

II

(Teatised)

EUROOPA LIIDU INSTITUTSIOONIDE, ORGANITE JA ASUTUSTE TEATISED

EUROOPA KOMISJON

Komisjoni teatis – Üksikasjalikud suunised inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvalekaldeid ja kõrvaltoimeid käsitlevate aruannete kogumise, kontrollimise ja esitamise kohta („CT-3”)

(2011/C 172/01)

1. SISSEJUHATUS

1.1. Õiguslik alus

1. Käesolevad üksikasjalikud suunised põhinevad Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes; edaspidi „direktiiv 2001/20/EÜ”) (1) artiklil 18, milles on sätestatud, et:

„Komisjon koostab ja avaldab ameti, liikmesriikide ja huvitatud pooltega konsulteerides üksikasjalikud suunised kõrvalekaldeid ja kõrvaltoimet käsitlevate aruannete kogumise, kontrollimise ja esitamise kohta koos tagasikodeerimiskorraga ootamatute raskete kõrvalekallete korral.”

2. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 3 lõike 1 kohaselt peavad kõik riiklikud õigusnormid kliiniliste uuringute subjektide kaitse kohta olema kooskõlas direktiivis 2001/20/EÜ sätestatud korra ja ajaga, sealhulgas inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes tekkinud kõrvaltoimete kohta aruannete kogumise, kontrollimise ja esitamise korra ja ajaga. Käesolevas dokumendis esitatakse kõnealuste küsimustega seotud suunised.
3. Euroopa Liidu (edaspidi „EL”) liikmesriikide ja Euroopa majanduspiirkonna (edaspidi „EMP”) lepinguosaliste riikide (2) pädevad asutused ja eetikakomiteed, sponsorid ja uurijad, samuti isikud, kellele on delegeeritud ohutus-

alase aruandlusega seotud ülesanded ja tegevus, peaksid direktiivi 2001/20/EÜ kohaldamisel järgima käesolevaid suuniseid.

1.2. Reguleerimisala

4. Käesolevates üksikasjalikes suunistes käsitletakse direktiivi 2001/20/EÜ reguleerimisalasse kuuluvates kliinilistes uuringutes, s.o direktiivis määratletud kliinilistes uuringutes, mis viiakse läbi vähemalt ühes ELi liikmesriigis, tekkinud kõrvalekallete ja kõrvaltoimete kohta andmete kogumist, nende kontrollimist ja aruannete esitamist.
5. Täpsemalt on direktiivi 2001/20/EÜ reguleerimisala käsitletud suunisdokumendi punktis 1.2 „Üksikasjalikud suunised, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliiniliste uuringute jaoks pädevale asutusele esitatavat loataotlust, olulistest muudatustest teatamist ja kliinilise uuringu lõputeatist” (3) (edaspidi „üksikasjalikud suunised CT-1”).

1.3. Mõisted

6. Direktiivi 2001/20/EÜ ning sellega seotud komisjoni rakendusaktide ja asjakohaste suunisdokumentide kehtivate versioonide mõisteid kohaldatakse ka käesolevate üksikasjalike suuniste puhul.
7. Terminitega „kõrvalekalle”, „kõrvaltoime”, „kahtlustatav”, „ootamatu” ja „tõsine” seoses viidatakse käesolevate üksikasjalike suuniste vastavatele punktidele.

(1) EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.

(2) Käesolevas dokumendis tuleb viiteid ELile, ELi liikmesriikidele või liikmesriikidele mõista tähenduses, mis hõlmab EMPd või EMP lepinguosalisi riike, kui ei ole märgitud teisiti.

(3) ELT C 82, 30.3.2010, lk 1.

8. Käesolevates üksikasjalikes suunistes tähendab „asjaomane liikmesriik” liikmesriiki, kus riiklik pädev asutus on väljastanud kliinilise uuringu tegemiseks loa ja kus eetikakomitee on andnud uuringule heakskiitva arvamuse.

1.4. Seos muude suunisdokumentidega

9. Käesolevaid üksikasjalikke suuniseid tuleb lugeda eelkõige koos:

— üksikasjalike suunistega CT-1 ja

— dokumendiga kliinilise ohutuse andmete haldamise kohta „*Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting*”⁽⁴⁾ (edaspidi „juhised ICH E2A”).

10. Kui see on asjakohane, siis esitatakse üksikasjalikes suunistes eespool nimetatud dokumendi sisu selleks, et hõlbustada ohutusalase aruandluse eeskirjade kohaldamist.

2. SEOS RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVE EESKIRJADEGA

11. Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivis 2001/83/EÜ (inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta; edaspidi „direktiiv 2001/83/EÜ”)⁽⁵⁾ ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määruses (EÜ) nr 726/2004 (milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet; edaspidi „määrus (EÜ) nr 726/2004”),⁽⁶⁾ sätestatud ravimiohutuse järelevalve eeskirju ei kohaldata uuritava ravimite⁽⁷⁾ ja uuringus kasutatavate mitteuuritavate ravimite⁽⁸⁾ suhtes.

12. Sellest tuleneb, et:

— ohutusalane aruandlus kuulub kas direktiivi 2001/20/EÜ alla või direktiivis 2001/83/EÜ ja määruses (EÜ) nr 726/2004 sätestatud ravimiohutuse järelevalve sätete alla. Kõrvaltoimetest ei saa mõlema korra alusel, st direktiivi 2001/20/EÜ ning määruse (EÜ) nr 726/2004 ja direktiivi 2001/83/EÜ, teatada;

— uuritava ravimi või uuringus kasutatava mitteuuritava ravimi kõrvaltoimetest kliinilises uuringus peab teatama või neid jälgima üksnes kooskõlas direktiiviga 2001/20/EÜ. Kõnealuse direktiivi kohaldamine peab vastama käesolevatele üksikasjalikele suunistele.

13. Seega on sponsorite ja uurijate kohustused seoses ohutusalase aruandlusega kindlaks määratud üksnes direktiiviga 2001/20/EÜ.

3. UURIJA JA SPONSORI KOHUSTUSED SEOTES JÄRELEVALVE JA OHUTUSALASE ARUANLUSEGA

14. Uurija kohustused hõlmavad:

— sponsorile tõsistest kõrvalekalletest teatamist (vt punkt 4) ja

— sponsorile teatavatest väheohtlikest kõrvalekalletest ja/või laboriuuringute tulemuste kõrvalekalletest teatamist (vt punkt 5).

15. Sponsori kohustused hõlmavad:

— kõrvalekallete registreerimist (vt punkt 6);

— kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamist riiklikule pädevale asutusele (kas otse või andmebaasi Eudravigilance kliiniliste uuringute mooduli kaudu, vt punkt 7.4) ja eetikakomiteele (vt punkt 80);

— uurijate teavitamist (vt punkt 7.10);

— riiklikule pädevale asutusele ja eetikakomiteele igal aastal ohutusaruande esitamist (vt punkt 8).

16. Sponsor peab pidevalt kaaluma kliinilise uuringu eeldatavat kasulikkust ja riske,⁽⁹⁾ mis hõlmab uuritavate ravimite ohutuse jätkuvat hindamist.

17. Sponsor peab tagama juhtumi dokumenteerimise, andmete kogumise, valideermise, hindamise, arhiivimise, teatamise ja järelkontrolli igas etapis vajalikele kvaliteedinõuetele vastavuse tagamiseks süsteemide ja standardse töökorra kirjalike juhiste olemasolu.

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

⁽⁵⁾ EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

⁽⁶⁾ ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.

⁽⁷⁾ Kõnealuste terminite suhtes vt suunisdokumenti uuritava ja mitteuuritavate ravimite kohta „*Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and “non investigational medicinal products” (NIMPs)*” (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽⁸⁾ Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 3 lõige 3, vt ka direktiivi 2001/83/EÜ, mida on muudetud 15. detsembri 2010. aasta direktiiviga 2010/84/EL, artikli 107 lõike 1 kolmandat lõiku.

