

## II

(Komunikatai)

EUROPOS SAJUNGOS INSTITUCIJŲ, ĮSTAIGŲ IR ORGANŲ PRIIMTI  
KOMUNIKATAI

## EUROPOS KOMISIJA

**Komisijos komunikatas – Išsamios rekomendacijos dėl pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius ir  
(arba) reakcijas atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, rinkimo, patikros ir pateikimo  
(CT-3)**

(2011/C 172/01)

## 1. ĮŽANGA

## 1.1. Teisinis pagrindas

1. Šios išsamios rekomendacijos pagrįstos 2001 m. balandžio 4 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvos 2001/20/EB dėl valstybių narių įstatymų ir kitų teisės aktų, susijusių su geros klinikinės praktikos įgyvendinimu atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, suderinimo <sup>(1)</sup> (toliau – Direktyva 2001/20/EB) 18 straipsniu, kuriame nustatyta, kad:

„Komisija, pasitarusi su Agentūra, valstybėmis narėmis ir suinteresuotomis šalimis, parengia ir paskelbia išsamias rekomendacijas dėl ataskaitų apie duomenų, susijusių su nepageidaujamais reiškiniais/reakcijomis rinkimą, patikrą ir pateikimą kartu su netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų dekodavimo tvarka.“

2. Pagal Direktyvos 2001/20/EB 3 straipsnio 1 dalį visos nacionalinės nuostatos dėl klinikiniame tyrime dalyvaujančių asmenų apsaugos turi atitikti Direktyvoje 2001/20/EB nustatytą veiksmų tvarką ir trukmę, įskaitant ataskaitų, susijusių su nepageidaujamomis reakcijomis atliekant žmonėms skirtų vaistų klinikinius tyrimus, rengimo, patikros ir pateikimo tvarką ir trukmę. Šiame dokumente pateikiamos rekomendacijos dėl šių aspektų.
3. Į šias rekomendacijas turėtų atsižvelgti Europos Sąjungos (toliau – ES) valstybių narių ir Europos ekonominės erdvės (EEE) <sup>(2)</sup> valstybių nacionalinės kompetentingos institucijos

ir etikos komitetai, rėmėjai ir tyrėjai bei asmenys, kuriems pavesta vykdyti su saugos pranešimų teikimu susijusias užduotis, taikydami Direktyvą 2001/20/EB.

## 1.2. Taikymo sritis

4. Šiose išsamiose rekomendacijose aprašoma, kaip renkami, tikrinami ir teikiami duomenys apie nepageidaujamus reiškinius ir reakcijas atliekant klinikinius tyrimus, kuriems taikoma Direktyva 2001/20/EB, t. y. minėtoje direktyvoje apibrėžtus tyrimus, atliekamus bent vienoje ES valstybėje narėje.
5. Direktyvos 2001/20/EB taikymo sritis išsamiau aprašyta išsamių gairių dėl kompetentingoms institucijoms teikiamo prašymo leisti atlikti žmonėms skirtų vaistų klinikinį tyrimą, pranešimo apie svarbius pakeitimus ir tyrimo pabaigos paskelbimo <sup>(3)</sup> (toliau – išsamios gairės CT-1) 1.2 skirsnyje.

## 1.3. Apibrėžtys

6. Direktyvoje 2001/20/EB nustatytos apibrėžtys, jos Komisijos įgyvendinimo aktai ir dabartinės susijusių Komisijos rekomendacinių dokumentų versijos taip pat taikomi šioms išsamiosioms rekomendacijoms.
7. Sąvokos „nepageidaujamas reiškinys“, „nepageidaujama reakcija“, „įtariamas (-a)“, „netikėtas (-a)“ ir „sunkus (-i)“ apibrėžtos atitinkamuose šių išsamių rekomendacijų skirsniuose.

<sup>(1)</sup> OL L 121, 2001 5 1, p. 34.

