказвано съдействие на насърчителите, които срещат затруднения при оценяването или въвеждането на информация в EVMPD.

<sup>(57)</sup> Вж. Ръководство за базата данни EudraVigilance Human — обработване на съобщенията за безопасност и на докладите за безопасност относно отделни случаи (ДБОС), референтен документ ЕМА/Н/20665/04/окончателен вариант 2 от 15 октомври 2010 г.

105. Относно инициалите на личните имена, ако те са известни на изпращача, но не могат да бъдат докладвани поради изисквания за защита на личните данни, това следва да бъде подчертано в доклада <sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. В случай на пряко докладване

106. Информацията следва да бъде структурирана по същия начин както при непрякото докладване, което да даде възможност на националния компетентен орган да я въведе в EVCTM.

107. Това следва да се извърши и по време на преходната процедура, описана в раздел 7.4.2.

### 7.10. Уведомяване на изследователя

108. Член 17, параграф 1, буква г) от Директива 2001/20/ЕО гласи, че „насърчителят информира също всички изследователи“.

109. Информацията следва да е кратка и практическа. Поради това, когато е възможно, информацията за СНСНР следва да бъде събирана в списък на СНСНР по периоди, както го изисква естеството на научноизследователския проект/клиничното изследване и обема от генерирани СНСНР. Този списък следва да бъде придружен от кратко обобщение на включения профил на безопасност на ИЛП.

110. Относно кодирането на мястото на лечението вж. раздел 7.11.1.

### 7.11. Други въпроси

#### 7.11.1. Разкриване на мястото, където се извършва лечението <sup>(59)</sup>

111. Като общо правило само СНСНР, за които мястото, където се извършва лечението на участника, е известно, следва да бъдат докладвани от насърчителя пред националния компетентен орган (независимо дали това става пряко или непряко чрез EVCTM; вж. раздел 7.4), както и пред Комитета по етика (вж. раздел 7.5).

112. Изследователите (вж. раздел 7.10) следва да получават само кодирана информация, освен ако не се изисква разкодирана информация от съображения за безопасност <sup>(60)</sup>.

113. Изследователят следва да разкрие мястото на лечението в процеса на клиничното изпитване, ако това има отношение към безопасността на участника.

<sup>(58)</sup> Във връзка с информационните елементи от ICH E2B в полето следва да се впише „ПОВЕРИТЕЛНО“.

<sup>(59)</sup> Вж. също и раздел 3.D от Ръководство ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Повече информация се съдържа в раздел 3.D от Ръководство ICH E2A.

114. По отношение на насърчителя, когато дадено събитие може да се окаже СНСНР, той следва да разкрие информацията само за конкретния участник. Информацията следва да продължи да бъде кодирана за лицата, отговорни за текущото изпълнение на проучването (като например управленски състав, наблюдатели, изследователи), и отговорните за анализа на данните и тълкуването на резултатите след приключване на проучването като например служителите, боравещи с биометрични данни. До декодирана информация следва да имат достъп само онези, които трябва да участват в изготвянето на доклади за безопасността до националните компетентни органи (независимо дали това става пряко или непряко чрез EVSTM), съвети за мониторинг на безопасността на данните („СМБД“) <sup>(61)</sup> или лица, извършващи текущи оценки на безопасността по време на изпитването.

115. При все това при изпитвания за болест с висока степен на заболяемост или смъртност, където крайният ефект също може да бъде СНСНР, или когато смъртността или друг „сериозен“ изход на заболяването (който може да бъде потенциално докладван като СНСНР) е крайният ефект в дадено клинично изпитване, почтеността на клиничното изпитване може да бъде компрометирана, ако кодираните данни системно се разкриват. При тези и подобни обстоятелства насърчителят следва да постигне съгласие в процеса на одобрение относно това кои сериозни събития ще бъдат считани за свързани със заболяването и няма да са предмет на системно разкриване и ускорено докладване <sup>(62)</sup>.

116. За такива изпитвания на насърчителите силно се препоръчва да назначат независим СМБД, който да разглежда информацията относно безопасността на текущото изпитване редовно и, когато е необходимо, да препоръчва на насърчителя дали да продължи, да промени или да прекрати проучването. Съставът и дейността на СМБД следва да бъдат описани в протокола.

117. Във всички случаи след декодирането, ако случаят се окаже СНСНР (например във връзка с вероятността), се прилагат правилата за докладване на СНСНР (вж. горните раздели). За случаите, при които СНСНР става очевидна единствено след приключване на изпитването, следва да направите справка с раздел 7.4.

