

## II

(Közlemények)

AZ EURÓPAI UNIÓ INTÉZMÉNYEITŐL, SZERVEITŐL, HIVATALAITÓL ÉS  
ÜGYNÖKSÉGEITŐL SZÁRMAZÓ KÖZLEMÉNYEK

## EURÓPAI BIZOTTSÁG

**A Bizottság közleménye – Részletes iránymutatás az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során felmerülő nemkívánatos események/gyógyszerhatások jelentéseinek összegyűjtéséről, ellenőrzéséről és bemutatásáról („CT-3”)**

(2011/C 172/01)

## 1. BEVEZETÉS

## 1.1. Jogalap

1. Ez a részletes iránymutatás az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001. április 4-i 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv<sup>(1)</sup> (a továbbiakban: 2001/20/EK irányelv) 18. cikkén alapul, amely előírja, hogy

„A Bizottság az Ügynökséggel, a tagállamokkal és az érdekelt felekkel egyeztetve részletes útmutatást állít össze és ad közre a nemkívánatos események/gyógyszerhatások jelentéseinek összegyűjtéséről, ellenőrzéséről és bemutatásáról, valamint a váratlan, súlyos mellékhatásokra vonatkozó kódolási eljárásokról.”

2. A 2001/20/EK irányelv 3. cikkének (1) bekezdése szerint valamennyi, a klinikai vizsgálatban részt vevők védelméről szóló nemzeti rendelkezésnek összhangban kell állnia a 2001/20/EK irányelvben rögzített eljárásokkal és időbeosztással, ideértve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során felmerülő nemkívánatos események/gyógyszerhatások jelentéseinek összegyűjtésére, ellenőrzésére és bemutatására vonatkozó eljárásokat és időbeosztásokat is. Ez a dokumentum e szempontokhoz nyújt útmutatást.
3. Ezt az iránymutatást az Európai Unió (a továbbiakban: EU) és az Európai Gazdasági Térség (a továbbiakban: EGT)<sup>(2)</sup> szerződő államai nemzeti illetékes hatóságainak,

etikai bizottságainak, a megbízóknak és a vizsgálóknak, továbbá mindazon személyeknek, akik biztonsági jelentéssel kapcsolatos feladatokat és funkciókat látnak el, a 2001/20/EK irányelv alkalmazásakor figyelembe kell venniük.

## 1.2. Hatály

4. Ez a részletes iránymutatás a 2001/20/EK irányelv hatálya alá tartozó klinikai vizsgálatok, azaz az itt meghatározott és legalább egy EU-tagállamban elvégzett klinikai vizsgálat során előforduló nemkívánatos eseményekről/mellékhatásokról szóló jelentések összegyűjtéséről, ellenőrzéséről és bemutatásáról szól.
5. A 2001/20/EK irányelv hatályára vonatkozó további részleteket az illetékes hatóságnak benyújtott, az emberi fogyasztásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok engedélyezési kérelméről, a lényeges módosítások bejelentéséről, illetve a vizsgálat befejezésének bejelentéséről szóló részletes útmutatás<sup>(3)</sup> (a továbbiakban: CT-1 részletes útmutatás) 1.2. szakasza említi.

## 1.3. Fogalommeghatározások

6. A 2001/20/EK irányelvben, a bizottsági végrehajtási aktókban és a vonatkozó bizottsági, iránymutatásokat tartalmazó dokumentációk aktuális változataiban rögzített fogalmak e részletes iránymutatás vonatkozásában szintén alkalmazandók.
7. A „nemkívánatos esemény”, „mellékhatás”, „feltételezett”, „nem várt”, „súlyos” kifejezésekre ezen iránymutatás megfelelő szakaszaiban történik utalás.

<sup>(1)</sup> HL L 121., 2001.5.1., 34. o.

<sup>(2)</sup> E dokumentum értelmében az EU-ra, az EU tagállamaira, illetve tagállamokra történő hivatkozáskor – ellenkező rendelkezés hiányában – abba az EGT-t, illetve az EGT szerződő államait is bele kell érteni.

<sup>(3)</sup> HL C 82., 2010.3.30., 1. o.

8. E részletes iránymutatás alkalmazásában az „érintett tagállam” az a tagállam, amelyben az illetékes nemzeti hatóság engedélyezte a klinikai vizsgálatot, az etikai bizottság pedig kedvező véleményt adott róla.

#### 1.4. Kapcsolat egyéb, iránymutatásokat tartalmazó dokumentációval

9. Ezt a részletes iránymutatást különösen az alábbiakkal összefüggésben kell értelmezni:

— a CT-1 részletes iránymutatás, és

— Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting<sup>(4)</sup> (Megjegyzések a klinikai biztonsági adatkezelésről szóló iránymutatáshoz: A gyorsított jelentés meghatározása és szabályai, a továbbiakban: az ICH E2A iránymutatáshoz fűzött megjegyzések).

10. Adott esetben ez a részletes iránymutatás a biztonsági jelentésre vonatkozó szabályok alkalmazásának elősegítése érdekében átveszi a fentiekben említett, iránymutatásokat tartalmazó dokumentációk tartalmát.

## 2. KAPCSOLÓDÁS A FARMAKOVIGILANCIA SZABÁLYAIHOZ

11. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvben<sup>(5)</sup> (a továbbiakban: 2001/83/EK irányelv) és az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló, 2004. március 31-i 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendeletben (a továbbiakban: 726/2004/EK rendelet)<sup>(6)</sup> rögzített farmakovigilanciái szabályok nem vonatkoznak a vizsgálati<sup>(7)</sup> és a vizsgálaton kívüli készítményekre<sup>(8)</sup>.

12. Következésképpen

— a biztonsági jelentésre vagy a 2001/20/EK irányelv rendelkezései, vagy pedig a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet farmakovigilanciáról szóló rendelkezései vonatkoznak. A mellékhatásokat nem kell mindkét rendszerben, azaz a 2001/20/EK irányelv, illetve a 726/2004/EK rendelet és a 2001/83/EK irányelv szerint jelenteni,

— vizsgálati készítmény vagy vizsgálaton kívüli készítmény által klinikai vizsgálat során kiváltott mellékhatást kizárólag a 2001/20/EK irányelv szerint kell jelenteni és nyomon követni. A fenti irányelv alkalmazásakor ezt a részletes iránymutatást kell követni.

13. Ennélfogva a megbízóknak és a vizsgálóknak a biztonsági jelentéssel kapcsolatos feladatait kizárólag a 2001/20/EK rendelkezései határozzák meg.

### 3. A VIZSGÁLÓ ÉS A MEGBÍZÓ MEGFIGYELÉSRE ÉS BIZTONSÁGI JELENTÉSRE VONATKOZÓ FELADATAI

14. A vizsgáló feladatai közé tartozik

— a súlyos, nemkívánatos események jelentése a megbízónak (lásd a 4. szakaszt),

— egyes nem súlyos, nemkívánatos események és/vagy laboratóriumi rendellenességek jelentése a megbízónak (lásd az 5. szakaszt).

15. A megbízó feladatai közé tartozik

— a nemkívánatos események nyilvántartása (lásd a 6. szakaszt),

— a feltételezett, nem várt súlyos mellékhatások jelentése („SUSAR”-ok) az illetékes nemzeti hatóságnak (akár közvetlenül, akár az Eudravigilance klinikai vizsgálati modulon keresztül, lásd a 7.4. szakaszt) és az etikai bizottságnak (lásd a 80. pontot),

— a vizsgálók tájékoztatása (lásd a 7.10. szakaszt),

— éves biztonsági jelentés elkészítése az illetékes nemzeti hatóság, valamint az etikai bizottság részére (lásd a 8. szakaszt).

16. A megbízónak folyamatosan mérlegelnie kell a klinikai vizsgálat várható előnyeit és kockázatait<sup>(9)</sup>, ami a vizsgálati készítmények biztonságosságának folyamatos értékelését is magába foglalja.

17. A megbízónak gondoskodnia kell olyan rendszerekről és írásba foglalt, szabványos működési eljárásokról, amelyek biztosítják az esetdokumentáció, az adatgyűjtés, a validálás, értékelés, archiválás, jelentéstétel és nyomon követés minden szakaszában a szükséges minőségi szabványoknak való megfelelést.

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

<sup>(5)</sup> HL L 311., 2001.11.28., 67. o.

