

## II

(Tiedonannot)

## EUROOPAN UNIONIN TOIMIELINTEN, ELINTEN, TOIMISTOJEN JA VIRASTOJEN TIEDONANNOT

## EUROOPAN KOMISSIO

**Komission tiedonanto – Yksityiskohtaiset ohjeet ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyvien tutkimusten aikana ilmenneitä haittatapahtumia ja haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten laatimisesta, varmentamisesta ja esittämisestä (CT-3)**

(2011/C 172/01)

## 1. JOHDANTO

## 1.1 Oikeusperusta

1. Nämä yksityiskohtaiset ohjeet perustuvat hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 4 päivänä huhtikuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY<sup>(1)</sup>, jäljempänä 'direktiivi 2001/20/EY', 18 artiklaan, jossa säädetään seuraavaa:

"Kuultuaan virastoa, jäsenvaltioita ja osapuolia, joita asia koskee, komissio laatii ja julkaisee yksityiskohtaisen ohjeiston haittavaikutuksia/haittatapahtumia koskevien ilmoitusten laatimisesta, varmentamisesta ja esittämisestä sekä odottamattomien ja vakavien haittavaikutusten analysointia koskevista menettelytavoista."

2. Direktiivin 2001/20/EY 3 artiklan 1 kohdan mukaan kaikkien jäsenvaltioiden määräysten, jotka koskevat kliinisiin tutkimuksiin osallistuvien henkilöiden suojelemista, on oltava direktiivissä 2001/20/EY vahvistettujen menettelyjen ja määräaikaisten mukaisia, mukaan luettuina ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyvien tutkimusten aikana ilmenneitä haittatapahtumia ja haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten laatimista, varmentamista ja esittämistä koskevat menettelyt ja määräajat. Tässä asiakirjassa annetaan näitä seikkoja koskevia ohjeita.
3. Euroopan unionin (EU) jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten ja eettisten toimikuntien, Euroopan talousalueen (ETA)<sup>(2)</sup> sopimusvaltioiden toimeksiantajien ja tutki-

joiden sekä sellaisten henkilöiden, jotka vastaavat turvallisuudesta ilmoittamiseen liittyvistä tehtävistä ja toiminnoista, on otettava nämä ohjeet huomioon soveltaessaan direktiiviä 2001/20/EY.

## 1.2 Soveltamisala

4. Näissä yksityiskohtaisissa ohjeissa käsitellään direktiivin 2001/20/EY soveltamisalaan kuuluvan kliinisen tutkimuksen, jollaisena pidetään esimerkiksi direktiivissä määritellyä, vähintään yhdessä Euroopan unionin jäsenvaltiossa toteutettavaa kliinistä tutkimusta, aikana ilmenneitä haittatapahtumia ja haittavaikutuksia koskevien ilmoitusten laatimista, varmentamista ja esittämistä.
5. Direktiivin 2001/20/EY soveltamisalasta on lisätietoja asiakirjan Yksityiskohtaiset ohjeet toimivaltaisille viranomaisille toimitettavasta lupahakemuksesta, joka koskee ihmisille tarkoitettuun lääkkeeseen liittyvää kliinistä tutkimusta, ilmoitusta huomattavista muutoksista sekä ilmoitusta kliinisen tutkimuksen lopettamisesta<sup>(3)</sup> (jäljempänä 'yksityiskohtaiset ohjeet CT-1') kohdassa 1.2.

## 1.3 Määritelmät

6. Direktiivissä 2001/20/EY, sen täytäntöönpanoasetuksissa ja asiaankuuluvissa komission ohjeasiakirjoissa (uusimmat versiot) käytettyjä määritelmiä sovelletaan myös näissä ohjeissa.
7. Termit "haittatapahtuma", "haittavaikutus", "epäilty", "odottamaton" ja "vakava" määritellään näiden yksityiskohtaisien ohjeiden vastaavissa kohdissa.

<sup>(1)</sup> EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

<sup>(2)</sup> Tässä asiakirjassa olevia viittauksia Euroopan unioniin, Euroopan unionin jäsenvaltioihin tai jäsenvaltioihin tulee tulkita niin, että ne kattavat myös Euroopan talousalueen tai Euroopan talousalueen sopimusvaltiot, ellei toisin mainita.

<sup>(3)</sup> EUVL C 82, 30.3.2010, s. 1.

8. Näissä yksityiskohtaisissa ohjeissa 'asianomaisella jäsenvaltiolla' tarkoitetaan sitä jäsenvaltiota, jonka toimivaltainen viranomaisena on myöntänyt luvan kliiniselle tutkimukselle, joka on saanut puoltavan lausunnon eettiseltä toimikunnalta.

#### 1.4 Kytökset muihin ohjeasiakirjoihin

9. Näitä yksityiskohtaisia ohjeita on luettava erityisesti seuraavien ohjeiden kanssa:

— yksityiskohtaiset ohjeet CT-1

— asiakirja *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* <sup>(4)</sup> (jäljempänä 'ohjeistoa ICH E2A koskeva huomautus').

10. Tarvittaessa näissä yksityiskohtaisissa ohjeissa toistetaan edellä mainittujen ohjeiden sisältö turvallisuudesta ilmoittamista koskevien sääntöjen soveltamisen helpottamiseksi.

#### 2. KYTKÖKSET LÄÄKETURVATOIMINTAA KOSKEVIIN SÄÄNTÖIHIN

11. Lääketurvatoimintaa koskevia sääntöjä, jotka on määritetty ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2001/83/EY <sup>(5)</sup> (jäljempänä 'direktiivi 2001/83/EY') ja 31 päivänä maaliskuuta 2004 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksessa (EY) N:o 726/2004 ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta (jäljempänä 'asetus (EY) N:o 726/2004') <sup>(6)</sup>, ei sovelleta tutkimuslääkkeisiin <sup>(7)</sup> eikä ei-tutkimuslääkkeisiin <sup>(8)</sup>.

12. Sen vuoksi

— tutkimuksen turvallisuudesta ilmoitetaan joko direktiivin 2001/20/EY nojalla tai direktiivissä 2001/83/EY ja asetuksessa (EY) N:o 726/2004 määritettyjen lääketurvatoimintaa koskevien sääntöjen nojalla. Haittavaikutuksista ei ilmoiteta kummankaan säädöksen perusteella, ei siis direktiivin 2001/20/EY eikä asetuksen (EY) N:o 726/2004 ja direktiivin 2001/83/EY nojalla.

— kliinisessä tutkimuksessa tutkimuslääkkeen tai ei-tutkimuslääkkeen aiheuttamasta haittavaikutuksesta on ilmoitettava tai sitä on seurattava ainoastaan direktiivin 2001/20/EY nojalla. Tätä direktiiviä sovellettaessa on noudatettava näitä yksityiskohtaisia ohjeita.

13. Toimeksiantajien ja tutkijoiden vastuut turvallisuudesta ilmoittamisesta on siis määritetty ainoastaan direktiivissä 2001/20/EY.

#### 3. TUTKIJAN JA TOIMEKSIAANTAJAN VASTUUT VALVONNASTA JA TURVALLISUUDESTA ILMOITTAMISESTA

14. Tutkijan vastuulla on:

— ilmoittaa toimeksiantajalle vakavista haittatapahtumista (katso kohta 4)

— ilmoittaa tietyistä muista kuin vakavista haittatapahtumista ja/tai poikkeavista laboratoriotuloksista (katso kohta 5).

15. Toimeksiantajan vastuulla on:

— kirjata haittatapahtumat (katso kohta 6)

— ilmoittaa epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista (*suspected unexpected serious adverse reaction*, SUSAR) jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle (suoraan tai Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta, katso kohta 7.4) ja eettiselle toimikunnalle (katso kohta 80)

— tiedottaa tutkijoille (katso kohta 7.10)

— laatia jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja eettiselle toimikunnalle vuotuinen turvallisuuskertomus (katso kohta 8).

16. Toimeksiantajan on arvioitava kliinisen tutkimuksen odotettuja hyötyjä ja riskejä <sup>(9)</sup> sekä tutkimuslääkkeiden turvallisuutta jatkuvasti.

17. Toimeksiantajan on huolehdittava siitä, että käytössä on järjestelmiä ja kirjallisia vakiomenettelyjä, joiden avulla varmistetaan tarvittavien laatuvaatimusten noudattaminen tapausten dokumentoinnin, tietojen keruun, validoinnin, arvioinnin, arkistoinnin, raportoinnin ja seurannan jokaisessa vaiheessa.

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

<sup>(5)</sup> EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.

<sup>(6)</sup> EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1.

<sup>(7)</sup> Katso näitä termejä koskevia ohjeita asiakirjasta *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> Direktiivin 2001/83/EY 3 artiklan 3 kohta; katso myös direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna 15 päivänä joulukuuta 2010 annetulla direktiivillä 2010/84/EU, 107 artiklan 1 kohdan kolmas alakohta.