#### 7.11.2. СНСНР, свързани с активен продукт за сравнение или с плацебо

118. Продуктите за сравнение и плацебо са ИЛП <sup>(63)</sup>. Следователно СНСНР, свързани с продукт за сравнение, подлежат на същите изисквания за докладване като пробния ИЛП. Случаи, свързани с плацебо, обикновено

не отговарят на критериите за СНСНР и следователно и на тези за ускорено докладване. Когато обаче СНСНР се свързват с плацебо (например реакция, причинена от помощно вещество или примеси), насърчителят следва да докладва тези случаи <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Нежелани реакции, свързани с НИЛП

119. Сериозна нежелана реакция, свързана не с ИЛП, а с НИЛП, не е СНСНР и не се докладва като такава (вж. раздел 7.2.1).

120. Докато законите задължения, съдържащи се в правилата за фармакологична бдителност, посочени в Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004, не се отнасят (вж. раздел 2) до нежелани реакции към ИЛП или НИЛП, в случаите, когато НИЛП е разрешен за употреба, на изследователите и насърчителите се препоръчва да докладват за съмнителни нежелани реакции към НИЛП пред националните компетентни органи или пред притежателя на разрешителното за пускане на пазара.

#### 7.11.4. Въпроси относно безопасността, които не попадат в обхвата на определението за СНСНР — други мерки

121. По време на клинично изпитване могат да възникнат събития, които не попадат в обхвата на определението за СНСНР и поради това не са предмет на изискванията за докладване за СНСНР дори да се отнасят до безопасността на участника. Примери за това <sup>(65)</sup> са:

— нови събития, свързани с извършването на изпитването или с разработването на ИЛП, които има вероятност да засегнат безопасността на участника, като например:

— сериозно нежелано събитие, което би могло да се свърже с процедурите на изпитване, и което може да промени провеждането на изпитването,

— съществена опасност за участващото население, например липса на ефикасност на ИЛП, използван за лечение на застрашаващо живота заболяване,

— важен извод относно безопасността, получен от наскоро приключило проучване върху животни (например карциногенност),

— временно прекъсване на изпитването от съображения за безопасност, ако изпитването се извършва със същите изпитвани лекарствени продукти в друга държава от същия насърчител,

<sup>(61)</sup> Относно СМБД вж. също и насоките на Европейската агенция по лекарствата относно комисии за мониторинг на данните, референтен документ ЕМЕА/СНМР/ЕWP/5872/03 поправена версия (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>)

<sup>(62)</sup> Вж. раздел 2.5 от подробните насоки СТ-1.

<sup>(63)</sup> Член 2, буква а) от Директива 2001/20/ЕО.

<sup>(64)</sup> Съмнителната съставка на плацебото следва да бъде уточнена в информационен елемент В.4.к.2.2 „Наименование на активното вещество“ от ICH E2B(R2).

<sup>(65)</sup> За примери вж. раздел 3.А.2 от Ръководство ICH E2А.

- препоръки на СМБД, ако има такива, когато се отнасят до безопасността на участниците,
  - в случай на изпитвани лекарствени продукти за модерна терапия — важна информация за безопасността във връзка с възлагането или с насърчителя.
122. Тези събития/наблюдения не трябва да бъдат докладвани като СНСНР, но могат да изискват друго действие, като например:
- спешни мерки за безопасност и тяхното обявяване (член 10, буква б) от Директива 2001/20/ЕО; вж. също и раздел 3.9 от подробните насоки СТ-1),
  - съществени изменения (член 10, буква а) от Директива 2001/20/ЕО; вж. също и раздел 3.7 от подробните насоки СТ-1), или
  - предсрочно прекратяване на изпитването (член 10, буква в) от Директива 2001/20/ЕО; вж. също и раздел 4.2.2 от подробните насоки СТ-1).
123. Освен това се препоръчва насърчителят да уведомява националния компетентен орган и Комитета по етика по въпроси относно безопасността, които биха могли съществено да променят текущата оценка на съотношението полза—риск на ИЛП, въпреки че не спада към действията, изброени по-горе.

#### 8. ГОДИШНО ДОКЛАДВАНЕ ЗА БЕЗОПАСНОСТТА ОТ НАСЪРЧИТЕЛЯ ДО НАЦИОНАЛНИЯ КОМПЕТЕНТЕН ОРГАН И КОМИТЕТА ПО ЕТИКА

124. Член 17, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:
- „Веднъж годишно за цялото времетраене на клиничното изпитване, насърчителят предоставя на държавите-членки, на чиято територия се провежда клиничното изпитване и на Комитета по етика, списък на всички съмнителни сериозни нежелани реакции, които са настъпили за този период, както и доклад за безопасността на участниците.“
125. Докладът е адресиран до националния компетентен орган и Комитета по етика на съответната държава-членка.
126. Докладът трябва да бъде предоставен на националния компетентен орган и на Комитета по етика, само в случай че лечението на участниците в съответната държава-членка все още продължава <sup>(66)</sup>.

<sup>(66)</sup> Вж. раздел 2.3 от Ръководство ICH E2F.