<sup>(6)</sup> HL L 136., 2004.4.30., 1. o.

<sup>(7)</sup> E kifejezésekkel kapcsolatos iránymutatásért lásd a vizsgálati készítményekről és egyéb, klinikai vizsgálatokban használt gyógyszerekről szóló iránymutatást (*Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and „non investigational medicinal products” (NIMPs)*), ([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> A 2001/83/EK irányelv 3. cikkének (3) bekezdése. Lásd még a 2010. december 15-i 2010/84/EU irányelvvel módosított 2001/83/EK irányelv 107. cikke (1) bekezdésének 3. albekezdését.

<sup>(9)</sup> Az ICH E6 – Helyes klinikai gyakorlat 2.2. szakasza.

18. A fejlett terápiás vizsgálati gyógyszerek klinikai vizsgálatait illetően külön iránymutatás található a fejlett terápiás gyógyszerekkel kapcsolatos helyes klinikai gyakorlatról szóló részletes iránymutatásban (detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products) <sup>(10)</sup>.

19. A feladatok átruházásával nem szűnik meg a megbízó vagy a vizsgáló alapvető felelőssége a klinikai vizsgálatnak az alkalmazandó jogszabályoknak megfelelően történő végzésével kapcsolatban.

#### 4. A SÚLYOS, NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK VIZSGÁLÓ ÁLTAL TÖRTÉNŐ JELENTÉSE A MEGBÍZÓ SZÁMÁRA

##### 4.1. Jogalap és cél

20. A 2001/20/EK irányelv 16. cikkének (1) bekezdése kimondja:

„A vizsgálatot végzőnek minden súlyos mellékhatást haladéktalanul jelentenie kell a megbízónak, kivéve azokat, amelyeket a vizsgálati terv vagy a vizsgáló részére készített ismertető nem sorol fel, mint azonnal jelentendők. Az azonnali jelentést részletes írásbeli jelentéseknek kell követniük. Az azonnali és a követő jelentésekben a résztvevők azonosítása a hozzájuk rendelt egyedi kódszámok segítségével történik.”

21. A 2001/20/EK irányelv 3. cikke (2) bekezdése a) pontjának megfelelően e kötelezettség célja annak biztosítása, hogy a megbízó rendelkezzen a klinikai vizsgálat előnyeinek és kockázatainak folyamatos mérlegeléséhez szükséges információval.

##### 4.2. „Súlyos, nemkívánatos esemény”

###### 4.2.1. „Nemkívánatos esemény”

22. A 2001/20/EK irányelv 2. cikkének m) pontja szerint a „nemkívánatos esemény” fogalma a következő:

„A gyógyszerkészítménnyel kezelt beteg vagy a klinikai vizsgálatban résztvevő egészségi állapotába bekövetkező kedvezőtlen változás, amely nem szükségszerűen következik az alkalmazott kezelésből”.

23. Ezért nemkívánatos esemény lehet bármely, a gyógyszer használatával kapcsolatba hozható kedvezőtlen vagy nem szándékolt jel (beleértve például a rendellenes laboratóriumi eredményt is), tünet vagy megbetegedés, akár a gyógyszernek tulajdonítható, akár nem <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. „Súlyos, nemkívánatos esemény”

24. A 2001/20/EK irányelv 2. cikkének o) pontja a „súlyos, nemkívánatos esemény” fogalmát a következőképpen határozza meg:

„Vizsgálati készítmény alkalmazásából következő olyan káros hatás, amely bármely adag esetén életet veszélyeztet, kórházi kezelést tesz szükségessé, a folyamatban lévő kórházi ellátást meghosszabbítja, maradandó egészségkárosodást, fogyatékoságot, veleszületett rendellenességet, születési hibát vagy halált okoz.”

25. Az esemény bekövetkeztekor ezeket a jellemzőket/következményeket figyelembe kell venni. Például az „életet veszélyeztető esemény” kifejezés olyan eseményre utal, amely során a résztvevő élete veszélyben volt és nem pedig olyanra, amely, ha intenzívebb lett volna, elméletileg halálhoz vezethetett volna.

26. Egyes orvosi események a résztvevőt veszélyeztethetik, illetve beavatkozást tehetnek szükségessé valamely fenti jellemző/következmény megakadályozása céljából. A fogalom-meghatározással összhangban az ilyen eseményeket (a továbbiakban: „jelentős orvosi események”) is „súlyosnak” kell tekinteni.

27. E kritériumok szerint orvosi és tudományos megítélés alá esik annak eldöntése, hogy egy esemény súlyosnak minősül-e, vagy sem <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Határidők

28. A vizsgálónak minden súlyos, nemkívánatos eseményt haladéktalanul jelentenie kell a megbízónak, kivéve azokat, amelyeket a vizsgálati terv vagy a vizsgáló részére készített ismertető nem sorol fel az azonnal jelentendők között <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Azonnali jelentéstétel és nyomonkövetési jelentés

29. Az azonnali jelentésnek lehetőséget kell biztosítania a megbízó számára arra, hogy megfelelően intézkedjen a klinikai vizsgálat során lehetségesen felmerülő, új kockázatok tekintetében. Épp ezért a vizsgáló nagyon rövid időn belül teszi meg az azonnali jelentést, amely semmilyen körülmények között nem haladhatja meg a súlyos, nemkívánatos eseményről való tudomásszerzést követő 24 órát.

30. A követő jelentés révén a megbízónak lehetősége nyílik annak meghatározására, hogy a súlyos, nemkívánatos esemény miatt át kell-e értékelnie a klinikai vizsgálat előnyeinek és kockázatainak egyensúlyát, ha a releváns információ az előzetes jelentésben még nem volt hozzáférhető.

###### 4.3.2. Nem azonnali jelentéstétel

31. Az olyan esetekben, amikor nem szükséges haladéktalanul jelentést tenni (lásd a fenti 4.3. pontot), a vizsgáló a vizsgálat és a súlyos, nemkívánatos esemény sajátosságainak, valamint a vizsgálati tervben, illetve a vizsgáló részére készített ismertetőben foglalt lehetséges iránymutatásnak a figyelembe vételével, megfelelő időn belül jelentést tesz <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, 10. Kötet.

<sup>(11)</sup> ICH E2A-hoz fűzött megjegyzések 2. szakaszának A.1. pontja.

<sup>(12)</sup> Példák az ICH E2A iránymutatáshoz fűzött megjegyzések 2. szakaszának B. pontjában találhatóak.

<sup>(13)</sup> Lásd még a CT-1 részletes iránymutatás 2.5. és 2.6. szakaszát.

<sup>(14)</sup> L. 13. l. megjegyzet

#### 4.4. A súlyos, nemkívánatos események megbízó számára történő jelentésének kezdete és vége

32. A vizsgáló feladata a klinikai vizsgálatban általa kezelt résztvevőkhöz kapcsolódó valamennyi súlyos, nemkívánatos esemény jelentése a megbízónak. A vizsgálati terv ellenkező előírásának hiányában a vizsgálónak a vizsgálat lezárását követően nem szükséges aktívan megfigyelnie a résztvevőket súlyos, nemkívánatos eseményekre vonatkozóan <sup>(15)</sup>.
33. A vizsgáló – amennyiben tudomást szerez róla – bármely résztvevő kezelésének lezárulását követően az adott résztvevőnél előforduló súlyos, nemkívánatos eseményt jelenti a megbízónak <sup>(16)</sup>.

#### 5. A NEM SÚLYOS, NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK, ILLETVE LABORATÓRIUMI RENDELLENSÉGEK A VIZSGÁLÓ ÁLTALI JELENTÉSE A MEGBÍZÓNAK

34. A 2001/20/EK irányelv 16. cikkének (2) bekezdése kimondja:

„A biztonsági értékelés szempontjából a vizsgálati tervben kritikusként meghatározott nemkívánatos eseményeket és/vagy laboratóriumi rendellenességeket a vizsgálati tervben meghatározott időtartamon belül és a jelentési követelményeknek megfelelően kell jelenteni a megbízónak.”

35. A nemkívánatos esemény fogalmát a 4.2.1. szakasz említi.

#### 6. A MEGBÍZÓ ÁLTAL VEZETENDŐ NYILVÁNTARTÁSOK

36. A 2001/20/EK irányelv 16. cikke (4) bekezdésének első mondata kimondja:

„A megbízó részletes nyilvántartást vezet a vizsgálatot végző (végzők) által számára jelentett minden mellékhatásról.”