<sup>(9)</sup> Kohta 2.2 hyvää kliinistä käytäntöä koskevissa ohjeissa ICH E6 – Good clinical practice.

18. Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien kliinisten tutkimusten osalta erityisohjeita on asiakirjassa *Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products* <sup>(10)</sup>.
19. Tehtävien siirtäminen muille ei poista toimeksiantajan tai tutkijan viimesijaista vastuuta siitä, että kliininen tutkimus toteutetaan sovellettavan lainsäädännön mukaisesti.

#### 4. TUTKIJAN VASTUUN VAKAVISTA HAITTATAPAHTUMISTA ILMOITTAMISESTA TOIMEKSIANTAJALLE

##### 4.1 Oikeusperusta ja tarkoitus

20. Direktiivin 2001/20/EY 16 artiklan 1 kohdassa säädetään seuraavaa:

”Tutkijan on välittömästi ilmoitettava toimeksiantajalle kaikki vakavat haittatapahtumat, lukuun ottamatta niitä, joita ei tutkimussuunnitelman tai tutkijan tietopaketin mukaan ole tarpeen ilmoittaa välittömästi. Välittömän ilmoituksen jälkeen on annettava yksityiskohtainen kirjallinen selvitys. Välittömässä ilmoituksessa ja myöhemmin annettavassa selvityksessä tutkimushenkilöt yksilöidään koodinumeroilla.”

21. Tämän velvoitteen tarkoituksena on varmistaa, että toimeksiantajalla on tarvittavat tiedot kliinisen tutkimuksen hyöty-riskisuhteen jatkuvaa arviointia varten direktiivin 2001/20/EY 3 artiklan 2 kohdan a alakohdan mukaisesti.

##### 4.2 ”Vakava haittatapahtuma”

###### 4.2.1 ”Haittatapahtuma”

22. ”Haittatapahtuma” on määritelty direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan m kohdassa seuraavasti:

’Haittatapahtumalla (tarkoitetaan) lääkettä saaneella potilaalla tai kliinisen tutkimuksen tutkimushenkilöllä esiintyvää harmillista ilmentymää, joka ei välttämättä liity kyseiseen hoitoon’.

23. Haittatapahtuma voi siis olla mikä tahansa epäsuotuisa tai ei-toivottu löydös (mukaan luettuina esimerkiksi poikkeavat laboratoriotulokset), oire tai sairaus, joka liittyy ajallisesti lääkkeen käyttöön siitä riippumatta, katsotaanko sen varsinaisesti johtuvan lääkkeestä <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2 ”Vakava haittatapahtuma”

24. ”Vakava haittatapahtuma” on määritelty direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan o kohdassa seuraavasti:

”Vakavalla haittatapahtumalla’ tai vakavalla haittavaikutuksella (tarkoitetaan) haittatapahtumaa tai -vaikutusta,

joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman.”

25. Näitä ominaisuuksia/seurauksia on arvioitava tapahtuman ilmenemisen hetkellä. Hengenvaaraa aiheuttavalla tapahtumalla tarkoitetaan sellaista tapahtumaa, jossa henkilö on vaarassa kuolla tapahtuman aikana; sillä ei tarkoiteta tapahtumaa, jonka olisi voitu teoriassa ajatella aiheuttavan kuoleman, jos se olisi ollut vakavampi.

26. Jotkin lääketieteelliset tapahtumat saattavat vaarantaa henkilön turvallisuuden tai vaativan toimenpiteitä jonkin edellä mainitun ominaisuuden/seurauksen estämiseksi. Tällaiset tapahtumat (jäljempänä ’tärkeät lääketieteelliset tapahtumat’) on myös katsottava vakaviksi määritelmän mukaisesti.

27. Tapahtuman vakavuus on määritettävä lääketieteellisen ja tieteellisen arvioinnin perusteella näiden kriteerien mukaisesti <sup>(12)</sup>.

##### 4.3 Määräajat

28. Tutkijan on välittömästi ilmoitettava toimeksiantajalle kaikki vakavat haittatapahtumat, lukuun ottamatta niitä, joita ei tutkimussuunnitelman tai tutkijan tietopaketin mukaan ole tarpeen ilmoittaa välittömästi <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1 Välitön ilmoitus ja myöhemmin annettava selvitys

29. Välittömän ilmoituksen perusteella toimeksiantajan on voitava ryhtyä tarvittaviin toimiin kliinisessä tutkimuksessa mahdollisesti syntyvien uusien riskien varalta. Tämän vuoksi tutkijan on tehtävä välitön ilmoitus viipymättä ja joka tapauksessa viimeistään 24 tunnin kuluttua saatuaan tiedon vakavasta haittatapahtumasta.

30. Myöhemmin annettavan selvityksen perusteella toimeksiantajan on voitava määrittää, onko kliinisen tutkimuksen hyöty-riskisuhteen uudelleenarviointi tarpeen vakavan haittatapahtuman vuoksi, mikäli tätä koskevaa tietoa ei ollut aiemmin saatavana ja mikäli sitä ei esitetty alustavassa ilmoituksessa.

###### 4.3.2 Muut kuin välittömät ilmoitukset

31. Niissä tapauksissa, joista välitöntä ilmoitusta ei vaadita (katso edellä oleva kohta 4.3), tutkijan on tehtävä ilmoitus tarkoituksenmukaisen ajan kuluessa ja otettava huomioon tutkimuksen ja vakavan haittatapahtuman erityispiirteet sekä tutkimussuunnitelmassa tai tutkijan tietopaketissa olevat ohjeet <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, Volume 10.

<sup>(11)</sup> Ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohta 2.A.1.

<sup>(12)</sup> Esimerkkejä on ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohdassa 2.B.

<sup>(13)</sup> Katso myös yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohdat 2.5 ja 2.6.

<sup>(14)</sup> Katso alaviite 13.

#### 4.4 Vakavista haittatapahtumista toimeksiantajalle ilmoittamista koskevan velvoitteen alkaminen ja päättyminen

32. Tutkijalla on velvollisuus ilmoittaa toimeksiantajalle kaikki vakavat haittatapahtumat, joita tutkijan hoitamille tutkimushenkilöille on aiheutunut kliinisen tutkimuksen aikana. Tutkimuksen päättymisen jälkeen tutkijan ei tarvitse seurata tutkimushenkilöitä haittatapahtumien varalta, ellei tutkimussuunnitelmassa toisin mainita <sup>(15)</sup>.
33. Jos tutkimushenkilöllä ilmenee vakavia haittatapahtumia sen jälkeen, kun hänen hoitonsa on päättynyt, niistä on ilmoitettava toimeksiantajalle, mikäli tutkija saa niistä tiedon <sup>(16)</sup>.

#### 5. TUTKIJAN VASTUU MUISTA KUIN VAKAVISTA HAITTATAPAHTUMISTA ILMOITTAMISESTA TOIMEKSIANTAJALLE

34. Direktiivin 2001/20/EY 16 artiklan 2 kohdassa säädetään seuraavaa:

”Tutkimussuunnitelmassa turvallisuusarvioinnin kannalta merkityksellisiksi määritellyt haittatapahtumat ja/tai poikkeavat laboratoriotulokset on ilmoitettava toimeksiantajalle ilmoittamista koskevien vaatimusten mukaisesti ja tutkimussuunnitelmassa vahvistettujen määräaikaisten kuluessa.”

35. Haittatapahtuman määritelmän osalta viitataan kohtaan 4.2.1

#### 6. TOIMEKSIANTAJAN VASTUU REKISTERIN PITÄMISESTÄ

36. Direktiivin 2001/20/EY 16 artiklan 4 kohdan ensimmäisessä virkkeessä säädetään seuraavaa:

”Toimeksiantajan on pidettävä yksityiskohtaista rekisteriä kaikista tutkijan tai tutkijoiden sille ilmoittamista haittatapahtumista.”

#### 7. TOIMEKSIANTAJAN VASTUU EPÄILLYISTÄ VAKAVISTA ODOTTAMATTOMISTA HAITTAVAIKUTUKSISTA ILMOITTAMISESTA

##### 7.1 Oikeusperusta ja tarkoitus

37. Direktiivin 2001/20/EY 17 artiklan 1 kohdan a, b ja d alakohdassa säädetään seuraavaa:

”Toimeksiantajan on varmistettava, että kaikki merkittävät tiedot kuolemaan johtaneita tai hengenvaarallisia odottamattomia ja vakavia haittavaikutuksia koskevista epäilyistä kirjataan ja ilmoitetaan niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille, joita asia koskee, sekä eettiselle toimikunnalle mahdollisimman pian ja joka tapauksessa seitse-

män päivän kuluessa siitä kun toimeksiantaja on saanut tiedon tällaisesta tapauksesta, sekä että jatkotoimenpiteitä koskevat aiheelliset tiedot annetaan uuden kahdeksan päivän määräajan kuluessa.”