⁽⁹⁾ Head kliinilist tava käsitleva dokumendi ICH E6 „*Good clinical practice*”, punkt 2.2.

18. Uudse ravimeetodi uuritavate ravimite kliiniliste uuringutega seoses on esitatud üksikasjalikud erisuunised (*detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products*)⁽¹⁰⁾.

19. Ülesannete delegerimisega ei kao sponsori või uurija lõppvastutus viia kliiniline uuring läbi kooskõlas kohaldatavate õigusaktidega.

4. UURIJA POOLT SPONSORILE TÕSISTEST KÕRVALEKALLETEST TEATAMINE

4.1. Õiguslik alus ja eesmärk

20. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 16 lõige 1 on sõnastatud järgmiselt:

„Uurija teatab sponsorile kohe kõigist tõsistest kõrvalekalletest, välja arvatud need, mille puhul uuringuplaanis või uurijateatmikis on kindlaks määratud, et kohene teatamine ei ole vajalik. Kohesele teatamisele järgnevad üksikasjalikud kirjalikud aruanded. Nii esialgses kui ka järgmistes aruannetes identifitseeritakse uuringus osalejad neile omistatud kordumatute koodnumbritega.”

21. Kõnealuse kohustuse eesmärk on tagada sponsorile vajalik teave kliinilise uuringu kasulikkuse ja riski tasakaalu pidevaks hindamiseks vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 3 lõike 2 punktile a.

4.2. Tõsine kõrvalekalle

4.2.1. Kõrvalekalle

22. „Kõrvalekalle” (kõrvalnäht) on direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 punktis m määratletud järgmiselt:

„mis tahes ebasoovitavad meditsiinilised nähud patsiendil või kliinilise uuringu subjektidel, kellele on manustatud ravimit, ja mis ei pruugi olla selle ravimiga põhjuslikus seoses”.

23. Kõrvalekalle võib seepärast olla mis tahes ebasoovitav ja ootamatu näht (sealhulgas näiteks laboriuuringute tulemuste kõrvalekalle), sümptom või haigus, mis on ajaliselt seotud ravimi kasutamisega olenemata sellest, kas selle teket seostatakse ravimiga⁽¹¹⁾.

4.2.2. Tõsine kõrvalekalle

24. „Tõsine kõrvalekalle” on direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 punktis o määratletud järgmiselt:

„igasugused ebasoovitavad meditsiinilised nähud või mõjud, mis ükskõik millise annuse juures lõpevad surmaga, on eluohtlikud, vajavad haiglaravile paigutamist või selle pikendamist, põhjustavad püsivat või tõsist invaliidistumist või teovõimetust või kaasasündinud väärarendeid või sünnidefekte”.

25. Kõnealuseid tunnuseid ja tagajärgi peab arvesse võtma kõrvalekalde esinemise ajal. Näiteks on eluohtlik kõrvalekalle olukord, mille esinemise ajal oli uuringu subjekt risk surra; sellega ei viidata olukorrale, mis võinuks, kui see olnuks tõsisem, hüpoteetiliselt põhjustada surma.

26. Mõned kliinilised kõrvalekalded võivad uuringu subjekti ohustada või nende puhul võib vaja minna sekkumist, et ennetada mõnda eespool nimetatud nähtudest või tagajärgedest. Selliseid kõrvalekaldeid (edaspidi „oluline kliiniline kõrvalekalle”) tuleks samuti määratluse kohaselt käsitleda tõsistena.

27. Kliinilist ja teaduslikku hindamist tuleks kasutada, et otsustada, kas kõrvalekalle on vastavalt kõnealustele kriteeriumidele tõsine⁽¹²⁾.

4.3. Ajakavad

28. Uurija peab sponsorile kohe teatama kõigist tõsistest kõrvalekalletest, välja arvatud need, mis on kindlaks tehtud kui kõrvalekalded, mille puhul uuringuplaanis või uurijateatmikis kohe teatamist ei nõuta⁽¹³⁾.

4.3.1. Kohene teatamine ja järelaruanne

29. Kohene teatamine peaks võimaldama sponsoril võtta asjakohaseid meetmeid, et käsitleda kliinilise uuringu käigus tekkinud uusi riske. Seepärast peaks uurija esialgse teate koostama väga lühikese ajavahemiku jooksul ning mitte mingil tingimusel ei tohiks see aeg ületada 24 tundi pärast tõsisest kõrvalekaldest teada saamist.

30. Kui asjakohane teave ei ole olnud veel esialgses teates esitatuna kättesaadav, siis peaks järelaruanne võimaldama sponsoril kindlaks teha, kas tõsise kõrvalekalde puhul on vaja uuesti hinnata kliinilise uuringu kasulikkuse ja riski suhet.

4.3.2. Tavakorras teatamine

31. Kui kohest teatamist ei nõuta (vt eespool punkt 4.3), siis peab uurija teabe esitama asjakohase ajavahemiku jooksul, võttes arvesse kliinilise uuringu ja tõsise kõrvalekalde iseärasusi ning uuringuplaani või uurijateatmiku võimalikke juhiseid⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁰⁾ EudraLex, 10. köide.

⁽¹¹⁾ Juhise ICH E2A punkt 2.A.1.

⁽¹²⁾ Näited on esitatud juhise ICH E2A punktis 2.B.

⁽¹³⁾ Vt ka üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 2.5. ja 2.6.

⁽¹⁴⁾ Vt joonealust märkust 13.

4.4. Sponsorile tõsistest kõrvalekalletest teatamise algus ja lõpp

32. Uurija vastutab kliinilises uuringus tema ravitud uuringu subjektidega seotud kõigist tõsistest kõrvalekalletest sponsorile teatamise eest. Pärast uuringu lõppemist ei pea uurija aktiivselt jälgima uuringu subjekte kõrvalekallete suhtes, kui uuringuplaanis ei ole sätestatud teisiti ⁽¹⁵⁾.
33. Tõsistest kõrvalekalletest, mis on uuringu subjektile tekkinud pärast ravi lõppu, peab uurija sponsorile teatama siis, kui on neist teada saanud ⁽¹⁶⁾.

5. UURIJA POOLT SPONSORILE VÄHEOHTLIKEST KÕRVALEKALLETEST JA/VÕI LABORIUURINGUTE TULEMUSTE KÕRVALEKALLETEST TEATAMINE

34. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 16 lõige 2 on sõnastatud järgmiselt:

„Kõrvalekalletest ja/või laboratoorsetest erakorralistest nähtustest, mida uuringuplaanis peetakse ohutushinnangute seisukohalt kriitilisteks, teatatakse sponsorile vastavalt aruandlusnõuetele ja uuringuplaanis kindlaksmääratud aja jooksul.”

35. Kõrvalekalde määratlusega seoses viidatakse punktile 4.2.1.

6. SPONSORI PEETAV ARVESTUS

36. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 16 lõige 4 on sõnastatud järgmiselt:

„Sponsor peab üksikasjalikku arvestust kõigi kõrvalekallete kohta, millest on talle teatanud uurija või uurijad.”

7. KAHLUSTATAVATEST OOTAMATUTEST RASKETEST KÕRVALTOIMETEST TEATAMINE SPONSORI POOLT

7.1. Õiguslik alus ja eesmärk

37. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 17 lõige 1 on sõnastatud järgmiselt:

„Sponsor tagab, et kogu asjaomane teave kahtlustatavate rasketest ootamatute kõrvaltoimete kohta, mis on surmavad või eluohtlikud, dokumenteeritakse ja esitatakse võimalikult kiiresti kõigi asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele ning eetikakomiteele, aga igal juhul mitte hiljem

kui seitsme päeva möödumisel sellest, kui sponsor sai juhtumist teada, samuti et asjaomane hilisem täiendav teave edastatakse kaheksa lisapäeva jooksul.