#### 7. FELTÉTELEZETT, VÁRATLAN, SÚLYOS MELLÉKHATÁSOK MEGBÍZÓ ÁLTAL TÖRTÉNŐ JELENTÉSE

##### 7.1. Jogonalap és cél

37. A 2001/20/EK irányelv 17. cikke (1) bekezdésének a), b) és d) pontja kimondja:

„A megbízó garantálja, hogy minden feltételezett, súlyos, váratlan, végzetes vagy életveszélyes mellékhatást nyilvántartásba vesznek és mielőbb, de legkésőbb a megbízó tudomásszerzésétől számított hét napon belül jelentenek

minden érintett tagállamnak és az etikai bizottságnak, valamint, hogy további nyolc napon belül minden egyéb, az esetre vonatkozó információt közölnek.

Minden egyéb feltételezett súlyos, váratlan mellékhatást mielőbb, de legfeljebb a megbízó első értesülésétől számított tizenöt napon belül jelentenek az érintett illetékes hatóságnak és etikai bizottságnak. [...]

A megbízónak tájékoztatnia kell minden vizsgálatot végzőt is.”

38. A 2001/20/EK irányelv 17. cikke (3) bekezdésének a) pontja kimondja:

„Valamennyi tagállam gondoskodik arról, hogy minden tudomására hozott vizsgálati készítménnyel kapcsolatban feltételezett váratlan, súlyos mellékhatás haladéktalanul bekerüljön az európai adatbázisba, amelyhez – a 11. cikk (1) bekezdésének megfelelően – csak a tagállamok illetékes hatóságainak, az Ügynökségnek és a Bizottságnak van hozzáférése.”

39. A 2001/20/EK irányelv 17. cikkében említett „európai adatbázis” az Eudravigilance – Klinikai vizsgálati modul (a továbbiakban EVCTM) <sup>(17)</sup>.

40. Az illetékes nemzeti hatóságok felé irányuló (közvetlen vagy az EVCTM-en keresztül közvetett – lásd a 7.4. szakaszt) jelentési kötelezettség célja az illetékes nemzeti hatóságok figyelmének felhívása a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokra, illetve biztonsági információk gyűjtése a vizsgálati készítmények biztonsági profiljáról. Ennek másfelől az a célja, hogy az illetékes nemzeti hatóságoknak lehetősége nyíljon

— annak felmérésére, hogy a bejelentett különböző feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások tükrében az adott vizsgálati készítmény a résztvevő számára jelenthet-e ismeretlen kockázatot, és

— intézkedni a résztvevő biztonságának védelme érdekében, amennyiben az szükséges.

41. Az etikai bizottság felé történő jelentési kötelezettség célja (lásd a 80. szakaszt), hogy az etikai bizottság figyelmét felhívja az érintett tagállam területén előfordult feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokra.

42. A vizsgáló felé történő tájékoztatási kötelezettség célja (lásd a 7.10. szakaszt), hogy az észlelt feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások fényében tájékoztassa a vizsgálókat a biztonsági kérdésekről.

<sup>(15)</sup> A fejlett terápiás gyógyszerekről külön rendelkezik a fejlett terápiás gyógyszerekkel kapcsolatos helyes klinikai gyakorlathoz szülő részletes iránymutatás 8. szakasza ([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> Lásd az ICH E2A-hoz fűzött megjegyzések 3. szakaszának E.3. pontját.

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

## 7.2. Feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás

### 7.2.1. „Mellékhatás” – okozatiság

43. A 2001/20/EK irányelv 2. cikkének n) pontja a „mellékhatás” fogalmát a következőképpen határozza meg:

„bármilyen adagban beadott vizsgálati készítmény alkalmazásából következő káros hatás”.

44. A meghatározás kiterjed a gyógyszerelési hibákra és az olyan használatra – így a helytelen gyógyszerhasználatra és a visszaélésre is –, amelyre a vizsgálati terv nem tartalmaz előírást.
45. A meghatározás az esemény és a vizsgálati készítmény között ésszerűen lehetséges okozati viszonyt is magában foglal. Ez azt jelenti, hogy vannak olyan tények (bizonyíték), illetve érvek, amelyek okozati kapcsolatra utalnak.
46. Egy vizsgálaton kívüli készítmény alkalmazásából következő káros hatás, amely nem valamely vizsgálati készítménnyel való lehetséges reakcióból következik, a meghatározás szerint nem minősül feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásnak (lásd még a 7.6. szakaszt). A lehetséges követő intézkedéseket a 7.11.3. szakasz említi.

### 7.2.2. „Súlyos” mellékhatás

47. A „súlyosság” kritériumát a 4.2.2. pont említi.

### 7.2.3. „Nem várt” mellékhatás

#### 7.2.3.1. Fogalom meghatározás

48. A 2001/20/EK irányelv 2. cikkének p) pontja a „nem várt mellékhatást” a következők szerint határozza meg:

„vizsgálati készítmény alkalmazásából következő olyan káros hatás, amely jellegét vagy súlyosságát tekintve eltér a vizsgálati készítmény esetén a vizsgálok számára készített ismertetőben leírt mellékhatásoktól (pl. a vizsgálok részére készített tájékoztatóban a nem engedélyezett vizsgált készítmény vagy alkalmazási előírás engedélyezett készítmény esetén)”.

49. A „súlyosság”/„intenzitás” fogalma itt az adott esemény intenzitását hivatott leírni. Meg kell különböztetni a „súlyosság” előzőekben említett fogalmától<sup>(18)</sup>.
50. Az ismert, már dokumentált súlyos mellékhatások sajátosságáról, előfordulási gyakoriságának növekedéséről vagy súlyosságáról (intenzitásáról) további lényeges információval szolgáló jelentések nem várt eseményeknek tekintendők<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Példák az ICH E2A iránymutatáshoz fűzött megjegyzések 2. szakaszának B. pontjában találhatóak.

<sup>(19)</sup> Példák az ICH E2A iránymutatáshoz fűzött megjegyzések 2. szakaszának C.2. pontjában találhatóak.

### 7.2.3.2. Biztonsági referenciainformáció

51. Egy mellékhatás „várt” jellegét a megbízó a biztonsági referenciainformációban („RSI”) határozza meg. E meghatározást a már megtörtént események távlatából kell elvégezni, nem pedig abból a feltételezésből kiindulva, hogy a gyógyszer farmakológiai tulajdonságai alapján mi várható<sup>(20)</sup>.
52. A biztonsági referenciainformációt az alkalmazási előírás („SmPC”), illetve a vizsgálok részére készített tájékoztató tartalmazza<sup>(21)</sup>. Az illetékes nemzeti hatósághoz a kérelemmel együtt benyújtandó kísérőlevélben említést kell tenni a biztonsági referenciainformációról<sup>(22)</sup>.
53. Amennyiben a biztonsági referenciainformáció a vizsgáloknak készített tájékoztatóban megtalálható, úgy annak egy világosan elkülönített szakaszban kell szerepelnie. E szakaszban fel kell tüntetni a mellékhatások jellegét és gyakoriságát.
54. Amennyiben a vizsgálati készítmény több olyan tagállamban is rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, ahol egymástól eltérő alkalmazási előírások vannak érvényben, a megbízónak biztonsági referenciainformációként a résztvevő biztonságára szempontjából legmegfelelőbb alkalmazási előírást kell kiválasztania<sup>(23)</sup>.
55. A biztonsági referenciainformáció a klinikai vizsgálat végzése során változhat. Ez tipikusan lényeges változtatás<sup>(24)</sup>. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás jelentésére a biztonsági referenciainformációnak a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás bekövetkezésének pillanatában érvényes változata szolgál<sup>(25)</sup>. Ennélfogva a biztonsági referenciainformáció változása befolyásolja a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásként jelentett mellékhatások számát. Az éves biztonsági jelentés céljából alkalmazandó biztonsági referenciainformáció tekintetében lásd a 8. szakaszt.

## 7.3. A súlyosság, az okozatiság és a vártság felmérése

56. A megbízó feladata biztosítani minden nemkívánatos esemény jelentését, amelyek együttesen:

— egy vizsgálati készítménnyel ésszerű okozati viszonyba hozhatók (lásd a 7.2.1. szakaszt),

<sup>(20)</sup> Lásd az ICH E2A-hoz fűzött megjegyzések 2. szakaszának C. pontját.