”Kaikista muista odottamattomia ja vakavia haittavaikutuksia koskevista epäilyistä on ilmoitettava niille toimivaltaisille viranomaisille, joita asia koskee, sekä asianomaiselle eettiselle toimikunnalle, mahdollisimman pian ja joka tapauksessa 15 päivän kuluessa siitä kun toimeksiantaja on saanut niistä ensimmäisen kerran tiedon.” [...]

”Toimeksiantajan on ilmoitettava näistä seikoista myös muille tutkijoille.”

38. Direktiivin 2001/20/EY 17 artiklan 3 kohdan a alakohdassa säädetään seuraavaa:

”Kunkin jäsenvaltion on huolehdittava siitä, että kaikki jäsenvaltiolle ilmoitetut tutkimuslääkkeen odottamattomia ja vakavia haittavaikutuksia koskevat epäilyt tallennetaan välittömästi eurooppalaiseen tietokantaan, jota ainoastaan jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset, virasto ja komissio voivat käyttää 11 artiklan 1 kohdan mukaisesti.”

39. Direktiivin 2001/20/EY 17 artiklassa tarkoitettu tietokanta on Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuli (*EudraVigilance Clinical Trials Module*, EVCTM) <sup>(17)</sup>.

40. Jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ilmoittamista (joko suoraan tai Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta, katso kohta 7.4) koskevan velvoitteen tarkoituksena on saattaa jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset tietoisiksi epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista ja kerätä turvallisuutta koskevaa tietoa tutkimuslääkkeen turvallisuusprofiilista. Tämän avulla jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset voivat:

— arvioida erilaisten epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tehtyjen ilmoitusten perusteella, aiheutuuko tutkimuslääkkeestä tutkimushenkilölle tuntematon riski

— ryhtyä tarvittaessa toimiin tutkimushenkilöiden turvallisuuden suojelemiseksi.

41. Eettiselle toimikunnalle ilmoittamista koskevan velvoitteen (katso kohta 80) tarkoituksena on saattaa eettinen toimikunta tietoiseksi kyseessä olevan jäsenvaltion alueella ilmenneistä epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista.

42. Tutkijoille ilmoittamista koskevan velvoitteen (katso kohta 7.10) tarkoituksena on ilmoittaa tutkijoille turvallisuusongelmista havaittujen odottamattomien epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten perusteella.

<sup>(15)</sup> Pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä koskevien kliinisten tutkimusten osalta erityisohjeita on 8 jaksossa asiakirjassa *Detailed guidelines on good clinical practice specific for advanced therapy medicinal products* ([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> Ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohta 3.E.3.

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

## 7.2 Epäilty vakava odottamaton haittavaikutus

### 7.2.1 "Haittavaikutus" – syy-seuraussuhde

43. "Haittavaikutus" on määritely direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan n kohdassa seuraavasti:

"Haittavaikutuksella" (tarkoitetaan) tutkimuslääkkeen aiheuttamaa harmillista ja tahatonta reaktiota annoksesta riippumatta."

44. Tämä määritelmä kattaa myös lääkityksessä tapahtuneet virheet ja lääkityksen käyttämisen muihin kuin tutkimussuunnitelmassa määritettyihin tarkoituksiin, mukaan luettuina valmisteen virheellinen käyttö ja väärinkäyttö.
45. Määritelmässä viitataan epäsuorasti tapahtuman ja tutkimuslääkkeen välisen syy-seuraussuhteen mahdollisuuteen. Tämä tarkoittaa sitä, että on olemassa syy-seuraussuhdetta puoltavia tosiseikkoja (näyttöä) tai argumentteja.
46. Ei-tutkimuslääkkeeseen liittyvää harmillista ja tahatonta reaktiota, joka ei johdu mahdollisesta yhteisvaikutuksesta tutkimuslääkkeen kanssa, ei pidetä määritelmän mukaan epäiltynä vakavana odottamattomana haittavaikutuksena (katso myös kohta 7.6). Mahdollisten seurantatoimien osalta viitataan kohtaan 7.11.3.

### 7.2.2 "Vakava" haittavaikutus

47. "Vakavuuden" määrittämisperusteiden osalta viitataan kohtaan 4.2.2.

### 7.2.3 "Odottamaton" haittavaikutus

#### 7.2.3.1 Määritelmä

48. Direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan p kohdassa "odottamaton haittavaikutus" määritellään seuraavasti:

"Odottamattomalla haittavaikutuksella" (tarkoitetaan) haittavaikutusta, jonka luonne tai vakavuus ei vastaa valmisteesta annettuja tietoja (esimerkiksi tutkijan tietopaketin tietoja, kun on kyse tutkimusvalmisteesta, jolle ei ole myönnetty markkinoille saattamista koskevaa lupaa, tai valmisteyhteenvedon sisältämiä tietoja valmisteen ominaisuuksista, kun on kyse luvan saaneesta valmisteesta)."

49. Tässä termillä "vakavuus" kuvataan tietyn tapahtuman voimakkuutta. Tämä on erotettava termistä "vakava" <sup>(18)</sup>.
50. Ilmoitukset, joissa on merkittävää tietoa jo tiedossa olevan dokumentoidun vakavan haittavaikutuksen ominaispiirteistä, esiintyvyyden lisääntymisestä tai vakavuudesta, ovat odottamattomia tapahtumia <sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Esimerkkejä on ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohdassa 2.B.

<sup>(19)</sup> Esimerkkejä on ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohdassa 2.C.2.

### 7.2.3.2 Turvallisuutta koskevat viitetiedot

51. Toimeksiantaja määrittää haittavaikutuksen odotettavuuden turvallisuutta koskevissa viitetiedoissa. Tämä on tehtävä aiemmin havaittujen tapahtumien perusteella, ei siis sen mukaan, mitä lääkevalmisteen farmakologisten ominaisuuksien perusteella voidaan ennakoita <sup>(20)</sup>.
52. Turvallisuutta koskevat viitetiedot sisältyvät valmisteyhteenvedoon tai tutkijan tietopakettiin <sup>(21)</sup>. Jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle hakemuksen mukana toimitettavassa saatekirjeessä tulee viitata turvallisuutta koskeviin viitetietoihin <sup>(22)</sup>.
53. Jos turvallisuutta koskevat viitetiedot sisältyvät tutkijan tietopakettiin, siinä on oltava selvästi merkitty osa, jossa viitetietoja käsitellään. Tässä osassa on oltava tietoja haittavaikutusten yleisyydestä ja luonteesta.
54. Jos tutkimuslääkkeellä on myyntilupa useissa jäsenvaltioissa, joiden valmisteyhteenvedot ovat erilaisia, toimeksiantajan on valittava turvallisuutta käsitteleviksi viitetiedoiksi sellainen valmisteyhteenvedo, joka on tutkimushenkilön turvallisuuden kannalta tarkoituksenmukaisin <sup>(23)</sup>.
55. Turvallisuutta koskevat viitetiedot voivat muuttua kliinisen tutkimuksen aikana. Tämä on yleensä huomattava muutos <sup>(24)</sup>. Epäilystä vakavasta odottamattomasta haittavaikutuksesta ilmoittamisen osalta sovelletaan niitä turvallisuutta koskevia viitetietoja, jotka ovat voimassa epäiltynä vakavan odottamattoman haittavaikutuksen ilmetessä <sup>(25)</sup>. Turvallisuutta koskevien viitetietojen muuttuminen vaikuttaa siis niiden haittavaikutusten määrään, joista on tehtävä ilmoitus epäiltynä vakavana odottamattomana haittavaikutuksena. Vuotuisen turvallisuuskertomuksen laatimisessa sovellettavista viitetiedoista on ohjeita kohdassa 8.

## 7.3 Vakavuuden, syy-seuraussuhteen ja odotettavuuden arviointi

56. Toimeksiantaja on vastuussa sen varmistamisesta, että kaikki sellaiset haittatapahtumat ilmoitetaan,

— joiden osalta tapahtuman ja tutkimuslääkkeen välinen syy-seuraussuhde on perustellusti mahdollinen (katso kohta 7.2.1)

<sup>(20)</sup> Katso ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohta 2.C.

<sup>(21)</sup> Katso tarkempia tietoja yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohdasta 2.6.

<sup>(22)</sup> Katso tarkempia tietoja yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohdasta 2.3.

<sup>(23)</sup> Katso alaviite 21.

<sup>(24)</sup> Katso tarkempia tietoja yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohdista 3.3. ja 3.4.

<sup>(25)</sup> Katso alaviite 21.