Kõigist muudest kahtlustatavatest rasketest ootamatutest kõrvaltoimetest teatatakse asjaomastele pädevatele asutustele ja asjaomasele eetikakomiteele võimalikult kiiresti, aga maksimaalselt viieteistkümne päeva jooksul alates sellest, kui sponsor sellest esmakordselt teada sai. [...]

Sponsor teavitab ka kõiki uurijaid.”

38. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 17 lõige 3 on sõnastatud järgmiselt:

„Iga liikmesriik tagab talle teatud uuritava ravimi kõigi kahtlustatavate ootamatute rasketest kõrvaltoimete kohese sisestamise Euroopa andmebaasi, millele on vastavalt artikli 11 lõikele 1 juurdepääs vaid liikmesriikide pädevatel asutustel, ametil ja komisjonil.”

39. „Euroopa andmebaas”, millele viidatakse direktiivi 2001/20/EÜ artiklis 17, on andmebaasi Eudravigilance kliiniliste uuringute moodul (edaspidi „andmebaas Eudravigilance”) ⁽¹⁷⁾.

40. Riiklikele pädevatele asutustele teatamise (kas otse või andmebaasi Eudravigilance kaudu, vt punkt 7.4) kohustuse eesmärk on teavitada riiklikke pädevaid asutusi kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest ning koguda teavet uuritava ravimi ohutuse kohta. See peab omakorda andma asjakohasele riiklikule pädevale asutusele võimaluse:

— eri kahtlustatavaid ootamatuid raskeid kõrvaltoimeid, millest on teatatud, arvesse võttes hinnata, kas uuritava ravimiga seoses kaasneb uuringu subjektile seni teadmata oht, ja

— võtta vajaduse korral meetmed subjekti kaitsmiseks.

41. Eetikakomiteele teatamise kohustuse eesmärk (vt punkt 80) on teavitada eetikakomiteed asjaomase liikmesriigi territooriumil esinenud kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest.

42. Uurijale teatamise kohustuse eesmärk (vt punkt 7.10) on teavitada uurijaid ohutusküsimustest, pidades silmas kindlaks tehtud kahtlustatavaid ootamatuid raskeid kõrvaltoimeid.

⁽¹⁵⁾ Uudse ravimeetodi ravimite kohta on eritingimused esitatud uudsete ravimeetodite ravimite kasutamise erisuunistes (*detailed guidelines on good clinical practice specific for advanced therapy medicinal products*) (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm) punktis 8.

⁽¹⁶⁾ Vt juhise ICH E2A punkt 3.E.3.

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

7.2. Kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime

7.2.1. Kõrvaltoime – põhjuslik seos

43. „Kõrvaltoime” on direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 punktis n määratletud järgmiselt:

„kõik ebasoovitavad ja tahtmatud reaktsioonid uuritava ravimi suhtes seoses ükskõik millise manustatud annusega”.

44. Määratlus hõlmab ka ravivigu ja uuringuplaanis ette nägemata kasutamist, sealhulgas toote väärkasutust ja kuritarvitamist.

45. Määratlus näeb ette põhjendatud võimaluse, et kõrvaltoime ja uuritava ravimi vahel võib olla põhjuslik seos. See tähendab, et on olemas põhjuslikule seosele viitavaid fakte (tõendeid) või põhjendusi.

46. Ebasoovitav ja tahtmatu reaktsioon uuringus kasutatud mitteuuritava ravimi suhtes, mis ei tulene võimalikust vastasmõjust uuritava ravimiga, ei ole määratluse tähenduses kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime (vt ka punkt 7.6). Võimaliku järelmeetme suhtes viidatakse punktile 7.11.3.

7.2.2. Tõsine kõrvaltoime

47. Seoses kriteeriumi „tõsine” määratlusega viidatakse punktile 4.2.2.

7.2.3. Ootamatu kõrvaltoime

7.2.3.1. Määratlus

48. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 punktis p määratletakse „ootamatu kõrvaltoime” järgmiselt:

„kõrvaltoime, mille olemus või raskus ei vasta kohaldatavale tootekirjeldusele (nt uuritava müügiloata ravimi uurijateatmikule või müügiloaga ravimi tootekirjelduse kokkuvõtetele)”.

49. Terminit „raske” kasutatakse siinkohal konkreetse kõrvalnähu tugevuse kirjeldamiseks. Seda tuleb eristada terminist „tõsine”⁽¹⁸⁾.

50. Aruannetes, milles antakse olulist lisateavet teadaolevate varem dokumenteeritud tõsiste kõrvaltoimete spetsiifilisuse, esinemuse või raskusastme suurenemise kohta, käsitletakse ootamatuid kõrvalekaldeid⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁸⁾ Näited on esitatud juhise ICH E2A punktis 2.B.

⁽¹⁹⁾ Näited on esitatud juhise ICH E2A punktis 2.C.2.

7.2.3.2. Ohutusteave

51. Sponsor määratleb kõrvaltoime ootuspärasuse ohutusteabes. Seda tuleb teha võttes arvesse varem registreeritud kõrvalekaldeid ja mitte neid, mida võiks eeldada ravimi farmakoloogiliste omaduste põhjal⁽²⁰⁾.

52. Ohutusteave esitatakse ravimiomaduste kokkuvõttes või uurijateatmikus⁽²¹⁾. Riiklikule pädevale asutusele esitatud taotluse kaaskirjas tuleks viidata ohutusteabele⁽²²⁾.

53. Kui ohutusteave on uurijateatmikus, siis peaks uurijateatmik sisaldama sellekohast selgelt kindlaks määratud punkti. Kõnealune punkt peaks sisaldama ka teavet kõrvaltoimete sageduse ja olemuse kohta.

54. Kui uuritaval ravimil on mitmes asjaomases liikmesriigis müügiluba erinevate ravimiomaduste kokkuvõttega, siis peaks sponsor valima uuringu subjekti ohutuse suhtes kõige asjakohasema ravimiomaduste kokkuvõtte ja ohutusteabe⁽²³⁾.

55. Kliinilise uuringu läbiviimise käigus võib ohutusteavet muuta. Tavaliselt on tegu olulise muudatusega⁽²⁴⁾. Kahtlustatavast ootamatust raskest kõrvaltoimest teatamisel kohaldatakse ohutusteabe versiooni, mis kehtis kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoime tekkimise ajal⁽²⁵⁾. Seega mõjutab ohutusteabe muutmine nende kõrvaltoimete arvu, millest tuleb teatada kui kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest. Iga-aastase ohutusaruande eesmärgil kohaldatakse ohutusteabe kohta vt punkt 8.

7.3. Kõrvalekalde tõsiduse, põhjusliku seose ja ootuspärasuse hindamine

56. Sponsor vastutab selle eest, et oleks tagatud teatamine kõigist kõrvalekalletest, mis on kokkuvõttes:

— põhjendatud võimalusega uuritava ravimi põhjusliku seose suhtes (vt punkt 7.2.1);

⁽²⁰⁾ Vt juhise ICH E2A punkt 2.C.

⁽²¹⁾ Täpsemalt vt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 2.6.

⁽²²⁾ Täpsemalt vt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 2.3.

⁽²³⁾ Vt joonealust märkust 21.

⁽²⁴⁾ Täpsemalt vt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 3.3 ja 3.4.

⁽²⁵⁾ Vt joonealust märkust 21.

— tõsised (vt punkt 7.2.2) ja

— ootamatud (vt punkt 7.2.3).

