

II

(Sporočila)

SPOROČILA INSTITUCIJ, ORGANOV, URADOV IN AGENCIJ EVROPSKE UNIJE

EVROPSKA KOMISIJA

Sporočilo Komisije – Podrobna navodila za zbiranje, preverjanje in predstavitev poročil o neželenih dogodkih/učinkih zaradi kliničnih preskušanj zdravil za ljudi („CT-3“)

(2011/C 172/01)

1. UVOD**1.1 Pravna podlaga**

1. Ta podrobna navodila temeljijo na členu 18 Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi ⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2001/20/ES), ki določa, da:

„Komisija v posvetovanju z Agencijo, državami članicami in zainteresiranimi strankami pripravi in objavi podrobna navodila za zbiranje, preverjanje in predstavitev poročil o neželenih dogodkih/učinkih skupaj s postopki za dekodiranje glede nepredvidenih resnih neželenih učinkov.“

2. V skladu s členom 3(1) Direktive 2001/20/ES morajo biti vse nacionalne določbe o zaščiti preizkušancev v skladu s postopki in časovnimi razporedi, določenimi v Direktivi 2001/20/ES, vključno s postopki in časovnimi razporedi za zbiranje, preverjanje in predstavitev poročil o neželenih dogodkih/učinkih zaradi kliničnih preskušanj zdravil za ljudi. Ta dokument vsebuje navodila o teh vidikih.
3. Pristojni nacionalni organi in odbori za etiko držav članic Evropske unije (v nadaljnjem besedilu: EU) in držav pogodbenic Evropskega gospodarskega prostora (v nadaljnjem besedilu: EGP) ⁽²⁾, naročniki in raziskovalci, pa tudi

osebe, na katere so bile prenesene naloge in funkcije, povezane s poročanjem o varnosti, morajo pri uporabi Direktive 2001/20/ES upoštevati ta navodila.

1.2 Področje uporabe

4. Ta podrobna navodila obravnavajo zbiranje, preverjanje in poročanje o neželenih dogodkih in neželenih učinkih pri kliničnem preskušanju zdravil, ki sodi na področje uporabe Direktive 2001/20/ES, tj. kliničnem preskušanju, kot je določeno v Direktivi in izvedeno v vsaj eni državi članici.
5. Za več podrobnosti o področju uporabe Direktive 2001/20/ES je navedeno sklicevanje na oddelek 1.2 Podrobnih navodil o zahtevi za dovoljenje za klinično preskušanje zdravil za ljudi, ki se predloži pristojnim organom, uradnem obveščanju o znatnih spremembah in izjavi o koncu kliničnega preskušanja ⁽³⁾ (v nadaljnjem besedilu: podrobna navodila CT-1).

1.3 Opredelitev pojmov

6. Za ta podrobna navodila se uporabljajo tudi opredelitve pojmov iz Direktive 2001/20/ES, njeni izvedbeni akti Komisije in ustrezna navodila Komisije v njihovih sedanjih različicah.
7. V zvezi z izrazi „neželeni dogodek“, „neželeni učinek“, „sum“, „nepredviden“ in „resen“ je navedeno sklicevanje na ustrezne oddelke teh podrobnih navodil.

⁽¹⁾ UL L 121, 1.5.2001, str. 34.

⁽²⁾ Treba je upoštevati, da v tem dokumentu pojmi EU, države članice EU ali države članice zajemajo EGP ali države pogodbenice EGP, če ni navedeno drugače.

⁽³⁾ UL C 82, 30.3.2010, str. 1.

8. Za namene teh podrobnih navodil izraz „zadevna država članica“ pomeni državo članico, v kateri je klinično preskušanje dovolil nacionalni pristojni organ in za katero je Odbor za etiko izdal ugodno mnenje.

1.4 Povezave z drugimi navodili

9. Te podrobne smernice je treba brati v povezavi zlasti:

— s podrobnimi navodili CT-1 in

— z Navodili o upravljanju klinične varnosti: Opredelitev in standardi hitrega poročanja⁽⁴⁾ (v nadaljnjem besedilu: navodila ICH E2A).

10. Kadar je primerno, ta podrobna navodila navajajo vsebino zgoraj navedenih navodil, da bi olajšala uporabo navodil za poročanje o varnosti.

2. POVEZAVA S PRAVILI O FARMAKOVIGILANCI

11. Pravila o farmakovigilanci, določena v Direktivi 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini⁽⁵⁾ (v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2001/83/ES) in Uredbi (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 31. marca 2004 o postopkih Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za humano in veterinarsko uporabo ter o ustanovitvi Evropske agencije za zdravila (v nadaljnjem besedilu: Uredba (ES) št. 726/2004)⁽⁶⁾, ne veljajo za zdravila v preskušanju (v nadaljnjem besedilu: IMP) in zdravila, ki niso v preskušanju⁽⁷⁾ (v nadaljnjem besedilu: NIMP)⁽⁸⁾.

12. Iz tega sledi, da

— za poročanje o varnosti veljajo bodisi Direktiva 2001/20/ES ali določbe o farmakovigilanci iz Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004. O neželenih učinkih se ne sme poročati po obeh ureditvah, tj. Direktivi 2001/20/ES ter Uredbi (ES) št. 726/2004 in Direktivi 2001/83/ES,

— se o neželenem učinku IMP ali NIMP pri kliničnem preskušanju poroča ali se ga spremlja samo v skladu z Direktivo 2001/20/ES. Pri uporabi te direktive je treba upoštevati ta podrobna navodila.

13. Zato odgovornosti naročnikov in raziskovalcev glede poročanja o varnosti določa samo Direktiva 2001/20/ES.

3. ODGOVORNOSTI RAZISKOVALCA IN NAROČNIKA GLEDE SPREMLJANJA IN POROČANJA O VARNOSTI

14. Odgovornosti raziskovalca so:

— poročanje o resnih neželenih dogodkih naročniku (glej oddelek 4),

— poročanje o določenih neželenih dogodkih, ki niso resni, in/ali laboratorijskih anomalijah naročniku (glej oddelek 5).

15. Odgovornosti naročnika so:

— evidentiranje neželenih dogodkov (glej oddelek 6),

— poročanje o sumih na nepredvidene resne neželene učinke (v nadaljnjem besedilu: SUSAR) nacionalnemu pristojnemu organu (neposredno ali preko modula za klinična preskušanja EudraVigilance (glej oddelek 7.4) in Odboru za etiko (glej oddelek 80),

— obveščanje raziskovalcev (glej oddelek 7.10),

— letno poročanje o varnosti nacionalnemu pristojnemu organu in Odboru za etiko (glej oddelek 8).

16. Naročnik mora nenehno primerjati pričakovane koristi in tveganja kliničnega preskušanja⁽⁹⁾, kar vključuje ocenjevanje varnosti IMP.

17. Naročnik mora poskrbeti, da sistemi in pisni standardni operativni delovni postopki zagotavljajo skladnost s potrebnimi standardi kakovosti v vsaki fazi dokumentacije, zbiranja podatkov, preverjanja veljavnosti, ocenjevanja, arhiviranja, poročanja in spremljanja.

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

⁽⁵⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

⁽⁶⁾ UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

⁽⁷⁾ Za navodila o teh izrazih glej Navodila o zdravilih v preskušanju (IMP) in zdravilih, ki niso v preskušanju (NIMP) (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽⁸⁾ Člen 3(3) Direktive 2001/83/ES, glej tudi člen 107(1), tretji pododstavek Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena z Direktivo 2010/84/EU z dne 15. decembra 2010.