— jotka ovat ”vakavia” (katso kohta 7.2.2)

— jotka ovat ”odottamattomia” (katso kohta 7.2.3).

#### 7.3.1 ”Vakavuus”

57. Tapahtuman vakavuuden arvioi yleensä ilmoituksen tekijä tutkija (katso kohta 4.2.2).

#### 7.3.2 Syy-seuraussuhde

58. Syy-seuraussuhteen perustellun mahdollisuuden arvioi yleensä tutkija.

59. Jos ilmoituksen tekijä tutkija ei ole toimittanut tietoja syy-seuraussuhteesta, toimeksiantajan on kuultava ilmoituksen tehnyttä tutkijaa ja pyydyttävä tätä ilmaisemaan näkemyksensä asiasta. Toimeksiantajan ei tule lieventää tutkijan tekemää arviota syy-seuraussuhteesta. Jos toimeksiantaja on eri mieltä tutkijan tekemästä syy-seuraussuhteesta koskevasta arviosta, ilmoituksen mukana on toimitettava sekä tutkijan että toimeksiantajan näkemykset.

#### 7.3.3 ”Odottavuus”

60. Odottavuutta arvioi yleensä toimeksiantaja.

61. Vakavan haittavaikutuksen ”odottavuutta” arvioidaan turvallisuutta koskevien viitetietojen perusteella (katso kohta 7.2.3.2).

62. Jos ilmoituksen tehnyt tutkija on toimittanut tietoja odotettavuudesta, toimeksiantajan on otettava nämä tiedot huomioon.

### 7.4 Jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle (suoraan tai Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta) tehdyt ilmoitukset epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista

#### 7.4.1 Johdanto

63. Epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista on ilmoitettava sen jäsenvaltion, jota asia koskee, toimivaltaiselle viranomaiselle.

64. Ilmoitukset on toimitettava myös Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin.

65. Tulevaisuudessa kaikki jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tehtävät ilmoitukset epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tehdään Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta asioiden käsittelyn yksinkertaistamiseksi ja Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin toimitettavien tietojen päällekkäisyyksien poistamiseksi. Tätä varten Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin toimintakykyä parannetaan tällä hetkellä kohdan 9.3 mukaisesti, eli siihen kehitetään ”lisätoimintoja”. Kun lisätoiminnot on saatu valmiiksi, aletaan soveltaa ”lopullista järjestelyä” (katso kohta 7.4.3). Siihen saakka, ts. siirtymävaiheen ajan, sovelletaan ”siirtymävaiheen järjestelyä” (katso kohta 7.4.2).

66. Komissio ilmoittaa julkisesti, kun lopullisesta järjestelystä on sovittu yhdessä komission, Euroopan lääkeviraston (jäljempänä ”virasto”) sekä jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

67. Jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilmoittamisen osalta suoran ja epäsuoran ilmoittamistavan välillä on seuraava ero:

— ”suora ilmoittaminen”: toimeksiantaja ilmoittaa epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksesta suoraan yksittäistapausta koskevana turvallisuusraporttina (*individual case safety report*, ICSR) asianosaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle <sup>(26)</sup>.

— ”epäsuora ilmoittaminen”/”epäsuora ilmoittaminen Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta”: toimeksiantaja ilmoittaa epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksesta yksittäistapausta koskevana turvallisuusraporttina Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta asianosaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2 Ilmoitettavat epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset sekä ilmoittamismuodollisuudet (siirtymävaiheen järjestely)

68. Epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten ilmoittamisessa jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille noudatetaan seuraavaa siirtymävaiheen järjestelyä (katso kohta 7.4.1):

##### 7.4.2.1 Ilmoitettavat epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset (siirtymävaiheen järjestely)

69. Vähintään yhdessä jäsenvaltiossa toteutettavan kliinisen tutkimuksen toimeksiantajan on tehtävä ilmoitus seuraavista epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista:

— kyseisessä kliinisessä tutkimuksessa ilmenevät kaikki epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset riippumatta siitä, ovatko ne ilmenneet jossakin jäsenvaltiossa sijaitsevassa tutkimuspaikassa vai jossakin kolmannessa maassa sijaitsevassa tutkimuspaikassa

— kaikki epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset, jotka liittyvät samaan aineeseen (riippumatta aineen lääke muodosta ja vahvuudesta tai tutkittavasta käyttöaiheesta) ja jotka ovat ilmenneet ainoastaan jossakin kolmannessa maassa tehtävässä kliinisessä tutkimuksessa tai ainoastaan toisessa jäsenvaltiossa tehtävässä kliinisessä tutkimuksessa, jos kyseisen kliinisen tutkimuksen

— toimeksiantaja on sama tai

— toinen taho, joka on joko osa samaa emoyhtiötä tai joka kehittää lääkevalmistetta virallisen sopimuksen perusteella yhdessä tämän toisen toimeksiantajan kanssa <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Katso jäljempää lisätietoja siitä, mikä on ”asianosainen” jäsenvaltio.

<sup>(27)</sup> Katso alaviite 26.

<sup>(28)</sup> Tutkimuslääkkeen tai turvallisuustietojen toimittamista mahdollisen myyntiluvan tulevalle haltijalle ei tule pitää yhteisenä kehityshankkeena.

- 7.4.2.2 Ilmoittamismuodollisuudet (siirtymävaiheen järjestely)
70. Siirtymävaiheen järjestelyn aikana noudatetaan seuraavia ilmoittamismuodollisuuksia:
- a) Ilmoittaminen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle <sup>(29)</sup>:
- Kohdan 7.4.2.1 ensimmäisessä luetelmakohdassa tarkoitettujen epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten ilmoittamismuodollisuudet (siirtymävaiheen järjestely)
  - Kohdan 7.4.2.1 toisessa luetelmakohdassa tarkoitettujen epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten ilmoittamismuodollisuudet (siirtymävaiheen järjestely)
71. Epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten ilmoittamismuodollisuudet (siirtymävaiheen järjestely)
- b) Tietojen toimittaminen Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin:
72. Se jäsenvaltio, jossa epäilty vakava odottamaton haittavaikutus on ilmennyt, on vastuussa sen varmistamisesta, että Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin toimitetaan tiedot niistä epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista, jotka jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle on ilmoitettu tämän kohdan mukaisesti. Tätä varten jäsenvaltio voi
- antaa toimivaltaisen viranomaisen tehtäväksi toimittaa tiedot Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin
  - valita epäsuoran ilmoittamistavan tai
  - antaa toimeksiantajan päättää, käytetäänkö epäsuoraa vai suoraa ilmoittamistapaa. Jos toimeksiantaja valitsee suoran ilmoittamistavan, on varmistettava, että jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen toimittaa tiedot Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin.
73. Jos epäilty vakava odottamaton haittavaikutus on ilmennyt kolmannessa maassa ja jos kyseistä kliinistä tutkimusta toteutetaan myös Euroopan unionissa, toimeksiantajan on tehtävä ilmoitus epäsuorasti Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin kautta tai valittava jokin jäsenvaltio, jonka toimivaltainen viranomainen toimittaa tietoja Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin ja jonka toimivaltainen viranomainen on myöntänyt luvan kliiniselle tutkimukselle.
74. Jos kliininen tutkimus toteutetaan ainoastaan kolmannessa maassa ja jos jonkin jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ilmoitetaan epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista (katso kohta 7.4.2.1, toinen luetelmakohta), toimeksiantajan on tehtävä ilmoitus epäsuorasti Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin kautta tai valittava jokin jäsenvaltio, jonka toimivaltainen viranomainen toimittaa tietoja Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin ja jossa toimivaltainen viranomainen on myöntänyt luvan Euroopan unionissa toteutettavalle kliiniselle tutkimukselle.
75. Tutkimuksen päättymisen jälkeen havaitut epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset <sup>(31)</sup> on myös ilmoitettava. Ilmoitus on tällöin tehtävä epäsuorasti Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin kautta.
- 7.4.3 Ilmoitettavat epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset sekä ilmoittamismuodollisuudet (lopullinen järjestely)
76. Epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista ilmoittamisen lopullinen järjestely (katso kohta 7.4.1) on seuraava:
- 7.4.3.1 Ilmoitettavat epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset (lopullinen järjestely)
77. Vähintään yhdessä jäsenvaltiossa toteutettavan kliinisen tutkimuksen toimeksiantajan on tehtävä ilmoitus seuraavista epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista:
- kyseisessä kliinisessä tutkimuksessa ilmenevät epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset riippumatta siitä, ovatko ne ilmenneet jossakin jäsenvaltiossa sijaitsevassa tutkimuspaikassa vai jossakin kolmannessa maassa sijaitsevassa tutkimuspaikassa
  - kaikki epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset, jotka liittyvät samaan aineeseen (riippumatta aineen lääkemuodosta ja vahvuudesta tai tutkittavasta käyttöaiheesta) ja jotka ovat ilmenneet ainoastaan jossakin kolmannessa maassa tehtävässä kliinisessä tutkimuksessa, jos kyseinen kliininen tutkimuksen
  - toimeksiantaja on sama tai
  - toinen taho, joka on joko osa samaa emoyhtiötä tai joka kehittää lääkevalmistetta virallisen sopimuksen perusteella yhdessä toisen toimeksiantajan kanssa <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2 Ilmoittamismuodollisuudet (lopullinen järjestely)
78. Epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset, joista on ilmoitettava kohdan 7.4.3.1 mukaisesti, ilmoitetaan epäsuorasti kaikkien asianosaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin kautta.