7.3.1. Kõrvalekalde tõsidus

57. Kõrvalekalde tõsiduse üle otsustab tavaliselt sellest teatanud uurija (vt punkt 4.2.2).

7.3.2. Põhjuslik seos

58. Tavaliselt annab uurija hinnangu, kas põhjusliku seose esinemiseks on olemas põhjendatud võimalus.

59. Kui kõrvalekaldest teatanud uurija ei ole esitanud teavet põhjusliku seose kohta, siis peaks sponsor temaga nõu pidama ja julgustama teda väljendama oma arvamust kõnealuses küsimuses. Sponsor ei tohiks alandada uurija hinnangut põhjusliku seose kohta. Kui sponsor ei nõustu uurija hinnanguga põhjusliku seose kohta, siis tuleb teatamisel esitada nii uurija kui ka sponsori arvamus.

7.3.3. Ootuspärasus

60. Ootuspärasust hindab tavaliselt sponsor.

61. Raske kõrvaltoime ootuspärasust hinnatakse võttes arvesse ohutusteavet (vt punkt 7.2.3.2).

62. Kui kõrvalekaldest teatanud uurija on andnud teavet ootuspärasuse kohta, siis tuleb sponsoril seda arvesse võtta.

7.4. Kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed, millest teavitatakse riiklikku pädevat asutust (otse või andmebaasi Eudravigilance kaudu)

7.4.1. Sissejuhatus

63. Kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest peab teatama asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

64. Peale selle peab kõnealused teated sisestama andmebaasi Eudravigilance.

65. Töövoos lihtsustamiseks ja andmebaasi Eudravigilance korduva sisestamise vältimiseks tuleks tulevikus riiklikule pädevale asutusele kõigist kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatada andmebaasi Eudravigilance kaudu. Selleks parandatakse praegu andmebaasi Eudravigilance toimivust vastavalt punktis 9.3 kirjeldatud suurendatud funktsionaalsusele. Kui suurendatud funktsionaalsus on saavutatud, siis kohaldatakse teatamise osas lõplikku korraldust (vt punkt 7.4.3). Selle ajani, s.o üleminekuaja jooksul, kohaldatakse üleminekuaja korraldust (vt punkt 7.4.2).

66. Komisjon teatab avalikult kõnealuse lõpliku korralduse saavutamisest pärast seda, kui selle on koos kehtestanud komisjon, Euroopa Raviamet (edaspidi „raviamet“) ja riiklikud pädevad asutused.

67. Seoses riiklikule pädevale asutusele teatamisega tuleb vahet teha otsesel ja kaudsel teatamisel:

— otsese teatamise puhul esitab sponsor kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoime kohta üksikjuhu ohutusuaruande otse asjakohase liikmesriigi riiklikule pädevale asutusele ⁽²⁶⁾;

— kaudse teatamise puhul andmebaasi Eudravigilance kaudu esitab sponsor kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoime kohta üksikjuhu ohutusuaruande andmebaasis Eudravigilance asjakohase liikmesriigi riiklikule pädevale asutusele ⁽²⁷⁾.

7.4.2. Kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed, millest peab teatama, ja teatamise viisid (üleminekuaja korraldus)

68. Riiklikule pädevale asutusele kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamise üleminekuaja korraldus (vt punkt 7.4.1) on järgmine.

7.4.2.1. Kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed, millest peab teatama (üleminekuaja korraldus)

69. Vähemalt ühes liikmesriigis läbiviidud kliinilise uuringu sponsor peab teatama järgmistest kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest:

— kõik kõnealuses kliinilises uuringus tekkinud kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed olenemata, kas kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime esines asjaomases liikmesriigis või asjaomases kolmandas riigis asuvas uuringukohas;

— kõik sama toimeainega seotud kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed (olenemata uuritavast ravimivormist, tugevusest või näidustusest) kliinilises uuringus, mis on tehtud üksnes kolmandas riigis või üksnes teises liikmesriigis, kui kõnealusel kliinilisel uuringul on

— sama sponsor või

— teine sponsor, kes on kas sama emaettevõtja osa või kes ametliku lepingu alusel arendab ravimit ühiselt kõnealuse sponsoriga ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ Vt allpool täpsemalt selle kohta, mis on „asjakohane liikmesriik“.

⁽²⁷⁾ Vt joonealust märkust 26.

⁽²⁸⁾ Uuritava ravimi või teabe edastamist tulevasele müügiloa omanikule ohutusküsimustega seoses ei käsitata ühise arendustegevusena.

- 7.4.2.2. Teatamise viisid (üleminekuaja korraldus)
70. Üleminekuaja korralduse kohaselt on teatamise viisid järgmised.
- a) Riiklikule pädevale asutusele teatamine ⁽²⁹⁾:
- punkti 7.4.2.1 esimeses loetelupunktis viidatud kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatatakse riiklikule pädevale asutusele kõigis nendes liikmesriikides, kus riiklik pädev asutus on väljastanud loa kliinilise uuringu tegemiseks;
 - punkti 7.4.2.1 teises loetelupunktis viidatud kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatatakse riiklikule pädevale asutusele kõigis liikmesriikides, kus riiklik pädev asutus on väljastanud loa ELis läbiviidava kliinilise uuringu tegemiseks.
71. Riiklikule pädevale asutusele kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamiskohustus algab, kui kõnealune asutus on kliinilisele uuringule loa väljastanud ⁽³⁰⁾. Teatamiskohustus lõpeb kõnealuses liikmesriigis kaasatud subjektide ravi lõppemisega.
- b) Andmete sisestamine andmebaasi Eudravigilance:
72. kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete, millest peab vastavalt käesolevale punktile teatama teistele liikmesriikidele, sisestamise eest andmebaasi Eudravigilance vastutab liikmesriik, kus kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime tekkis. Selleks võivad liikmesriigid:
- näha ette, et riiklik pädev asutus sisestab andmed andmebaasi Eudravigilance;
 - näha ette, et teatamine on kaudne; või
 - jätta sponsorile võimalus valida kaudse ja otsese teatamise vahel. Juhul, kui sponsor valib otse teatamise, siis tuleb tagada, et riiklik pädev asutus sisestaks andmed andmebaasi Eudravigilance.
73. Kui kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed on tekkinud kolmandas riigis, kuid kliinilist uuringut viiakse läbi ka ELis, siis peab sponsor teatama sellest kaudselt andmebaasi Eudravigilance kaudu või valima mis tahes liikmesriigi, kus riiklik pädev asutus sisestab andmeid andmebaasi Eudravigilance ning kus riiklik pädev asutus on kliiniliseks uuringuks loa andnud.
74. Kui kliiniline uuring toimub üksnes kolmandas riigis ning kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatatakse liikmesriigi pädevale asutusele (vt punkti 7.4.2.1 loetelu teine punkt), siis peaks sponsor teatama sellest kaudselt andmebaasi Eudravigilance kaudu või valima mis tahes liikmesriigi, kus riiklik pädev asutus sisestab andmeid andmebaasi Eudravigilance ning kus riiklik pädev asutus on andnud ELis toimuvale kliinilisele uuringule loa.
75. Pärast uuringu lõppu kindlaks tehtud kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest ⁽³¹⁾ tuleb samuti teatada. Seda tuleb teha kaudselt andmebaasi Eudravigilance kaudu.
- 7.4.3. Kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed, millest peab teatama, ja teatamise viisid (lõplik korraldus)
76. Lõplik korraldus (vt punkt 7.4.1) kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamiseks on järgmine.
- 7.4.3.1. Kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed, millest peab teatama (lõplik korraldus)
77. Vähemalt ühes liikmesriigis läbiviidud kliinilise uuringu sponsor peab teatama järgmistest kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest:
- kõik kõnealuses kliinilises uuringus tekkinud kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed olenemata sellest, kas kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime esines asjaomases liikmesriigis või asjaomases kolmandas riigis asuvas uuringukohas; ja
 - kõik sama toimeainega seotud kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed (olenemata uuritavast ravimivormist, tugevusest või näidustusest) kliinilises uuringus, mis on tehtud üksnes kolmandas riigis, kui kõnealusel kliinilisel uuringul on
 - sama sponsor või
 - teine sponsor, kes on kas sama emaettevõtja osa või kes ametliku lepingu alusel arendab ravimit ühiselt kõnealuse sponsoriga ⁽³²⁾.
- 7.4.3.2. Teatamise viisid (lõplik korraldus)
78. Kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest, millest peab teatama vastavalt punktile 7.4.3.1, teatatakse kaudselt kõikide asjaomaste liikmeriikide pädevatele asutustele andmebaasi Eudravigilance kaudu.

