

## II

(Ανακοινώσεις)

## ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΘΕΣΜΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ, ΤΑ ΛΟΙΠΑ ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ

## ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Λεπτομερείς οδηγίες για τη σύνταξη, την επαλήθευση και την υποβολή εκθέσεων για τα ανεπιθύμητα συμβάντα ή τις παρενέργειες που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο («CT-3»)**

(2011/C 172/01)

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1. Νομική βάση

1. Οι παρούσες λεπτομερείς οδηγίες βασίζονται στο άρθρο 18 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 4ης Απριλίου 2001, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο <sup>(1)</sup> (στο εξής «οδηγία 2001/20/ΕΚ»), το οποίο ορίζει ότι:

«Η Επιτροπή, διαβουλευόμενη με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τους ενδιαφερομένους, συντάσσει και δημοσιεύει λεπτομερείς οδηγίες για τη σύνταξη, την επαλήθευση και την υποβολή των εκθέσεων για τα ανεπιθύμητα συμβάντα ή τις ανεπιθύμητες παρενέργειες, καθώς και τις λεπτομέρειες αποκωδικοποίησης που αφορούν τις απροσδόκητες και ανεπιθύμητες σοβαρές παρενέργειες.»

2. Σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, όλες οι εθνικές διατάξεις για την προστασία των συμμετεχόντων σε κλινικές δοκιμές πρέπει να συνάδουν με τις διαδικασίες και προθεσμίες που προβλέπονται στην οδηγία 2001/20/ΕΚ, συμπεριλαμβανομένων και των διαδικασιών και χρονοδιαγραμμάτων που αφορούν τη συλλογή, την επαλήθευση και την υποβολή εκθέσεων για παρενέργειες που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο. Το παρόν έγγραφο παρέχει οδηγίες όσον αφορά αυτές τις πτυχές.
3. Οι εθνικές αρμόδιες αρχές και οι επιτροπές δεοντολογίας των κρατών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) και των συμβαλλομένων κρατών του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου («ΕΟΧ») <sup>(2)</sup>, οι ανάδοχοι και οι ερευνητές, καθώς και πρόσωπα

στα οποία έχουν ανατεθεί καθήκοντα και ευθύνες που σχετίζονται με τις εκθέσεις ασφάλειας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις παρούσες οδηγίες όταν εφαρμόζουν την οδηγία 2001/20/ΕΚ.

## 1.2. Πεδίο εφαρμογής

4. Οι παρούσες λεπτομερείς οδηγίες εξετάζουν τη σύνταξη, την επαλήθευση και την υποβολή εκθέσεων για τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τις παρενέργειες που προκύπτουν από κλινική δοκιμή η οποία εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, δηλαδή κλινική δοκιμή όπως αυτή ορίζεται στο παρόν και διεξάγεται τουλάχιστον σε ένα κράτος μέλος της ΕΕ.
5. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με το πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρονται στην ενότητα 1.2. των Λεπτομερών οδηγιών σχετικά με την αίτηση προς τις αρμόδιες αρχές για τη χορήγηση άδειας με σκοπό τη διενέργεια κλινικής δοκιμής, όσον αφορά φαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση, τη γνωστοποίηση ουσιωδών τροποποιήσεων και τη δήλωση περάτωσης της κλινικής δοκιμής <sup>(3)</sup> (εφεξής «λεπτομερείς οδηγίες CT-1»).

## 1.3. Ορισμοί

6. Οι ορισμοί που περιλαμβάνονται στην οδηγία 2001/20/ΕΚ, στις σχετικές εκτελεστικές πράξεις της Επιτροπής και στα σχετικά έγγραφα οδηγιών της Επιτροπής, όπως ισχύουν σήμερα, εφαρμόζονται και στις παρούσες λεπτομερείς οδηγίες.
7. Σχετικά με τους όρους «ανεπιθύμητο συμβάν», «παρενέργεια», «εικαζόμενος», «απροσδόκητος» και «σοβαρός» γίνεται αναφορά στις αντίστοιχες ενότητες των παρουσιών λεπτομερών οδηγιών.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

<sup>(2)</sup> Για τους σκοπούς του παρόντος εγγράφου, οποιαδήποτε αναφορά στην ΕΕ, στα κράτη μέλη της ΕΕ ή στα κράτη μέλη, πρέπει να νοείται ότι περιλαμβάνει και τον ΕΟΧ και τα συμβαλλόμενα κράτη του ΕΟΧ, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

<sup>(3)</sup> ΕΕ C 82 της 30.3.2010, σ. 1.

8. Για τους σκοπούς των παρουσών λεπτομερών οδηγιών, ο όρος «οικείο κράτος μέλος» σημαίνει το κράτος μέλος στο οποίο έχει επιτραπεί η κλινική δοκιμή από την αρμόδια εθνική αρχή και έχει ληφθεί σχετική ευνοϊκή γνωμοδότηση από την επιτροπή δεοντολογίας.

#### 1.4. Διεπαφή με άλλα έγγραφα οδηγιών

9. Οι παρούσες λεπτομερείς οδηγίες πρέπει να διαβάζονται σε συνδυασμό, κυρίως, με τα εξής:

— τις λεπτομερείς οδηγίες CT-1, και

— το έγγραφο *Note for guidance on clinical safety management: Definition and standards for expedited reporting* (Επεξηγηματικό σημείωμα για τη διαχείριση δεδομένων κλινικής ασφάλειας: Ορισμός και πρότυπα για ταχεία κοινοποίηση) <sup>(4)</sup> (εφεξής «επεξηγηματικό σημείωμα ICH E2A»).

10. Κατά περίπτωση, οι παρούσες λεπτομερείς οδηγίες αναπαράγουν το περιεχόμενο των ως άνω κειμένων οδηγιών προκειμένου να διευκολύνουν την εφαρμογή των κανόνων όσον αφορά την υποβολή εκθέσεων ασφάλειας.

## 2. ΔΙΕΠΑΦΗ ΜΕ ΚΑΝΟΝΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

11. Οι κανόνες φαρμακοεπαγρύπνησης που ορίζονται στην οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση <sup>(5)</sup> (εφεξής «οδηγία 2001/83/ΕΚ») και στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 31ης Μαρτίου 2004, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών χορήγησης άδειας και εποπτείας όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη και για κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (εφεξής «κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 726/2004») <sup>(6)</sup> δεν ισχύουν για δοκιμαζόμενα φάρμακα («ΔΦ») και μη δοκιμαζόμενα φάρμακα <sup>(7)</sup> («μη-ΔΦ»). <sup>(8)</sup>

12. Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι

— οι κοινοποιήσεις για την ασφάλεια εμπίπτουν είτε στην οδηγία 2001/20/ΕΚ είτε στις διατάξεις περί φαρμακοεπαγρύπνησης που ορίζονται στην οδηγία 2001/83/ΕΚ και στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Οι παρενέργειες δεν δύνανται να κοινοποιούνται και υπό τα δύο πλαίσια, δηλαδή σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/ΕΚ καθώς επίσης σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και την οδηγία 2001/83/ΕΚ·

— μια παρενέργεια σε ένα ΔΦ ή μη-ΔΦ που εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής πρέπει να κοινοποιείται ή να παρακολουθείται μόνο σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/ΕΚ. Οι παρούσες λεπτομερείς οδηγίες πρέπει να τηρούνται κατά την εφαρμογή της εν λόγω οδηγίας.

13. Επομένως, οι ευθύνες των αναδόχων και των ερευνητών όσον αφορά τις κοινοποιήσεις για την ασφάλεια καθορίζονται μόνο από την οδηγία 2001/20/ΕΚ.

### 3. ΕΥΘΥΝΕΣ ΤΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΝΑΔΟΧΟΥ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

14. Οι ευθύνες του ερευνητή περιλαμβάνουν:

— την κοινοποίηση στον ανάδοχο σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων (βλέπε ενότητα 4),

— την κοινοποίηση στον ανάδοχο ορισμένων μη σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων και/ή μη φυσιολογικών αποτελεσμάτων αναλύσεων (βλέπε ενότητα 5).

15. Οι ευθύνες του αναδόχου περιλαμβάνουν:

— την καταγραφή των ανεπιθύμητων συμβάντων (βλέπε ενότητα 6),

— την κοινοποίηση στην αρμόδια εθνική αρχή (είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της ενότητας κλινικών δοκιμών *Eudra-vigilance*, βλέπε ενότητα 7.4) και στην επιτροπή δεοντολογίας (βλέπε ενότητα 80) εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών παρενεργειών («ΕΑΣΠ»),

— την ενημέρωση των ερευνητών (βλέπε ενότητα 7.10),

— την υποβολή ετήσιας έκθεσης για την ασφάλεια στην αρμόδια εθνική αρχή και στην επιτροπή δεοντολογίας (βλέπε ενότητα 8).

16. Ο ανάδοχος πρέπει να αξιολογεί συνεχώς τα προσδοκώμενα οφέλη και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής <sup>(9)</sup>, συμπεριλαμβανομένης της διαρκούς αξιολόγησης της ασφάλειας των ΔΦ.

17. Ο ανάδοχος πρέπει να θεσπίζει συστήματα και γραπτές πρότυπες οδηγίες λειτουργίας προκειμένου να διασφαλίζει τη συμμόρφωση με τα απαραίτητα πρότυπα ποιότητας σε κάθε στάδιο της τεκμηρίωσης περίπτωσης, της σύνταξης, επαλήθευσης, αξιολόγησης και αρχειοθέτησης δεδομένων, της κοινοποίησης και της παρακολούθησης.

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

<sup>(5)</sup> ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

<sup>(6)</sup> ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

<sup>(7)</sup> Για οδηγίες σχετικά με αυτούς τους όρους, βλέπε το έγγραφο *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs)* [Οδηγίες για δοκιμαζόμενα φάρμακα (ΔΦ) και μη δοκιμαζόμενα φάρμακα (ΜΔΦ)] ([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> Άρθρο 3, παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Βλέπε επίσης άρθρο 107 παράγραφος 1 εδάφιο 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 2010/84/ΕΕ της 15ης Δεκεμβρίου 2010.

<sup>(9)</sup> Ενότητα 2.2. του ICH E6 — Ορθή κλινική πρακτική.