⁽⁹⁾ Oddelek 2.2 ICH E6 – Dobra klinična praksa.

18. Glede kliničnih preskušanj z zdravili za napredno zdravljenje v preskušanju so posebna navodila navedena v podrobnih smernicah o dobri klinični praksi, značilni za zdravila za napredno zdravljenje ⁽¹⁰⁾.

19. Prenos nalog ne izniči končne odgovornosti naročnika ali raziskovalca za izvajanje kliničnega preskušanja v skladu z veljavno zakonodajo.

4. POROČANJE RAZISKOVALCA O RESNIH NEŽELENIH DOGODKIH NAROČNIKU

4.1 Pravna podlaga in namen

20. Člen 16(1) Direktive 2001/20/ES določa:

„Raziskovalec o vseh resnih neželenih dogodkih takoj poroča naročniku, razen glede tistih dogodkov, za katere protokol ali brošura za raziskovalca določata, da ne zahtevajo takojšnjega poročanja. Takojšnjemu poročanju sledijo podrobna pisna poročila. Takojšnja in nadaljnja poročila opredelijo preizkušance po enkratnih kodnih številkah, ki se jim dodelijo.“

21. Namen te obveznosti je zagotoviti, da ima naročnik potrebne informacije za stalno ocenjevanje razmerja med tveganjem in koristjo kliničnega preskušanja v skladu s členom 3(2)(a) Direktive 2001/20/ES.

4.2 „Resen neželen dogodek“

4.2.1 „Neželen dogodek“

22. „Neželen dogodek“ je v členu 2(m) Direktive 2001/20/ES opredeljen na naslednji način:

„Kakršen koli neugoden medicinski pojav pri bolniku ali preizkušancu, ki je dobil zdravilo, in ki ni nujno vzročno povezan z zdravljenjem.“

23. Neželen dogodek je tako lahko kakršen koli neugoden in nepredviden znak (vključno z, na primer, nenormalnim laboratorijskim izvidom), simptom ali bolezen, ki je začasno povezana z uporabo zdravila, ne glede na to, ali se zanjo šteje, da je povezana z zdravilom ali ne ⁽¹¹⁾.

4.2.2 „Resen neželen dogodek“

24. „Resen neželen dogodek“ je v členu 2(o) Direktive 2001/20/ES opredeljen na naslednji način:

„Kakršen koli neugoden medicinski pojav ali učinek, ki pri kakršnem koli odmerku povzroči smrt, je življenjsko nevaren, zahteva hospitalizacijo ali podaljšanje obstoječe hospitalizacije, povzroči trajno ali znatno invalidnost ali nezmožnost ali je prirojena anomalija ali napaka.“

25. Te značilnosti/posledice je treba upoštevati v času dogodka. Na primer, v primeru življenjsko nevarnega dogodka se to nanaša na dogodek, v katerem je za preizkušanca v času dogodka obstajalo tveganje smrti; ne nanaša se na dogodek, ki bi v resnejši obliki hipotetično lahko povzročil smrt.

26. Nekateri zdravstveni dogodki lahko preizkušanca ogrozijo ali pa zahtevajo posredovanje, da bi preprečili eno od zgoraj navedenih značilnosti/posledic. Takšne dogodke (v nadaljnjem besedilu: pomembni zdravstveni dogodki) bi bilo prav tako treba upoštevati kot „resne“ v skladu z opredelitvijo.

27. Pri odločanju, ali je dogodek v skladu s temi merili „resen“, bi bilo treba izvesti medicinsko in znanstveno presojo ⁽¹²⁾.

4.3 Časovni razporedi

28. Raziskovalec mora o vseh resnih neželenih dogodkih takoj poročati naročniku, razen o tistih dogodkih, za katere protokol ali brošura za raziskovalca določata, da ne zahtevajo takojšnjega poročanja ⁽¹³⁾.

4.3.1 Takojšnje poročanje in nadaljnje poročilo

29. Takojšnje poročanje mora naročnikom omogočiti, da sprejmejo ustrezne ukrepe za obravnavanje morebitnih novih tveganj pri kliničnem preskušanju. Zato mora raziskovalec pripraviti takojšnje poročilo v zelo kratkem času, ki pod nobenimi pogoji ne sme biti daljši od 24 ur po tem, ko raziskovalec izve za resen neželeni dogodek.

30. Nadaljnje poročilo mora naročniku omogočiti, da ugotovi, ali resen neželen dogodek zahteva ponovno oceno razmerja med tveganjem in koristjo kliničnega preskušanja, če ustrezne informacije še niso bile na voljo in zagotovljene v prvotnem poročilu.

4.3.2 Kasnejše poročanje

31. V primerih, ko poročanje ni zahtevano takoj (glej oddelek 4.3), mora raziskovalec poročati v ustreznem času, pri čemer mora upoštevati posebnosti preskušanja in resnega neželenega dogodka, pa tudi morebitna navodila iz protokola ali brošure za raziskovalca ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁰⁾ Zbirka EudraLex, zvezek 10.

⁽¹¹⁾ Oddelek 2.A.1 navodil ICH E2A.

⁽¹²⁾ Primeri so navedeni v oddelku 2.B navodil ICH E2A.

⁽¹³⁾ Glej tudi oddelka 2.5 in 2.6 podrobnih navodil CT-1.

⁽¹⁴⁾ Prim. opombo 13.

4.4 Začetek in konec poročanja o resnih neželenih dogodkih naročniku

32. Raziskovalec je odgovoren za poročanje naročniku o vseh resnih neželenih dogodkih, povezanih s preizkušanci, ki jih obravnava v kliničnem preskušanju. Raziskovalcu po koncu preskušanja preizkušancev ni treba aktivno spremljati glede neželenih dogodkov, razen, če protokol določa drugače ⁽¹⁵⁾.
33. Če raziskovalec ugotovi, da so se pri preizkušancu po koncu njegovega zdravljenja pojavili resni neželeni dogodki, mora o tem obvestiti naročnika ⁽¹⁶⁾.

5. POROČANJE RAZISKOVALCA O NEŽELENIH DOGODKIH, KI NISO RESNI, IN/ALI LABORATORIJSKIH ANOMALIJAH NAROČNIKU

34. Člen 16(2) Direktive 2001/20/ES določa:

„O neželenih dogodkih in/ali laboratorijskih anomalijah, ki se v protokolu opredelijo kot odločilni za ovrednotenje varnosti, se naročnika obvesti v skladu z zahtevami za poročanje in v časovnih rokih, določenih v protokolu.“

35. Glede opredelitve neželenega dogodka je navedeno sklicevanje na oddelek 4.2.1.

6. VODENJE EVIDENCE S STRANI NAROČNIKA

36. Prvi stavek člena 16(4) Direktive 2001/20/ES določa:

„Naročnik vodi natančno evidenco o vseh neželenih dogodkih, o katerih ga raziskovalec ali raziskovalci obvestijo.“

7. POROČANJE NAROČNIKA O SUMIH NA NEPREDVIDENE RESNE NEŽELENE UČINKE

7.1 Pravna podlaga in namen

37. Člen 17(1)(a), (b) in (d) Direktive 2001/20/ES določa:

„Naročnik zagotovi, da se zabeležijo vse pomembne informacije o sumu na resne neželene učinke, ki so usodni ali življenjsko nevarni, in da se o njih pristojni organi v vseh

zadevnih državah članicah in Odbor za etiko obvestijo čimprej, vsekakor pa najpozneje v sedmih dneh od dneva, ko naročnik za tak primer izve, ter da se v še osmih dneh naknadno posredujejo pomembne informacije.