⁽²⁹⁾ Aadressaatide ja andmebaaside loetelu riiklike pädevate asutuste jaoks on veebiaadressil: http://ec.europa.eu/health-eu/europe_for_patients/index_et.htm

⁽³⁰⁾ Enne loa väljastamist tekkinud kahtlustatavate ootamatute rasketest kõrvaltoimete kohta vt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 2.1.4.2.

⁽³¹⁾ Mõiste „uuringu lõpp” kohta vt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 4.

⁽³²⁾ Vt joonealust märkust 28.

79. Sponsoritel ei pruugi olla ressursse ja kogemust kaudseks teatamiseks. Sellest tulenevalt võib sponsor:

- kasutada otsest teatamist, kui selline võimalus on ette nähtud liikmesriigis, kellele tuleb teatada kahtlustatavast ootamatust rasketest kõrvaltoimetest;
- delegeerida kaudne teatamine teisele isikule. Näiteks kui on kaasatud äripartner (näiteks uuritava ravimi müügiloo omanik), võib kaudse teatamise delegeerida kõnealusele partnerile ⁽³³⁾.

80. Pärast uuringu lõppu kindlaks tehtud kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest ⁽³⁴⁾ tuleb samuti teatada. Seda tuleb teha kaudselt andmebaasi Eudravigilance kaudu.

7.5. Kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamine eetikakomiteele

81. Eetikakomiteedel puudub juurdepääs andmebaasile Eudravigilance ⁽³⁵⁾.

82. Sponsorid peaksid eetikakomiteed, kes esitab ühtse arvamuse vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artiklile 7, teavitama kõigist vaatlusaluse kliinilise uuringuga seotud kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest, kui need on tekkinud kõnealuse liikmesriigi territooriumil.

83. On soovitatav, et eetikakomitee ja riiklik pädev asutus peaksid vajaduse korral tihedat sidet uuringu subjekti ohutusega seotud küsimustes.

7.6. Kõrvaltoimed, millest ei pea teatama kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimetena

84. Punktides 7.4 ja 7.5 on esitatud kõikehõlmav loetelu kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest, millest peab teatama. Eelkõige ei ole sponsoril vaja teatada kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimetena:

- kõrvaltoimeid, mis ei ole seotud uuritava ravimiga, vaid uuringus kasutatavate mitteuuritava ravimitega, mida uuringu subjekt on saanud, ning millel puudub vastasmõju uuritava ravimiga (vt punkt 7.2.1);
- kahtlustatavaid ootamatuid raskeid kõrvaltoimeid osaliselt või täielikult ELis tehtud kliinilistes uuringutes, mille sponsor ta ei ole olnud. Nendest kahtlus-

tatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest võib sponsor teada saada üksikaruannete, publikatsioonide (näiteks teaduskirjanduse) või reguleerivate asutuste kaudu ⁽³⁶⁾;

- kolmandas riigis väljaspool kliinilist uuringut tekkinud kõrvaltoimed, mis on seotud seal turustatava ravimiga, mida ELis kasutatakse üksnes uuritava ravimina.

85. Kõnealustest juhtumitest teavitatakse teistsuguse aruande kaudu kui kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete aruanne ning ka järelmeetmed on teistsugused (vt punkt 7.11.3 ja 7.11.4).

86. Ravimiohutuse eeskirju ei saa neil juhtudel kohaldada (vt punkt 2).

7.7. Surmaga lõppenud või eluohtlike kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete seotud asjakohase teabe esitamise ajakava

7.7.1. Asjakohase teabe esitamine

87. Sponsor peab esitama kogu teabe, mis on asjakohane, st teabe, mis on vajalik, et:

- kinnitada, kas eeldatav kasulikkus ravi ja rahvatervise seisukohalt õigustab jätkuvalt ettenähtavaid riske, ja
- aruande haldusmenetluseks.

88. Asjakohatu ja asjakohase teabe eristamiseks tuleks kohaldada kliinilist ja teaduslikku hindamist.

89. Eelkõige tuleb asjakohasena käsitada uut haldusteavet, mis võib mõjutada juhtumi käsitlemist. Üheks näiteks on teave, mis võib aidata kindlaks teha võimalikke kahekordseid sisestusi (näiteks saab sponsor teada uue juhu identifikaatorid, mida on võib-olla kasutatud varasemates andmeülekannetes).

90. Pärast esialgse aruande esitamist võib selguda, et tegu ei ole kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoimega, näiteks põhjusliku seose, tõsise või ootamatu olemuse puudumise tõttu (edaspidi „raskusastme alandamine“). Raskusastme alandamist tuleb käsitada asjakohase teabena.

91. Asjakohatu teabe näited on ebaolulised muudatused kuupäevades või eelmise versiooni kirjavigade parandused.

⁽³³⁾ Vt kliiniliste uuringute taotluse vormi punkt 5.1 (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁴⁾ Vt joonealust märkust 31.

⁽³⁵⁾ Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 17 lõige 3 punkt a.

⁽³⁶⁾ Kõnealustest kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamine tekitab kahekordsed kanded toimivas süsteemis, kuhu nendest kõrvaltoimetest oleks nagunii juba teatatud.