<sup>(2)</sup> Šiame dokumente ES, ES valstybės narės arba valstybės narės reiškia EEE arba EEE valstybes, jeigu nenurodyta kitaip.

<sup>(3)</sup> OL C 82, 2010 3 30, p. 1.

8. Šiose išsamiose rekomendacijose susijusi valstybė narė – valstybė narė, kurioje klinikinį tyrimą leido atlikti jos nacionalinė kompetentinga institucija ir buvo gauta palanki etikos komiteto nuomonė.

#### 1.4. Sąsaja su kitais rekomendaciniais dokumentais

9. Šios išsamios rekomendacijos visų pirma turi būti siejamos su:

- išsamiomis gairėmis CT-1 ir
- Klinikinės saugos valdymo rekomendacijomis: skubiųjų pranešimų apibrėžtys ir standartai (*Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting*)<sup>(4)</sup> (toliau – Rekomendacijos ICH E2A).

10. Kad prirėkus būtų lengviau taikyti saugos pranešimų teikimo taisykles, šiose išsamiose rekomendacijose dar kartą pateikiamas minėtų rekomendacinių dokumentų turinys.

#### 2. SAŠAJA SU FARMAKOLOGINIO BUDRUMO TAISYKLĖMIS

11. 2001 m. lapkričio 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos direktyvoje 2001/83/EB dėl Bendrijos kodekso, reglamentuojančio žmonėms skirtus vaistus<sup>(5)</sup> (toliau – Direktyva 2001/83/EB), ir 2004 m. kovo 31 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamente (EB) Nr. 726/2004, nustatančiame Bendrijos leidimų dėl žmonėms skirtų ir veterinarinių vaistų išdavimo ir priežiūros tvarką ir įsteigiančiame Europos vaistų agentūrą<sup>(6)</sup> (toliau – Reglamentas (EB) Nr. 726/2004), nustatytos farmakologinio budrumo taisyklės netaikomos tiriamiesiems vaistams<sup>(7)</sup> ir netiriamiesiems vaistams<sup>(8)</sup>.

12. Todėl:

- teikiant saugos pranešimus taikoma Direktyva 2001/20/EB arba Direktyvos 2001/83/EB ir Reglamentas (EB) Nr. 726/2004 farmakologinio budrumo nuostatos. Apie nepageidaujamas reakcijas negali būti pranešama pagal abu teisės aktus, t. y. pagal Direktyvą 2001/20/EB ir Reglamentą (EB) Nr. 726/2004 bei Direktyvą 2001/83/EB,

- apie nepageidaujamą reakciją į tiriamąjį arba netiriamąjį vaistą atliekant klinikinį tyrimą turi būti pranešama ir ji turi būti toliau stebima tik pagal Direktyvą 2001/20/EB. Taikant minėtą direktyvą reikėtų laikytis šių išsamių rekomendacijų.

13. Taigi, rėmėjų ir tyrėjų atsakomybė saugos pranešimų teikimo srityje nustatyta tik Direktyva 2001/20/EB.

#### 3. TYRĖJO IR RĖMĖJO ATSAKOMYBĖ STEBĖSENOS IR SAUGOS PRANEŠIMŲ TEIKIMO SRITYJE

14. Tyrėjas yra atsakingas už:

- pranešimų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius teikimą rėmėjui (žr. 4 skirsnį),

- pranešimų apie tam tikrus lengvus nepageidaujamus reiškinius ir (arba) neįprastus laboratorinius tyrimus teikimą rėmėjui (žr. 5 skirsnį).

15. Rėmėjas yra atsakingas už:

- nepageidaujamų reiškinių registravimą (žr. 6 skirsnį),

- pranešimų apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas teikimą nacionalinėms kompetentingoms institucijoms (tiesiogiai arba naudojantis klinikinio tyrimų modulių *Eudravigilance*, žr. 7.4 skirsnį) ir etikos komitetui (žr. 80 skirsnį),

- tyrėjų informavimą (žr. 7.10 skirsnį),

- metinių saugos ataskaitų teikimą nacionalinėms kompetentingoms institucijoms ir etikos komitetui (žr. 8 skirsnį).