127. За подробности относно годишното докладване за безопасността, включително правилата за разкриване, се прави позоваване на насоки ICH Topic E2F — Актуализиран доклад за безопасността на разработката <sup>(67)</sup> („DSUR“, наричани по-долу „Ръководство ICH E2F“). Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH) публикува „примерни DSUR“. В тези „примерни DSUR“ се отчитат различните познания за дадено лекарство в зависимост от това дали насърчителят притежава разрешително за пускане на пазара <sup>(68)</sup>.
128. Докладът следва да съдържа като допълнение РИБ, приложима към началото на отчетния период (вж. раздел 7.2.3.2; вж. също раздели 2.6 и 3.20 от Ръководство ICH E2F).
129. РИБ, приложима към началото на отчетния период, е РИБ през отчетния период <sup>(69)</sup>.
130. Ако по време на отчетния период са направени съществени изменения и допълнения в РИБ, то те следва да бъдат посочени в годишния доклад за безопасността <sup>(70)</sup> <sup>(71)</sup>. Освен това в този случай РИБ следва да бъде представена като приложение към доклада <sup>(72)</sup> в допълнение на приложимата към началото на отчетния период РИБ (виж по-горе). Независимо от промяната в РИБ през отчетния период, като РИБ се използва приложимата към началото на отчетния период РИБ <sup>(73)</sup>.

## 9. ФУНКЦИОНАЛНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА EVCTM

### 9.1. Въведение

131. EVCTM изпълнява следните цели:

- предоставяне на общ преглед на СНСНР, свързани с наблюдението на клиничните изпитвания в ЕС като цяло и във всяка една държава-членка,
- улесняване на докладването пред националните компетентни органи чрез непряко докладване, по-специално при многонационалните изпитвания,
- улесняване на съобщаването на СНСНР между националните компетентни органи, Комисията и Агенцията.

<sup>(67)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

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

<sup>(69)</sup> Вж. точка 2.6 от Ръководство ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Вж. раздел 3.4 от Ръководство ICH E2F.

<sup>(71)</sup> Обикновено това са съществени изменения и допълнения, вж. раздел 3.4.3.b от Ръководство СТ-1.

<sup>(72)</sup> Виж бележка под линия на стр. 69.

<sup>(73)</sup> Това означава, че е възможно изпозваната като основа за годишния доклад РИБ да не е идентична с променящата се РИБ, на чиято основа се докладват СНСНР (Вж. раздел 7.2.3.2).

132. Други лица освен националните компетентни органи, Агенцията и Комисията нямат достъп до данните, съдържащи се в EVCTM <sup>(74)</sup>.

133. EVCTM се основава на списъци за избор, падащи менюта и речници или автоматично генерирани кодове или текст. Прието е, че не всички речници ще бъдат налични на всички официални езици и че първоначално може би ще бъдат само на английски. Преводи на речниците ще се използват само когато техните автори изготвят пълни и актуални версии.

### 9.2. Основни функционални характеристики

134. Основните функционални характеристики на EVCTM позволяват:

- непряко докладване въз основа на актуалната версия на международно договорени формати,
- изготвяне на конкретни доклади чрез използване на статистически методи за откриване на сигнали с възможност за първоначално филтриране според държава източник, вид доклад, лекарствена характеристика, номер в Европейската база данни за клинични изпитвания EudraCT (номер на EudraCT), изпращащи организации (национални компетентни органи, насърчители), дата на докладване,
- Запитване за:
  - брой докладвани СНСНР за един или повече избрани лекарствени продукта или активни вещества,
  - брой докладвани СНСНР по възрастова група или обозначение (ако е докладван) за един или повече избрани лекарствени продукта или активни вещества,

— брой докладвани СНСНР за избрано клинично изпитване в основа на един или повече номера на EudraCT,

— списък със съобщения за индивидуални случаи за реакции, групирани на всички нива в йерархията на MedDRA, за един или повече избрани лекарствени продукта или активни вещества,

— доклади за наблюдение на статична реакция за един или повече избрани лекарствени продукти или активни вещества.

### 9.3. Подобрени функционални характеристики

135. След преходна процедура (раздел 7.4.1) EVCTM ще разполага с подобрени функционални характеристики във връзка с EudraCT, което ще позволи на националните компетентни органи да получават:

- редовни съобщения за нови СНСНР за всички изпитвани лекарствени продукти/клинични изпитвания,
- сигнали във връзка със СНСНР в съответните държави-членки за определени видове реакции, изпитвания и групи население или ИЛП, представляващи интерес, и
- доклади въз основа на редица области от ICH E2B и EudraCT.

136. Подробни технически изисквания, както и план за прилагане на подобрените функционални характеристики, ще бъдат публикувани в отделен документ.

<sup>(74)</sup> Вж. член 17, параграф 3, буква а) от Директива 2001/20/ЕО.