- 7.7.2. Ajakavad, alguskuupäeva kellaajaline määramine
92. Asjakohase teabe edastamisel tähtaja jooksul kohaldatakse järgmisi eeskirju.
93. Esialgse kiirteatamise korral algab ajaarvestus (menetluse 0. päev) nii pea, kui sponsor saab miinimumaruandeks vajalikele kriteeriumidele vastava teabe ⁽³⁷⁾.
94. Surmaga lõppenud ja eluohtlike kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete puhul peaks sponsor esitama vähemalt miinimumteabe nii kiiresti kui võimalik ning mitte mingil juhul hiljem kui seitse päeva pärast juhtumist teadasaamist.
95. Kui esialgne teave ei ole täielik, näiteks kui sponsor ei ole esitanud kogu teavet/hinnangut seitsme päeva jooksul, peab sponsor täiendava kaheksa päeva jooksul esitama esialgsel teabel põhineva täieliku aruande. Sel juhul ei pea muutma esitamise tähtpäeva esialgse teatamisega võrreldes ⁽³⁸⁾.
96. Kui sponsor saab uut ja olulist teavet juhtumist, millest on juba teatatud, siis algab ajaarvestus jälle päevast null ehk uue teabe vastuvõtmise päevast. Kõnealune teave tuleb esitada järelaruandena 15 päeva jooksul ⁽³⁹⁾.
97. Miinimumteave sisaldab vähemalt järgmist:
- kehtiv EudraCT-number (kui see on kohaldatav) ⁽⁴⁰⁾;
 - sponsori uuringunumber ⁽⁴¹⁾;
 - ühe identifitseeritava kodeeritud subjekti andmed ⁽⁴²⁾;
 - ühe identifitseeritava aruande esitaja andmed ⁽⁴³⁾;
- ühe kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoime andmed ⁽⁴⁴⁾;
- ühe „kahtlusaluse“ uuritava ravimi (sealhulgas toimeaine nimetus ja kood) andmed ⁽⁴⁵⁾;
- põhjusliku seose hinnang ⁽⁴⁶⁾.
98. Peale selle tuleb selleks, et aruannet saaks elektrooniliselt õigesti menetleda, esitada järgmised haldusandmed:
- saatja (juhtumi) ohutusaruande unikaalne identifikaator ⁽⁴⁷⁾;
 - esialgse teabe algallikalt saamise kuupäev ⁽⁴⁸⁾;
 - kõige uuema teabe saamise kuupäev ⁽⁴⁹⁾;
 - ülemaailmne juhtumi unikaalne identifikaatori number ⁽⁵⁰⁾;
 - saatja identifikaator ⁽⁵¹⁾.
99. Teabe liigenduse ja vormingu kohta vt punkt 7.9.
- 7.8. Ajakavad surmlõppeta ja mitteeeluhtlike kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete korral**
100. Kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest, mis ei lõpe surmaga ja ei ole eluohtlikud, peab teatama 15 päeva jooksul.
101. Võib juhtuda, et kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime lõpeb surmaga või osutub eluohtlikuks, kuigi esialgu käsitati seda surmlõppeta ja mitteeeluhtliku kõrvaltoimena. Surmlõppeta ja mitteeeluhtlikust kahtlustatavast ootamatust rasketest kõrvaltoimetest tuleb teatada nii pea kui võimalik, kuid 15 päeva jooksul. Surmaga lõppenud või eluohtliku kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoime kohta tuleb esitada järelaruanne nii pea kui võimalik, kuid kõige hiljem seitsme päeva jooksul pärast esmakordset teadasaamist, et kõrvaltoime lõppes surmaga või oli eluohtlik. Järelaruande kohta vt punkt 7.7.2.

⁽³⁷⁾ Kui see ülesanne on delegeeritud teisele isikule, siis on alguspäevaks kuupäev, mil kõnealune teine isik on teabe kätte saanud.

⁽³⁸⁾ Üksikjuhu ohutusaruande esitamisel elektrooniliselt tähendab see, et kuupäev, mis on märgitud ICH E2B(R2) andmeväljal A.1.6. saamise kuupäevana („Receive date“), peab olema sama kui ICH E2B(R2) andmeväljal A.1.7 vastuvõtmise kuupäevana („Receipt date“) märgitud kuupäev.

⁽³⁹⁾ Üksikjuhu ohutusaruande elektroonilisel andmeedastusel tähendab see, et kuupäev, mis on märgitud ICH E2B(R2) andmeväljal A.1.6. saamise kuupäevana („Receive date“) peab olema sama esialgse aruande saamise kuupäevaga. Kui ICH E2B(R2) vastuvõtmise kuupäeva („Receipt date“) andmeväljale A.1.7 tuleb märkida kuupäev, mil sponsor sai uue olulise teabe juhtumi kohta.

⁽⁴⁰⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) andmeväljale A.2.3.1.

⁽⁴¹⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) andmeväljale A.2.3.2.

⁽⁴²⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) punkti B.1.

⁽⁴³⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) punkti A.2.

⁽⁴⁴⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) punkti B.2.

⁽⁴⁵⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) punkti B.4.

⁽⁴⁶⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) punkti B.4.k.18.

⁽⁴⁷⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) andmeväljale A.1.0.1.

⁽⁴⁸⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) andmeväljale A.1.6.

⁽⁴⁹⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) andmeväljale A.1.7.

⁽⁵⁰⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) andmeväljale A.1.10.

⁽⁵¹⁾ Elektrooniliseks andmeedastuseks sisestada ICH E2B(R2) andmeväljale A.3.1.1.2.

102. Juhul kui esialgu surmlõppeta või mitteeluohtriku kõrvaltoimena käsitatav kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime lõpeb surmaga või osutub eluohtrikuks enne, kui esialgne aruanne on ära saadetud, tuleb koostada koondaruanne.

7.9. Aruande vorm

7.9.1. Kaudse teatamise korral

103. Seoses üksikjuhu ohutusaruande kaudse esitamisega andmebaasi Eudravigilance kaudu viidatakse järgmistele dokumentidele:

- juhise ICH E2B kehtiv versioon kliinilise ohutuse andmete haldamise ja üksikjuhu ohutusaruande andmete edastamise kohta „*Clinical Data Safety Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports*” (edaspidi „ICH E2B (R2)”) ⁽⁵²⁾ ja
- kehtiv juhise ohutusteadete ja üksikjuhu ohutusaruandete menetlemise kohta (*Note for guidance Eudravigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*) ⁽⁵³⁾.

104. Tuleb rõhutada, et:

- sponsor peaks enne kliinilise uuringu taotlusvormi ⁽⁵⁴⁾ täitmist esitama teabe uuritava ravimi kohta EudraVigilance'i ravimite nimistusse (*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary*, edaspidi „EudraVigilance-nimistu”) ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾;
- vabatekstilised andmeväljad tuleb täita inglise keeles;
- EudraVigilance-nimistusse võetakse vastu üksnes aruanded, mis vastavad valideerimiseeskirjadele ⁽⁵⁷⁾;
- kodeeritud andmeväljade andmed peavad olema kooskõlas rahvusvaheliselt kokkulepitud ravimiohutuse järelevalve terminoloogia, vormide ja standarditega.

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

⁽⁵³⁾ (Dokumendi viide: EMA/H/20665/04/Final Revision 2, 15. oktoobri 2010 versioon (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WCOB01ac05800250b3))

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

⁽⁵⁵⁾ Selleks et standardida kliiniliste uuringute taotlustes ja nendega seotud kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete riiklikele pädevatele asutustele esitatud aruannetes olevat teavet, on EudraVigilance-nimistusse kantud loetelu kõigist toimeainetest, sealhulgas arendatavatest toimeainetest, ja koodid, millele avatakse avalik juurdepääs, et neid saaks kasutada kliinilise uuringu taotluse täitmiseks EudraCT-andmebaasi asjakohastel väljadel.

⁽⁵⁶⁾ Ravimiameti kaudu on kättesaadav tugi neile sponsoritele, kellel tekib raskusi juurdepääsuga EudraVigilance-nimistusse olevale teabele või selle sisestamisega.

⁽⁵⁷⁾ Vt juhise ohutusteadete ja üksikjuhu ohutusaruandete menetlemise kohta (*Note for guidance Eudravigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*), 15. oktoobri 2010 versiooni viide: EMA/H/20665/04/Final Revision 2.

105. Kui saatjale on teada isikute nime algustähed või nimed, kuid neid ei või andmekaitseõuete tõttu edastada, tuleks aruandes seda asjaolu rõhutada ⁽⁵⁸⁾.

7.9.2. Otse teatamise korral

106. Teave peab olema liigendatud samamoodi nagu kaudse teatamise korral, et riiklikul pädeval asutusel oleks võimalik sisestada andmed andmebaasi Eudravigilance.

107. Seda tuleks kohaldada ka üleminekuaja korralduse ajal, mida on kirjeldatud punktis 7.4.2.

7.10. Uurija teavitamine

108. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 17 lõike 1 punktis d on sätestatud, et „sponsor teavitab kõiki uurijaid”.

109. Teave peaks olema kokkuvõtlik ja asjalik. Kui see on vähegi otstarbekohane, tuleks seepärast teave kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete kohta koondada nii, et kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed oleksid järjestatud teadusprojekti või kliinilise arendusprojekti olemusest tulenevate ajavahemike ning tekkinud kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete hulga alusel. Kõnealuse järjestusega koos tuleks esitada lühike kokkuvõtte uuritava ravimi muutunud ohutuse kohta.

110. Ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse kohta vt punkt 7.11.1.

7.11. Muud küsimused

7.11.1. Ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse katkestamine ⁽⁵⁹⁾

111. Üldine reegel on, et sponsor peaks teatama riiklikule pädevale asutusele (kas otse või kaudselt andmebaasi Eudravigilance kaudu, vt punkt 7.4) ja eetikakomiteele (vt punkt 7.5) üksnes nendest kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest, mille korral on subjekti ravirühma jaotuse suhtes katkestatud pimemenetlus.

112. Uurijad (vt punkt 7.10) peaksid saama teavet üksnes pimemenetluse korras, välja arvatud juhul, kui pimemenetluse katkestamist ja teabe avamist käsitatakse vajalikuna ohutuskaalutlustel ⁽⁶⁰⁾.

113. Uurija tohib ravirühmadesse jaotuse pimemenetluse kliinilise uuringu käigus katkestada üksnes siis, kui see on oluline uuringu subjekti ohutuse jaoks.

⁽⁵⁸⁾ ICH E2B andmeväljadest tuleb see sisestada väljale „PRIVACY”.

⁽⁵⁹⁾ Vt ka juhise ICH E2A punkt 3.D.

⁽⁶⁰⁾ Lisateavet on esitatud juhise ICH E2A punktis 3.D.

114. Kui tegu võib olla kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoimega, siis peaks sponsor katkestama pimemenetluse üksnes kõnealuse subjekti suhtes. Pimemenetlus tuleks säilitada nende isikute suhtes, kes vastutavad käimasoleva uuringu läbiviimise eest (nagu juhtkond, monitorid, uurijad), ja nende suhtes, kes vastutavad andmeanalüüsi ja tulemuste tõlgenduse eest uuringu lõppemisel, näiteks biomeetria spetsialistid. Pimemenetluse katkestamisel saadud teabele peaks juurdepääs olema üksnes neil, kes on seotud ohutusaruande esitamisega riiklikule pädevale asutusele (kas otse või kaudselt andmebaasi Eudravigilance kaudu), eetikakomiteele ja andmeohutuse järelevalvenõukogudele, ⁽⁶¹⁾ või isikutele, kes teevad parajasti uuringu ohutushinnangut.
115. Kõrge haigestumuse või suremusega haiguse uuringutes, milles efektiivsuse lõppnäitajad võivad olla ka kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed, või kui suremus või muu tõsine tagajärg, millest on võimalik teatada kui kahtlustatavast ootamatust raskest kõrvaltoimest, on kliinilise uuringu efektiivsuse lõppnäitajaks, siis võib pimemenetluse süstemaatiline katkestamine ohtu seada kliinilise uuringu teraviklikkuse. Kõnealuste ja sarnaste asjaolude puhul peaks sponsor jõudma loataotluse käigus kokkuleppele, milliseid tõsiseid kõrvalekaldeid tuleks käsitada haigusega seotuna ning milliste puhul ei ole vaja süstemaatilist pimemenetluse katkestamist ja kiirteavitamist ⁽⁶²⁾.
116. Selliste uuringute puhul julgustatakse sponsoreid määrama sõltumatu andmeohutuse järelevalvenõukogu selleks, et korrapäraselt üle vaadata käimasoleva uuringu ohutusteave ja vajaduse korral soovitada sponsorile kas jätkata või muuta uuringut või see lõpetada. Andmeohutuse järelevalvenõukogu koosseisu ja tegevust tuleb kirjeldada uuringu-plaanis.
117. Kõigil juhtudel tuleb pärast pimemenetluse katkestamist juhul, kui kõrvalekalle osutus kahtlustatavaks ootamatuks raskeks kõrvaltoimeks (näiteks ootuspärasusega seoses), kohaldada kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvalekalletest teatamise eeskirju (vt eespool olevaid punkte). Nende juhtude jaoks, kui kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime leiab kinnitust üksnes pärast uuringu lõppu, viidatakse punktile 7.4.
- 7.11.2. *Võrdlusravimi või platseebo toimega seotud kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed*
118. Võrdlusravimid ja platseebo on uuritavad ravimid ⁽⁶³⁾. Seepärast kohaldatakse võrdlusravimiga seotud kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamise puhul samu nõudeid kui uuritava ravimi puhul. Platseeboga seotud juhtumid ei vasta tavaliselt kahtlustatavate
- ootamatute raskete kõrvaltoimete kriteeriumidele ja seetõttu ei ole kiirteatamine vajalik. Kui kahtlustatavad ootamatud rasked kõrvaltoimed on siiski seotud platseeboga (näiteks abiainest või lisandist tulenev kõrvaltoime), peab sponsor sellistest juhtumitest teatama ⁽⁶⁴⁾.
- 7.11.3. *Uuringus kasutatavate mitteuuritavate ravimitega seotud kõrvaltoimed*
119. Raske kõrvaltoime, mis ei ole seotud uuritava ravimiga, vaid uuringus kasutatava mitteuuritava ravimiga, ei ole kahtlustatav ootamatu raske kõrvaltoime ja sellest ei pea kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoimena teatama (vt punkt 7.2.1).
120. Kuigi direktiivis 2001/83/EÜ ja määruses (EÜ) nr 726/2004 ravimiohutuse järelevalve eeskirjades sätestatud õiguslikke kohustusi ei kohaldata (vt punkt 2) uuritavate ravimite või uuringus kasutatavate mitteuuritavate ravimite tõttu tekkinud kõrvaltoimete puhul, kui mitteuuritaval ravimil on müügiluba, julgustatakse uurijaid ja sponsoreid teatama uuringus kasutatavate mitteuuritavate ravimite kahtlustatavatest kõrvaltoimetest riiklikule pädevale asutusele või müügiloo omanikule.
- 7.11.4. *Ohutusküsimused, mida kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete mõiste ei kata – muud meetmed*
121. Kliinilise uuringu käigus võib esineda juhtumeid, mis ei kuulu kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete määratluse alla ja mis ei vasta seega teatamisnõuetele kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete kohta, kuigi nad võivad olla olulised uuringu subjekti ohutuse seisukohast. Näiteks ⁽⁶⁵⁾:
- uued kõrvalekalded, mis on seotud uuringu läbiviimise või uuritava ravimi arendusega, mis tõenäoliselt mõjutavad subjektide ohutust, nagu:
 - tõsine kõrvalekalle, mida võib seostada kliinilise uuringu protseduuridega ja mille tõttu tuleks muuta uuringu läbiviimist;
 - oluline kahjulik mõju uuringu subjekti populatsioonile, näiteks efektiivsuse puudumine eluohtliku haiguse raviks kasutatud uuritava ravimil;
 - hiljuti lõppenud loomuuuringu oluline tulemus ohutuse kohta (näiteks kartsinogeensus);
 - uuringu ajutine peatamine ohutuskaalutlustel, kui sama uuritava aine uuringut teises riigis viib läbi sama sponsor;

⁽⁶¹⁾ Andmeohutuse järelevalvenõukogude kohta vt ravimiameti juhised andmeohutuse järelevalvekomiteede kohta (EMA guideline on Data Monitoring Committees), dokumendiviide: EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

⁽⁶²⁾ Täpsemalt vt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 2.5.

⁽⁶³⁾ Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 punkt d.

⁽⁶⁴⁾ Platseebo kahtlustatav koostisosa tuleb märkida ICH E2B(R2) toimeaine nimetuse andmeväljale B.4.k.2.2. („Active substance name“).

⁽⁶⁵⁾ Näited on esitatud juhise ICH E2A punktis 3.A.2.