18. Όσον αφορά κλινικές δοκιμές με δοκιμαζόμενα φάρμακα προηγμένων θεραπειών, ειδικές οδηγίες περιλαμβάνονται στις αναλυτικές κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή κλινική πρακτική ειδικά για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών <sup>(10)</sup>.

19. Η ανάθεση καθηκόντων δεν απαλλάσσει τον ανάδοχο ή τον ερευνητή από την τελική ευθύνη για τη διενέργεια της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με την εφαρμοστέα νομοθεσία.

#### 4. ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΣΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ

##### 4.1. Νομική βάση και σκοπός

20. Το άρθρο 16 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρει:

Ο ερευνητής κοινοποιεί αμέσως στον ανάδοχο κάθε σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν, εκτός από εκείνα που αναγράφονται στο πρωτόκολλο ή το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητού ως μη χρήζοντα άμεσου κοινοποίησής. Την άμεση κοινοποίηση ακολουθούν λεπτομερείς, γραπτές εκδόσεις. Τόσο μέσα στην κοινοποίηση αυτή, όσο και στις μεταγενέστερες εκδόσεις, η ταυτότητα των συμμετεχόντων προσδιορίζεται με κωδικό αριθμό.

21. Σκοπός αυτής της υποχρέωσης είναι να διασφαλίσει ότι ο ανάδοχος διαθέτει τις απαραίτητες πληροφορίες προκειμένου να αξιολογεί συνεχώς το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου της κλινικής δοκιμής, σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 2 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

##### 4.2. «Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν»

###### 4.2.1. «Ανεπιθύμητο συμβάν»

22. Ο όρος «ανεπιθύμητο συμβάν» ορίζεται στο άρθρο 2 στοιχείο ιγ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ως εξής:

«Κάθε επιβλαβής εκδήλωση σε ασθενή ή σε συμμετέχοντα στον οποίο χορηγείται φάρμακο, η οποία δεν συνδέεται αναγκαστικά με την αγωγή αυτή».

23. Συνεπώς, ανεπιθύμητο συμβάν μπορεί να είναι οποιοδήποτε αρνητικό ή ανεπιθύμητο σημάδι (συμπεριλαμβανομένου και ενός μη φυσιολογικού ευρήματος αναλύσεων, για παράδειγμα), σύμπτωμα ή ασθένεια που συσχετίζεται χρονικά με τη χρήση φαρμάκου, είτε θεωρείται ότι συνδέεται με το εν λόγω φάρμακο είτε όχι <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. «Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν»

24. Ο όρος «σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν» ορίζεται στο άρθρο 2 στοιχείο ιε) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ως εξής:

«Κάθε ανεπιθύμητο συμβάν ή παρενέργεια που, ανεξάρτητα από τη δόση, επιφέρει το θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του συμμετέχοντος, απαιτεί νοσηλεία ή παράταση της νοσηλείας, επιφέρει σημαντική ή διαρκή αναπηρία ή ανικανότητα ή προκαλεί συγγενή ανωμαλία ή διαμαρτία.»

25. Αυτά τα χαρακτηριστικά ή αυτές οι συνέπειες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον χρόνο του συμβάντος. Για παράδειγμα, ο όρος «συμβάν που θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του συμμετέχοντος» αναφέρεται σε συμβάν στο πλαίσιο του οποίου κινδυνεύει η ζωή του συμμετέχοντος κατά τον χρόνο του συμβάντος, ενώ δεν αναφέρεται σε συμβάν το οποίο υποθετικά θα μπορούσε να έχει προκαλέσει θάνατο εάν ήταν σοβαρότερο.

26. Ορισμένα ιατρικά συμβάντα δύνανται να θέσουν σε κίνδυνο τον συμμετέχοντα ή να απαιτήσουν επέμβαση για την πρόληψη ενός/μίας εκ των ως άνω χαρακτηριστικών/συνεπειών. Αυτά τα συμβάντα (εφεξής «σημαντικά ιατρικά συμβάντα») πρέπει να θεωρούνται «σοβαρά» σύμφωνα με τον ορισμό.

27. Πρέπει να ασκείται ιατρική και επιστημονική κρίση όταν αποφασίζεται το κατά πόσον ένα συμβάν είναι «σοβαρό» σύμφωνα με αυτά τα κριτήρια <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Χρονοδιαγράμματα

28. Ο ερευνητής οφείλει να κοινοποιεί αμέσως στον ανάδοχο κάθε σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν, εκτός από εκείνα που αναγράφονται στο πρωτόκολλο ή στο ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητού («ΕΦΕ») ως μη χρήζοντα άμεσου κοινοποίησής <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Άμεση κοινοποίηση και έκθεση παρακολούθησης

29. Η άμεση κοινοποίηση θα πρέπει να επιτρέπει στον ανάδοχο να λάβει τα κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπιση πιθανών νέων κινδύνων στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής. Συνεπώς, η άμεση κοινοποίηση πρέπει να γίνεται από τον ερευνητή εντός πολύ μικρού χρονικού διαστήματος το οποίο δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να υπερβαίνει τις 24 ώρες αφότου έλαβε γνώση του σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος.

30. Η έκθεση παρακολούθησης θα πρέπει να επιτρέπει στον ανάδοχο να καθορίσει κατά πόσον το σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν απαιτεί επαναξιολόγηση του ισοζυγίου οφέλους-κινδύνου της κλινικής δοκιμής, αν οι σχετικές πληροφορίες δεν ήταν ήδη διαθέσιμες και δεν είχαν παρασχεθεί στην αρχική κοινοποίηση.

###### 4.3.2. Μη άμεση κοινοποίηση

31. Σε περιπτώσεις στις οποίες δεν απαιτείται άμεση κοινοποίηση (βλέπε ενότητα 4.3 ανωτέρω), ο ερευνητής πραγματοποιεί την κοινοποίηση εντός κατάλληλου χρονικού περιθωρίου, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες της δοκιμής και του σοβαρού ανεπιθύμητου συμβάντος, καθώς και τις πιθανές οδηγίες που παρέχονται στο πρωτόκολλο ή στο ΕΦΕ <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, Τόμος 10.

<sup>(11)</sup> Ενότητα 2.Α.1. του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2A.

<sup>(12)</sup> Παραδείγματα παρατίθενται στην ενότητα 2.Β του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2A.

<sup>(13)</sup> Βλέπε επίσης ενότητες 2.5. και 2.6. των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(14)</sup> βλέπε υποσημείωση 13.

#### 4.4. Έναρξη και πέρασ της κοινοποίησης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων στον ανάδοχο

32. Ο ερευνητής έχει την ευθύνη να κοινοποιεί στον ανάδοχο όλα τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με συμμετέχοντες τους οποίους παρακολουθεί στο πλαίσιο της κλινικής δοκιμής. Ο ερευνητής δεν απαιτείται να παρακολουθεί ενεργά συμμετέχοντες για ανεπιθύμητα συμβάντα μετά το πέρασ της κλινικής δοκιμής, εκτός εάν προβλέπεται διαφορετικά στο πρωτόκολλο <sup>(15)</sup>.
33. Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που εκδηλώνονται σε έναν συμμετέχοντα μετά το πέρασ της αγωγής του θα πρέπει να κοινοποιούνται στον ανάδοχο εάν λάβει γνώση για αυτά ο ερευνητής <sup>(16)</sup>.

#### 5. ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΜΗ ΣΟΒΑΡΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΣΥΜΒΑΝΤΩΝ ΚΑΙ/Η ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΡΕΥΝΗΤΗ ΣΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ

34. Το άρθρο 16 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρει:

«Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ή/και τα μη φυσιολογικά αποτελέσματα αναλύσεων που χαρακτηρίζονται στο πρωτόκολλο ως καθοριστικά για την αξιολόγηση της ασφάλειας, κοινοποιούνται στον ανάδοχο, σύμφωνα με τις απαιτήσεις κοινοποίησης, και εντός των προθεσμιών που καθορίζονται στο πρωτόκολλο.»

35. Σχετικά με τον όρο «ανεπιθύμητο συμβάν» γίνεται αναφορά στην ενότητα 4.2.1.

#### 6. ΤΗΡΗΣΗ ΑΡΧΕΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ

36. Το άρθρο 16 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρει:

«Ο ανάδοχος τηρεί λεπτομερή αρχεία όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων που του γνωστοποιούνται από τον ή τους ερευνητές.»

#### 7. ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ ΕΙΚΑΖΟΜΕΝΩΝ ΑΠΡΟΣΔΟΚΗΤΩΝ ΣΟΒΑΡΩΝ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ

##### 7.1. Νομική βάση και σκοπός

37. Το άρθρο 17 παράγραφος 1 στοιχεία α), β) και δ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρει:

«Ο ανάδοχος βεβαιούται ότι όλες οι σημαντικές πληροφορίες για τις εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές παρενέργειες, οι οποίες επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν το θάνατο, καταγράφονται, και κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές όλων των

ενδιαφερόμενων κρατών μελών, καθώς και στην επιτροπή δεοντολογίας, το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός επτά το πολύ ημερών από τη στιγμή που ο ανάδοχος ενημερώθηκε σχετικά, και ότι οι πληροφορίες σχετικά με τη συνέχεια ανακοινώνονται ακολούθως εντός νέας προθεσμίας οκτώ ημερών.

Όλες οι εικαζόμενες άλλες απροσδόκητες σοβαρές παρενέργειες κοινοποιούνται στις ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές, καθώς και στην ενδιαφερόμενη επιτροπή δεοντολογίας το ταχύτερο δυνατόν, το αργότερο δε εντός δεκαπέντε ημερών από τη στιγμή που ο ανάδοχος έλαβε γνώση αυτών για πρώτη φορά. [...]

Ο ανάδοχος ενημερώνει επίσης τους άλλους ερευνητές.»

38. Το άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρει:

«Κάθε κράτος μέλος μεριμνά ώστε κάθε εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή παρενέργεια ενός δοκιμαζόμενου φαρμάκου της οποίας έλαβε γνώση να καταχωρείται αμέσως σε ευρωπαϊκή τράπεζα δεδομένων στην οποία θα έχουν πρόσβαση, δυνάμει του άρθρου 11 παράγραφος 1, μόνον οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών, ο αρμόδιος Οργανισμός και η Επιτροπή.»