16. Rėmėjas turėtų reguliariai įvertinti numatomą klinikinio tyrimo naudą ir riziką<sup>(9)</sup>, taip pat nuolat vertinti tiriamųjų vaistų saugą.

17. Rėmėjas turėtų pasirūpinti, kad veiktų atitinkamos sistemos ir būtų nustatytos rašytinės standartinės veiklos procedūros, skirtos užtikrinti, kad visais dokumentavimo, duomenų rinkimo, patikros, vertinimo, archyvavimo, pranešimų teikimo ir tolesnių veiksmų etapais būtų laikomasi būtinų kokybės standartų.

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

<sup>(5)</sup> OL L 311, 2001 11 28, p. 67.

<sup>(6)</sup> OL L 136, 2004 4 30, p. 1.

<sup>(7)</sup> Rekomendacijas dėl šių sąvokų žr. Rekomendacijose dėl klinikinioose tyrimuose naudojamų tiriamųjų ir kitų vaistų (*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> Direktyvos 2001/83/EB 3 straipsnio 3 dalis; taip pat žr. Direktyvos 2001/83/EB, su pakeitimais, padarytais 2010 m. gruodžio 15 d. Direktyva 2010/84/ES, 107 straipsnio 1 dalies 3 pastraipą.

<sup>(9)</sup> ICH E6 2.2 skirsnis. Geroji klinikinė praktika.

18. Konkrečios rekomendacijos dėl pažangiosios terapijos tiriamųjų vaistų yra pateiktos Gerosios klinikinės praktikos gairėse (*Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products*), skirtose specialiai pažangiosios terapijos vaistams <sup>(10)</sup>.
19. Jeigu užduotys perduodamos, rėmėjo arba tyrėjo galutinė atsakomybė už tai, kad klinikiniai tyrimai būtų vykdomi pagal taikomus teisės aktus, neišnyksta.

#### 4. TYRĖJO PRANEŠIMAI RĖMĖJUI APIE SUNKIUS NEPAGEIDAJAMUS REIŠKINIUS

##### 4.1. Teisinis pagrindas ir tikslas

20. Direktyvos 2001/20/EB 16 straipsnio 1 dalyje nustatyta:

„Tyrėjas rėmėjui nedelsdamas praneša apie visus sunkius nepageidajamus reiškinius, išskyrus tuos, apie kuriuos pagal protokolą arba tyrėjo brošiūrą nereikia nedelsiant pranešti. Po skubiai pateiktos ataskaitos yra pateikiamos išsamios rašytinės ataskaitos. Skubioje ir vėliau pateikiamoje ataskaitoje nagrinėti klausimai nurodomi jiems paskirtais specialaus kodo skaitmenimis.“

21. Šis įpareigojimas skirtas užtikrinti, kad rėmėjas turėtų informaciją, būtiną norint reguliariai vertinti klinikinio tyrimo naudos ir rizikos santykį, vadovaujantis Direktyvos 2001/20/EB 3 straipsnio 2 dalies a punktu.

##### 4.2. Sunkus nepageidajamas reiškinys

###### 4.2.1. Nepageidajamas reiškinys

22. Direktyvos 2001/20/EB 2 straipsnio m punkte nepageidajamas reiškinys apibrėžtas taip:

„Bet koks nepageidajamas gydymo reiškinys, kurį patiria vaistą naudojantis pacientas arba klinikiniam tyrime dalyvaujantis asmuo, ir kuris atsiranda nebūtinai dėl šio gydymo“.