<sup>(21)</sup> Részletekért lásd a CT-1 részletes iránymutatás 2.6. szakaszát.

<sup>(22)</sup> Részletekért lásd a CT-1 részletes iránymutatás 2.3. szakaszát.

<sup>(23)</sup> L. 21. lágjegyzet

<sup>(24)</sup> Részletekért lásd a CT-1 részletes iránymutatás 3.3. és 3.4. szakaszát.

<sup>(25)</sup> L. 21. lágjegyzet

— súlyosak (lásd a 7.2.2. szakaszt), és

— váratlanok (lásd a 7.2.3. szakaszt).

#### 7.3.1. „Súlyosság”

57. Azt, hogy egy esemény súlyos-e, általában a jelentő vizsgáló ítéli meg (lásd a 4.2.2. szakaszt).

#### 7.3.2. Okozatiság

58. Általában a jelentő vizsgáló méri fel egy okozati kapcsolat fennállásának ésszerű lehetőségét.

59. Amennyiben a jelentő vizsgáló az okozatiságról nem rendelkezik információval, úgy a megbízó konzultál vele, és arra ösztönzi, hogy mondjon véleményét erről a kérdéstről. A vizsgáló által benyújtott okozatisági értékelést a megbízó nem minősítheti le. Ha megbízó nem ért egyet a vizsgáló okozatisági értékelésével, úgy a jelentésben mind a vizsgáló, mind pedig a megbízó véleményét fel kell tüntetni.

#### 7.3.3. „Vártság”

60. A vártságot általában a megbízó értékeli.

61. Egy súlyos mellékhatás „vártságát” a biztonsági referenciainformáció fényében kell értékelni (lásd a 7.2.3.1. szakaszt).

62. Amennyiben a vizsgáló a vártságról szóló információt tesz hozzáférhetővé, azt a megbízónak figyelembe kell vennie.

### 7.4. Az illetékes nemzeti hatóságoknak (közvetlenül vagy az EVCTM-en keresztül közvetetten) jelentett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások

#### 7.4.1. Bevezetés

63. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat jelenteni kell az érintett tagállam illetékes hatóságának.

64. Ezen túlmenően az EVCTM-et fel kell tölteni ezekkel a jelentésekkel.

65. A jövőben a munkafolyamatok egyszerűsítésére és annak elkerülésére, hogy az EVCTM-be kétszer küldjék el ugyanazt a jelentést, a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások illetékes nemzeti hatóságnak történő jelentése valamennyi feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás esetében az EVCTM-en keresztül történik. E célból az EVCTM lehetőségeit jelenleg a 9.3. szakasszal összhangban „kiterjesztett funkciók” irányába fejlesztik. Amint megvalósulnak a kiterjesztett funkciók, „végleges intézkedés” (lásd a 7.4.3. szakaszt) alkalmazandó. Mindaddig – azaz az átmeneti időszakban – „átmeneti intézkedés” (lásd a 7.4.2. szakaszt) alkalmazandó.

66. A végleges szabályozás létrejöttét a Bizottság nyilvánosan fogja bejelenteni, miután azt a Bizottság, az Európai Gyógyszerügynökség (a továbbiakban: Ügynökség) és az illetékes nemzeti hatóságok együttesen elfogadják.

67. Az illetékes nemzeti hatóságnak való jelentés tekintetében meg kell különböztetni a közvetlen és közvetett jelentést.

— „Közvetlen jelentés”: a megbízó a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást egyedi gyógyszerbiztonsági jelentésben jelenti az érintett tagállam illetékes nemzeti hatóságának <sup>(26)</sup>,

— Közvetett jelentés/közvetett jelentés az EVCTM-en keresztül: a megbízó a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást egyedi gyógyszerbiztonsági jelentésben jelenti az EVCTM-en keresztül az érintett tagállam illetékes nemzeti hatóságának <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. A jelentendő feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások és a jelentéstétel módja (átmeneti intézkedés)

68. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások illetékes nemzeti hatóságok felé történő jelentésére vonatkozó átmeneti intézkedés (lásd a 7.4.1. szakaszt) a következő:

##### 7.4.2.1. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások bejelentése (átmeneti intézkedés)

69. A legalább egy tagállamban elvégzett klinikai vizsgálat megbízója a következő feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat jelenti:

— valamennyi, az adott klinikai vizsgálatban előforduló feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást, függetlenül attól, hogy a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás valamely tagállamban vagy egy érintett harmadik országban lévő vizsgálati helyen fordult elő,

— valamennyi, egyazon aktív hatóanyaghoz kapcsolódó (függetlenül a vizsgált gyógyszerformától és erősségtől, illetve javallattól) feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást egy kizárólag harmadik országban, illetve kizárólag másik tagállamban végzett klinikai vizsgálatban, ha azt a klinikai vizsgálatot

— ugyanaz a megbízó finanszírozza, vagy

— olyan más megbízó finanszírozza, amely vagy ugyanannak az anyavállalatnak a része, vagy a másik megbízóval hivatalos megállapodás alapján közösen fejleszt gyógyszert <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Az „érintett” tagállammal kapcsolatos részleteket lásd alább.

<sup>(27)</sup> L. 26. lábjegyzet

<sup>(28)</sup> A vizsgálati készítmény, illetve a biztonsági kérdésekről szóló információ a forgalombahozatali engedély jövőbeli potenciális jogosultjának történő átadása nem minősül közös fejlesztésnek.

- 7.4.2.2. A jelentéstétel módja (átmeneti intézkedés)
70. Az átmeneti intézkedés során a jelentéstétel módja a következő:
- a) Jelentéstétel az illetékes nemzeti hatóságnak <sup>(29)</sup>:
- A 7.4.2.1. szakasz első bekezdésében említett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat az illetékes nemzeti hatóságnak kell jelenteni minden olyan tagállamban, ahol a klinikai vizsgálatot az illetékes nemzeti hatóság engedélyezte,
  - A 7.4.2.1. szakasz második bekezdésében említett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat az illetékes nemzeti hatóságnak kell jelenteni minden olyan tagállamban, ahol az EU-ban végzett klinikai vizsgálatot az illetékes nemzeti hatóság engedélyezte.
71. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások illetékes nemzeti hatóság felé történő jelentése a klinikai vizsgálat adott hatóság általi engedélyezésével kezdődik <sup>(30)</sup>. Az adott tagállamban bejegyzett valamennyi résztvevő kezelésének befejezésével végződik.
- b) Az EVCTM feltöltése:
72. Annak a tagállamnak a feladata biztosítani az e szakasszal összhangban jelentett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások EVCTM-be való feltöltését, ahol az adott feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás előfordult. E célból a tagállam:
- előírhatja az illetékes nemzeti hatóság számára az EVCTM feltöltését,
  - előírhat közvetett jelentést, illetve
  - a megbízóra bízhatja a közvetett és közvetlen jelentés közötti választást. Ebben az esetben, ha a megbízó a közvetlen jelentés mellett dönt, biztosítani kell, hogy az EVCTM-be az illetékes nemzeti hatóság töltsen fel az adatokat.
73. Amennyiben a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás harmadik országban fordult elő, és a klinikai vizsgálatot is az EU-ban végezték, a megbízó közvetetten az EVCTM-en keresztül jelent, vagy kiválaszt egy olyan tagállamot, ahol az illetékes nemzeti hatóság jelent az EVCTM-be, és ahol a klinikai vizsgálatot az illetékes nemzeti hatóság engedélyezte.
74. Amennyiben a klinikai vizsgálatot kizárólag egy harmadik országban végezték, és a feltételezett, nem várt súlyos mellékhatást az egyik tagállam illetékes nemzeti hatóságának jelentették (lásd a 7.4.2.1. szakasz 2. bekezdését), a megbízó közvetve az EVCTM-en keresztül jelent, vagy kiválaszt egy olyan tagállamot, amelyben az illetékes nemzeti hatóság jelent az EVCTM-be, és az EU-ban elvégzett klinikai vizsgálatot az illetékes nemzeti hatóság engedélyezte.
75. A vizsgálat végét követően <sup>(31)</sup> azonosított feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat is jelenteni kell. Ez az EVCTM-en keresztül történő közvetett jelentés útján történik.
- 7.4.3. A jelentendő feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások és a jelentéstétel módja (végleges intézkedés)
76. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások jelentésére vonatkozó végső intézkedés (lásd a 7.4.1. szakaszt) a következő:
- 7.4.3.1. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások jelentése (végleges intézkedés)
77. A legalább egy tagállamban elvégzett klinikai vizsgálat megbízója a következő feltételezett, nem várt súlyos mellékhatásokat jelenti:
- az adott klinikai vizsgálat során előforduló valamennyi feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást, függetlenül attól, hogy a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás valamely tagállamban vagy egy érintett harmadik országban lévő vizsgálati helyen fordult elő, és
  - valamennyi, egyazon aktív hatóanyaghoz kapcsolódó (függetlenül a vizsgált gyógyszerformától és erősségtől, illetve javallattól), kizárólag harmadik országban végzett klinikai vizsgálatban előfordult feltételezett, nem várt súlyos mellékhatást, ha azt a klinikai vizsgálatot
    - ugyanaz a megbízó finanszírozza, vagy
    - olyan más megbízó finanszírozza, amely ugyanannak az anyavállalatnak a része, vagy amely hivatalos megállapodás alapján a másik megbízóval közösen fejlesztet gyógyszert <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. A jelentéstétel módja (végleges intézkedés)
78. A 7.4.3.1. szakasszal összhangban jelentendő feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat közvetve, az EVCTM-en keresztül valamennyi érintett tagállam illetékes nemzeti hatóságának jelenteni kell.