39. Η «Ευρωπαϊκή Τράπεζα Δεδομένων» που αναφέρεται στο άρθρο 17 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ είναι η ενότητα κλινικών δοκιμών Eudravigilance («EVCTM») <sup>(17)</sup>.

40. Σκοπός της υποχρέωσης κοινοποίησης προς τις εθνικές αρμόδιες αρχές (είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της EVCTM, βλέπε ενότητα 7.4) είναι να ενημερώνονται οι εθνικές αρμόδιες αρχές για τις ΕΑΣΠ και να συντάσσουν πληροφορίες ασφαλείας σχετικές με το προφίλ ασφαλείας ενός ΔΦ. Αυτό με τη σειρά του αποσκοπεί στο να έχουν οι σχετικές εθνικές αρμόδιες αρχές την ευκαιρία να:

— αξιολογούν, με δεδομένες τις διάφορες κοινοποιούμενες ΕΑΣΠ, κατά πόσον ένα ΔΦ θέτει άγνωστο κίνδυνο για τον συμμετέχοντα, και

— να λαμβάνουν μέτρα για την προστασία της ασφαλείας των συμμετεχόντων, εάν κριθεί απαραίτητο.

41. Σκοπός της υποχρέωσης κοινοποίησης προς την επιτροπή δεοντολογίας (βλέπε ενότητα 80) είναι να ενημερώνεται η επιτροπή δεοντολογίας για ΕΑΣΠ που έχουν εκδηλωθεί στην επικράτεια του οικείου κράτους μέλους.

42. Σκοπός της υποχρέωσης ενημέρωσης του ερευνητή (βλέπε ενότητα 7.10) είναι να ενημερώνονται οι ερευνητές για θέματα ασφαλείας με δεδομένες τις εντοπιζόμενες ΕΑΣΠ.

<sup>(15)</sup> Για φάρμακα προηγμένων θεραπειών υπάρχουν συγκεκριμένες διατάξεις στην ενότητα 8 των αναλυτικών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική ειδικά για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών ([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> Βλέπε ενότητα 3.Ε.3. του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2A.

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



## 7.2. Εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές παρενέργειες

### 7.2.1. «Παρενέργεια» — αιτιώδης συνάφεια

43. Ο όρος «παρενέργεια» ορίζεται στο άρθρο 2 στοιχείο ιδ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ως εξής:

«Κάθε επιβλαβής και ανεπιθύμητη αντίδραση σε δοκιμαζόμενο φάρμακο, ανεξάρτητα από τη χορηγηθείσα δόση.»

44. Ο ορισμός καλύπτει και εσφαλμένες φαρμακευτικές αγωγές και χρήσεις εκτός των προβλεπομένων στο πρωτόκολλο, συμπεριλαμβανομένης της εσφαλμένης χρήσης και της κατάχρησης του φαρμάκου.
45. Ο ορισμός υπονοεί λογική πιθανότητα αιτιώδους συνάφειας μεταξύ του συμβάντος και του ΔΦ. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν γεγονότα (αποδείξεις) ή ισχυρισμοί που υποστηρίζουν μια αιτιώδη συνάφεια.
46. Μια επιβλαβής και ανεπιθύμητη αντίδραση σε μη-ΔΦ η οποία δεν προκύπτει από πιθανή αλληλεπίδραση με ΔΦ, εξ ορισμού, δεν αποτελεί ΕΑΣΠ (βλέπε επίσης ενότητα 7.6). Στην ενότητα 7.1.1.3 γίνεται αναφορά σε πιθανές μεταγενέστερες ενέργειες.

### 7.2.2. «Σοβαρή» παρενέργεια

47. Στην ενότητα 4.2.2 γίνεται αναφορά στο κριτήριο της «σοβαρότητας».

### 7.2.3. «Απροσδόκητη» παρενέργεια

#### 7.2.3.1. Ορισμός

48. Το άρθρο 2 στοιχείο ιστ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ορίζει την «απροσδόκητη παρενέργεια» ως εξής:

«Παρενέργεια της οποίας η φύση ή η σοβαρότητα δεν συμπίπτει με τις πληροφορίες για το προϊόν (παραδείγματος χάρι, το ενημερωτικό φυλλάδιο για τον ερευνητή σχετικά με ένα μη επιτρεπόμενο προϊόν υπό δοκιμή ή, στην περίπτωση επιτρεπόμενου προϊόντος, τις οδηγίες που επισυνάπτονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος).»

49. Ο όρος «σοβαρότητα» χρησιμοποιείται εδώ για να περιγράψει την ένταση ενός συγκεκριμένου συμβάντος. Πρέπει δε να διακρίνεται από τον όρο «σοβαρή»<sup>(18)</sup>.
50. Κοινοποιήσεις που προσθέτουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ιδιαιτερότητα, την αυξημένη εμφάνιση ή τη σοβαρότητα μιας γνωστής, ήδη τεκμηριωμένης σοβαρής παρενέργειας αποτελούν ανεπιθύμητα συμβάντα<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Για παραδείγματα, βλέπε την ενότητα 2.Β του επεξηγηματικού σημειώματος ΙCH E2A.

<sup>(19)</sup> Για παραδείγματα, βλέπε την ενότητα 2.С.2 του επεξηγηματικού σημειώματος ΙCH E2A.

### 7.2.3.2. Πληροφορίες ασφαλείας αναφοράς

51. Η προβλεψιμότητα μιας παρενέργειας καθορίζεται από τον ανάδοχο στις πληροφορίες ασφαλείας αναφοράς («ΠΑΑ»). Αυτό πρέπει να γίνεται με γνώμονα συμβάντα που έχουν ήδη παρατηρηθεί και όχι σύμφωνα με όσα θα αναμένονταν βάσει των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου<sup>(20)</sup>.
52. Οι ΠΑΑ περιλαμβάνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος («ΠΧΠ») ή στο ΕΦΕ<sup>(21)</sup>. Το συνοδευτικό έγγραφο που υποβάλλεται μαζί με την αίτηση στην αρμόδια εθνική αρχή θα πρέπει να αναφέρεται στις ΠΑΑ<sup>(22)</sup>.
53. Αν οι ΠΑΑ περιλαμβάνονται στο ΕΦΕ, το ΕΦΕ θα πρέπει να περιλαμβάνει μια σαφώς προσδιοριζόμενη ενότητα σχετικά με αυτές. Αυτή η ενότητα πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα και τη φύση των παρενεργειών.
54. Αν το ΔΦ έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε αρκετά οικεία κράτη μέλη με διαφορετικές ΠΧΠ, ο ανάδοχος θα πρέπει να επιλέξει ως ΠΑΑ την καταλληλότερη ΠΧΠ, με αναφορά στην ασφάλεια του συμμετέχοντος<sup>(23)</sup>.
55. Οι ΠΑΑ ενδέχεται να αλλάξουν κατά την διενέργεια μιας κλινικής δοκιμής. Τυπικά πρόκειται για ουσιώδη τροποποίηση<sup>(24)</sup>. Για τον σκοπό της κοινοποίησης της ΕΑΣΠ, ισχύει η έκδοση των ΠΑΑ κατά τον χρόνο εκδήλωσης της ΕΑΣΠ<sup>(25)</sup>. Συνεπώς μια αλλαγή των ΠΑΑ έχει επίπτωση στον αριθμό των παρενεργειών που πρέπει να κοινοποιηθούν ως ΕΑΣΠ. Βλέπε την ενότητα 8 σχετικά με τις εφαρμοστέες ΠΑΑ για την υποβολή της ετήσιας έκθεσης για την ασφάλεια.

### 7.3. Αξιολόγηση της σοβαρότητας, της αιτιώδους συνάφειας και της προβλεψιμότητας

56. Ο ανάδοχος έχει την ευθύνη να διασφαλίζει την κοινοποίηση όλων των παρενεργειών οι οποίες, σωρευτικά:

— παρουσιάζουν λογική πιθανότητα αιτιώδους συνάφειας (βλέπε ενότητα 7.2.1) με ένα ΔΦ,

<sup>(20)</sup> Βλέπε ενότητα 2.С. του επεξηγηματικού σημειώματος ΙCH E2A.

<sup>(21)</sup> Για λεπτομέρειες, βλέπε ενότητα 2.6. των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(22)</sup> Για λεπτομέρειες, βλέπε ενότητα 2.3. των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(23)</sup> Βλέπε υποσημείωση 21.

<sup>(24)</sup> Για λεπτομέρειες, βλέπε τις ενότητες 3.3. και 3.4. των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(25)</sup> Βλέπε υποσημείωση 21.

- είναι «σοβαρές» (βλέπε ενότητα 7.2.2), και
- είναι «απροσδόκητες» (βλέπε ενότητα 7.2.3).

### 7.3.1. «Σοβαρότητα»

57. Το κατά πόσον ένα συμβάν είναι σοβαρό κρίνεται συνήθως από τον κοινοποιούντα ερευνητή (βλέπε 4.2.2).

### 7.3.2. Αιτιώδης συνάφεια

58. Το κατά πόσον υπάρχει λογική πιθανότητα αιτιώδους συνάφειας αξιολογείται συνήθως από τον ερευνητή.
59. Αν δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την αιτιώδη συνάφεια από τον κοινοποιούντα ερευνητή, ο ανάδοχος θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον κοινοποιούντα ερευνητή και να τον παροτρύνει να εκφράσει την άποψή του για το ζήτημα αυτό. Η αξιολόγηση της αιτιώδους συνάφειας από τον ερευνητή δεν θα πρέπει να υποτιμάται από τον ανάδοχο. Αν ο ανάδοχος διαφωνεί με την αξιολόγηση της αιτιώδους συνάφειας του ερευνητή, η έκθεση πρέπει να αναφέρει και τη γνώμη του ερευνητή και τη γνώμη του αναδόχου.

### 7.3.3. «Προβλεψιμότητα»

60. Η προβλεψιμότητα μιας παρενέργειας αξιολογείται συνήθως από τον ανάδοχο.
61. Η «προβλεψιμότητα» μιας σοβαρής παρενέργειας αξιολογείται υπό το πρίσμα των ΠΑΑ (βλέπε ενότητα 7.2.3.2).
62. Αν ο κοινοπιών ερευνητής παρήσχε πληροφορίες σχετικά με την προβλεψιμότητα, αυτές πρέπει να ληφθούν υπόψη από τον ανάδοχο.