23. Vadinasi, nepageidajamas reiškinys gali būti bet koks nepageidajamas arba nenumatytas požymis (taip pat, pvz., neįprasti laboratorinių tyrimų rezultatai), simptomas arba liga, laiko požiūriu susijęs su vaisto vartojimu, nepaisant to, ar jis laikomas susijusiu su vaistu, ar ne <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. Sunkus nepageidajamas reiškinys

24. Direktyvos 2001/20/EB 2 straipsnio o punkte sunkus nepageidajamas reiškinys apibrėžtas taip:

„Bet koks nepageidajamas nuo bet kokios paskirtos dozės atsirandantis medicininis reiškinys arba poveikis, kuris baigiasi mirtimi, sukelia pavojų gyvybei, reikalauja pradėti arba pratęsti stacionarų gydymą, sukelia nuolatinę arba pastebimą negalią ar invalidumą arba sukelia apsigimimą ar įgimtą ydą“.

25. Į minėtas savybes ir (arba) pasekmes reikia atsižvelgti atsiradus reiškiniui. Pavyzdžiui, gyvybei pavojingas reiškinys – tai reiškinys, kuriam atsiradus asmens gyvybei grėse pavojus; tai nėra reiškinys, dėl kurio asmuo hipotetiškai būtų galėjęs mirti, jei reiškinys būtų buvęs stipresnis.

26. Kai kurie medicininiai reiškiniai gali kelti grėsmę tiriamajam asmeniui arba dėl jų gali prireikti intervencijos, kad būtų išvengta vienos iš minėtų savybių ir (pasekmių). Tokius reiškinius (toliau – svarbus medicininis reiškinys) pagal šią apibrėžtį taip pat reikėtų laikyti sunkiais.

27. Priimant sprendimą, ar reiškinys pagal minėtus kriterijus yra sunkus, reikėtų remtis medicininėmis ir mokslinėmis išvadomis <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Tvarkaraštis

28. Tyrėjas turi nedelsdamas pranešti rėmėjui apie visus sunkius nepageidajamus reiškinius, išskyrus tuos, apie kuriuos pagal protokolą arba tyrėjo brošiūrą (TB) <sup>(13)</sup> nereikia nedelsiant pranešti.

###### 4.3.1. Skubiai teikiami pranešimai ir vėliau pateikiama ataskaita

29. Skubiai teikiami pranešimai turėtų suteikti rėmėjui galimybę imtis atitinkamų priemonių problemoms, susijusioms su galimais naujais pavojais atliekant kliniskus tyrimus, spręsti. Todėl tyrėjas tokių skubų pranešimą turėtų pateikti per labai trumpą laiką – jokių būdu ne vėliau kaip per 24 valandas po žinios apie sunkų nepageidajamą reiškinį gavimo.

30. Vėliau pateikiama ataskaita turėtų suteikti rėmėjui galimybę nustatyti, ar dėl sunkaus nepageidajamo reiškinio reikia iš naujo įvertinti klinikinio tyrimo naudos ir rizikos santykį, jei pirminiame pranešime atitinkamos informacijos dar nebuvo pateikta arba jos dar nebuvo.

###### 4.3.2. Nesukubūs pranešimai

31. Tais atvejais, kai nereikalaujama pranešti nedelsiant (žr. 4.3 skirsnį), tyrėjas pranešimą teikia per deramą laiko tarpą, atsižvelgdamas į tyrimo ir sunkaus nepageidajamo reiškinio specifiškumą bei į galimas rekomendacijas protokole arba TB <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex 10 tomas.

<sup>(11)</sup> Rekomendacijų ICH E2A 2.A.1. skirsnis.

<sup>(12)</sup> Pavyzdžių pateikta Rekomendacijų ICH E2A 2.B. skirsnyje.

<sup>(13)</sup> Taip pat žr. išsamių gairių CT-1 2.5. ir 2.6. skirsnius.

<sup>(14)</sup> Žr. 13 išnašą.