O sumu na vse druge resne nepredvidene neželene učinke se zadevne pristojne organe in zadevni Odbor za etiko obvesti čimprej, najpozneje v petnajstih dneh od dneva, ko naročnik zanje prvič izve. [...]

Naročnik obvesti tudi vse raziskovalce.“

38. Člen 17(3)(a) Direktive 2001/20/ES določa:

„Vsaka država članica poskrbi, da se vsi sumi na nepredvidene resne neželene učinke zdravila v preskušanju, o katerih jo obvestijo, takoj vnesejo v evropsko bazo podatkov, do katere imajo v skladu s členom 11(1) dostop samo pristojni organi držav članic, Agencija in Komisija.“

39. „Evropska baza podatkov“, omenjena v členu 17 Direktive 2001/20/ES, je modul za klinična preskušanja Eudravigilance (v nadaljnjem besedilu: EVCTM) ⁽¹⁷⁾.

40. Namen obveznosti poročanja nacionalnim pristojnim organom (neposredno ali preko EVCTM, glej oddelek 7.4) je obvestiti nacionalne pristojne organe o SUSAR in zbrati varnostne informacije v varnostnem profilu IMP. Namen tega je omogočiti ustreznim nacionalnim pristojnim organom, da

— z upoštevanjem poročil o različnih SUSAR, ki so jih prejeli, ocenijo, ali IMP za preizkušanca predstavlja neznano tveganje in

— sprejmejo ukrepe za zagotavljanje varnosti preizkušancev, če je to potrebno.

41. Namen obveznosti poročanja Odboru za etiko (glej oddelek 80) je obvestiti Odbor za etiko o SUSAR, ki so se pojavili na ozemlju zadevne države članice.

42. Namen obveznosti poročanja raziskovalcu (glej oddelek 7.10) je obveščanje raziskovalcev o težavah z varnostjo zaradi ugotovljenih SUSAR.

⁽¹⁵⁾ Za zdravila za napredno zdravljenje obstajajo posebne določbe v oddelku 8 *podrobnih smernic o dobri klinični praksi, značilni za zdravila za napredno zdravljenje* (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁶⁾ Glej oddelek 3.E.3 navodil ICH E2A.

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

7.2 Sum na nepredviden resen neželen učinek

7.2.1 „Neželen učinek“ – vzročnost

43. „Neželen učinek“ je v členu 2(n) Direktive 2001/20/ES opredeljen na naslednji način:

„vsi škodljivi ali nepredvideni odzivi na zdravilo v preskušanju, povezani z danim odmerkom“.

44. Opredelitev zajema tudi napake pri zdravljenju in uporabi zunaj okvira, predvidenega v protokolu, vključno z nepravilno uporabo in zlorabo zdravila.

45. Opredelitev pomeni, da je vzročna povezava med dogodkom in IMP razumno mogoča. To pomeni, da obstajajo dejstva (dokazi) ali argumenti, ki kažejo na vzročno povezavo.

46. Neugoden in nepredviden odziv na NIMP, ki ni posledica morebitnega medsebojnega vpliva z IMP, po opredelitvi ni SUSAR (glej tudi oddelek 7.6). Za morebitno nadaljnje ukrepanje je navedeno sklicevanje na oddelek 7.11.3.

7.2.2 „Resen“ neželen učinek

47. Glede meril za „resnost“ je navedeno sklicevanje na oddelek 4.2.2.

7.2.3 „Nepredviden“ neželen učinek

7.2.3.1 Opredelitev

48. Člen 2(p) Direktive 2001/20/ES opredeljuje „nepredviden neželen učinek“ na naslednji način:

„neželeni učinki, katerih narava ali resnost se ne ujemata z veljavnimi podatki o izdelku (npr. brošura za raziskovalca o zdravilu v preskušanju ali povzetek temeljnih značilnosti zdravila za zdravila, ki imajo dovoljenje za promet).“

49. Izraz „resnost“ se tukaj uporablja za opis intenzivnosti določenega dogodka. Ločiti ga je treba od izraza „resen“⁽¹⁸⁾.

50. Poročila, ki podajo bistvene informacije o posebnosti, pogostejšem pojavljanju ali resnosti znanega, že dokumentiranega resnega neželenega učinka, predstavljajo nepričakovane dogodke⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁸⁾ Za primere glej oddelek 2.B navodil ICH E2A.

⁽¹⁹⁾ Za primere glej oddelek 2.C.2 navodil ICH E2A.

7.2.3.2 Referenčne varnostne informacije

51. Pričakovanost neželenega učinka določi naročnik v referenčnih varnostnih informacijah. To mora biti storjeno s perspektive prej ugotovljenih dogodkov, ne pa na podlagi tega, kar se lahko pričakuje od farmakoloških lastnosti zdravila⁽²⁰⁾.

52. Referenčne varnostne informacije so navedene v povzetku značilnosti zdravila (v nadaljnjem besedilu: SmPC) ali brošuri za raziskovalca⁽²¹⁾. Spremeni dopis, ki je skupaj z vlogo predložen nacionalnemu pristojnemu organu, se mora nanašati na referenčne varnostne informacije⁽²²⁾.

53. Če so referenčne varnostne informacije zajete v brošuri za raziskovalca, mora brošura v ta namen vsebovati jasno opredeljen oddelek. Ta oddelek mora vsebovati informacije o pogostosti in naravi neželenih učinkov.

54. Če ima IMP dovoljenje za promet v več zadevnih državah članicah z različnimi SmPC, mora naročnik za referenčne varnostne informacije izbrati SmPC, ki je glede na varnost preizkušancev najbolj ustrezen⁽²³⁾.

55. Referenčne varnostne informacije se lahko med izvajanjem kliničnega preskušanja spremenijo. Običajno je ta sprememba precejšnja⁽²⁴⁾. Za namene poročanja o SUSAR velja različica referenčnih varnostnih informacij v trenutku pojava SUSAR⁽²⁵⁾. Zato sprememba referenčnih varnostnih informacij vpliva na število neželenih učinkov, o katerih se poroča kot o SUSAR. Glede veljavnih referenčnih varnostnih informacij za namene letnega poročila o varnosti glej oddelek 8.

7.3 Ocena resnosti, vzročnosti in pričakovanosti

56. Naročnik je odgovoren za zagotavljanje, da se poroča o vseh neželenih dogodkih,

— pri katerih je, kumulativno, vzročna povezava z IMP razumno mogoča (glej oddelek 7.2.1),

⁽²⁰⁾ Glej oddelek 2.C navodil ICH E2A.

⁽²¹⁾ Za podrobnosti glej oddelek 2.6 podrobnih navodil CT-1.

⁽²²⁾ Za podrobnosti glej oddelek 2.3 podrobnih navodil CT-1.

⁽²³⁾ Prim. opombo 21.

⁽²⁴⁾ Za podrobnosti glej oddelka 3.3 in 3.4 podrobnih navodil CT-1.