## 7.4. ΕΑΣΠ κοινοποιούμενες στην αρμόδια εθνική αρχή (είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της EVCTM)

### 7.4.1. Εισαγωγή

63. Οι ΕΑΣΠ πρέπει να κοινοποιούνται στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους.
64. Επιπροσθέτως, αυτές οι εκθέσεις πρέπει να καταχωρίζονται στην EVCTM.
65. Στο μέλλον, με στόχο την απλοποίηση των ροών εργασίας και την αποφυγή διπλών καταχωρίσεων στην EVCTM, η κοινοποίηση των ΕΑΣΠ στην αρμόδια εθνική αρχή πρέπει να γίνεται για όλες τις ΕΑΣΠ μέσω της EVCTM. Για τον σκοπό αυτό, γίνεται αυτή τη στιγμή βελτίωση των δυνατοτήτων της EVCTM σύμφωνα με την ενότητα 9.3 με στόχο την επίτευξη «βελτιωμένων λειτουργιών». Αφού επιτευχθούν οι βελτιωμένες λειτουργίες, θα ισχύσει μια «οριστική ρύθμιση» (βλέπε ενότητα 7.4.3). Έως τότε, δηλαδή κατά τη διάρκεια της μεταβατικής περιόδου, θα ισχύει μια «μεταβατική ρύθμιση» (βλέπε ενότητα 7.4.2).
66. Η Επιτροπή θα ανακοινώσει δημόσια τότε θα επιτευχθεί αυτή η οριστική ρύθμιση, αφού αυτή οριστεί από κοινού από την Επιτροπή, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων («Οργανισμό») και τις εθνικές αρμόδιες αρχές.

67. Όσον αφορά την κοινοποίηση στην αρμόδια εθνική αρχή, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ άμεσης και έμμεσης κοινοποίησης:

— «Άμεση κοινοποίηση»: ο ανάδοχος κοινοποιεί την ΕΑΣΠ άμεσα ως έκθεση ασφάλειας για την αναφορά μεμονωμένου περιστατικού στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους <sup>(26)</sup>.

— «Έμμεση κοινοποίηση / Έμμεση κοινοποίηση μέσω της EVCTM»: ο ανάδοχος κοινοποιεί την ΕΑΣΠ ως ΕΠΚΑ μέσω της EVCTM στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους <sup>(27)</sup>.

### 7.4.2. ΕΑΣΠ που πρέπει να κοινοποιούνται και τρόποι κοινοποίησης (μεταβατική ρύθμιση)

68. Η μεταβατική ρύθμιση (βλέπε ενότητα 7.4.1) για την κοινοποίηση των ΕΑΣΠ στις εθνικές αρμόδιες αρχές έχει ως εξής:

#### 7.4.2.1. ΕΑΣΠ που πρέπει να κοινοποιούνται (μεταβατική ρύθμιση)

69. Ο ανάδοχος μιας κλινικής δοκιμής που εκτελείται τουλάχιστον σε ένα κράτος μέλος οφείλει να κοινοποιεί τις εξής ΕΑΣΠ:

— όλες τις ΕΑΣΠ που εκδηλώνονται στα πλαίσια της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής, άσχετα με το αν η ΕΑΣΠ εκδηλώθηκε σε τόπο δοκιμής εντός οικείου κράτους μέλους ή σε τόπο δοκιμής εντός οικείας τρίτης χώρας:

— όλες τις ΕΑΣΠ που σχετίζονται με την ίδια δραστική ουσία (ανεξαρτήτως φαρμακευτικής μορφής και ισχύος ή ένδειξης που διερευνάται) στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής η οποία εκτελείται αποκλειστικά σε τρίτη χώρα ή αποκλειστικά σε άλλο κράτος μέλος, αν η εν λόγω κλινική δοκιμή

— χρηματοδοτείται από τον ίδιο ανάδοχο, ή

— χρηματοδοτείται από άλλον ανάδοχο ο οποίος είτε είναι μέλος της ίδιας μητρικής εταιρίας είτε αναπτύσσει ένα φάρμακο από κοινού, με βάση επίσημη συμφωνία, με άλλον ανάδοχο <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Για λεπτομέρειες σχετικά με το ποιο είναι το «οικείο» κράτος μέλος, βλέπε κατωτέρω.

<sup>(27)</sup> βλέπε υποσημείωση 26.

<sup>(28)</sup> Η διαβίβαση ΔΦ ή πληροφοριών σε μελλοντικό πιθανό κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σχετικά με θέματα ασφαλείας δεν πρέπει να θεωρείται ότι αποτελεί από κοινού ανάπτυξη.

- 7.4.2.2. Τρόποι κοινοποίησης (μεταβατική ρύθμιση)
70. Στην περίπτωση της μεταβατικής ρύθμισης, οι τρόποι κοινοποίησης έχουν ως εξής:
- α) Κοινοποίηση στην αρμόδια εθνική αρχή<sup>(29)</sup>:
- Οι ΕΑΣΠ που αναφέρονται στην ενότητα 7.4.2.1, πρώτο στοιχείο, κοινοποιούνται στην αρμόδια εθνική αρχή κάθε κράτους μέλους στο οποίο η αρμόδια εθνική αρχή έχει εγκρίνει την κλινική δοκιμή.
  - Οι ΕΑΣΠ που αναφέρονται στην ενότητα 7.4.2.1, δεύτερο στοιχείο, κοινοποιούνται στην αρμόδια εθνική αρχή κάθε κράτους μέλους στο οποίο η αρμόδια εθνική αρχή έχει εγκρίνει την κλινική δοκιμή ή οποία διενεργείται στην ΕΕ.
71. Η κοινοποίηση ΕΑΣΠ στην αρμόδια εθνική αρχή ξεκινάει με την έγκριση της κλινικής δοκιμής από την εν λόγω αρχή<sup>(30)</sup>. Περαιτώνεται με την ολοκλήρωση της αγωγής όλων των εγγεγραμμένων συμμετεχόντων στο εν λόγω κράτος μέλος.
- β) Συμπλήρωση της EVCTM:
72. Τα κράτη μέλη στα οποία έχει εκδηλωθεί η ΕΑΣΠ έχουν την ευθύνη να διασφαλίζουν τη συμπλήρωση της EVCTM με την καταχώριση των ΕΑΣΠ που κοινοποιούνται στο κράτος μέλος της σύμφωνα με την παρούσα ενότητα. Για τον σκοπό αυτό, τα κράτη μέλη μπορούν:
- να προβλέπουν τη συμπλήρωση της EVCTM από την αρμόδια εθνική αρχή,
  - να προβλέπουν έμμεση κοινοποίηση, ή
  - να φροντίσουν να επαφίεται στον ανάδοχο να επιλέξει την άμεση ή την έμμεση κοινοποίηση. Σε αυτήν την περίπτωση, αν ο ανάδοχος επιλέξει την άμεση κοινοποίηση, τότε πρέπει να διασφαλίζεται η συμπλήρωση της EVCTM από την αρμόδια εθνική αρχή.
73. Αν η ΕΑΣΠ έχει εκδηλωθεί σε τρίτη χώρα και η κλινική δοκιμή διενεργείται επίσης στην ΕΕ, ο ανάδοχος θα πρέπει να πραγματοποιήσει την κοινοποίηση έμμεσα μέσω της EVCTM ή να επιλέξει οποιοδήποτε κράτος μέλος στο οποίο η αρμόδια εθνική αρχή συμπληρώνει την EVCTM και στο οποίο η αρμόδια εθνική αρχή έχει εγκρίνει την κλινική δοκιμή.
74. Αν η κλινική δοκιμή διενεργείται αποκλειστικά σε τρίτη χώρα και η ΕΑΣΠ κοινοποιείται στην αρμόδια εθνική αρχή κράτους μέλους (βλέπε ενότητα 7.4.2.1, δεύτερο στοιχείο), ο ανάδοχος θα πρέπει να πραγματοποιήσει την κοινοποίηση έμμεσα μέσω της EVCTM ή να επιλέξει οποιοδήποτε κράτος μέλος στο οποίο η αρμόδια εθνική αρχή συμπληρώνει την EVCTM και στο οποίο η αρμόδια εθνική αρχή έχει εγκρίνει την κλινική δοκιμή η οποία εκτελείται στην ΕΕ.
75. Θα πρέπει να κοινοποιούνται και οι ΕΑΣΠ που προσδιορίζονται μετά το πέρας της δοκιμής<sup>(31)</sup>. Αυτό θα πρέπει να γίνεται με έμμεση κοινοποίηση μέσω της EVCTM.
- 7.4.3. ΕΑΣΠ που πρέπει να κοινοποιούνται και τρόποι κοινοποίησης (οριστική ρύθμιση)
76. Η οριστική ρύθμιση (βλέπε ενότητα 7.4.1) για την κοινοποίηση των ΕΑΣΠ έχει ως εξής:
- 7.4.3.1. ΕΑΣΠ που πρέπει να κοινοποιούνται (οριστική ρύθμιση)
77. Ο ανάδοχος μιας κλινικής δοκιμής που εκτελείται τουλάχιστον σε ένα κράτος μέλος οφείλει να κοινοποιεί τις εξής ΕΑΣΠ:
- όλες τις ΕΑΣΠ που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής, άσχετα με το αν η ΕΑΣΠ εκδηλώθηκε σε τόπο δοκιμής εντός οικείου κράτους μέλους ή εντός οικείας τρίτης χώρας·
  - όλες τις ΕΑΣΠ που σχετίζονται με την ίδια δραστηριότητα (ανεξαρτήτως της φαρμακευτικής μορφής και ισχύος ή ένδειξης που διερευνάται) στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής η οποία εκτελείται αποκλειστικά σε τρίτη χώρα, αν η εν λόγω κλινική δοκιμή
  - χρηματοδοτείται από τον ίδιο ανάδοχο, ή
  - χρηματοδοτείται από άλλον ανάδοχο ο οποίος είτε είναι μέλος της ίδιας μητρικής εταιρίας είτε αναπτύσσει ένα φάρμακο από κοινού, με βάση επίσημη συμφωνία, με άλλον ανάδοχο<sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. Τρόποι κοινοποίησης (οριστική ρύθμιση)
78. ΕΑΣΠ που πρέπει να κοινοποιούνται σύμφωνα με την ενότητα 7.4.3.1, κοινοποιούνται έμμεσα στις εθνικές αρμόδιες αρχές όλων των οικείων κρατών μελών μέσω της EVCTM.