<sup>(29)</sup> Az illetékes nemzeti hatóságok címeinek és adatbázisainak listája az alábbi címen elérhető: [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> Az engedélyezést megelőzően előforduló feltételezett, nem várt súlyos mellékhatásokról ld. a CT-1 részletes iránymutatás 2.1.4.2. szakaszát.

<sup>(31)</sup> A „vizsgálat lezárásáról” lásd a CT-1 részletes iránymutatás 4. szakaszát.

<sup>(32)</sup> L. 28. lábjegyzet

79. A megbízók nem feltétlenül rendelkeznek a közvetett jelentéshez szükséges forrásokkal és tapasztalattal. Ennél fogva a megbízó:

- közvetlenül is jelenthet, ha a tagállam, amelyben a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást jelenteni kell, biztosítja annak lehetőségét,
- a közvetett jelentéssel másik személyt bízhat meg. Így például, ahol kereskedelmi partner (pl. a vizsgálati készítmény forgalombahozatali engedélyének jogosultja) is szerepel, a közvetett jelentés feladata átruházható e félre <sup>(33)</sup>.

80. A vizsgálat lezárását követően <sup>(34)</sup> azonosított feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat is jelenteni kell. Ez az EVCTM-en keresztül történő közvetett jelentés útján történik.

#### 7.5. A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások jelentése az etikai bizottságnak

81. Az etikai bizottságoknak nincs hozzáférésük az EVCTM-hez <sup>(35)</sup>.

82. A megbízók a 2001/20/EK irányelv 7. cikkének megfelelően „egységes vélemény” kiadásával jelentenek a vonatkozó klinikai vizsgálat során felmerülő minden feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást az etikai bizottságnak, ha a feltételezett, nem várt súlyos mellékhatások az adott tagállam területén következnek be.

83. Szükség esetén ajánlott az etikai bizottság és a nemzeti illetékes hatóság szoros kapcsolata a résztvevők biztonsága ügyében.

#### 7.6. Mellékhatások, amelyeket *nem* kell feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásként jelenteni

84. A 7.4. és a 7.5. szakasz tartalmazza azon feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások teljes listáját, amelyeket be kell jelenteni. Különösen nincs szükség arra, hogy a megbízó feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásként jelentse a következőket:

- olyan mellékhatások, amelyek nem a résztvevő számára adott vizsgálati készítményhez, hanem egy vizsgálaton kívüli készítményhez köthetők, a vizsgálati készítménnyel való kölcsönhatás nélkül (lásd a 7.2.1. szakaszt),
- olyan, (részben vagy kizárólag) az EU-ban elvégzett klinikai vizsgálatok során előforduló feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások esetében, amelyek

tekintetében az illető nem megbízó. Ezekről a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokról a megbízó egyéni beszámolókból, publikációkból (például szakirodalomból) vagy a szabályozó hatóságoktól szerezhet tudomást <sup>(36)</sup>,

- olyan mellékhatások esetében, amelyek harmadik országban, klinikai vizsgálaton kívül történnek olyan gyógyszerekkel kapcsolatban, amelyeket az adott országban forgalmaznak, ám az EU-ban kizárólag vizsgálati készítményként használnak.

85. Ezekkel az esetekkel és az ezekhez kapcsolódó nyomkövetési intézkedésekkel nem a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokról szóló jelentések keretében foglalkoznak (lásd a 7.11.3 és a 7.11.4 szakaszt).

86. Ezekben az esetekben a farmakovigilancia szabályait nem kell alkalmazni (lásd a 2. szakaszt).

#### 7.7. A végzetes vagy életveszélyes, feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos, releváns információk jelentésének határideje

##### 7.7.1. A „releváns információk” jelentése

87. A megbízónak minden „releváns” információt jelentenie kell, vagyis minden olyan információt, amely szükséges ahhoz, hogy:

- ellenőrizni lehessen azt, hogy az elvárt terápiás és közegészségügyi előnyök igazolják-e az előre látható kockázatokat, és
- a jelentéseket adminisztratív szempontból fel lehessen dolgozni.

88. Orvosi és tudományos szempontból kell megítélni egy információ nem releváns vagy releváns jellegét.

89. Különösképpen azon új, adminisztratív információkat kell „relevánsnak” tekinteni, amelyek hatással lehetnek az esetek kezelésére. Ilyenek például az olyan információk, amelyek segíthetnek a lehetséges kétszereződések felfedezésében (pl. a megbízó korábbi adattovábbítás során már esetlegesen használt, új esetazonosítókról szerzett tudomást).

90. Az előzetes jelentést követően kiderülhet, hogy az esemény nem egy feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás, például az okozatiság, súlyosság vagy vártság hiánya miatt (a továbbiakban: leminősítés). A leminősítést releváns információnak kell tekinteni.

91. Példák nem releváns információkra: kisebb dátumváltások, gépelési hibák javítása az eset előző változatában.

<sup>(33)</sup> Lásd a klinikai vizsgálati kérelem 5.1. szakaszát ([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> L. 31. lábjegyzet

<sup>(35)</sup> A 2001/20/EK irányelv 17. cikke (3) bekezdésének a) pontja.

<sup>(36)</sup> E feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások jelentése dupla bejegyzéshez vezetne, mivel egy működő rendszerben ezeket a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat amúgy is jelentenék.