⁽²⁵⁾ Prim. opombo 21.

— ki so, kumulativno, „resni“ (glej oddelek 7.2.2) in

— ki so, kumulativno, „nepredvideni“ (glej oddelek 7.2.3).

7.3.1 „Resnost“

57. O tem, ali je dogodek resen, običajno odloča raziskovalec, ki o dogodku poroča (glej oddelek 4.2.2).

7.3.2 Vzročnost

58. Oceno glede tega, ali je vzročna povezava razumno mogoča, običajno poda raziskovalec.

59. Če raziskovalec, ki o dogodku poroča, ne poda informacij o vzročnosti, se mora naročnik posvetovati z raziskovalcem in ga spodbuditi, da glede tega izrazi svoje mnenje. Ocene vzročnosti, ki jo poda raziskovalec, naročnik ne sme razvrstiti na nižjo stopnjo. Če se naročnik ne strinja z oceno vzročnosti raziskovalca, je treba skupaj s poročilom predložiti mnenje obeh, raziskovalca in naročnika.

7.3.3 „Pričakovanost“

60. Oceno pričakovaniosti običajno izvede naročnik.

61. „Pričakovanost“ resnega neželenega učinka se oceni ob upoštevanju referenčnih varnostnih informacij (glej oddelek 7.2.3.2).

62. Če je raziskovalec, ki poroča, podal informacije o pričakovaniosti, jih mora naročnik upoštevati.

7.4 SUSAR, o katerih je obveščen nacionalni pristojni organ (neposredno ali posredno preko EVCTM)

7.4.1 Uvod

63. O SUSAR je treba poročati nacionalnemu pristojnemu organu zadevne države članice.

64. Poleg tega je treba ta poročila vnesti v EVCTM.

65. Da bi poenostavili potek dela in se izognili podvajanju vnosov v EVCTM, bi bilo treba v prihodnosti poročanje nacionalnemu pristojnemu organu o SUSAR izvajati preko EVCTM za vse SUSAR. S tem namenom so zmogljivosti EVCTM trenutno v fazi izboljšave, ki bo prinesla „izboljšane funkcije“ v skladu z oddelkom 9.3. Ko bodo izboljšane funkcije dosežene, bo začel veljati „končni dogovor“ (glej oddelek 7.4.3). Do takrat, tj. v prehodnem obdobju, velja „prehodni dogovor“ (glej oddelek 7.4.2).

66. Ko bodo Komisija, Evropska agencija za zdravila (v nadaljnjem besedilu: Agencija) in nacionalni pristojni organi skupaj oblikovali ta končni dogovor, bo Komisija to tudi javno objavila.

67. Glede poročanja nacionalnemu pristojnemu organu je treba razlikovati med neposrednim in posrednim poročanjem:

— „neposredno poročanje“: naročnik nacionalnemu pristojnemu organu zadevne države članice ⁽²⁶⁾ poroča o SUSAR neposredno v obliki varnostnega poročila o posameznih primerih (v nadaljnjem besedilu: ICSR),

— „posredno poročanje“/„posredno poročanje preko EVCTM“: naročnik nacionalnemu pristojnemu organu zadevne države članice ⁽²⁷⁾ poroča o SUSAR v obliki ICSR preko EVCTM.

7.4.2 SUSAR, o katerih je treba poročati, in načini poročanja (prehodni dogovor)

68. Prehodni dogovor (glej oddelek 7.4.1) za poročanje nacionalnim pristojnim organom o SUSAR je:

7.4.2.1 SUSAR, o katerih je treba poročati (prehodni dogovor)

69. Naročnik kliničnega preskušanja, ki se izvaja v vsaj eni državi članici, mora poročati o naslednjih SUSAR:

— vseh SUSAR, ki se pojavijo pri kliničnem preskušanju, ne glede na to, ali se je SUSAR pojavil na kraju preskušanja v državi članici ali na kraju preskušanja v zadevni tretji državi,

— vseh SUSAR, povezanih z isto zdravilno učinkovino (ne glede na farmacevtsko obliko in jakost ali indikacijo, ki se jo preskuša) v kliničnem preskušanju, ki se izvaja samo v tretji državi ali samo v drugi državi članici, če to klinično preskušanje

— naroči isti naročnik ali

— naroči drug naročnik, ki je del istega matičnega podjetja ali ki na podlagi uradnega dogovora zdravilo razvije skupaj z drugim naročnikom ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ Za podrobnosti o „zadevni“ državi članici glej v nadaljevanju.

⁽²⁷⁾ Prim. opombo 26.

⁽²⁸⁾ Zagotavljanje IMP ali informacij o varnosti morebitnemu bodočemu imetniku dovoljenja se ne šteje za skupni razvoj.

- 7.4.2.2 Načini poročanja (prehodni dogovor)
70. Pri prehodnem dogovoru je način poročanja naslednji:
- (a) poročanje nacionalnemu pristojnemu organu ⁽²⁹⁾:
- o SUSAR iz oddelka 7.4.2.1, prva alineja, se poroča nacionalnim pristojnim organom vsake države članice, v kateri je nacionalni pristojni organ dovolil klinično preskušanje,
 - o SUSAR iz oddelka 7.4.2.1, druga alineja, se poroča nacionalnim pristojnim organom vsake države članice, v kateri je nacionalni pristojni organ dovolil klinično preskušanje, ki se izvaja v EU.
71. Poročanje nacionalnemu pristojnemu organu o SUSAR se začne s tem, ko ta organ dovoli klinično preskušanje ⁽³⁰⁾. Konča se z zaključkom zdravljenja vseh preizkušancev, registriranih v navedeni državi članici.
- (b) vnos v EVCTM:
72. Država članica, v kateri pride do SUSAR, je odgovorna za zagotavljanje, da so v EVCTM vneseni vsi SUSAR, o katerih se njegovi državi članici poroča v skladu s tem oddelkom. Zato lahko država članica:
- določi, da podatke v EVCTM vnese nacionalni pristojni organ,
 - določi, da je poročanje posredno ali
 - odločitev glede posrednega ali neposrednega poročanja prepusti naročniku. V tem primeru, če se naročnik odloči za neposredno poročanje, je treba zagotoviti, da podatke v EVCTM vnese nacionalni pristojni organ.
73. Če je do SUSAR prišlo v tretji državi in se klinično preskušanje izvaja tudi v EU, mora naročnik poročati posredno preko EVCTM ali pa izbrati katero koli državo članico, v kateri podatke v EVCTM vnaša nacionalni pristojni organ in v kateri je nacionalni pristojni organ dovolil klinično preskušanje.
74. Če se klinično preskušanje izvaja samo v tretji državi in se o SUSAR poroča nacionalnemu pristojnemu organu države članice (glej oddelek 7.4.2.1, druga alineja), mora naročnik poročati posredno preko EVCTM ali pa izbrati katero koli državo članico, v kateri podatke v EVCTM vnaša nacionalni pristojni organ in v kateri je nacionalni pristojni organ dovolil klinično preskušanje, ki se izvaja v EU.
75. Poročati je treba tudi o SUSAR, ugotovljenih po preskušanju ⁽³¹⁾. To je treba storiti s pomočjo posrednega poročanja preko EVCTM.
- 7.4.3 SUSAR, o katerih je treba poročati, in načini poročanja (končni dogovor)
76. Končni dogovor (glej oddelek 7.4.1) za poročanje o SUSAR je naslednji:
- 7.4.3.1 SUSAR, o katerih je treba poročati (končni dogovor)
77. Naročnik kliničnega preskušanja, ki se izvaja v vsaj eni državi članici, mora poročati o naslednjih SUSAR:
- vseh SUSAR, ki se pojavijo pri kliničnem preskušanju, ne glede na to, ali se je SUSAR pojavil na kraju preskušanja v državi članici ali v zadevni tretji državi, in
 - vseh SUSAR, povezanih z isto zdravilno učinkovino (ne glede na farmacevtsko obliko in jakost ali indikacijo, ki se jo preskuša) v kliničnem preskušanju, ki se izvaja samo v tretji državi, če to klinično preskušanje
 - naroči isti naročnik ali
 - naroči drug naročnik, ki je del istega matičnega podjetja ali ki na podlagi uradnega dogovora zdravilo razvije skupaj z drugim naročnikom ⁽³²⁾.
- 7.4.3.2 Načini poročanja (končni dogovor)
78. O SUSAR, o katerih je treba poročati v skladu z oddelkom 7.4.3.1, se poroča posredno nacionalnim pristojnim organom vseh zadevnih držav članic preko EVCTM.