#### 4.4. Pranešimų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius teikimo rėmėjui pradžia ir pabaiga

32. Tyrėjas yra atsakingas už pranešimų apie sunkius nepageidaujamus reiškinius, susijusius su asmenimis, kuriuos jis gydo atlikdamas klinikinį tyrimą, teikimą rėmėjui. Tyrėjas neprivalo aktyviai stebėti, ar pasibaigus tyrimui tirtiems asmenims atsiras nepageidaujamų reiškinių, nebent protokole būtų nustatyta kitaip <sup>(15)</sup>.
33. Apie sunkius nepageidaujamus reiškinius, atsiradusius tiriamajam asmeniui po tyrimo, turėtų būtų pranešta rėmėjui, jei tyrėjas apie juos sužino <sup>(16)</sup>.

#### 5. TYRĖJO PRANEŠIMAI RĖMĖJUI APIE LENGVUS NEPAGEIDAUJAMUS REIŠKINIUS IR (ARBA) NEĮPRASTUS LABORATORINIUS TYRIMUS

34. Direktyvos 2001/20/EB 16 straipsnio 2 dalyje nustatyta:

„Apie nepageidaujamus reiškinius ir (arba) nenormalius laboratorinius tyrimus, kurie protokole nurodyti kaip ypač svarbūs saugumo vertinimams, rėmėjui pranešama laikantis ataskaitoms nustatytų reikalavimų ir per protokole apibrėžtą laiką.“

35. Nepageidaujamo reiškinių apibrėžtis pateikta 4.2.1 skirsnyje.

#### 6. RĖMĖJO SAUGOMI ĮRAŠAI

36. Direktyvos 2001/20/EB 16 straipsnio 4 dalies pirmoje pastraipoje nustatyta:

„Rėmėjas saugo išsamius įrašus apie visus nepageidaujamus reiškinius, apie kuriuos jam praneša tyrėjas.“

#### 7. RĖMĖJO TEIKIAMAI PRANEŠIMAI APIE NETIKĖTAS SUNKIAS NEPAGEIDAUJAMAS REAKCIJAS

##### 7.1. Teisinis pagrindas ir tikslas

37. Direktyvos 2001/20/EB 17 straipsnio 1 dalies a, b ir d punktuose nustatyta:

„Rėmėjas užtikrina, kad visa svarbi informacija apie įtariamą sunkias nepageidaujamas reakcijas, kurios gali būti mirties priežastimi arba kelti pavojų gyvybei, bus kuo greičiau užregistruota ir apie ją bus pranešta kompetentingoms institucijoms visose suinteresuotose valstybėse narėse bei etikos komitetui, ir bet kuriuo atveju ne vėliau

kaip per septynias dienas po to, kai rėmėjas sužino apie tokį atvejį, ir kad vėliau gauta informacija bus perduota per papildomas aštuonias dienas.

Apie visas kitas įtariamą sunkias nepageidaujamas reakcijas yra pranešama suinteresuotoms valstybėms narėms ir etikos komitetui kuo greičiau, bet ne ilgiau kaip per penkiolika dienų nuo tos dienos, kai apie tai sužino rėmėjas. [...]

Rėmėjas taip pat apie tai praneša visiems tyrėjams.“

38. Direktyvos 2001/20/EB 17 straipsnio 3 dalies a punkte nustatyta:

„Visos valstybės narės pasirūpina, kad duomenys apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujamą reakciją į tiriamą vaistą, į kurią buvo atkreiptas jų dėmesys, būtų nedelsiant įtraukti į Europos duomenų bazę, kuri pagal 11 straipsnio 1 dalį yra prieinama tik valstybių narių kompetentingoms institucijoms, Agentūrai ir Komisijai.“

39. Direktyvos 2001/20/EB 17 straipsnyje nurodyta Europos duomenų bazė yra klinikinį tyrimų modulis *Eudravigilance* (toliau – EVCTM) <sup>(17)</sup>.