<sup>(29)</sup> Κατάλογος παραληπτών και βάσεων δεδομένων για τις αρμόδιες εθνικές αρχές διατίθεται στη διεύθυνση: [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> Για ΕΑΣΠ που εκδηλώνονται πριν από την έγκριση, βλέπε την ενότητα 2.1.4.2. των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(31)</sup> Σχετικά με τον όρο «πέρας της δοκιμής», βλέπε την ενότητα 4 των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(32)</sup> βλέπε υποσημείωση 28.

79. Οι ανάδοχοι ενδέχεται να μην έχουν τους πόρους και την πείρα που απαιτούνται για την έμμεση κοινοποίηση. Συνεπώς, ο ανάδοχος μπορεί:

- όπου παρέχεται αυτή η δυνατότητα από κράτος μέλος στο οποίο πρέπει να κοινοποιηθεί η ΕΑΣΠ, να κάνει χρήση της άμεσης κοινοποίησης,
- να αναθέσει την έμμεση κοινοποίηση σε άλλο πρόσωπο. Για παράδειγμα, όταν εμπλέκεται ένας εμπορικός εταίρος (π.χ. ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενός ΔΦ), η έμμεση κοινοποίηση θα μπορούσε να ανατεθεί στον εν λόγω εταίρο <sup>(33)</sup>.

80. Θα πρέπει να κοινοποιούνται και οι ΕΑΣΠ που προσδιορίζονται μετά το πέρας της δοκιμής <sup>(34)</sup>. Αυτό θα πρέπει να γίνεται με έμμεση κοινοποίηση μέσω της EVCTM.

#### 7.5. Κοινοποίηση ΕΑΣΠ στην επιτροπή δεοντολογίας

81. Οι επιτροπές δεοντολογίας δεν έχουν πρόσβαση στην EVCTM <sup>(35)</sup>.

82. Οι ανάδοχοι πρέπει να κοινοποιούν στην επιτροπή δεοντολογίας που διατυπώνει τη «μοναδική γνωμοδότηση» σύμφωνα με το άρθρο 7 της οδηγίας 2001/20/EK όλες τις ΕΑΣΠ που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της εν λόγω κλινικής δοκιμής, εφόσον οι ΕΑΣΠ εκδηλώνονται στην επικράτεια του εν λόγω κράτους μέλους.

83. Συστήνεται να συνεργάζονται στενά η επιτροπή δεοντολογίας και η αρμόδια εθνική αρχή για θέματα που σχετίζονται με την ασφάλεια των συμμετεχόντων, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο.

#### 7.6. Παρενέργειες που δεν πρέπει να κοινοποιούνται ως ΕΑΣΠ

84. Οι ενότητες 7.4 και 7.5 περιλαμβάνουν έναν εξαντλητικό κατάλογο των ΕΑΣΠ που πρέπει να κοινοποιούνται. Συγκεκριμένα, ο ανάδοχος δεν απαιτείται να κοινοποιεί ως ΕΑΣΠ:

- Παρενέργειες που δεν σχετίζονται με ΔΦ, αλλά σχετίζονται με μη-ΔΦ το οποίο ελήφθη από τον συμμετέχοντα, και δεν περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση με το ΔΦ (βλέπε ενότητα 7.2.1).
- ΕΑΣΠ οι οποίες εκδηλώνονται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής που διενεργείται (μερικώς ή αποκλειστικώς) στην ΕΕ και της οποίας ανάδοχος δεν είναι ο ίδιος. Ο

ανάδοχος δύναται να ενημερώνεται για αυτές τις ΕΑΣΠ μέσω επιμέρους εκθέσεων, εκδόσεων (όπως σχετική βιβλιογραφία) ή ρυθμιστικών αρχών <sup>(36)</sup>.

- Παρενέργειες που εκδηλώνονται σε τρίτη χώρα εκτός κλινικής δοκιμής και σχετίζονται με φάρμακο που κυκλοφορεί στην αγορά της εν λόγω χώρας, αλλά το οποίο χρησιμοποιείται αποκλειστικά ως ΔΦ στην ΕΕ.

85. Αυτές οι περιπτώσεις τυγχάνουν χειρισμού μέσω κοινοποιήσεων άλλων εκτός της κοινοποίησης ΕΑΣΠ, καθώς και μέτρων παρακολούθησης (βλέπε ενότητες 7.11.3 και 7.11.4).

86. Σε αυτές τις περιπτώσεις εξακολουθούν να εφαρμόζονται οι κανόνες περί φαρμακοεπαγρύπνησης (βλέπε ενότητα 2).

#### 7.7. Χρονοδιαγράμματα για την κοινοποίηση σημαντικών πληροφοριών για ΕΑΣΠ που επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο

##### 7.7.1. Κοινοποίηση «σημαντικών πληροφοριών»

87. Ο ανάδοχος πρέπει να κοινοποιεί όλες τις πληροφορίες που είναι «σημαντικές», δηλαδή τις πληροφορίες που είναι απαραίτητες προκειμένου:

- να επαληθευτεί εάν τα προσδοκώμενα ωφελήματα από πλευράς θεραπευτικής και δημοσίας υγείας εξακολουθούν να υπερτερούν των προβλεπόμενων κινδύνων, και
- να πραγματοποιηθεί η διοικητική διεκπεραίωση της έκθεσης.

88. Πρέπει να ασκείται ιατρική και επιστημονική κρίση για τον προσδιορισμό των μη σημαντικών και σημαντικών πληροφοριών.

89. Ιδίως, νέες διοικητικές πληροφορίες που θα μπορούσαν να έχουν επίπτωση στη διαχείριση της εκάστοτε περίπτωσης, πρέπει να θεωρούνται «σημαντικές». Ένα παράδειγμα αποτελούν πληροφορίες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στον εντοπισμό πιθανών διπλών καταχωρίσεων (π.χ. αναγνωριστικά της περίπτωσης για τα οποία έχει λάβει γνώση ο ανάδοχος και τα οποία ενδέχεται να έχουν χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες διαβιβάσεις).

90. Ενδέχεται, μετά την αρχική έκθεση ένα συμβάν να μην αποτελεί ΕΑΣΠ, για παράδειγμα λόγω έλλειψης αιτιώδους συνάφειας, σοβαρότητας ή προβλεψιμότητας (εφεξής «υποβάθμιση»). Οι υποβαθμίσεις πρέπει να θεωρούνται σημαντικές πληροφορίες.

91. Παραδείγματα μη σημαντικών πληροφοριών είναι μικρές αλλαγές ή διορθώσεις τυπογραφικών λαθών σε προηγούμενη έκδοση της περίπτωσης.

<sup>(33)</sup> Βλέπε την ενότητα 5.1. του εντύπου αίτησης κλινικών δοκιμών ([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> βλέπε υποσημείωση 31.

<sup>(35)</sup> Άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο (α) της οδηγίας 2001/20/EK.

<sup>(36)</sup> Η κοινοποίηση αυτών των ΕΑΣΠ θα οδηγούσε σε διπλές καταχωρίσεις εφόσον, σε ένα σύστημα που βρίσκεται σε λειτουργία, αυτές οι ΕΑΣΠ θα κοινοποιούνταν ούτως ή άλλως.



## 7.7.2. Χρονοδιαγράμματα, έναρξη ωρολογίου

92. Κατά την εφαρμογή των κανόνων περί κοινοποίησης σημαντικών πληροφοριών εντός των χρονοδιαγραμμάτων, πρέπει να ισχύουν τα εξής:
93. Το ωρολόγιο της ταχείας αρχικής κοινοποίησης (ημέρα 0 = Di 0) ξεκινάει όταν παραληφθούν από τον ανάδοχο οι πληροφορίες που περιλαμβάνουν τα ελάχιστα κριτήρια κοινοποίησης<sup>(37)</sup>.
94. Για ΕΑΣΠ οι οποίες επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο πρέπει να κοινοποιούνται τουλάχιστον οι ελάχιστες πληροφορίες το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός επτά το πολύ ημερών από την ενημέρωση για την περίπτωση.
95. Αν η αρχική έκθεση είναι ελλιπής, π.χ. αν δεν έχουν παρασχεθεί στον ανάδοχο όλες οι πληροφορίες ή όλη η αξιολόγηση εντός επτά ημερών, ο ανάδοχος πρέπει να υποβάλει πλήρη έκθεση με βάση τις αρχικές πληροφορίες εντός των επόμενων οκτώ ημερών. Σε αυτήν την περίπτωση, η ημερομηνία παραλαβής δεν πρέπει να τροποποιηθεί σε σχέση με την αρχική έκθεση<sup>(38)</sup>.
96. Αν λάβει ο ανάδοχος σημαντικές νέες πληροφορίες για μια ήδη κοινοποιηθείσα περίπτωση, το ωρολόγιο ξεκινά και πάλι κατά την ημέρα μηδέν, δηλαδή την ημερομηνία παραλαβής των νέων πληροφοριών. Αυτές οι πληροφορίες πρέπει να κοινοποιούνται υπό τη μορφή έκθεσης παρακολούθησης εντός 15 ημερών<sup>(39)</sup>.
97. Οι ελάχιστες πληροφορίες περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα εξής:
- τον έγκυρο αριθμό EudraCT (κατά περίπτωση)<sup>(40)</sup>,
  - τον αριθμό μελέτης αναδόχου<sup>(41)</sup>,
  - έναν αναγνωρίσιμο κωδικοποιημένο συμμετέχοντα<sup>(42)</sup>;
  - έναν αναγνωρίσιμο κοινοποιούντα<sup>(43)</sup>,

<sup>(37)</sup> Αν η σχετική εργασία έχει ανατεθεί σε άλλο πρόσωπο, η έναρξη του ωρολογίου γίνεται κατά την ημερομηνία παραλαβής από το εν λόγω πρόσωπο.