<sup>(29)</sup> Jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille tarkoitettu luettelo vastaanottajista ja tietokannoista on saatavana tässä osoitteessa: [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> Ennen tutkimusluvan myöntämistä ilmenevien epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten osalta katso yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohta 2.1.4.2.

<sup>(31)</sup> Katso lisätietoja "tutkimuksen päättymisestä" yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohdasta 4.

<sup>(32)</sup> Katso alaviite 28.

79. Toimeksiantajilla ei välttämättä ole resursseja epäsuoraan ilmoittamiseen eikä kokemusta siitä. Sen vuoksi toimeksiantaja voi:

- käyttää suoraa ilmoittamistapaa, jos se on mahdollista siinä jäsenvaltiossa, jossa epäilyistä vakavasta odottamattomasta haittavaikutuksesta on ilmoitettava
- siirtää epäsuoran ilmoittamisen toisen tahon tehtäväksi. Jos tutkimukseen esimerkiksi osallistuu kaupallinen kumppani (esimerkiksi tutkimuslääkkeen myyntiluvan haltija), epäsuora ilmoittaminen voidaan siirtää tämän kumppanin tehtäväksi<sup>(33)</sup>.

80. Tutkimuksen päättymisen jälkeen havaitut epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset<sup>(34)</sup> on myös ilmoitettava. Ilmoitus on tällöin tehtävä epäsuorasti Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta.

#### 7.5 Epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista ilmoittaminen eettiselle toimikunnalle

81. Eettisillä toimikunnilla ei ole Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin käyttöoikeuksia<sup>(35)</sup>.

82. Toimeksiantajan on ilmoitettava eettiselle toimikunnalle kaikista kyseisen kliinisen tutkimuksen aikana ilmenevistä epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista käyttäen yhtä lausuntoa direktiivin 2001/20/EY 7 artiklan nojalla, jos epäilty vakava odottamaton haittavaikutus on ilmennyt asianosaisen jäsenvaltion alueella.

83. On suositeltavaa, että eettinen toimikunta ja jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen tekevät tarvittaessa tiivistä yhteistyötä turvallisuuteen liittyvissä asioissa.

#### 7.6 Haittavaikutukset, joista ei ilmoiteta epäiltyinä vakavana odottamattomana haittavaikutuksena

84. Kohdissa 7.4 ja 7.5 on kattava luettelo niistä epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista, joista on tehtävä ilmoitus. Toimeksiantajan ei tarvitse ilmoittaa epäiltyinä vakavina odottamattomina haittavaikutuksina etenkin seuraavista seikoista:

- haittavaikutukset, jotka liittyvät tutkimushenkilön saaman tutkimuslääkkeen sijasta ei-tutkimuslääkkeeseen ja joihin ei liity yhteisvaikutusta tutkimuslääkkeen kanssa (katso kohta 7.2.1)
- epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset, jotka ilmenevät sellaisessa (osittain tai ainoastaan) Euroopan unionissa toteutettavassa kliinisessä tutkimuk-

ssa, jonka toimeksiantaja on jokin toinen taho. Nämä epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset voivat tulla toimeksiantajan tietoon yksittäisten ilmoitusten tai julkaisujen (esimerkiksi tieteellisessä kirjallisuudessa) perusteella tai sääntelyviranomaisten välityksellä<sup>(36)</sup>.

- haittavaikutukset, jotka ilmenevät kliinisen tutkimuksen ulkopuolisessa kolmannessa maassa ja jotka liittyvät sellaiseen lääkevalmisteeseen, jota myydään kyseisessä maassa mutta jota käytetään Euroopan unionissa ainoastaan tutkimuslääkkeenä.

85. Tällaisia tapauksia käsitellään muussa kuin epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten ilmoittamisjärjestelmässä sekä seurantatoimien avulla (katso kohdat 7.11.3 ja 7.11.4).

86. Lääketurvatoimintaa koskevia sääntöjä ei sovelleta näissä tapauksissa (katso kohta 2).

#### 7.7 Määräajat olennaisten tietojen ilmoittamiseksi kuolemaan johtaneista tai hengenvaarallisista epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista

##### 7.7.1 "Olennaisten tietojen" ilmoittaminen

87. Toimeksiantajan on ilmoitettava kaikki olennaiset tiedot, ts. tiedot, joita tarvitaan:

- sen varmistamisessa, oikeuttavatko ennakoituiden hoidolliset ja kansanterveydelliset hyödyt edelleen ennakoitavissa olevat riskit

- ilmoituksen hallinnollisessa käsittelyssä.

88. Epäolennaisten ja olennaisten tietojen määrittämisessä on käytettävä lääketieteellistä ja tieteellistä arviointia.

89. Olennaisena on pidettävä etenkin uusia hallinnollisia tietoja, jotka voivat vaikuttaa asian käsittelyyn. Esimerkkinä olkoon tieto, jonka avulla voidaan havaita mahdollisia päällekkäisyyksiä (esimerkiksi toimeksiantajan tietoon tulleet tapauskohtaiset tunnistet, joita on voitu käyttää aiemmissa tiedonsiirroissa).

90. Alustavan ilmoituksen jälkeen voi nimittäin käydä ilmi, ettei tapahtuma ole epäilty vakava odottamaton haittavaikutus esimerkiksi syy-seuraussuhteen puuttumisen vuoksi tai siksi, ettei kyseinen tapahtuma ole vakava tai odottamaton (jäljempänä "luokituksen lieventäminen"). Luokituksen lieventämistä on pidettävä olennaisena tietona.

91. Esimerkkejä muista kuin olennaisista tiedoista ovat vähäiset päivämäärämuutokset tai painoasussa olleiden virheiden korjaukset tapausta koskevan dokumentaation edelliseen versioon.

<sup>(33)</sup> Katso kliinistä tutkimusta koskevan hakemuslomakkeen kohta 5.1 ([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> Katso alaviite 31.

<sup>(35)</sup> Direktiivin 2001/20/EY 17 artiklan 3 kohdan a alakohta.

<sup>(36)</sup> Näistä epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista ilmoittaminen johtaisi päällekkäisyyksiin, koska toimivassa järjestelmässä niistä ilmoitetaan joka tapauksessa.