40. Šis įpareigojimas teikti pranešimus nacionalinėms kompetentingoms institucijoms (tiesiogiai ar netiesiogiai per EVCTM, žr. 7.4 skirsnį) skirtas informuoti nacionalines kompetingas institucijas apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas ir kaupti saugos informaciją apie tiriamojo vaisto saugos spektrą. Tokiu būdu atitinkamai nacionalinei kompetentingai institucijai turėtų būti suteikta galimybė:

— atsižvelgiant į įvairias įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, apie kurias pranešta, įvertinti, ar tiriamasis vaistas kelia nežinomą pavojų tiriamajam asmeniui, ir

— jei reikia, imtis priemonių tiriamiesiems asmenims apsaugoti.

41. Įpareigojimas teikti pranešimus etikos komitetui (žr. 8.0 skirsnį) skirtas informuoti etikos komitetą apie susijusioje valstybėje narėje atsiradusias įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas.

42. Įpareigojimas teikti pranešimus tyrėjui (žr. 7.10 skirsnį) skirtas informuoti tyrėją apie saugos problemas dėl aptiktų įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų.

<sup>(15)</sup> Konkrečios nuostatos dėl pažangiosios terapijos tiriamųjų vaistų yra pateiktos Išsamių gerosios klinikinės praktikos gairių, skirtų specialiai pažangiosios terapijos vaistams (*Detailed guidelines on good clinical practice specific for advanced therapy medicinal products*), 8 skirsnyje ([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> Žr. Rekomendacijų ICH E2A 3.E.3. skirsnį.

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

## 7.2. Įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija

### 7.2.1. Nepageidaujama reakcija. Priežastinis ryšys

43. Direktyvos 2001/20/EB 2 straipsnio n punkte nepageidaujama reakcija apibrėžta taip:

„nepageidaujama ir nenumatyta reakcija į tiriamą vaistą, susijusi su bet kokia paskirta doze“.

44. Ši apibrėžtis taip pat taikoma gydymo vaistais klaidoms ir protokole nenumatytiems naudojimo būdams, įskaitant netinkamą vaisto vartojimą ir piktnaudžiavimą juo.
45. Pagal apibrėžtį yra pagrįsta reiškinio ir tiriamojo vaisto priežastinio ryšio galimybė. Tai reiškia, kad yra faktų (įrodymų) arba argumentų tokio priežastinio ryšio priežaidai.
46. Nepalanki arba nenumatyta reakcija į netiriamąjį vaistą, kuri atsirado ne dėl galimos sąveikos su tiriamuoju vaistu, pagal apibrėžtį nėra įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija (taip pat žr. 7.6 skirsnį). Galimi tolesni veiksmai aprašyti 7.11.3 skirsnyje.

### 7.2.2. Sunki nepageidaujama reakcija

47. Kriterijus „sunkus (-i)“ aprašytas 4.2.2 skirsnyje.

### 7.2.3. Netikėta nepageidaujama reakcija

#### 7.2.3.1. Apibrėžtis

48. Direktyvos 2001/20/EB 2 straipsnio p punkte netikėta nepageidaujama reakcija apibrėžta taip:

„nepageidaujama reakcija, kurios pobūdis arba sunkumas yra kitoks negu pateikiamas informacijoje apie naudojamą vaistą (pvz., tyrėjo brošiūroje apie neregistruotą tiriamąjį vaistą arba registruoto vaisto charakteristikų santraukoje)“.

49. „Stiprumo (sunkumo)“ sąvoka čia naudojama konkrečiau reiškinio intensyvumui aprašyti. Šios sąvokos nereikia painioti su sąvoka „sunkus (-i)“<sup>(18)</sup>.
50. Pranešimai, kuriuose nurodyta papildomos informacijos apie žinomas ir dokumentuose jau įregistruotas sunkios nepageidaujamos reakcijos specifiškumą, dažnesnį pasitaikymą arba sunkumą, priskiriami netikėtiems reiškiniams<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Pavyzdžių žr. Rekomendacijų ICH E2A 2.B. skirsnyje.