<sup>(38)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης της ΕΠΚΑ, αυτό σημαίνει ότι η ημερομηνία που ορίζεται στο στοιχείο Α.1.6 «Ημερομηνία παραλαβής» του ICH E2B(R2) πρέπει να είναι ίδια με την ημερομηνία που ορίζεται στο στοιχείο Α.1.7 «Ημερομηνία παραλαβής» του ICH E2B(R2).

<sup>(39)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης της ΕΠΚΑ, αυτό σημαίνει ότι η ημερομηνία που ορίζεται στο στοιχείο Α.1.6 «Ημερομηνία παραλαβής» του ICH E2B(R2) πρέπει να είναι ίδια με την ημερομηνία παραλαβής της αρχικής κοινοποίησης. Στο στοιχείο Α.1.7 «Ημερομηνία παραλαβής» της ICH E2B(R2) πρέπει να αναφέρεται η ημερομηνία παραλαβής σημαντικών νέων πληροφοριών για την εν λόγω περίπτωση από τον ανάδοχο.

<sup>(40)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο στοιχείο Α.2.3.1 του ICH E2B(R2).

<sup>(41)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο στοιχείο Α.2.3.2 του ICH E2B(R2).

<sup>(42)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην ενότητα Β.1 του ICH E2B(R2).

<sup>(43)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην ενότητα Α.2 του ICH E2B(R2).

— μια ΕΑΣΠ<sup>(44)</sup>,

— ένα ύποπτο ΔΦ (συμπεριλαμβανομένου του ονόματος-κωδικού της δραστικής ουσίας)<sup>(45)</sup>,

— μια αξιολόγηση της αιτιώδους συνάφειας<sup>(46)</sup>.

98. Επιπροσθέτως, για να διασφαλιστεί η ορθή ηλεκτρονική διεκπεραίωση της έκθεσης, πρέπει να παρασχεθούν οι εξής διοικητικές πληροφορίες:

— το μοναδικό αναγνωριστικό της έκθεσης για την ασφάλεια (της περίπτωσης) του αποστολέα<sup>(47)</sup>,

— η ημερομηνία παραλαβής των αρχικών πληροφοριών από την κύρια πηγή<sup>(48)</sup>,

— η ημερομηνία παραλαβής των πιο πρόσφατων πληροφοριών<sup>(49)</sup>,

— ο παγκόσμιος μοναδικός αναγνωριστικός αριθμός περίπτωσης<sup>(50)</sup>,

— το αναγνωριστικό του αποστολέα<sup>(51)</sup>.

99. Βλέπε την ενότητα 7.9 για τη μορφοποίηση και τη δομή των πληροφοριών.

## 7.8. Χρονοδιαγράμματα για ΕΑΣΠ που δεν επέφεραν και δεν μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο

100. ΕΑΣΠ που δεν επέφεραν και δεν μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο πρέπει να κοινοποιούνται εντός 15 ημερών.

101. Ίσως υπάρξουν περιπτώσεις στις οποίες μια ΕΑΣΠ τελικά επιφέρει ή μπορεί να επιφέρει τον θάνατο, ενώ αρχικά είχε θεωρηθεί ως ΕΑΣΠ που δεν επέφερε ούτε θα μπορούσε να επιφέρει τον θάνατο. Οι ΕΑΣΠ που δεν επέφεραν ή δεν μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο θα πρέπει να κοινοποιούνται το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός 15 το πολύ ημερών. Η έκθεση παρακολούθησης για ΕΑΣΠ που επέφεραν ή μπορούν να επιφέρουν τον θάνατο πρέπει να υποβάλλεται το ταχύτερο δυνατόν, οπωσδήποτε δε εντός επτά το πολύ ημερών από την ημερομηνία κατά την οποία έγινε αρχικά γνωστό ότι η παρενέργεια επέφερε ή θα μπορούσε να επιφέρει τον θάνατο. Βλέπε την ενότητα 7.7.2 για την έκθεση παρακολούθησης.

<sup>(44)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην ενότητα Β.2 του ICH E2B(R2).

<sup>(45)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην ενότητα Β.4 του ICH E2B(R2).

<sup>(46)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην ενότητα Β.4.k.18 του ICH E2B(R2).

<sup>(47)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο στοιχείο Α.1.0.1 του ICH E2B(R2).

<sup>(48)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο στοιχείο Α.1.6 του ICH E2B(R2).

<sup>(49)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο στοιχείο Α.1.7 του ICH E2B(R2).

<sup>(50)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο στοιχείο Α.1.10 του ICH E2B(R2).

<sup>(51)</sup> Σε περίπτωση ηλεκτρονικής διαβίβασης, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στο στοιχείο Α.3.1.2 του ICH E2B(R2).

102. Σε περιπτώσεις στις οποίες μια ΕΑΣΠ τελικά επιφέρει ή μπορεί να επιφέρει το θάνατο, ενώ αρχικά είχε θεωρηθεί ως ΕΑΣΠ που δεν επέφερε ούτε θα μπορούσε να επιφέρει το θάνατο, και εφόσον δεν έχει υποβληθεί ακόμη η αρχική έκθεση, θα πρέπει να συντάσσεται μια συνδυασμένη έκθεση.

### 7.9. Μορφοποίηση της κοινοποίησης

#### 7.9.1. Στην περίπτωση έμμεσης κοινοποίησης

103. Όσον αφορά τις λεπτομέρειες της έμμεσης υποβολής έκθεσης ασφάλειας για την αναφορά μεμονωμένου περιστατικού μέσω της EVCTM, γίνεται αναφορά στα παρακάτω έγγραφα:

- στην τρέχουσα έκδοση των κατευθυντήριων γραμμών ICH E2B σχετικά με το έγγραφο Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports (Διαχείριση δεδομένων κλινικής ασφάλειας: Στοιχεία που υποβάλλονται για εκθέσεις ασφάλειας για αναφορά μεμονωμένων περιστατικών (εφεξής το «ICH E2B (R2)»)<sup>(52)</sup>, και
- στην τρέχουσα έκδοση του εγγράφου Note for guidance Eudravigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (Επεξηγηματικού σημειώματος Eudravigilance για ανθρώπους — διεκπεραίωση μηνυμάτων για την ασφάλεια και εκθέσεις ασφάλειας για αναφορά μεμονωμένων περιστατικών) (ΕΠΚΑ)<sup>(53)</sup>.

104. Πρέπει να επισημανθεί ότι:

- ο ανάδοχος πρέπει να παράσχει, πριν τη συμπλήρωση του εντύπου αίτησης κλινικής δοκιμής,<sup>(54)</sup> πληροφορίες σχετικά με το ΔΦ στο λεξικό φαρμακευτικών προϊόντων της EudraVigilance (*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary*) (ΕVMPD)<sup>(55)</sup>,<sup>(56)</sup>.
- τα δεδομένα στα πεδία ελεύθερου κειμένου πρέπει να συμπληρώνονται στην αγγλική γλώσσα·
- μόνο κοινοποιήσεις που συμμορφώνονται με τους κανόνες επαλήθευσης<sup>(57)</sup> θα γίνονται δεκτές στην EVCTM·
- τα δεδομένα στα κωδικοποιημένα πεδία πρέπει να περιέχουν διεθνώς συμφωνημένες ορολογίες, μορφοποιήσεις και πρότυπα για τη διενέργεια της φαρμακοεπαγρύπνησης.

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

<sup>(53)</sup> Έγγραφο αρ. EMA/H/20665/04/τελικό αναθεώρηση 2 της 15ης Οκτωβρίου 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</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>(55)</sup> Με στόχο την τυποποίηση των πληροφοριών μεταξύ των αιτήσεων κλινικών δοκιμών και των σχετικών ΕΑΣΠ που κοινοποιούνται στις αρμόδιες αρχές, θα κοινοποιηθεί δημόσια ένας κατάλογος με όλες τις δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται στο Λεξικό φαρμακευτικών προϊόντων της EudraVigilance, συμπεριλαμβανομένων των υπό ανάπτυξη ουσιών-κωδικών, για χρήση κατά τη συμπλήρωση της αίτησης κλινικών δοκιμών για την EudraCT στα αντίστοιχα πεδία.

<sup>(56)</sup> Ο Οργανισμός θα παράσχει μια «λειτουργία βοήθειας» για αναδόχους που δυσκολεύονται να αποκτήσουν πρόσβαση στην EVMPD ή να εισαγάγουν πληροφορίες σε αυτήν.

<sup>(57)</sup> Βλέπε *Note for guidance Eudravigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports \*ICSRs*, έγγραφο αριθ. EMA/H/20665/04/τελική αναθεώρηση 2 της 15ης Οκτωβρίου 2010.

105. Σχετικά με τα αρχικά ή τα ονόματα προσώπων, εάν αυτά είναι γνωστά στον αποστολέα αλλά δεν μπορούν να κοινοποιηθούν λόγω των απαιτήσεων περί προστασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα, αυτό θα πρέπει να διευκρινίζεται στην κοινοποίηση<sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. Στην περίπτωση άμεσης κοινοποίησης

106. Οι πληροφορίες πρέπει δομούνται με τον ίδιο τρόπο όπως και στην έμμεση κοινοποίηση, προκειμένου να μπορεί η αρμόδια εθνική αρχή να συμπληρώνει την EVCTM.

107. Αυτό πρέπει να ισχύει και κατά τη διάρκεια της μεταβατικής ρύθμισης που αναφέρεται στην ενότητα 7.4.2.

### 7.10. Ενημέρωση του ερευνητή

108. Το άρθρο 17 παράγραφος 1 στοιχείο δ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ προβλέπει ότι «ο ανάδοχος ενημερώνει επίσης τους άλλους ερευνητές».

109. Αυτή η ενημέρωση πρέπει να είναι συνοπτική και πρακτική. Συνεπώς, όποτε αυτό είναι πρακτικά δυνατόν, η ενημέρωση για τις ΕΑΣΠ πρέπει να συγκεντρώνεται σε έναν λεπτομερή κατάλογο ΕΑΣΠ κατά περιόδους σύμφωνα με τη φύση του ερευνητικού προγράμματος ή του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης και τον όγκο των παραγόμενων ΕΑΣΠ. Αυτός ο λεπτομερής κατάλογος πρέπει να συνοδεύεται από συνοπτική περιλήψη του εξελισσόμενου προφίλ ασφαλείας του ΔΦ.