7.7.2. *Határidők, óraindítás*

92. A releváns információk határidőn belüli jelentésére vonatkozó szabályok alkalmazására a következők érvényesek:
93. A gyorsított előzetes jelentés órája (0. nap = Di 0) akkor kezdődik, amikor a megbízó megkapja a jelentés minimális követelményeit tartalmazó információkat <sup>(37)</sup>.
94. Végzetes és életveszélyes, feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások esetén a megbízónak legalább a minimális információkat a lehető leghamarabb jelentenie kell, de legkésőbb hét nappal az esetről való tudomásszerzés után.
95. Ha az előzetes jelentés nem teljes, például a megbízó nem bocsátja rendelkezésre hét napon belül az összes információt/felmérést, a megbízónak a kezdeti információk alapuló, kiegészített jelentést további nyolc napon belül kell leadnia. Ebben az esetben az előzetes jelentés tekintetében az átvétel dátuma nem változtatható meg <sup>(38)</sup>.
96. Ha a megbízó egy már jelentett esettel kapcsolatban jelentős, új információt kap, akkor az óra megint a 0. nappal kezdődik, vagyis az új információ átvételének dátumával. Ezt az információt követő jelentésként 15 napon belül kell jelenteni <sup>(39)</sup>.
97. A minimális információk legalább a következőket tartalmazzák:
- érvényes EudraCT szám (adott esetben) <sup>(40)</sup>,
  - a megbízó vizsgálati száma <sup>(41)</sup>,
  - egy azonosítható, kódolt résztvevő <sup>(42)</sup>,
  - egy azonosítható jelentéstevő <sup>(43)</sup>,
- egy feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás <sup>(44)</sup>,
- egy gyanús vizsgálati készítmény (ideértve az aktív hatóanyag névkódját) <sup>(45)</sup>,
- okozatisági értékelés <sup>(46)</sup>.
98. Ezenfelül a jelentés megfelelő elektronikus feldolgozása érdekében a következő adminisztrációs információt is meg kell adni:
- a küldő (eset) biztonsági jelentésének egyedi azonosítóját <sup>(47)</sup>,
  - az elsődleges forrástól származó, eredeti információ átvételének dátumát <sup>(48)</sup>,
  - a legfrissebb információ átvételének dátumát <sup>(49)</sup>,
  - az egész világot tekintve egyedi esetazonosítószámot <sup>(50)</sup>,
  - a küldő azonosítóját <sup>(51)</sup>.
99. Az információ formátumával és felépítésével kapcsolatban lásd a 7.9. szakaszt.
- 7.8. A végzetes vagy életveszélyes, feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos határidők**
100. A nem végzetes vagy nem életveszélyes, feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat 15 napon belül kell jelenteni.
101. Egyes esetekben a feltételezett, nem várt súlyos mellékhatásról kiderülhet, hogy az végzetes vagy életveszélyes lehet, ugyanakkor eredetileg azt nem tekintették végzetesnek vagy életveszélyesnek. A nem végzetes vagy életveszélyes, feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást minél hamarabb, de legfeljebb 15 napon belül jelenteni kell. A végzetes vagy életveszélyes, feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos követő jelentést minél hamarabb, de legfeljebb a végzetes vagy életveszélyes reakcióról való első tudomásszerzést követő hét napon belül el kell készíteni. A követő jelentéssel kapcsolatban lásd a 7.7.2 szakaszt.

<sup>(37)</sup> Ha a feladatot másik személynek adták át, az óraindítás akkor kezdődik, amikor a másik személy megkapta ezeket az információkat.

<sup>(38)</sup> Az ICSR elektronikus továbbítása esetében ez azt jelenti, hogy az ICH E2B(R2) A.1.6 „Átvételi dátum” adatelemben meghatározott dátumnak meg kell egyeznie az ICH E2B(R2) A.1.7 „Átvétel dátuma” adatelemben meghatározott dátummal.

<sup>(39)</sup> Az ICSR elektronikus továbbítása esetében ez azt jelenti, hogy az ICH E2B(R2) A.1.6 „Átvételi dátum” adatelemben meghatározott dátumnak meg kell egyeznie a kezdeti jelentés átvételének dátumával. Az ICH E2B(R2) A.1.7 „Átvétel dátuma” adatelemben jelölni kell azt a dátumot, amikor az esettel kapcsolatos jelentős, új információt a megbízó megkapta.

<sup>(40)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.2.3.1. adatelem tartalmazza.

<sup>(41)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.2.3.2. adatelem tartalmazza.

<sup>(42)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) B.1. szakasz tartalmazza.

<sup>(43)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.2. szakasz tartalmazza.

<sup>(44)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) B.2. szakasz tartalmazza.

<sup>(45)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) B.4. szakasz tartalmazza.

<sup>(46)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) B.4.k.18. szakasza tartalmazza.

<sup>(47)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.1.0.1. adatelem tartalmazza.

<sup>(48)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.1.6. adatelem tartalmazza.

<sup>(49)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.1.7. adatelem tartalmazza.

<sup>(50)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.1.10. adatelem tartalmazza.

<sup>(51)</sup> Elektronikus továbbítás esetén ezt az ICH E2B(R2) A.3.1.2. adatelem tartalmazza.

102. Azokban az esetekben, ahol a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásról kiderül, hogy az végzetes vagy életveszélyes lehet, ugyanakkor eredetileg azt nem tekintették végzetesnek vagy életveszélyesnek, az előzetes jelentés leadásáig kombinált jelentést kell készíteni.

### 7.9. A jelentés formátuma

#### 7.9.1. Közvetett jelentés esetén

103. Az egyedi esetre vonatkozó biztonsági jelentés („ICSR”) EVCTM-en keresztül közvetlen jelentésének részletei tekintetében a következő dokumentumok az irányadók:

- A klinikai biztonsági adatkezelésről szóló jelenlegi ICH E2B iránymutatás érvényes változata: az egyes esetekről szóló biztonsági jelentések továbbításának elemeiről szóló ICH E2B irányelvek érvényes változata (Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports, a továbbiakban: ICH E2B (R2)) <sup>(52)</sup>, és
- Az Eudravigilance humán – biztonsági üzenetek és egyedi esetekről szóló biztonsági jelentések feldolgozása című iránymutatáshoz fűzött megjegyzések (Note for guidance Eudravigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports) érvényes változata <sup>(53)</sup>.

104. Hangsúlyozni kell, hogy:

- a megbízónak a klinikaivizsgálat-engedélyeztetési nyomtatvány kitöltése előtt <sup>(54)</sup> az EudraVigilance gyógyszertermékek lexikonában (EudraVigilance Medicinal Product Dictionary – EVMPD) információt kell biztosítani a vizsgálati készítményről <sup>(55)</sup>, <sup>(56)</sup>,
- a szöveges mezőkbe az adatokat angol nyelven kell beírni,
- az EVCTM-ben csak a validálási szabályoknak <sup>(57)</sup> megfelelő jelentések kerülnek elfogadásra,
- a kódolt mezőkben lévő adatok csak a farmakovigilancia szempontjából nemzetközileg elfogadott terminológiát, formátumokat és szabványokat tartalmazhatnak.

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

<sup>(53)</sup> Dok. ref. EMA/H/20665/04/2., végleges áttekintés 2010. október 15. ([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/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> A klinikai vizsgálatok engedélyeztetése és az illetékes hatóságok számára jelentett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások közötti információ szabványosítása érdekében az EudraVigilance gyógyszertermékek lexikonjába bevitt összes aktív hatóanyag listája – ideértve a fejlesztés alatt álló hatóanyagok kódját is – elérhető lesz a nyilvánosság számára, hogy az felhasználható legyen az EudraCT számára kitöltött klinikai vizsgálati kérelemben.

<sup>(56)</sup> Az Ügynökség „súgó funkciót” tesz elérhetővé azon megbízók számára, akiknek nehézségeik támadnak az információk elérésére vagy az EVMPD számára való megadására vonatkozóan.

<sup>(57)</sup> Lásd: *Note for guidance Eudravigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports* (az Eudravigilance humán – biztonsági üzenetek és egyedi esetekről szóló biztonsági jelentések (ICSR-ek) feldolgozása című iránymutatáshoz fűzött megjegyzések), dok. ref. EMA/H/20665/04/2., végleges áttekintés 2010. október 15.

105. A nevek kezdőbetűit, illetve a személyek nevét illetően, ha ezeket a küldő ismeri, de személyes adatok védelmére vonatkozó előírások miatt ezekről nem számolhat be, ezt az információt a jelentésben ki kell emelni <sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. Közvetlen jelentés esetén

106. Az információt ugyanúgy kell felépíteni, mint a közvetett jelentés esetén, hogy az illetékes nemzeti hatóság feltölthesse azt az EVCTM-be.

107. Ugyanez alkalmazandó a 7.4.2. szakaszban hivatkozott átmeneti intézkedések során.

### 7.10. A vizsgálók tájékoztatása

108. A 2001/20/EK irányelv 17. cikke (1) bekezdése d) pontjának rendelkezései szerint „a megbízónak tájékoztatnia kell minden vizsgálatot végzőt is”.

109. Ennek a tájékoztatásnak rövidnek és gyakorlatiasnak kell lennie. Ezért, ha kivitelezhető, akkor a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatos információkat egyetlen olyan sorban kell összesíteni, amely az adott időszakokban előforduló összes feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatást felsorolja, ahogy azt a kutatási projekt/klinikai fejlesztési projekt jellege és a kialakult feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások terjedelme indokolja. Ezt a felsorolást a vizsgálati készítmény ebből következő biztonsági profiljának rövid összegzése követi.

110. A kezelés rejtett kiosztásával kapcsolatban lásd a 7.11.1. szakaszt.

### 7.11. Egyéb kérdések

#### 7.11.1. A kezelés rejtett kiosztására vonatkozó kódolás feltörése <sup>(59)</sup>

111. Általános szabályként az fogalmazható meg, hogy a megbízónak csak azokat a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat kell jelentenie az illetékes nemzeti hatóságnak (közvetlenül vagy közvetve az EVCTM-en keresztül, lásd a 7.4 szakaszt), valamint az etikai bizottságnak (lásd a 7.5 szakaszt), ahol a résztvevő kezelési kiosztásának kódolását feltörték.