⁽²⁹⁾ Seznam naslovov in podatkovnih baz za nacionalne pristojne organe je na voljo na spletni strani: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm

⁽³⁰⁾ Za SUSAR, ki se pojavijo pred dovoljenjem, glej oddelek 2.1.4.2 podrobnih navodil CT-1.

⁽³¹⁾ Glede pojma „konec preskušanja“ glej oddelek 4 podrobnih navodil CT-1.

⁽³²⁾ Prim. opombo 28.

79. Naročniki morda nimajo sredstev in izkušenj za posredno poročanje. Zato lahko naročnik:

- kadar to možnost zagotavlja država članica, v kateri je treba poročati o SUSAR, uporabi neposredno poročanje,
- posredno poročanje prenese na drugo osebo. Na primer, v primeru, ko je vključen trgovinski partner (npr. imetnik dovoljenja za IMP), je lahko posredno poročanje preneseno na tega partnerja ⁽³³⁾.

80. Treba je poročati tudi o SUSAR, ugotovljenih po preskušanju ⁽³⁴⁾. To je treba storiti s pomočjo posrednega poročanja preko EVCTM.

7.5 Poročanje o SUSAR Odboru za etiko

81. Odbori za etiko nimajo dostopa do EVCTM ⁽³⁵⁾.

82. Naročniki morajo Odboru za etiko z izdajo „enega mnenja“ v skladu s členom 7 Direktive 2001/20/ES poročati o vseh SUSAR, ki se pojavijo v zadevnem kliničnem preskušanju, če so se SUSAR pojavili na ozemlju navedene države članice.

83. Priporoča se, da Odbor za etiko in nacionalni pristojni organ tesno sodelujeta pri zadevah, povezanih z varnostjo, kadar je to potrebno.

7.6 Neželeni učinki, o katerih se ne poroča kot o SUSAR

84. Oddelka 7.4 in 7.5 vsebujeta izčrpen seznam SUSAR, o katerih je treba poročati. Zlasti ni nobene potrebe, da naročnik kot o SUSAR poroča o:

- neželenih učinkih, ki niso povezani z IMP, ampak z NIMP, ki jih prejme preizkušaneec in pri katerih ni medsebojnega vpliva z IMP (glej oddelek 7.2.1),
- SUSAR, ki se pojavijo pri kliničnem preskušanju, ki se (delno ali izrecno) izvaja v EU in pri katerem ni naročnik on. O teh SUSAR je lahko naročnik seznanjen preko posameznih poročil, objav (kot je strokovna literatura) ali regulativnih organov ⁽³⁶⁾,

— neželenih učinkih, ki se v tretji državi, ki ne sodeluje pri kliničnem preskušanju, pojavijo v zvezi z zdravilom, ki se v tej državi trži, vendar se kot IMP uporablja samo v EU.

85. Ti primeri in nadaljnji ukrepi se namesto tega obravnavajo preko poročanja, ki ni poročanje o SUSAR (glej oddelek 7.11.3 in 7.11.4).

86. Pravila o farmakovigilanci se v teh primerih ne uporabljajo (glej oddelek 2).

7.7 Časovni razporedi za poročanje ustreznih informacij o smrtnih ali življenjsko nevarnih SUSAR

7.7.1 Poročanje o „ustreznih informacijah“

87. Naročnik mora poročati o vseh informacijah, ki so „ustrezne“, tj. informacijah, ki so potrebne za:

— preverjanje, ali pričakovane koristi pri zdravljenju in korist za javno zdravje upravičujejo tveganja, in

— administrativno obdelavo poročila.

88. Pri opredelitvi neustreznih in ustreznih informacij je treba uporabiti medicinsko in znanstveno presojo.

89. Kot „ustrezne“ je treba upoštevati zlasti nove upravne informacije, ki bi lahko vplivale na vodenje primera. Primer tega so informacije, ki lahko pomagajo pri odkrivanju morebitnih dvojnikov (npr. naročnik je lahko seznanjen z oznakami novega primera, ki so bile morda uporabljene že v prejšnjih prenosih).

90. Po prvotnem poročanju se lahko na primer zaradi pomanjkanja vzročnosti, resnosti ali pričakovanosti (v nadaljevanju besedila: razvrstitev na nižjo stopnjo) ugotovi, da dogodek ni SUSAR. Razvrstitev na nižjo stopnjo je treba upoštevati kot ustrezne informacije.

91. Primeri neustreznih informacij so manjše spremembe datumov ali popravki tipkarskih napak v prejšnjih različicah primera.

⁽³³⁾ Glej oddelek 5.1 obrazca vloge za klinično preskušanje (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁴⁾ Prim. opombo 31.

⁽³⁵⁾ Člen 17(3)(a) Direktive 2001/20/ES.

⁽³⁶⁾ Poročanje o teh SUSAR bi povzročilo dvojne vnose, saj bi se v delujočem sistemu o teh SUSAR poročalo v vsakem primeru.