110. Βλέπε ενότητα 7.11.1 σχετικά με την τυφλοποιημένη κατανομή αγωγής.

### 7.11. Άλλα θέματα

#### 7.11.1. Άρση της τυφλοποίησης της κατανομής της αγωγής<sup>(59)</sup>

111. Κατά γενικό κανόνα, μόνο ΕΑΣΠ για τις οποίες η κατανομή της αγωγής του συμμετέχοντος περιλαμβάνει άρση της τυφλοποίησης πρέπει να κοινοποιούνται από τον ανάδοχο στην αρμόδια εθνική αρχή (είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της EVCTM, βλέπε ενότητα 7.4), καθώς και στην επιτροπή δεοντολογίας (βλέπε ενότητα 7.5).

112. Οι ερευνητές (βλέπε ενότητα 7.10) οφείλουν να λαμβάνουν μόνο τυφλοποιημένη ενημέρωση εκτός εάν κρίνεται απαραίτητη η άρση της τυφλοποίησης της ενημέρωσης για λόγους ασφαλείας<sup>(60)</sup>.

113. Ο ερευνητής οφείλει να αίρει την τυφλοποίηση της κατανομής της αγωγής κατά τη διενέργεια κλινικής δοκιμής μόνο αν αυτή σχετίζεται με την ασφάλεια του συμμετέχοντος.

<sup>(58)</sup> Όσον αφορά τα στοιχεία του ICH E2B, η ένδειξη «ΑΠΟΡΡΗΤΟ» πρέπει να εισάγεται στο σχετικό πεδίο.

<sup>(59)</sup> Βλέπε επίσης ενότητα 3.D. του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Περισσότερες πληροφορίες περιλαμβάνονται στην ενότητα 3.D. του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2A.

114. Όσον αφορά τον ανάδοχο, όταν ένα συμβάν αποτελεί ΕΑΣΠ, η τυφλοποίηση πρέπει να αίρεται από τον ανάδοχο μόνο για τον συγκεκριμένο συμμετέχοντα. Η τυφλοποίηση πρέπει να τηρείται για πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για τη συνεχιζόμενη διεξαγωγή της μελέτης (όπως η διεύθυνση, οι υπεύθυνοι παρακολούθησης, οι ερευνητές) και εκείνα που είναι υπεύθυνα για την ανάλυση δεδομένων και την ερμηνεία αποτελεσμάτων κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, όπως το προσωπικό του κλάδου της βιομετρίας. Η ενημέρωση της οποίας η τυφλοποίηση έχει αρθεί πρέπει να είναι διαθέσιμη μόνο σε εκείνους που απαιτείται να εμπλέκονται στις κοινοποιήσεις για την ασφάλεια που υποβάλλονται στις εθνικές αρμόδιες αρχές (είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω της EVCTM), στην επιτροπή δεοντολογίας και στις επιτροπές παρακολούθησης ασφαλείας δεδομένων («ΕΠΑΔ») <sup>(61)</sup>, ή σε πρόσωπα που διενεργούν αξιολογήσεις ασφαλείας που βρίσκονται σε εξέλιξη κατά τη διάρκεια της δοκιμής.

115. Ωστόσο, όταν πρόκειται για δοκιμές σχετικές με ασθένειες που παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα ή υψηλή θνησιμότητα, όπου η δραστηριότητα θα μπορούσε να καταλήξει και σε ΕΑΣΠ ή όταν η θνησιμότητα ή κάποια άλλη «σοβαρή» έκβαση (η οποία δύναται ενδεχομένως να κοινοποιηθεί ως ΕΑΣΠ) αποτελεί την κατάληξη της δραστηριότητας σε μια κλινική δοκιμή, μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά η ακεραιότητα της κλινικής δοκιμής αν αίρεται συστηματικά η τυφλοποίηση. Υπό αυτές και άλλες παρόμοιες περιστάσεις, ο ανάδοχος οφείλει να καταλήγει σε συμφωνία κατά τη διαδικασία έγκρισης σχετικά με τα σοβαρά συμβάντα τα οποία θα τυγχάνουν μεταχείρισης ως σχετιζόμενα με ασθένειες και δεν θα υπόκεινται σε συστηματική άρση της τυφλοποίησης και ταχεία κοινοποίηση <sup>(62)</sup>.

116. Για αυτές τις δοκιμές, οι ανάδοχοι παροτρύνονται μετ' επιτάσεως να ορίζουν ανεξάρτητη ΕΠΑΔ η οποία να ανασκοπεί τα δεδομένα ασφαλείας της εν εξέλιξη δοκιμής σε τακτική βάση και, όταν κριθεί απαραίτητο, να συστήνει στον ανάδοχο είτε να συνεχίσει είτε να τροποποιήσει είτε να διακόψει τη δοκιμή. Η σύνθεση και η λειτουργία της ΕΠΑΔ πρέπει να περιγράφεται στο πρωτόκολλο.

117. Σε κάθε περίπτωση, μετά την άρση της τυφλοποίησης, αν το συμβάν αποδειχτεί τελικά ότι είναι ΕΑΣΠ (για παράδειγμα σχετικά με την προβλεψιμότητα), ισχύουν οι κανόνες περί κοινοποίησης των ΕΑΣΠ (βλέπε ενότητες ανωτέρω). Οι περιπτώσεις όπου η ΕΑΣΠ καθίσταται προφανής μόνο μετά το πέρας της δοκιμής αναφέρονται στην ενότητα 7.4.

#### 7.11.2. ΕΑΣΠ που σχετίζονται με δραστικό φάρμακο σύγκρισης ή εικονικό σκεύασμα (placebo)

118. Τα φάρμακα σύγκρισης ή τα εικονικά φάρμακα είναι ΔΦ <sup>(63)</sup>. Συνεπώς, οι ΕΑΣΠ που σχετίζονται με ένα φάρμακο σύγκρισης πρέπει να συνάδουν με τις ίδιες απαιτήσεις περί κοινοποίησης που ισχύουν για το ΔΦ της δοκιμής. Συμβάντα που σχετίζονται με εικονικά φάρμακα συνήθως δεν πληρούν τα κριτήρια της ΕΑΣΠ και άρα της ταχείας κοινοποίησης.

Ωστόσο, όταν οι ΕΑΣΠ σχετίζονται με εικονικά φάρμακα (π.χ. αντίδραση που οφείλεται σε έκδοχο ή επιμόλυνση), ο ανάδοχος οφείλει να κοινοποιεί αυτές τις περιπτώσεις <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Παρενέργειες που σχετίζονται με μη-ΔΦ

119. Σοβαρή παρενέργεια που δεν σχετίζεται με ΔΦ, αλλά σχετίζεται με μη-ΔΦ, δεν αποτελεί ΕΑΣΠ και δεν κοινοποιείται ως τέτοια (βλέπε ενότητα 7.2.1).

120. Μολονότι οι νομικές απαιτήσεις που περιλαμβάνονται στους κανόνες περί φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίοι ορίζονται στην οδηγία 2001/83/ΕΚ και στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 δεν ισχύουν (βλέπε ενότητα 2) για παρενέργειες σε ΔΦ ή μη-ΔΦ όταν το μη-ΔΦ αποτελεί εγκεκριμένο φάρμακο, οι ερευνητές και οι ανάδοχοι παροτρύνονται να κοινοποιούν εικαζόμενες παρενέργειες σε μη-ΔΦ στις εθνικές αρμόδιες αρχές ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

#### 7.11.4. Θέματα ασφαλείας που δεν εμπίπτουν στον ορισμό της ΕΑΣΠ — άλλα μέτρα

121. Κατά τη διάρκεια κλινικής δοκιμής ενδέχεται να εκδηλωθούν συμβάντα που δεν εμπίπτουν στον ορισμό της ΕΑΣΠ και συνεπώς δεν υπόκεινται στις απαιτήσεις περί κοινοποίησης των ΕΑΣΠ, έστω και αν είναι συναφή από την άποψη της ασφαλείας του συμμετέχοντος. Ως παραδείγματα μπορούν να αναφερθούν <sup>(65)</sup> τα ακόλουθα:

— νέα συμβάντα που σχετίζονται με τη διενέργεια δοκιμής ή την ανάπτυξη ενός ΔΦ που είναι πιθανό να επηρεάσει την ασφάλεια των συμμετεχόντων, όπως:

— σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν που θα μπορούσε να συνδέεται με τις διαδικασίες της δοκιμής και που θα μπορούσε να τροποποιήσει τη διενέργεια της δοκιμής,

— σημαντικός κίνδυνος για τον συμμετέχοντα, όπως μη δραστηριότητα ενός ΔΦ που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας ασθένειας η οποία μπορεί να επιφέρει τον θάνατο,

— σημαντικό εύρημα για την ασφάλεια από πρόσφατα ολοκληρωθείσα μελέτη σε ζώα (όπως καρκινογένεση),

— προσωρινή διακοπή της δοκιμής για λόγους ασφαλείας αν η δοκιμή διενεργείται με τα ίδια ερευνητικά φάρμακα σε άλλη χώρα από τον ίδιο ανάδοχο.

<sup>(61)</sup> Σχετικά με τις ΕΠΑΔ, βλέπε επίσης τις κατευθυντήριες γραμμές του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων σχετικά με τις επιτροπές παρακολούθησης δεδομένων, έγγραφο αριθ. ΕΜΕΑ/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Βλέπε ενότητα 2.5. των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(63)</sup> Άρθρο 2 στοιχείο δ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

<sup>(64)</sup> Το εικαζόμενο συστατικό του εικονικού φαρμάκου πρέπει να ορίζεται στο στοιχείο Β.4.κ.2.2 «Όνομα δραστικής ουσίας» του ICH E2B(R2).

<sup>(65)</sup> Για παραδείγματα, βλέπε την ενότητα 3.Α.2 του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2A.