112. A vizsgálók (lásd a 7.10 szakaszt) csak kódolt információt kaphatnak, kivéve, ha a rejtett információ feltörését biztonsági okokból szükségesnek ítélik meg <sup>(60)</sup>.

113. A vizsgáló a klinikai vizsgálat során csak akkor fedheti fel a kezelés kiosztását, ha ez a résztvevő biztonsága szempontjából fontos.

<sup>(58)</sup> Az ICH E2B adatelemekkel kapcsolatosan ezekben a mezőkben a „PRIVACY” (titoktartás) szöveget kell beírni.

<sup>(59)</sup> Lásd az ICH E2A-hoz fűzött megjegyzések 3.D. szakaszát.

<sup>(60)</sup> További információkat az ICH E2A-hoz fűzött megjegyzések 3.D. szakasza tartalmaz.

114. A megbízót illetően, ha elképzelhető, hogy egy esemény feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás, akkor a megbízó csak az érintett résztvevőre vonatkozóan törheti fel a kódot. A kódot fenn kell tartani azok előtt, akik a folyamatban lévő vizsgálat vezetéséért felelősek (például a vezetőség, a felügyelők és a vizsgálók előtt), továbbá azok előtt, akik az adatok és a vizsgálat lezárásakor az eredmények értelmezéséért felelnek, például a biometriával foglalkozó személyzet előtt. Felfedett információ csak azok számára lehet elérhető, akik az illetékes nemzeti hatóságoknak (közvetlenül vagy az EVCTM-en keresztül közvetlen), az etikai bizottságoknak és az adatbiztonság-ellenőrző testületnek <sup>(61)</sup> benyújtott biztonsági jelentések tekintetében érintettek, illetve azon személyek esetében, akik a vizsgálat folyamán biztonsági értékeléseket végeznek.

115. Azonban magas megbetegedési vagy halálozási aránnyal járó betegségek vizsgálatakor, ahol a hatásossági végpontok feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások lehetnek, illetve ahol a halálozás vagy egyéb „súlyos” kimenetel (amely potenciálisan feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásként jelenthető) a klinikai vizsgálat hatásossági végpontja, a klinikai vizsgálat teljessége megsérthető, ha a rejtett információt rendszeresen fel kell fedni. Ilyen és hasonló körülmények között a megbízónak az engedélyeztetési folyamat során megállapodást kell elérnie annak tekintetében, hogy melyek azok a súlyos események, amelyeket a betegséggel kapcsolatban jelentkező eseményekként kell kezelni, és amelyekre nem vonatkozik a rendszeres kódfeltérés és a gyorsított jelentéstétel <sup>(62)</sup>.

116. Ilyen vizsgálatok esetén erősen javasolt az, hogy a megbízó független adatbiztonság-ellenőrző testületet nevezzen ki a folyamatban lévő vizsgálattal kapcsolatos biztonsági adatok rendszeres áttekintésére, amely – amennyiben szükséges – a vizsgálat folytatását, módosítását vagy leállítását javasolja a megbízó számára. A vizsgálati tervben szerepelnie kell az ellenőrző bizottság összetételének és működésének.

117. A kódfeltörést követően minden esetben, ha az eseményről kiderül, hogy feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás (például a vártság tekintetében), a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás jelentéstételi szabályait kell alkalmazni (lásd a fenti szakaszokat). Azokban az esetekben, ahol a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatás csak a vizsgálat végét követően válik nyilvánvalóvá, a 7.4 szakasz az irányadó.

7.11.2. *Aktív komparátorral vagy placebóval kapcsolatba hozott feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások*

118. A komparátorok és placebók vizsgálati készítmények <sup>(63)</sup>. Ezért a valamely összehasonlító készítménnyel kapcsolatba hozható feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokra ugyanazok a jelentéstételi követelmények érvényesek, mint a vizsgálati készítményekre. A placebóval kapcsolatba hozható események rendszerint nem tesznek eleget a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokra

vonatkozó kritériumoknak, és így a gyorsított jelentésekre vonatkozóknak sem. Azonban, ha a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások placebóhoz kapcsolhatók (pl. segédanyag vagy szennyeződés miatti reakció), a megbízónak jelentenie kell ezeket az eseteket <sup>(64)</sup>.

7.11.3. *Vizsgálaton kívüli készítményekhez köthető mellékhatások*

119. Azok a súlyos mellékhatások, amelyek nem a vizsgálati készítményhez, hanem egy vizsgálaton kívüli készítményhez köthetők, nem feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások, és mint ilyen, nem kell jelenteni őket (lásd a 7.2.1 szakaszt);

120. Jóllehet a 2001/83/EK irányelvben és a 726/2004/EK rendeletben meghatározott, a farmakovigilanciára vonatkozó szabályokban szereplő jogi kötelezettségek nem alkalmazandók (lásd a 2. szakaszt) a vizsgálati készítmények vagy vizsgálaton kívüli készítmények mellékhatásaira azokban az esetekben, ahol a nem vizsgálati készítmény engedélyezett gyógyszer, ugyanakkor arra ösztönzik a vizsgálatot és a megbízókat, hogy a nem vizsgálati készítmény feltételezett mellékhatásait jelentsék az illetékes nemzeti hatóságoknak vagy a forgalmazónak.

7.11.4. *A feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások fogalom meghatározása alá nem tartozó biztonsági kérdések – egyéb intézkedések*

121. Klinikai vizsgálat során előfordulhatnak olyan esetek, amelyek nem felelnek meg a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások fogalom meghatározásának, és ezért nem tartoznak a feltételezett, nem várt súlyos mellékhatások jelentéstételi követelményei alá, azonban a résztvevők biztonsága tekintetében mégis fontosak lehetnek. Például <sup>(65)</sup>:

— olyan, a vizsgálat végrehajtásához vagy egy vizsgálati készítmény kifejlesztéséhez kapcsolódó új esemény, amely valószínűsíthetően hatással van a résztvevők biztonságára, például:

— súlyos, nemkívánatos esemény, amely kapcsolatba hozható a vizsgálat eljárásaival, és amely módosíthatja a vizsgálat elvégzését,

— jelentős kockázat a részt vevő populáció számára, mint például egy életveszélyes betegség kezelésére használt vizsgálati készítmény hatásosságának hiánya,

— egy újonnan elvégzett állatkísérletből származó, a biztonságossággal kapcsolatos jelentős eredmény (például karcinogénitás),

— egy vizsgálat biztonsági okok miatt történő ideiglenes leállítása, amennyiben a vizsgálatot ugyanaz a megbízó azonos vizsgálati készítménnyel végzi egy másik országban,

<sup>(61)</sup> Az adatbiztonság-ellenőrző testületekkel (DSMB) kapcsolatban lásd az EMA adatellenőrző bizottságokról szóló irányelvét is, dok. ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Lásd a CT-1 részletes iránymutatás 2.5. szakaszát.

<sup>(63)</sup> A 2001/20/EK irányelv 2. cikkének d) pontja.

<sup>(64)</sup> A placebo feltételezett alkotóelemét az ICH E2B (R2) B.4.k.2.2. „Aktív hatóanyag neve” adatelemben kell meghatározni.

<sup>(65)</sup> Példák az ICH E2A iránymutatáshoz fűzött megjegyzések 3.A.2. szakaszában találhatók.

- az adatbiztonság-ellenőrző testület javaslatai – ha vannak ilyenek – a résztvevők biztonsága vonatkozásában,
  - a fejlett terápiás vizsgálati készítmények esetében a beszerzésre vagy a donorra vonatkozó releváns biztonsági információk.
122. Ezeket az eseményeket/megfigyeléseket nem kell feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokként jelenteni, de előfordulhat, hogy egyéb eljárás szükséges, például:
- sürgős biztonsági intézkedések és azok bejelentése (a 2001/20/EK irányelv 10. cikkének b) pontja; lásd még a CT-1 részletes iránymutatás 3.9. szakaszát),
  - kényeges módosítások (a 2001/20/EK irányelv 10. cikkének a) pontja; lásd még a CT-1 részletes iránymutatás 3.7. szakaszát),
  - a vizsgálat korai lezárása (a 2001/20/EK irányelv 10. cikkének c) pontja; lásd még a CT-1 részletes iránymutatás 4.2.2. szakaszát).
123. Ezenfelül javasolt, hogy a megbízó tájékoztassa az illetékes nemzeti hatóságot és az etikai bizottságot azokról a biztonsági kérdésekről, amelyek lényegesen megváltoztatják egy vizsgálati készítmény aktuális előny-kockázat felmérését, ám nem tartoznak a fent felsorolt eljárások körébe.