- 7.7.2 Časovni razporedi, začetek odštevanja
92. Pri uporabi pravil o poročanju ustreznih informacij v okviru časovnih razporedov velja naslednje:
93. Za hitro prvotno poročanje se odštevanje (dan 0 = Di 0) začne takoj, ko naročnik prejme informacije o minimalnih merilih za poročanje ⁽³⁷⁾.
94. Za smrtne in življenjsko nevarne SUSAR mora naročnik sporočiti vsaj minimalne informacije čim prej in v nobenem primeru kasneje kot sedem dni po tem, ko je bil seznanjen s primerom.
95. Če je prvotno poročilo nepopolno, npr. če naročnik ni zagotovil vseh informacij/ocen v roku sedmih dni, mora naročnik predložiti popolno poročilo na podlagi prvotnih informacij v roku dodatnih osmih dni. V tem primeru datum prejema glede na prvotno poročilo ne sme biti spremenjen ⁽³⁸⁾.
96. Če naročnik prejme bistvene nove informacije o primeru, o katerem se je že poročalo, se odštevanje ponovno začne od dneva nič, tj. datuma prejema novih informacij. Te informacije je treba sporočiti kot nadaljnje poročilo v roku 15 dni ⁽³⁹⁾.
97. Minimalne informacije vsebujejo vsaj naslednje:
- veljavno številko EudraCT (kadar je primerno) ⁽⁴⁰⁾,
 - številko raziskave naročnika ⁽⁴¹⁾,
 - enega opredeljivega preizkušanca s kodno številko ⁽⁴²⁾,
 - enega opredeljivega poročevalca ⁽⁴³⁾,
- en SUSAR ⁽⁴⁴⁾,
- en sum na IMP (vključno s črkovno oznako zdravilne učinkovine) ⁽⁴⁵⁾,
- oceno vzročnosti ⁽⁴⁶⁾.
98. Poleg tega je treba za ustrezno elektronsko obdelavo poročila zagotoviti naslednje upravne informacije:
- naročnikovo enotno oznako varnostnega poročila (o primeru) ⁽⁴⁷⁾,
 - datum prejema prvotnih informacij od prvotnega vira ⁽⁴⁸⁾,
 - datum prejema najnovejših informacij ⁽⁴⁹⁾,
 - globalno enotno identifikacijsko številko primera ⁽⁵⁰⁾,
 - oznako naročnika ⁽⁵¹⁾.
99. Za obliko in strukturo informacij glej oddelek 7.9.
- 7.8 Časovni razporedi za SUSAR, ki niso smrtni in življenjsko nevarni**
100. O SUSAR, ki niso smrtni in življenjsko nevarni, je treba poročati v 15 dneh.
101. Lahko se zgodi, da se za SUSAR, za katere je bilo prvotno mišljeno, da niso smrtni in življenjsko nevarni, izkaže, da so smrtni ali življenjsko nevarni. O SUSAR, ki niso smrtni ali življenjsko nevarni, je treba poročati čim prej, vendar najkasneje v 15 dneh. Nadaljnje poročilo o smrtnih ali življenjsko nevarnih SUSAR je treba predložiti čim prej, vendar v roku največ sedem dni po tem, ko se za učinek ugotovi, da je smrten ali življenjsko nevaren. Glede nadaljnega poročila glej oddelek 7.7.2.

⁽³⁷⁾ Če je bila naloga prenesena na drugo osebo, se odštevanje začne, ko informacije prejme ta druga oseba.

⁽³⁸⁾ V primeru elektronskega prenosa ICSR to pomeni, da mora biti datum, naveden v podatkovnem elementu ICH E2B(R2) A.1.6 „Datum prejema“, enak datumu, navedenemu v podatkovnem elementu ICH E2B(R2) A.1.7 „Datum prejema“.

⁽³⁹⁾ V primeru elektronskega prenosa ICSR to pomeni, da mora biti datum, naveden v podatkovnem elementu ICH E2B(R2) A.1.6 „Datum prejema“, enak datumu prejema prvotnega poročila. V podatkovnem elementu ICH E2B(R2) A.1.7 „Datum prejema“ mora biti naveden datum, na katerega je naročnik prejel bistvene nove informacije o primeru.

⁽⁴⁰⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) A.2.3.1.

⁽⁴¹⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) A.2.3.2.

⁽⁴²⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) oddelek B.1.

⁽⁴³⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) oddelek A.2.

⁽⁴⁴⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) oddelek B.2.

⁽⁴⁵⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) oddelek B.4.

⁽⁴⁶⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) oddelek B.4.k.18.

⁽⁴⁷⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) A.1.0.1.

⁽⁴⁸⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) A.1.6.

⁽⁴⁹⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) A.1.7.

⁽⁵⁰⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) A.1.10.

⁽⁵¹⁾ Za elektronski prenos se vključi v podatkovni element ICH E2B(R2) A.3.1.2.

102. V primerih, kjer se izkaže, da je SUSAR smrten ali življenjsko nevaren, čeprav je bilo zanj prvotno mišljeno, da ni smrten ali življenjsko nevaren, in prvotno poročilo še ni bilo predloženo, je treba sestaviti kombinirano poročilo.

7.9 Oblika poročila

7.9.1 V primeru posrednega poročanja

103. Glede podrobnosti posrednega poročanja varnostnega poročila o posameznih primerih (v nadaljnjem besedilu: ICSR) preko EVCTM je navedeno sklicevanje na naslednje dokumente:

- veljavno različico smernice ICH E2B o Upravljanju s podatki o klinični varnosti: Podatkovni elementi za prenos varnostnega poročila o posameznih primerih (Clinical Safety Data Management: *Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports*, v nadaljnjem besedilu: ICH E2B (R2))⁽⁵²⁾ in
- veljavno različico navodil za bazo EudraVigilance Human – obdelava varnostnih sporočil in varnostnih poročil o posameznih primerih (ICSR) (*note for guidance EudraVigilance human — processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*)⁽⁵³⁾.

104. Poudariti je treba, da:

- mora naročnik pred izpolnjevanjem obrazca vloge za klinično preskušanje⁽⁵⁴⁾ vnesti informacije o IMP v slovar zdravil EudraVigilance (EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, v nadaljnjem besedilu: EVMPD)⁽⁵⁵⁾,⁽⁵⁶⁾;
- morajo biti podatki v poljih za prosto besedilo v angleškem jeziku;
- so v EVCTM sprejeta samo poročila, ki so v skladu s pravili za potrjevanje⁽⁵⁷⁾;
- morajo podatki v kodiranih poljih vsebovati mednarodno dogovorjene terminologije, oblike in standarde za izvajanje farmakovigilance.

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

⁽⁵³⁾ Ref. dok. EMA/H/20665/04/Final Revision 2 z dne 15. oktobra 2010 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3).

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

⁽⁵⁵⁾ Da bi standardizirali informacije med vlogami za klinično preskušanje in s tem povezanimi SUSAR, o katerih se poroča pristojnim organom, bo na javni domeni na voljo seznam vseh zdravilnih učinkovin (oznake), vnesenih v slovar zdravil Eudravigilance, vključno z razvojnimi učinkovinami, za uporabo pri izpolnjevanju obrazca vloge za klinično preskušanje za EudraCT v ustreznih poljih.

⁽⁵⁶⁾ Agencija bo naročnikom, ki imajo težave z dostopom do informacij v EVMPD ali njihovim vnosom, dala na voljo „funkcijo pomoč“.

⁽⁵⁷⁾ Glej navodila za bazo EudraVigilance Human – obdelava varnostnih sporočil in varnostnih poročil o posameznih primerih (ICSR), ref. dok. EMA/H/20665/04/Final Revision 2 z dne 15. oktobra 2010.

105. Če so pošiljatelju znane začetnice ali imena oseb, vendar jih ne more sporočiti zaradi zahtev za varstvo osebnih podatkov, je treba to v poročilu poudariti⁽⁵⁸⁾.

7.9.2 V primeru neposrednega poročanja

106. Informacije morajo biti strukturirane na enak način kot za posredno poročanje, kar bo nacionalnemu pristojnemu organu omogočilo, da podatke vnese v EVCTM.

107. To velja tudi za obdobje prehodnega dogovora iz oddelka 7.4.2.

7.10 Obveščanje raziskovalca

108. Člen 17(1)(d) Direktive 2001/20/ES navaja, da „naročnik obvesti tudi vse raziskovalce“.