- andmeohutuse järelevalvenõukogu soovitusel, kui need on olulised uuringu subjektide ohutuse jaoks;
 - hankimise või doonoriga seotud oluline ohutusteave uudse ravimeetodi uuritavate ravimite puhul.
122. Nendest kõrvalekalletest/tähelepanekutest ei pea teatama kui kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest, kuid võib osutada vajalikuks võtta järgmisi meetmeid:
- erakorralised ohutusmeetmed ja nendest teavitamine (direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkt b, vt ka üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 3.9);
 - olulised muudatused (direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkt a; vt ka täpsemalt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 3.7.) või
 - uuringu enneaegne lõpetamine (direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkt c; vt ka üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 4.2.2.).
123. Peale selle on soovitatav, et sponsor teavitaks riiklikku pädevat asutust ja eetikakomiteed ohutusküsimustest, mis võivad oluliselt muuta kehtivat hinnangut uuritava ravimi kasulikkuse ja riski suhtele, kuid ei kuulu eespool nimetatud meetmete alla.

8. SPONSORI OHUTUSALANE AASTAARUANNE RIIKLIKULE PÄDEVALE ASUTUSELE JA EETIKAKOMITEELE

124. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 17 lõige 2 on sõnastatud järgmiselt:
- „Kliinilise uuringu käigus esitab sponsor kord aastas liikmesriikidele, kelle territooriumil kliinilist uuringut läbi viiakse, ja eetikakomiteele loetelu sellel perioodil esinenud kõigist kahtlustatavatest rasketest ootamatutest kõrvaltoimetest ja aruande uuringus osalejate ohutuse kohta.”
125. Aruande saajateks on asjaomase liikmesriigi riiklik pädev asutus ja eetikakomitee.
126. Aruanne tuleb riiklikule pädevale asutusele ja eetikakomiteele esitada ainult siis, kui uuringu subjektide ravi veel kestab kõnealusel asjaomasel liikmesriigis⁽⁶⁶⁾.
127. Aastaarundega seotud üksikasjade kohta, sealhulgas pimemenetluse katkestamise eeskirjade kohta saab teavet

ajakohastatud ohutuaruande koostamise juhiseid „ICH Topic E2F — Development Safety Update Report” (edaspidi „juhise ICH E2F”)⁽⁶⁷⁾. Inimtervishoiu kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvaheline konverents (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*) on avaldanud ajakohastatud ohutuaruande koostamise näidised. Kõnealusel ajakohastatud ohutuaruande koostamise näidistes võetakse arvesse ravimiteabe erinevusi, mis sõltuvad sellest, kas sponsor on müügiloo omanik või mitte⁽⁶⁸⁾.

128. Aruande lisas peab sisalduma aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave (vt punkt 7.2.3.2; vt ka juhise ICH E2F punkt 2.6 ja 3.20).
129. Aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave on kogu aruandlusperioodi ohutusteave⁽⁶⁹⁾.
130. Kui ohutusteabesse tehakse olulisi muudatusi aruandlusperioodi jooksul, siis tuleks need loetleda ohutuse aastaaruandes⁽⁷⁰⁾ (⁽⁷¹⁾). Peale selle tuleks sel juhul lisaks aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteabele (vt eespool) aruande lisana esitada ka läbivaadatud ohutusteave⁽⁷²⁾. Vaatamata ohutusteabe muudatusele on aruandlusperioodi alguses kehtinud ohutusteave kogu aruandlusperioodi ohutusteave⁽⁷³⁾.

9. ANDMEBAASI EUDRAVIGILANCE FUNKTSIONAALSUS

9.1. Sissejuhatus

131. Andmebaasi Eudravigilance eesmärgid on järgmised:
- anda ülevaade kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest, mis on olulised kliiniliste uuringute järelevalve jaoks ELis tervikuna ja igas liikmesriigis eraldi;
 - hõlbustada aruandlust riiklikele pädevatele asutustele kaudse teatamise kaudu, eelkõige mitmes riigis toimivate uuringute puhul;
 - hõlbustada teabevahetust kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete kohta riiklike pädevate asutuste, komisjoni ja ravimiameti vahel.

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

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

⁽⁶⁹⁾ Vt juhise ICH E2F punkt 2.6.

⁽⁷⁰⁾ Vt juhise ICH E2F punkt 3.4.

⁽⁷¹⁾ Need on tavaliselt samuti olulised muudatused, vt üksikasjalike suuniste CT-1 punkt 3.4.3.b.

⁽⁷²⁾ Vt joonealusel märkust 69.

⁽⁷³⁾ See tähendab, et ohutusteave, mida kasutatakse aastaarunde alusena ei või olla samasugune ohutusteabega, mis saadakse kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest teatamise põhjal (vt punkt 7.2.3.2).

⁽⁶⁶⁾ Vt juhise ICH E2F punkt 2.3.

132. Teistel isikutel peale riiklike pädevate asutuste, ravimiameti ja komisjoni puudub juurdepääs andmebaasi Eudravigilance andmetele ⁽⁷⁴⁾.
- väljavalitud kliinilise uuringu kohta teatatud ühe või enama EudraCT-numbri põhiste kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete arvu järgi;
133. Andmebaas Eudravigilance põhineb valikloenditel ja -menüüidel ning andmesõnastikel, automaatselt genereeritud koodidel või tekstil. Võetakse arvesse, et kõik sõnastikud ei ole kõigis ametlikes keeltes kättesaadavad ning võivad alguses olemas olla ainult inglise keeles. Tõlgitud sõnastikke hakatakse kasutama üksnes siis, kui sõnastike koostajad teevad kättesaadavaks sõnastike täielikud ja kehtivad versioonid.
- üksikjuhtudest, mis on ühe või enama väljavalitud ravimi suhtes rühmitatud mis tahes taseme MedDRA hierarhia järgi reastatud loeteludeks;
- ühe või enama väljavalitud ravimi või toimeaine kõrvaltoime passiivse jälgimise aruande järgi.

9.2. Põhifunktsionaalsus

134. Andmebaasi Eudravigilance põhifunktsionaalsus võimaldab järgmist:

- kaudset teatamist, mis põhineb rahvusvaheliselt kokkulepitud vormingu kehtival versioonil;
- teatavate aruannete koostamist, mis hõlmab signaali kindlakstegemise statistilisi meetodeid esmase filtreerimise võimalusega lähteriigi, aruande liigi, ravimi omaduste, Euroopa kliiniliste ravimiuuringute andmebaasi EudraCT numbri (EudraCT-numbri), saatva organisatsiooni (riiklik pädev asutus, sponsorid) ja teatamise kuupäeva järgi;
- päringute tegemist:
 - ühe või enama väljavalitud uuritava ravimi või toimeaine kohta teatatud kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete arvu järgi;
 - ühe või enama väljavalitud uuritava ravimi või toimeaine kohta teatatud kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete vanuserühma või näidustuste (kui teatatud) arvu järgi;

9.3. Suurendatud funktsionaalsus

135. Pärast üleminekuaja korraldust (punkt 7.4.1) suurendatakse andmebaasi Eudravigilance funktsionaalsust EudraCT suhtes, mis võimaldab riiklikel pädevatel asutustel saada:

- korrapäraselt teateid uuritava ravimi või kliinilise uuringu jaoks oluliste uute kahtlustatavate raskete kõrvaltoimete kohta;
- liikmesriikide jaoks oluliste kahtlustatavate ootamatute raskete kõrvaltoimete kohta hoiatusteateid teatud tüüpi kõrvaltoimete, uuringute või populatsioonide või huvipakkuvate uuritavate ravimite kohta; ja
- aruandeid, mis põhinevad erinevatel ICH E2B ja EudraCT andmeväljadel.

136. Suurendatud funktsionaalsuse üksikasjalikud tehnilised nõuded ja rakenduskava avaldatakse eraldi dokumendis.

⁽⁷⁴⁾ Vt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 17 lõike 3 punkti a.