#### 8. ÉVES BIZTONSÁGI JELENTÉSTÉTEL A MEGBÍZÓ ÁLTAL AZ ILLETÉKES NEMZETI HATÓSÁG, VALAMINT AZ ETIKAI BIZOTTSÁG RÉSZÉRE

124. A 2001/20/EK irányelv 17. cikkének (2) bekezdése kimondja:
- „Az egész klinikai vizsgálat folyamán évente egyszer a megbízó minden, ezen időszak alatt előforduló feltételezett, súlyos mellékhatást tartalmazó listát és a részvevő biztonságára vonatkozó jelentést készít az etikai bizottság és azon tagállamok részére, amelyek területén a klinikai vizsgálat folyik.”
125. A jelentést az illetékes nemzeti hatóságnak, valamint az érintett tagállam etikai bizottságának kell elküldeni.
126. A jelentést csak abban az esetben kell az illetékes nemzeti hatóságnak és az etikai bizottságnak benyújtani, ha a résztvevők kezelése az érintett tagállamban még folyamatban van <sup>(66)</sup>.
127. Az éves biztonsági jelentés részleteinek tekintetében – ideértve a kódeltörés szabályait – az *ICH Topic E2F – Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> (ICH iránymutatás

E2F témája – A gyógyszerfejlesztési biztonsági jelentés (DSUR), a továbbiakban: az ICH E2F iránymutatáshoz fűzött megjegyzések) az irányadó. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezése műszaki követelményeinek összehangolásáról szóló nemzetközi konferencia (*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH*) a gyógyszerfejlesztési biztonság vonatkozásában jelentésmintákat tett közzé. Ezek a gyógyszerfejlesztési biztonsági jelentésminták figyelembe veszik a valamely gyógyszer tekintetében meglévő, eltérő tudásszintet attól függően, hogy a megbízó rendelkezik-e forgalomba hozatali engedéllyel, vagy nem <sup>(68)</sup>.

128. A jelentésnek a függelékben tartalmaznia kell a jelentési időszak elején érvényes biztonsági referenciainformációt (lásd a 7.2.3.2. szakaszt, valamint az ICH E2F iránymutatáshoz fűzött megjegyzések 2.6. és 3.20. szakaszait).
129. A jelentési időszak elején érvényes biztonsági referenciainformáció a jelentési időszak egészén keresztül biztonsági referenciainformációként szolgál <sup>(69)</sup>.
130. Ha a jelentési időszak alatt a biztonsági referenciainformációk tekintetében jelentős változások történnek, akkor ezeket fel kell sorolni az éves biztonsági jelentésben <sup>(70)</sup>, <sup>(71)</sup>. Ezenfelül ebben az esetben a felülvizsgált biztonsági referenciainformációkat a jelentés mellékleteként el kell küldeni <sup>(72)</sup>, a jelentési időszak kezdetén érvényes biztonsági referenciainformáció mellett (lásd fent). A biztonsági referenciainformáció változása ellenére a jelentési időszak elején érvényes biztonsági referenciainformáció a jelentési időszak egészén keresztül biztonsági referenciainformációként szolgál <sup>(73)</sup>.

#### 9. AZ EVCTM MŰKÖDÉSE

##### 9.1. Bevezetés

131. Az EVCTM a következő célokat szolgálja:
- áttekintést biztosít az EU egészében és az egyes tagállamokban folytatott klinikai vizsgálatok szempontjából releváns feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatban,
  - közvetett jelentés útján megkönnyíti az illetékes nemzeti hatóságoknak szóló jelentés benyújtását, különösen a multinacionális vizsgálatok esetén,
  - megkönnyíti a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások bejelentését az illetékes nemzeti hatóságok, a Bizottság és az Ügynökség között.

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

<sup>(69)</sup> Lásd az ICH E2F-hoz fűzött megjegyzések 2.6. szakaszát.

<sup>(70)</sup> Lásd az ICH E2F-hoz fűzött megjegyzések 3.4. szakaszát.

<sup>(71)</sup> Ezek rendszerint lényeges módosítások, lásd a CT-1 részletes iránymutatás 3.4.3.b. szakaszát.

<sup>(72)</sup> L. 69. lábjegyzet

<sup>(73)</sup> Ez azt jelenti, hogy az éves jelentés alapjául felhasznált biztonsági referenciainformáció nem feltétlenül egyezik meg azzal a fejlesztés alatt álló biztonsági referenciainformációval, amely a feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásról szóló jelentés alapjául szolgál (lásd a 7.2.3.2. szakaszt).

<sup>(66)</sup> Lásd az ICH E2F-hoz fűzött megjegyzések 2.3. szakaszát.

<sup>(67)</sup> [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

132. Az EVCTM-ben szereplő adatokat csak az illetékes nemzeti hatóságok, az Ügynökség és a Bizottság érheti el <sup>(74)</sup>.

133. Az EVCTM kiválasztható listákon, legördülő menükön és szótárakon vagy automatikusan generált kódokon és szövegen alapul. Nem lehet majd az összes szótárt valamennyi hivatalos nyelven elérni; előfordulhat, hogy kezdetben csak angol nyelvű szótárak állnak majd rendelkezésre. A szótárak fordításait csak ott lehet majd használni, ahol a szótárak létrehozói a teljes és naprakész változatokat elérhetővé teszik.

### 9.2. Alapfunkciók

134. Az EVCTM alapfunkciói lehetővé teszik a következőket:

- a nemzetközileg elfogadott formátumok érvényes változata alapján tett közvetett jelentést,
- konkrét jelentések létrehozását a szignálészlelés statisztikai módszereinek integrálásával a forrásország, a jelentéstípus, a gyógyszer tulajdonság, az európai klinikai vizsgálatok adatbázisa számának (EudraCT-szám), a küldő szervezetek (illetékes nemzeti hatóságok, megbízók) és a jelentés dátumának elsődleges szűrési lehetőségével,
- a lekérdezést a következők tekintetében:
  - az egy vagy több kiválasztott vizsgálati készítményre vagy aktív hatóanyagra jelentett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások száma,
  - az egy vagy több kiválasztott vizsgálati készítményre vagy aktív hatóanyagra korcsoport vagy javallat (ha létezik) szerint jelentett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások száma,

— kiválasztott klinikai vizsgálatok során jelentett feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatások száma, egy vagy több EudraCT szám alapján,

— egyedi esetek során tapasztalt nemkívánatos események felsorolása a MedDRA hierarchia bármely szintjén csoportosítva, egy vagy több kiválasztott gyógyszer vagy aktív hatóanyag tekintetében,

— a statikus reakciót ellenőrző jelentések egy vagy több kiválasztott gyógyszer vagy aktív hatóanyag tekintetében.

### 9.3. Kiterjesztett funkciók

135. Az átmeneti intézkedéseket követően (7.4.1. szakasz) az EVCTM kiterjesztett funkciókkal is rendelkezni fog az EudraCT-vel összefüggésben, amely lehetővé teszi, hogy az illetékes nemzeti hatóságok

— rendszeres üzeneteket kapjanak az új, feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokkal kapcsolatban az összes vonatkozó vizsgálati készítmény/klinikai vizsgálat tekintetében,

— riasztásokat kapjanak a tagállamok szempontjából releváns feltételezett, nem várt, súlyos mellékhatásokat illetően bizonyos reakciók, vizsgálatok, populációk vagy bizonyos szempontból jelentős vizsgálati készítmények tekintetében, és

— több ICH E2B és EudraCT-mező alapján is kapjanak jelentéseket.

136. A részletes műszaki követelményeket, valamint a kiterjesztett funkciók végrehajtási terveit külön dokumentumban adják ki.

<sup>(74)</sup> Lásd a 2001/20/EK irányelv 17. cikke (3) bekezdésének a) pontját.