109. Informacije morajo biti jedrnat in praktične. Zato morajo biti informacije o SUSAR, kadar je to izvedljivo, zbrane v vrstičnem izpisu SUSAR v obdobjih, kot jih določata narava raziskovalnega projekta/projekta kliničnega razvoja in obseg ustvarjenih SUSAR. Ta vrstični izpis mora spremljati jedrat povzetek nastajajočega varnostnega profila IMP.

110. Glede prikrite dodelitve zdravljenja glej oddelek 7.11.1.

7.11 Drugo

7.11.1 Razkrivanje dodelitve zdravljenja⁽⁵⁹⁾

111. Na splošno mora naročnik nacionalnemu pristojnemu organu (neposredno ali posredno preko EVCTM, glej oddelek 7.4) in Odboru za etiko (glej oddelek 7.5), poročati samo o SUSAR, za katere je razkrita dodelitev zdravljenja preizkušancu.

112. Raziskovalci (glej oddelek 7.10) lahko prejmejo samo prikrite informacije, razen če se razkrite informacije iz varnostnih razgovorov štejejo za nujne⁽⁶⁰⁾.

113. Raziskovalec lahko med kliničnim preskušanjem razkrije dodelitev zdravljenja samo, če je to pomembno za varnost preizkušanca.

⁽⁵⁸⁾ V podatkovnih elementih ICH E2B je treba v polje vnesti „ZASEB-NOST“.

⁽⁵⁹⁾ Glej tudi oddelek 3.D navodil ICH E2A.

⁽⁶⁰⁾ Več informacij je v oddelku 3.D navodil ICH E2A.

114. Naročnik lahko v primeru, ko je dogodek lahko SUSAR, razkrije informacije samo za določenega zadevnega preizkušanca. Z informacijami ne smejo biti seznanjene osebe, odgovorne za izvajanje raziskave v teku (kot je uprava, opazovalci, raziskovalci), in osebe, odgovorne za analizo podatkov in interpretacijo rezultatov ob koncu raziskave, kot je osebje za obdelavo biometričnih podatkov. Razkrite informacije so lahko na voljo samo osebam, ki morajo sodelovati pri poročanju nacionalnim pristojnim organom (neposredno ali posredno preko EVCTM), odborom za etiko in odborom za spremljanje podatkov o varnosti (v nadaljevanju besedila: DSMB) ⁽⁶¹⁾, ali osebam, ki med preskušanjem izvajajo ocene varnosti, ki so v teku.
115. Vendar je lahko pri preskušanih boleznih z visoko stopnjo obolevnosti ali umrljivosti, pri katerih so končne točke učinkovitosti lahko tudi SUSAR, ali kadar je v kliničnem preskušanju končna točka učinkovitosti smrtnost ali drug „resen“ izid (o katerem se je morda poročalo kot o SUSAR), integriteta kliničnega preskušanja kompromitirana, če so informacije sistematično razkrite. V teh in podobnih okoliščinah mora naročnik v postopku za izdajo dovoljenja skleniti dogovor, po katerem bodo resni dogodki obravnavani kot povezani z boleznijo in ne kot nastali zaradi sistematičnega razkritja informacij in hitrega poročanja ⁽⁶²⁾.
116. V takih preskušanih se naročnike močno spodbuja, da imenujejo neodvisni DSMB, ki bo redno pregledoval podatke o varnosti o preskušanju v teku in po potrebi naročniku svetoval, ali naj preskušanje nadaljuje, spremeni ali zaključi. Sestava in delovanje DSMB sta opisana v protokolu.
117. Če se za dogodek izkaže, da je SUSAR (na primer glede pričakovanosti), v vseh primerih po razkritju veljajo pravila o poročanju za SUSAR (glej prejšnje oddeleke). Za primere, v katerih SUSAR postane očiten šele po končanem preskušanju, je navedeno sklicevanje na oddelek 7.4.
- 7.11.2 *SUSAR, povezani s primerjalno učinkovino ali placebom*
118. Primerjalne učinkovine in placebi so IMP ⁽⁶³⁾. Zato so za SUSAR, povezane s primerljivimi izdelki, zahteve za poročanje enake kot za preskusni IMP. Dogodki, povezani s placebom, običajno ne izpolnjujejo meril za SUSAR in s tem meril za hitro poročanje. Vendar mora naročnik v primerih, ko so SUSAR povezani s placebom (npr. učinek zaradi pomožne snovi ali nečistote), o teh primerih poročati ⁽⁶⁴⁾.
- 7.11.3 *Neželeni učinki, povezani z NIMP*
119. Resen neželen učinek, ki ni povezan z IMP, ampak z NIMP, ni SUSAR in se o njem ne poroča kot o SUSAR (glej oddelek 7.2.1).
120. Medtem ko pravne obveznosti iz pravil o farmakovigilanci, kot so določena v Direktivi 2001/83/ES in Uredbi (ES) 726/2004, ne veljajo (glej oddelek 2) za neželene učinke IMP ali NIMP, se v primerih, ko je NIMP zdravilo z dovoljenjem za promet, raziskovalce in naročnike spodbuja, da o sumu na neželene učinke NIMP poročajo nacionalnim pristojnim organom ali imetniku dovoljenja.
- 7.11.4 *Težave z varnostjo, ki ne sodijo v opredelitev SUSAR – drugi ukrepi*
121. Med kliničnim preskušanjem lahko pride do dogodkov, ki ne sodijo v opredelitev SUSAR in zato zanje ne veljajo zahteve za poročanje za SUSAR, čeprav so lahko pomembni za varnost preizkušanca. Primeri ⁽⁶⁵⁾ so
- novi dogodki, povezani z izvajanjem preskušanja ali razvojem IMP, ki bodo verjetno vplivali na varnost preizkušancev, kot so:
 - resen neželen dogodek, ki bi lahko bil povezan s postopki preskušanja in bi lahko spremenil izvajanje preskušanja,
 - znatna nevarnost za populacijo preizkušancev, kot je pomanjkanje učinkovitosti IMP, ki se uporablja za zdravljenje življenjsko nevarne bolezni,
 - pomembna ugotovitev o varnosti iz na novo zaključene raziskave na živalih (kot je rakotvornost),
 - začasna prekinitvev preskušanja iz varnostnih razlogov, če preskušanje z enakimi zdravili v preskušanju izvaja isti naročnik v drugi državi,

⁽⁶¹⁾ O DSMB glej tudi smernico EMA o odborih za spremljanje podatkov, ref. dok. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

⁽⁶²⁾ Glej oddelek 2.5 podrobnih navodil CT-1.

⁽⁶³⁾ Člen 2(d) Direktive 2001/20/ES.

⁽⁶⁴⁾ Sestavina placeba, o kateri obstaja sum, mora biti navedena v podatkovnem elementu ICH E2B(R2) B.4.k.2.2 „Ime zdravilne učinkovine“.

⁽⁶⁵⁾ Za primere glej oddelek 3.A.2 navodil ICH E2A.