## 7.7.2 Määräajan alkaminen

92. Sovellettaessa olennaisten tietojen ilmoittamista koskevia sääntöjä on noudatettava seuraavia määräaikoja:
93. Alustavaa välitöntä ilmoitusta koskeva määräaika (päivä 0 = Di 0) alkaa heti, kun toimeksiantaja on saanut tietoja, jotka täyttävät ilmoittamisen vähimmäisvaatimukset <sup>(37)</sup>.
94. Kuolemaan johtaneita ja hengenvaarallisia epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten osalta toimeksiantajan on ilmoitettava ainakin vähimmäistiedot niin pian kuin mahdollista ja joka tapauksessa seitsemän päivän kuluessa saatuaan tiedon tapauksesta.
95. Jos alustava ilmoitus on epätäydellinen, eli jos toimeksiantaja ei esimerkiksi ole toimitannut kaikkia tietoja/arviointoja seitsemän päivän kuluessa, toimeksiantajan on toimitettava alustaviin tietoihin perustuva täydennetty selvitys seuraavan kahdeksan päivän kuluessa. Tältä osin tietojen vastaanottamisen päivämäärää ei saa muuttaa alustavaan ilmoitukseen nähden <sup>(38)</sup>.
96. Jos toimeksiantaja saa merkittäviä uusia tietoja jo ilmoituksesta tapauksesta, määräaika aletaan laskea uudestaan päivästä nolla eli uusien tietojen vastaanottamispäivämäärästä alkaen. Nämä tiedot on ilmoitettava myöhemmin annettavana selvityksenä 15 päivän kuluessa <sup>(39)</sup>.
97. Vähimmäistietoihin kuuluvat ainakin seuraavat tiedot:
- voimassa oleva EudraCT-numero (mikäli tarpeen) <sup>(40)</sup>
  - toimeksiantajan tutkimusnumero <sup>(41)</sup>
  - yksi tunnistettavissa oleva tutkimushenkilö, jonka tiedot on koodattu <sup>(42)</sup>
  - yksi tunnistettavissa oleva ilmoittaja <sup>(43)</sup>
- <sup>(37)</sup> Jos tehtävä on siirretty toiselle taholle, määräaika alkaa kuluu siitä päivästä, kun kyseinen taho on saanut tarvittavat tiedot.
- <sup>(38)</sup> Sähköisesti toimitettavan yksittäistapausta koskevan turvallisuusraportin osalta tämä tarkoittaa sitä, että ICH E2B(R2):n kohdassa A.1.6 "Vastaanottopäivämäärä" ilmoitetun päivämäärän tulee olla sama kuin ICH E2B(R2):n kohdassa A.1.7 "Vastaanottopäivämäärä" ilmoitetun päivämäärän.
- <sup>(39)</sup> Sähköisesti toimitettavan yksittäistapausta koskevan turvallisuusraportin osalta tämä tarkoittaa sitä, että ICH E2B(R2):n kohdassa A.1.6 "Vastaanottopäivämäärä" ilmoitetun päivämäärän tulee olla sama kuin alustavan ilmoituksen vastaanottopäivämäärän. ICH E2B(R2):n kohtaan A.1.7 "Vastaanottopäivämäärä" on merkittävä se päivämäärä, jolloin toimeksiantaja vastaanotti merkittäviä uusia tietoja tapauksesta.
- <sup>(40)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.2.3.1.
- <sup>(41)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.2.3.2.
- <sup>(42)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan B.1.
- <sup>(43)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.2.
- yksi epäilty vakava odottamaton haittavaikutus <sup>(44)</sup>
- yksi epäilty tutkimuslääke (sekä vaikuttavan aineen nimi ja koodi) <sup>(45)</sup>
- syy-seuraussuhdetta koskeva arviointi <sup>(46)</sup>.
98. Jotta ilmoituksen käsittely sähköisesti sujuisi asianmukaisesti, myös seuraavat hallinnolliset tiedot on toimitettava:
- lähettäjän (tapauskohtaisen) turvallisuusraportin yksilöllinen tunniste <sup>(47)</sup>
  - ensisijaisen lähteen toimittamien alustavien tietojen vastaanottopäivämäärä <sup>(48)</sup>
  - uusimpien tietojen vastaanottopäivämäärä <sup>(49)</sup>
  - maailmanlaajuinen yksilöllinen tapaustunnistenumero <sup>(50)</sup>
  - lähettäjän tunniste <sup>(51)</sup>.
99. Katso tietojen tallennusmuotoa ja jäsentelyä koskevia lisätietoja kohdasta 7.9.
- 7.8 Muista kuin kuolemaan johtaneista ja hengenvaarallisista epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista ilmoittamisen määräajat**
100. Sellaisista epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista, jotka eivät ole kuolemaan johtaneita tai hengenvaarallisia, on ilmoitettava 15 päivän kuluessa.
101. Voi olla tapauksia, joissa epäilty vakava odottamaton haittavaikutus muuttuu kuolemaan johtaneeksi tai hengenvaaralliseksi, vaikka sitä ei pidetty aluksi kuolemaan johtavana tai hengenvaarallisena. Muista kuin kuolemaan johtaneista ja hengenvaarallisista epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista on ilmoitettava niin pian kuin mahdollista ja viimeistään 15 päivän kuluttua. Kuolemaan johtaneiden tai hengenvaarallisten epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten osalta myöhemmin toimitettava selvitys on laadittava niin pian kuin mahdollista mutta kuitenkin viimeistään seitsemän päivän kuluttua siitä, kun ensimmäinen tieto kuolemaan johtaneesta tai hengenvaarallisesta haittavaikutuksesta on saatu. Katso myöhemmin annettavaa selvitystä koskevia lisätietoja kohdasta 7.7.2.
- <sup>(44)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan B.2.
- <sup>(45)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan B.4.
- <sup>(46)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan B.4.k.18.
- <sup>(47)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.1.0.1.
- <sup>(48)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.1.6.
- <sup>(49)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.1.7.
- <sup>(50)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.1.10.
- <sup>(51)</sup> Sähköistä ilmoitusta varten merkittäväksi ICH E2B(R2):n kohtaan A.3.1.2.

102. Tapauksissa, joissa epäilty vakava odottamaton haittavaikutus osoittautuu kuolemaan johtavaksi tai hengenvaaralliseksi, vaikka sitä ei aluksi pidetty kuolemaan johtavana tai hengenvaarallisena ja jos alustavaa ilmoitusta ei ole vielä toimitettu, on laadittava yhdistetty selvitys.

## 7.9 Selvityksen tallennusmuoto

### 7.9.1 Epäsuora ilmoittaminen

103. Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta epäsuorasti toimitettavan yksittäistapausta koskevan turvallisuusraportin (ICSR) osalta viitataan seuraaviin asiakirjoihin:

— nykyinen versio ohjeistosta ICH E2B *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (jäljempänä 'ICH E2B (R2)') <sup>(52)</sup>

— nykyinen versio ohjeistosta *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* <sup>(53)</sup>.

104. On korostettava, että

— ennen kliinisiä tutkimuksia koskevan hakemuslomakkeen toimittamista <sup>(54)</sup> toimeksiantajan on toimitettava tietoja tutkimuslääkkeestä Eudravigilance-tietokannan lääkevalmistehakemistoon (*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, EVMPD*) <sup>(55)</sup>, <sup>(56)</sup>.

— tiedot vapaa teksti -kenttiin on annettava englanniksi

— EudraVigilance-tietokannan lääkevalmistehakemistoon hyväksytään vain validointisääntöjen <sup>(57)</sup> mukaiset selvitykset

— koodattuihin kenttiin annettavien tietojen on täytettävä kansainvälisesti hyväksyttyä terminologiaa, tallennusmuotoa sekä lääketurvatoiminnan määräyksiä koskevat vaatimukset.

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

<sup>(53)</sup> Asiakirjaviite EMA/H/20665/04/Final Revision 2, 15 päivänä lokakuuta 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](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>(54)</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> Jotta kliinisiä tutkimuksia koskeissa hakemuksissa ja toimivaltaisille viranomaisille toimitettavissa ilmoituksissa olevat tiedot epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista voidaan vakioida, luettelo kaikista Eudravigilance-tietokannan lääkevalmistehakemistoon ilmoitetuista vaikuttavista aineista (mukaan luettuina kehitteillä olevien aineiden koodit) tulee julkiseksi, ja sitä voidaan käyttää täytettäessä kliinistä tutkimusta koskevaa hakemusta EudraCT-tietokannan asianmukaisten kohtien osalta.

<sup>(56)</sup> Virasto kehittää tukitoiminnon niitä toimeksiantajia varten, joilla on ongelmia käyttöoikeuksien kanssa tai tietojen syöttämisessä Eudravigilance-tietokannan lääkevalmistehakemistoon.

<sup>(57)</sup> Katso asiakirja *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, asiakirjaviite EMA/H/20665/04/Final Revision 2, 15 päivänä lokakuuta 2010.

105. Jos henkilöiden nimikirjaimet tai nimet ovat lähettäjän tiedossa mutta jos niitä ei voida ilmoittaa tietosuojamääräysten vuoksi, siitä on mainittava selvityksessä <sup>(58)</sup>.

### 7.9.2 Suora ilmoittaminen

106. Tiedot on jäseneltävä samoin kuin epäsuorassa ilmoittamistavassa, jotta jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi toimittaa tiedot Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuliin.

107. Tätä tulee soveltaa myös kohdassa 7.4.2 tarkoitetun siirtymävaiheen järjestelyn aikana.

## 7.10 Tutkijalle ilmoittaminen

108. Direktiivin 2001/20/EY 17 direktiivin 1 kohdan d alakohdan nojalla "toimeksiantajan on ilmoitettava näistä seikoista myös muille tutkijoille".

109. Tietojen on oltava ytimekkäitä ja käytännöllisiä. Tiedot epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista on sen vuoksi esitettävä taulukossa tutkimushankkeen tai kliinisen kehittämishankkeen kannalta tarkoituksenmukaisissa jaksoissa ja ilmenneiden epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten määrän perusteella. Taulukon mukana on toimitettava lyhyt yhteenveto tutkimuslääkkeen kehityvästä turvallisuusprofiilista.

110. Katso lisätietoja sokkouttamisesta kohdasta 7.11.1.

## 7.11 Muut asiat

### 7.11.1 Sokkoutuksen purkaminen <sup>(59)</sup>

111. Toimeksiantaja on ilmoitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle (suoraan tai epäsuorasti Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta, katso kohta 7.4) ja eettiselle toimikunnalle (katso kohta 7.5) pääsääntöisesti vain niistä epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista, joissa tutkimushenkilöiden sokkoutus on purettu.