- συστάσεις της ΕΠΑΔ, κατά περίπτωση, όταν σχετίζονται με την ασφάλεια των συμμετεχόντων·
  - σε περίπτωση φαρμάκων προηγμένων θεραπειών, συναφείς πληροφορίες για την ασφάλεια όσον αφορά την προμήθεια ή τον δότη.
122. Αυτά τα συμβάντα ή οι παρατηρήσεις δεν πρέπει να κοινοποιούνται ως ΕΑΣΠ, αλλά ίσως απαιτούν άλλες ενέργειες, όπως:
- επείγοντα μέτρα ασφαλείας και κοινοποίησή τους (άρθρο 10 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ· βλέπε επίσης ενότητα 3.9 των λεπτομερών οδηγιών CT-1)·
  - ουσιώδεις τροποποιήσεις (άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ· βλέπε επίσης ενότητα 3.7 των λεπτομερών οδηγιών CT-1)· ή
  - πρόωρη διακοπή της δοκιμής (άρθρο 10 στοιχείο γ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ· βλέπε επίσης ενότητα 4.2.2 των λεπτομερών οδηγιών CT-1).

123. Επιπλέον, συστήνεται να ενημερώνει ο ανάδοχος την αρμόδια εθνική αρχή και την επιτροπή δεοντολογίας για θέματα ασφαλείας που θα μπορούσαν να τροποποιήσουν ουσιώδως την τρέχουσα αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου ενός ΔΦ παρότι δεν εμπίπτουν στις ενέργειες που αναφέρονται ανωτέρω.

#### 8. ΕΤΗΣΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΑΔΟΧΟ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΕΘΝΙΚΗ ΑΡΜΟΔΙΑ ΑΡΧΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

124. Το άρθρο 17 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρει:

«Μία φορά κατ' έτος καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος διαβιβάζει στα κράτη μέλη στην επικράτεια των οποίων διενεργείται η κλινική δοκιμή, και στην επιτροπή δεοντολογίας, κατάλογο όλων των εικαζόμενων σοβαρών παρενεργειών που παρουσιάστηκαν κατά το διάστημα αυτό, καθώς και έκθεση σχετικά με την "ασφάλεια" των συμμετεχόντων.»

125. Η έκθεση αυτή απευθύνεται στην αρμόδια εθνική αρχή και στην επιτροπή δεοντολογίας του οικείου κράτους μέλους.
126. Η έκθεση πρέπει να υποβάλλεται στην αρμόδια εθνική αρχή και στην επιτροπή δεοντολογίας μόνο αν η θεραπεία των συμμετεχόντων συνεχίζεται στο εν λόγω οικείο κράτος μέλος <sup>(66)</sup>.
127. Για λεπτομέρειες σχετικά με την ετήσια έκθεση για την ασφάλεια, συμπεριλαμβανομένων και των κανόνων περί άρσης της τυφλοποίησης, γίνεται αναφορά στις κατευθυντήριες γραμμές ICH Topic E2F — Επικαιροποιημένη έκθεση για την ασφάλεια κατά την ανάπτυξη <sup>(67)</sup> («ΕΕΑΑ», εφεξής «επεξηγηματικό σημείωμα ICH E2F»). Η Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση

των τεχνικών προδιαγραφών για την καταχώριση φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση (ICH) έχει εκδώσει «υποδείγματα ΕΕΑΑ». Αυτά τα «υποδείγματα ΕΕΑΑ» λαμβάνουν υπόψη τις διάφορες γνώσεις σχετικά με ένα φάρμακο, ανάλογα με το αν ο ανάδοχος έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας ή όχι <sup>(68)</sup>.

128. Η έκθεση πρέπει να περιλαμβάνει, σε ένα προσάρτημα, τις ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης (βλέπε ενότητα 7.2.3.2· βλέπε επίσης τις ενότητες 2.6. και 3.20 του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2F).

129. Οι ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης χρησιμεύουν ως ΠΑΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου κοινοποίησης <sup>(69)</sup>.

130. Αν υπάρξουν σημαντικές αλλαγές στις ΠΑΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου κοινοποίησης, αυτές πρέπει να αναφέρονται στην ετήσια έκθεση για την ασφάλεια. <sup>(70)</sup>, <sup>(71)</sup> Επιπλέον, σε αυτήν την περίπτωση οι τροποποιημένες ΠΑΑ πρέπει να υποβάλλονται ως επισυναπτόμενο στην έκθεση <sup>(72)</sup>, εκτός από τις ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης (βλέπε ανωτέρω). Παρά την αλλαγή των ΠΑΑ, οι ΠΑΑ που ίσχυαν κατά την έναρξη της περιόδου κοινοποίησης χρησιμεύουν ως ΠΑΑ κατά τη διάρκεια της περιόδου κοινοποίησης <sup>(73)</sup>.

#### 9. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΥCTM

##### 9.1. Εισαγωγή

131. Η ΕΥCTM εξυπηρετεί τους εξής σκοπούς:

- Την παροχή μιας επισκόπησης των ΕΑΣΠ που σχετίζονται με την επίβλεψη κλινικών δοκιμών στην ΕΕ συνολικά και σε κάθε κράτος μέλος.

- Τη διευκόλυνση της υποβολής εκθέσεων/κοινοποιήσεων στις εθνικές αρμόδιες αρχές μέσω έμμεσης κοινοποίησης, ιδίως στην περίπτωση πολυεθνικών δοκιμών.

- Τη διευκόλυνση της κοινοποίησης ΕΑΣΠ μεταξύ εθνικών αρμόδιων αρχών, της Επιτροπής και του Οργανισμού.

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

<sup>(69)</sup> Βλέπε ενότητα 2.6. του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Βλέπε ενότητα 3.4. του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2F.

<sup>(71)</sup> Τυπικά, αυτές αποτελούν επίσης ουσιώδεις τροποποιήσεις· βλέπε ενότητα 3.4.3.b. των λεπτομερών οδηγιών CT-1.

<sup>(72)</sup> βλέπε υποσημείωση 69.

<sup>(73)</sup> Αυτό σημαίνει ότι οι ΠΑΑ που χρησιμοποιήθηκαν ως βάση για την ετήσια έκθεση ενδέχεται να μην είναι ίδιες με τις εξελισσόμενες ΠΑΑ που αποτελούν τη βάση για την κοινοποίηση των ΕΑΣΠ (βλέπε τμήμα 48).

<sup>(66)</sup> Βλέπε ενότητα 2.3. του επεξηγηματικού σημειώματος ICH E2F.

<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)



132. δεδομένα που περιλαμβάνονται στην EVCTM έχουν πρόσβαση μόνο πρόσωπα των εθνικών αρμόδιων αρχών, του Οργανισμού και της Επιτροπής <sup>(74)</sup>.

133. Η EVCTM βασίζεται σε καταλόγους επιλογής, αναπτυσσόμενα μενού και λεξικά ή αυτόματα δημιουργούμενους κωδικούς ή κείμενο. Αναγνωρίζεται ότι δεν θα είναι διαθέσιμα όλα τα λεξικά σε όλες τις επίσημες γλώσσες και αρχικά ενδέχεται να είναι διαθέσιμα μόνο στην αγγλική. Μεταφράσεις των λεξικών θα χρησιμοποιηθούν μόνο όταν οι δημιουργοί των λεξικών καταστήσουν διαθέσιμες τις πλήρεις και τρέχουσες εκδόσεις.

## 9.2. Βασικές λειτουργίες

134. Οι βασικές λειτουργίες της EVCTM επιτρέπουν:

- Την έμμεση κοινοποίηση με βάση την τρέχουσα έκδοση διεθνώς συμφωνημένων μορφοποιήσεων.
- Τη δημιουργία συγκεκριμένων εκθέσεων που συνδυάζουν στατιστικές μεθόδους ανίχνευσης σήματος με επιλογή πρωτεύοντος φίλτρου για τη χώρα προέλευσης, τον τύπο της έκθεσης, τον χαρακτηρισμό του φαρμάκου, τον αριθμό της ευρωπαϊκής τράπεζας δεδομένων κλινικών δοκιμών EudraCT (αριθμό EudraCT), τους οργανισμούς αποστολής (εθνικές αρμόδιες αρχές, αναδόχους), την ημερομηνία της έκθεσης.
- Ερωτήσεις για:
  - τον αριθμό των κοινοποιούμενων ΕΑΣΠ για ένα ή περισσότερα επιλεγμένα ΔΦ ή δραστικές ουσίες,
  - τον αριθμό των κοινοποιούμενων ΕΑΣΠ κατά ηλικιακή ομάδα ή ένδειξη (αν κοινοποιείται) για ένα ή περισσότερα επιλεγμένα ΔΦ ή δραστικές ουσίες,

— τον αριθμό των κοινοποιούμενων ΕΑΣΠ για μια επιλεγμένη κλινική δοκιμή με βάση έναν ή περισσότερους αριθμούς EudraCT,

— λεπτομερείς καταλόγους επιμέρους περιπτώσεων για παρενέργειες ομαδοποιημένες σε οποιοδήποτε ιεραρχικό επίπεδο του MedDRA για ένα ή περισσότερα επιλεγμένα φάρμακα ή δραστικές ουσίες.

— Εκθέσεις παρακολούθησης στατικών παρενεργειών για ένα ή περισσότερα επιλεγμένα φάρμακα ή δραστικές ουσίες.

## 9.3. Βελτιωμένες λειτουργίες

135. Μετά τη μεταβατική ρύθμιση (ενότητα 7.4.1), η EVCTM θα διαθέτει βελτιωμένες λειτουργίες σε συνδυασμό με την EudraCT, που θα επιτρέπουν στις εθνικές αρμόδιες αρχές να λαμβάνουν:

- τακτικά μηνύματα για νέες ΕΑΣΠ για όλα τα σχετικά ΔΦ ή όλες τις σχετικές κλινικές δοκιμές,
- ειδοποιήσεις όσον αφορά ΕΑΣΠ που σχετίζονται με κράτη μέλη για ορισμένους τύπους παρενεργειών, δοκιμών ή πληθυσμών, ή ΔΦ ενδιαφέροντος, και
- εκθέσεις/κοινοποιήσεις βασισμένες σε ένα εύρος πεδίων του ICH E2B και της EudraCT.

136. Λεπτομερείς τεχνικές απαιτήσεις, καθώς και ένα σχέδιο υλοποίησης των βελτιωμένων λειτουργιών, πρόκειται να δημοσιευτούν σε ξεχωριστό έγγραφο.

<sup>(74)</sup> Βλέπε άρθρο 17 παράγραφος 3 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.