- morebitna priporočila s strani DSMB, kadar je to pomembno za varnost preizkušancev,
 - v primeru zdravil za napredno zdravljenje v preskušanju, ustrezne varnostne informacije v zvezi z naročilom ali darovalcem.
122. O teh dogodkih/ugotovitvah se ne poroča kot o SUSAR, vendar lahko zahtevajo druge ukrepe, kot so:
- nujni varnostni ukrepi in obveščanje o njih (člen 10(b) Direktive 2001/20/ES, glej tudi oddelek 3.9 podrobnih navodil CT-1),
 - znatne spremembe (člen 10(a) Direktive 2001/20/ES; glej tudi oddelek 3.7 podrobnih navodil CT-1) ali
 - predčasen konec preskušanja (člen 10(c) Direktive 2001/20/ES; glej tudi oddelek 4.2.2 podrobnih navodil CT-1).
123. Poleg tega se priporoča, da naročnik nacionalni pristojni organ in Odbor za etiko obvesti o težavah z varnostjo, ki ne sodijo med prej navedene ukrepe, vendar bi lahko bistveno spremenile veljavno oceno razmerja med tveganjem in koristjo IMP.

8. LETNO POROČANJE NAROČNIKA O VARNOSTI NACIONALNEMU PRISTOJNEMU ORGANU IN ODBORU ZA ETIKO

124. Člen 17(2) Direktive 2001/20/ES določa:

„Ves čas trajanja kliničnega preskušanja naročnik državam članicam, na ozemlju katerih se klinično preskušanje izvaja, in Odboru za etiko enkrat na leto posreduje seznam vseh sumov na resne neželene učinke, do katerih je v tem času prišlo, in poročilo o varnosti preizkušancev.“

125. Poročilo je naslovljeno na nacionalni pristojni organ in Odbor za etiko zadevne države članice.
126. Poročilo je nacionalnemu pristojnemu organu in Odboru za etiko lahko predloženo samo, če zdravljenje preizkušancev v tej zadevni državi članici še vedno poteka ⁽⁶⁶⁾.
127. Za podrobnosti v zvezi z letnim poročanjem o varnosti, vključno s pravili za razkritje, je navedeno sklicevanje na smernico ICH tema E2F – Posodobljeno poročilo o varnosti razvoja ⁽⁶⁷⁾ („*ICH Topic E2F – Development Safety Update Report*“ ali „DSUR“, v nadaljevanju besedila:

navodila ICH E2F). *Mednarodna konferenca o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi* (ICH) je objavila „vzorčne DSUR“. Ti „vzorčni DSUR“ upoštevajo različna znanja o medicini, odvisno od tega, ali je naročnik imetnik dovoljenja ali ne ⁽⁶⁸⁾.

128. Poročilo mora v prilogi vsebovati referenčne varnostne informacije, ki veljajo na začetku obdobja poročanja (glej oddelek 7.2.3.2; glej tudi oddelka 2.6 in 3.20 navodil ICH E2F).
129. Referenčne varnostne informacije, ki veljajo na začetku obdobja poročanja, so referenčne varnostne informacije za obdobje poročanja ⁽⁶⁹⁾.
130. Če se v obdobju poročanja referenčne varnostne informacije pomembno spremenijo, morajo biti navedene v letnem poročilu o varnosti ⁽⁷⁰⁾, ⁽⁷¹⁾. Poleg tega morajo biti v tem primeru spremenjene referenčne varnostne informacije predložene kot priloga poročilu ⁽⁷²⁾ poleg referenčnih varnostnih informacij, ki so veljale na začetku obdobja poročanja (glej zgoraj). Kljub spremembi referenčnih varnostnih informacij so referenčne varnostne informacije, ki veljajo na začetku obdobja poročanja, referenčne varnostne informacije za obdobje poročanja ⁽⁷³⁾.

9. FUNKCIJE EVCTM

9.1 Uvod

131. EVCTM je namenjen:

- zagotavljanju pregleda SUSAR, pomembnih za nadzor kliničnih preskušanj v celotni EU in v vsaki državi članici,
- olajšanju poročanja nacionalnim pristojnim organom s posrednim poročanjem, zlasti v primeru večnacionalnih preskušanj,
- olajšanju sporočanja SUSAR med nacionalnimi pristojnimi organi, Komisijo in Agencijo.

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

⁽⁶⁹⁾ Glej oddelek 2.6 navodil ICH E2F.

⁽⁷⁰⁾ Glej oddelek 3.4 navodil ICH E2F.

⁽⁷¹⁾ Običajno so to tudi bistvene spremembe, glej oddelek 3.4.3.b podrobnih navodil CT-1.

⁽⁷²⁾ Prim. opombo 69.

⁽⁷³⁾ To pomeni, da referenčne varnostne informacije, ki se uporabljajo kot osnova za letno poročilo, ne morejo biti enake nastajajočim referenčnim varnostnim informacijam, ki so osnova za poročanje o SUSAR (glej oddelek 7.2.3.2).

⁽⁶⁶⁾ Glej oddelek 2.3 navodil ICH E2F.

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

132. Do podatkov v EVCTM imajo dostop samo nacionalni pristojni organi, Agencija in Komisija ⁽⁷⁴⁾.

133. EVCTM temelji na izbirnih seznamih, spustnih menijih in slovarjih ali samodejno ustvarjenih oznakah ali besedilu. Priznava se, da vsi slovarji ne bodo na voljo v vseh uradnih jezikih in bodo morda najprej na voljo samo v angleškem jeziku. Prevodi slovarjev se bodo uporabljali samo, če bodo izdelovalci slovarjev dali na voljo celotne in veljavne različice.

9.2 Osnovne funkcije

134. Osnovne funkcije EVCTM omogočajo:

- posredno poročanje na podlagi veljavne različice mednarodno dogovorjenih oblik,
- ustvarjanje posebnih poročil, ki obsegajo statistične metode zaznavanja znakov z možnostjo prvotnega filtriranja glede na državo izvora, vrsto poročila, opis značilnosti zdravila, številko evropske zbirke podatkov o kliničnem preskušanju EudraCT (številka EudraCT), organizacije pošiljateljice (nacionalni pristojni organi, naročniki), datum poročanja,
- poizvedovanje o
 - številu SUSAR, sporočenih za eno ali več izbranih IMP ali zdravilnih učinkovin,
 - številu SUSAR, sporočenih glede na starostno skupino ali indikacijo (če je bila sporočena) za eno ali več izbranih IMP ali zdravilnih učinkovin,

— številu SUSAR, sporočenih za izbrano klinično preskušanje, na podlagi ene ali več števil EudraCT,

— vrstičnih izpisih za posamezne primere za učinke, združene na kateri koli ravni hierarhije MedDRA za eno ali več izbranih zdravil ali zdravilnih učinkovin,

— poročila o spremljanju statičnih učinkov za eno ali več izbranih zdravil ali zdravilnih učinkovin.

9.3 Izboljšane funkcije

135. Po prehodnem dogovoru (glej oddelek 7.4.1) bo imel EVCTM izboljšane funkcije v povezavi z EudraCT, kar bo nacionalnim pristojnim organom omogočalo prejem

— rednih sporočil o novih SUSAR za vse ustrezne IMP/klinične preskuse,

— opozoril glede SUSAR, pomembnih za države članice zaradi določenih vrst učinkov, preskusov ali populacij oziroma aktualnih IMP in

— poročil na podlagi številnih polj ICH E2B in EudraCT.

136. Podrobne tehnične zahteve in načrt izvajanja za izboljšane funkcije bodo objavljeni v ločenem dokumentu.

⁽⁷⁴⁾ Glej člen 17(3)(a) Direktive 2001/20/ES.