112. Tutkijoille (katso kohta 7.10) tulee toimittaa vain sokkoutettuja tietoja, ellei sokkouttamattomia tietoja pidetä turvallisuussyistä tarpeellisina <sup>(60)</sup>.

113. Tutkijan tulee purkaa sokkoutus kliinisen tutkimuksen aikana vain, mikäli sillä on merkitystä tutkimushenkilön turvallisuuden kannalta.

<sup>(58)</sup> ICH E2B -tietoelementtien osalta kenttään on merkittävä sana "PRIVACY" (yksityisyydensuoja).

<sup>(59)</sup> Katso myös ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohta 3.D.

<sup>(60)</sup> Lisätietoja on ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohdassa 3.D.

114. Toimeksiantajan tulee purkaa sokkoutus ainoastaan kyseisen tutkimushenkilön osalta epäillyn vakavan odottamattoman haittavaikutuksen ilmetessä. Tietojen sokkoutus tulee säilyttää meneillään olevan tutkimuksen toteuttamisesta vastaavien henkilöiden (hallinnosta vastaavat henkilöt, valvojat, tutkijat) sekä aineiston analyysistä ja tulosten tulkinnasta tutkimuksen päätösvaiheessa vastaavien henkilöiden osalta. Tällaisia henkilöitä ovat esimerkiksi biometriikasta vastaavat työntekijät. Sokkouttamattomien tietojen käyttöoikeus tulee olla ainoastaan niillä henkilöillä, jotka osallistuvat turvallisuusselvitysten laatimiseen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille (suoraan tai epäsuorasti Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin kautta), eettisille toimikunnille sekä turvallisuusseurannasta vastaaville elimille (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) <sup>(61)</sup> tai henkilöille, jotka vastaavat jatkuvasta turvallisuuden arvioinnista tutkimuksen aikana.
115. Sellaisissa tutkimuksissa, joissa tarkastellaan sairauksia, joihin liittyy suuri sairastuvuus tai kuolleisuus ja joissa tehokkuuden päätetapahtumat voivat olla myös epäiltyjä vakavia odottamattomia haittavaikutuksia, tai jos tehokkuuden päätetapahtuma kliinisessä tutkimuksessa on kuolleisuus tai muu "vakava" löydös (joka mahdollisesti ilmoitetaan epäiltynä vakavana odottamattomana haittavaikutuksena), kliinisen tutkimuksen luotettavuus saattaa kuitenkin vaarantua, jos sokkoutus puretaan järjestelmällisesti. Näissä ja vastaavissa tilanteissa toimeksiantajan on pyrittävä pääsemään myyntilupamenettelyssä sopimukseen siitä, mitkä vakavat haittatapahtumat liittyvät sairauteen eivätkä sokkoutuksen järjestelmälliseen purkamiseen ja välittömästi annettaviin ilmoituksiin liittyviin menettelyihin <sup>(62)</sup>.
116. Tällaisten tutkimusten osalta toimeksiantajia kehoitetaan nimittämään riippumaton turvallisuusseurannasta vastaava elin, jonka tehtävänä on arvioida turvallisuustietoja säännöllisesti meneillään olevan tutkimuksen aikana ja tarvittaessa antaa toimeksiantajalle suosituksia siitä, tuleeko tutkimusta jatkaa, muokata vai tuleeko se lopettaa. Turvallisuusseurannasta vastaavan elimen kokoonpanoa ja toimintaa on kuvattava tutkimussuunnitelmassa.
117. Kaikissa sokkoutuksen purkamisen jälkeisissä tapauksissa sovelletaan sääntöjä epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista (katso kohdat edellä), mikäli tapahtuma osoittautuu epäillyksi vakavaksi odottamattomaksi haittavaikutukseksi. Siltä osin kuin epäilty vakava odottamaton haittavaikutus syntyy vasta tutkimuksen päätyttyä, sovelletaan kohtaa 7.4.

#### 7.11.2 Vertailulääkkeeseen tai lumelääkkeeseen liittyvät epäillyt vakavat odottamattomat haittavaikutukset

118. Vertailulääkkeet ja lumelääkkeet ovat tutkimuslääkkeitä <sup>(63)</sup>. Näin ollen vertailulääkevalmisteeseen liittyvien epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten osalta noudatetaan samoja ilmoitusvaatimuksia kuin tutkimuslääkkeenkin osalta. Lumelääkkeeseen liittyvät haittata-

pahtumat eivät yleensä täytä epäiltyjen vakavien odottamattomien haittavaikutusten perusteita eivätkä välittömän ilmoittamisen vaatimukset näin ollen koske niitä. Jos lumelääkkeeseen kuitenkin liittyy epäiltyjä vakavia odottamattomia haittavaikutuksia (esimerkiksi apuaineesta tai epäpuhtaudesta johtuva reaktio), toimeksiantajan on ilmoitettava niistä <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3 Ei-tutkimuslääkkeisiin liittyvät haittavaikutukset

119. Vakava haittavaikutus, joka liittyy tutkimuslääkkeen sijasta ei-tutkimuslääkkeeseen, ei ole epäilty vakava odottamaton haittavaikutus, eikä sitä myöskään ilmoiteta sellaisena (katso kohta 7.2.1).
120. Vaikka direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisiin lääketurvatoimintaa koskeviin sääntöihin sisältyviä oikeudellisia velvoitteita ei sovelleta (katso kohta 2) tutkimuslääkkeisiin tai ei-tutkimuslääkkeisiin liittyviin haittavaikutuksiin, tutkijoita ja toimeksiantajia kehoitetaan kuitenkin ilmoittamaan ei-tutkimuslääkkeeseen liittyvistä epäillyistä haittavaikutuksista jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille tai myyntiluvan haltijalle silloin, kun tutkimuslääke on lääkevalmiste, jolle on myönnetty myyntilupa.

#### 7.11.4 Turvallisuuteen liittyvät seikat, jotka eivät kuulu odottamatonta vakavaa haittavaikutusta koskevan määrittelyn piiriin – muut toimenpiteet

121. Kliinisen tutkimuksen aikana voi ilmetä tapahtumia, jotka eivät kuulu epäillyn vakavan odottamattoman haittavaikutuksen määrittelyn piiriin, jolloin niiden ilmoittamista koskevia vaatimuksia ei noudateta, vaikka kyseiset tapahtumat voivatkin olla merkittäviä tutkimushenkilön turvallisuuden kannalta. Tällaisia tapahtumia voivat olla esimerkiksi <sup>(65)</sup> seuraavat:

- uudet tapahtumat, jotka liittyvät tutkimuksen toteuttamiseen tai tutkimushenkilöiden turvallisuuteen todennäköisesti vaikuttavan tutkimuslääkkeen kehittämiseen. Tällaisia tapahtumia voivat olla:
  - vakava haittatapahtuma, joka saattaa liittyä tutkimusmenetelmiin ja joka saattaa vaikuttaa tutkimuksen toteuttamiseen
  - merkittävä vaara tutkimusjoukolle, esimerkiksi hengenvaarallisen sairauden hoitoon käytetyn tutkimuslääkkeen tehokkuuden puute
  - merkittävä turvallisuuteen liittyvä löydös hiljattain päätökseen saadusta eläinkokeesta (esimerkiksi karsinogeenisuus)
  - tutkimuksen keskeyttäminen väliaikaisesti turvallisuussyistä, jos tutkimusta tehdään samoilla tutkimuslääkkeillä toisessa maassa toisen toimeksiantajan toimesta

<sup>(61)</sup> Lisätietoja seurannasta vastaavista komiteoista Euroopan lääkeviraston laatimassa ohjeessa, asiakirjaviite EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr. (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Katso tarkempia tietoja yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohdasta 2.5.

<sup>(63)</sup> Direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan d kohta.

<sup>(64)</sup> Lumelääkkeen epäilty aineosa on määritettävä ICH E2B(R2):n kohdassa B.4.k.2.2. "Vaikuttavan aineen nimi".

<sup>(65)</sup> Esimerkkejä on ohjeistoa ICH E2A koskevan huomautuksen kohdassa 3.A.2.

- turvallisuusseurannasta vastaavan elimen mahdollisesti antamat suositukset siltä osin kuin ne ovat merkittäviä tutkimushenkilöiden turvallisuuden kannalta
  - pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävien tutkimuslääkkeiden osalta merkittävät turvallisuustiedot, jotka koskevat hankintaa tai rahoittajaa.
122. Näitä tapahtumia tai havaintoja ei tule ilmoittaa epäilyttävä vakavana odottamattomana haittavaikutuksena, mutta ne saattavat edellyttää muita toimenpiteitä, kuten
- välittömiä turvallisuustoimenpiteitä ja niistä ilmoittamista (direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan b kohta, katso myös yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohta 3.9)
  - huomattavia muutoksia (direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan a kohta, katso myös yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohta 3.7) tai
  - tutkimuksen lopettamista ennalta-arvaten (direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan c kohta, katso myös yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohta 4.2.2).
123. Lisäksi suositellaan, että toimeksiantaja ilmoittaa jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja turvallisuuskysymyksiä käsittelevälle eettiselle toimikunnalle sellaisista turvallisuuteen liittyvistä seikoista, jotka saattavat muuttaa tutkimuslääkkeen nykyistä hyöty-riskiarviointia merkittävästi mutta jotka eivät kuitenkaan kuulu edellä lueteltuihin toimenpiteisiin.
- 8. TOIMEKSIANTAJAN VUOTUINEN TURVALLISUUSKERTOMUS JÄSENVALTION TOIMIVALTAISELLE VIRANOMAISELLE JA EETTISELLE TOIMIKUNNALLE**
124. Direktiivin 2001/20/EY 17 artiklan 2 kohdassa säädetään seuraavaa:
- ”Toimeksiantajan on toimitettava kerran vuodessa koko kliinisen tutkimuksen ajan niille jäsenvaltioille, joiden alueella kliininen tutkimus suoritetaan, sekä eettiselle toimikunnalle luettelo kaikista kyseisenä aikana ilmenneistä vakavista haittavaikutuksista koskevista epäilyistä sekä selvitys tutkimushenkilöiden turvallisuudesta.”
125. Kertomus osoitetaan asianosaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja eettiselle toimikunnalle.
126. Kertomus on toimitettava jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja eettiselle toimikunnalle vain, jos tutkimushenkilöiden hoito on edelleen meneillään kyseisessä jäsenvaltiossa <sup>(66)</sup>.
127. Vuotuisen turvallisuuskertomuksen yksityiskohtien (mukaan luettuina sokkoutuksen purkamista koskevat säännöt) osalta viitataan ohjeistoon *ICH Topic E2F — Develop-*

*ment Safety Update Report* <sup>(67)</sup> (”DSUR”, jäljempänä ’ohjeistoa ICH E2F koskeva huomautus’). *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) on julkaissut malleja vuotuisista turvallisuuskertomuksista. Näissä malleissa otetaan huomioon erilaiset tiedot lääkkeestä sen mukaan, onko toimeksiantajalla myyntilupaa vai ei <sup>(68)</sup>.

128. Kertomuksen liitteenä on oltava turvallisuutta koskevat viitetiedot, jotka olivat voimassa kertomuskauten alkaessa (katso kohta 7.2.3.2, katso myös kohdat 2.6 ja 3.20 ohjeistoa ICH E2F koskevassa huomautuksessa).
129. Kertomuskauten alkaessa voimassa olleita turvallisuutta koskevia viitetietoja pidetään kertomuskauten kattavina turvallisuutta koskevinä viitetietoina <sup>(69)</sup>.
130. Jos turvallisuutta koskeviin viitetietoihin tulee huomattavia muutoksia kertomuskauten aikana, ne on lueteltava vuotuisessa turvallisuuskertomuksessa <sup>(70)</sup> <sup>(71)</sup>. Tässä tapauksessa muutetut turvallisuutta koskevat viitetiedot on toimitettava kertomuksen liitteenä <sup>(72)</sup> kertomuskauten alkaessa voimassa olleiden turvallisuutta koskevien viitetietojen lisäksi (katso edellä). Turvallisuutta koskeviin viitetietoihin tehdyistä muutoksista huolimatta kertomuskauten alkaessa voimassa olleita turvallisuutta koskevia viitetietoja pidetään kertomuskauten kattavina turvallisuutta koskevinä viitetietoina <sup>(73)</sup>.

## 9. EUDRAVIGILANCE-TIETOKANNAN KLIINISTEN TUTKIMUSTEN MODUULIN TOIMINNOT

### 9.1 Johdanto

131. Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin tarkoituksena on:
- tarjota kokonaiskuva epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista, jotka ovat olennaisia Euroopan unionissa ja kussakin jäsenvaltiossa kliinisten tutkimusten valvonnan kannalta
  - helpottaa epäsuoran ilmoittamistavan ansiosta jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ilmoittamista etenkin monikansallisten tutkimusten osalta
  - parantaa epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tiedottamista jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten, komission ja viraston välillä.

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

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

<sup>(69)</sup> Katso ohjeistoa ICH E2F koskevan huomautuksen kohta 2.6.

<sup>(70)</sup> Katso ohjeistoa ICH E2F koskevan huomautuksen kohta 3.4.

<sup>(71)</sup> Ne ovat yleensä myös huomattavia muutoksia, katso yksityiskohtaisten ohjeiden CT-1 kohta 3.4.3.b.

<sup>(72)</sup> Katso alaviite 69.

<sup>(73)</sup> Tämä tarkoittaa, että vuotuisessa turvallisuuskertomuksessa käytetyt turvallisuutta koskevat viitetiedot eivät välttämättä ole samoja kuin ne turvallisuutta koskevat viitetiedot, joita käytetään ilmoitettaessa epäilyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista (katso kohta 7.2.3.2).

<sup>(66)</sup> Katso ohjeistoa ICH E2F koskevan huomautuksen kohta 2.3.

132. Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin sisältämien tietojen käyttöoikeus on ainoastaan jäsenvaltioiden toimivaltaisilla viranomaisilla, virastolla ja komissiolla <sup>(74)</sup>.

133. Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin toiminta perustuu poimintaluetteloihin, pudotusvalikoihin ja hakemistoihin tai automaattisesti luotuihin koodeihin tai tekstiin. Kaikkia hakemistoja ei ole saatavana kaikilla virallisilla kielillä, vaan aluksi ne voivat olla saatavana vain englanninkielisinä. Hakemistoista on käytettävissä käännöksiä ainoastaan, jos hakemistojen laatijat toimittavat täydelliset ja ajantasaiset hakemistoversiot saataville.

## 9.2 Perustoiminnot

134. Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduulin perustoimintojen avulla seuraavat tehtävät ovat mahdollisia:

- epäsuora ilmoittaminen kansainvälisesti hyväksytyjen tallennusmuotojen nykyiseen versioon perustuen
- tiettyjen raporttien laadinta, jossa yhdistyvät tilastolliset signaalinkäsittelymenetelmät ja mahdollisuus valita lähde, raportin tyyppi, lääkkeen kuvaus, Euroopan kliinisten tutkimusten tietokannan EudraCT-numero, lähettävät organisaatiot (jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset, toimeksiantajat) ja ilmoituspäivämäärä.
- seuraavat haut:
  - epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tehtyjen ilmoitusten määrä yhden tai useamman valitun tutkimuslääkkeen tai vaikuttavan aineen osalta
  - epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tehtyjen ilmoitusten määrä ikäryhmittäin tai käyttöaiheittain (jos ilmoitettu) yhden tai useamman valitun tutkimuslääkkeen tai vaikuttavan aineen osalta

— epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tehtyjen ilmoitusten määrä valitun kliinisen tutkimuksen osalta yhden tai useamman EudraCT-numeron perusteella

— yksittäistapauksia koskevia taulukoita haittavaikutuksista, jotka on ryhmitelty jollekin MedDRA-hierarkian tasolle yhden tai useamman valitun lääkevalmisteen tai vaikuttavan aineen osalta

— pysyvää haittavaikutusta koskevat valvontaselvitykset yhden tai useamman valitun lääkevalmisteen tai vaikuttavan aineen osalta.

## 9.3 Lisätoiminnot

135. Siirtymävaiheen järjestelyn jälkeen (kohta 7.4.1) Eudravigilance-tietokannan kliinisten tutkimusten moduuli sisältää EudraCT-tietokantaan liitettyjä lisätoimintoja, joiden avulla jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat saada:

- säännöllisiä ilmoituksia uusista epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista kaikkien asiaankuuluvien tutkimuslääkkeiden/kliinisten tutkimusten osalta
- hälytyksiä jäsenvaltioille merkityksellisistä epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista tiettyjen vaikutusten, tutkimusten tai tutkimusväestön osalta tai tietyistä tutkimuslääkkeistä
- kertomuksia, jotka perustuvat tiettyihin ohjeiston ICH E2B ja EudraCT-tietokannan kenttiin.

136. Yksityiskohtaiset tekniset vaatimukset sekä lisätoimintoja koskeva toteuttamissuunnitelma on määrä julkaista erillisessä asiakirjassa.

<sup>(74)</sup> Direktiivin 2001/20/EY 17 artiklan 3 kohdan a alakohta.