<sup>(19)</sup> Pavyzdžių žr. Rekomendacijų ICH E2A 2.C.2. skirsnyje.

### 7.2.3.2. Referencinė saugos informacija

51. Ar nepageidaujama reakcija yra tikėtina, nustato rėmėjas referencinėje saugos informacijoje (RSI). Tai turėtų būti atliekama atsižvelgiant į anksčiau pastebėtus reiškinius, o ne į tai, ko galima tikėtis iš vaisto farmakologinių savybių<sup>(20)</sup>.
52. Referencinėje saugos informacijoje pateikiama vaisto charakteristikų santrauka (VCS) arba TB<sup>(21)</sup>. Kartu su paraiška nacionalinei kompetentingai institucijai pateikiamame lydraštyje turėtų būti nurodyta RSI<sup>(22)</sup>.
53. Jeigu referencinė saugos informacija pateikta tyrėjo brošiūroje, pastarojoje turėtų būti aiškiai nurodytas atitinkamas skirsnis. Tame skirsnyje turėtų būti pateikta informacija apie nepageidaujamų reakcijų dažnumą ir pobūdį.
54. Jeigu tiriamojo vaisto rinkodaros leidimas išduotas keliose susijusiose valstybėse narėse, o VCS skiriasi, rėmėjas referencinei saugos informacijai turėtų pasirinkti tinkamiausią ir geriausiai tiriamojo asmens saugą užtikrinančią VCS<sup>(23)</sup>.
55. Atliekant klinikinę tyrimą referencinė saugos informacija gali kisti. Tai paprastai būna svarbus pakeitimas<sup>(24)</sup>. Teikiant pranešimus apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas naudotina RSI, turima tuo metu, kai įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija įvyksta<sup>(25)</sup>. Vadinasi, nuo RSI pakeitimo priklauso reakcijų, apie kurias turi būti pranešama kaip apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas, skaičius. Dėl RSI, naudotinos metinei saugos ataskaitai, žr. 8 skirsnį.

## 7.3. Sunkumo, priežastinio ryšio ir tikimybės nustatymas

56. Rėmėjas yra atsakingas už tai, kad būtų pranešama apie visus nepageidaujamus reiškinius, kurie tuo pačiu:

— pagrįstai gali būti priežastiniu ryšiu (žr. 7.2.1 skirsnį) susiję su tiriamuoju vaistu,

<sup>(20)</sup> Žr. Rekomendacijų ICH E2A 2.C. skirsnį.

<sup>(21)</sup> Išsamiau žr. išsamių gairių CT-1 2.6. skirsnį.

<sup>(22)</sup> Išsamiau žr. išsamių gairių CT-1 2.3. skirsnį.

<sup>(23)</sup> Žr. 21 išnašą.

<sup>(24)</sup> Išsamiau žr. išsamių gairių CT-1 3.3. ir 3.4. skirsnius.

<sup>(25)</sup> Žr. 21 išnašą.

- yra sunkūs (žr. 7.2.2 skirsnį), ir
- yra netikėti (žr. 7.2.3 skirsnį).

#### 7.3.1. Sunkumas

57. Sprendimą, ar reiškinys yra sunkus, paprastai priima pranešimą teikiantis tyrėjas (žr. 4.2.2 skirsnį).

#### 7.3.2. Priežastinis ryšys

58. Ar yra pagrįsta priežastinio ryšio galimybė, paprastai vertina tyrėjas.
59. Jeigu pranešimą teikiantis tyrėjas nepateikė informacijos apie priežastinį ryšį, rėmėjas turėtų susisiekti su juo ir paraginti išreikšti savo nuomonę minėtu klausimu. Tyrėjo pateikto vertinimo dėl priežastinio ryšio rėmėjas neturėtų priskirti žemesnei kategorijai. Jeigu rėmėjas nepritaria tyrėjo priežastinio ryšio vertinimui, ataskaitoje turėtų būti pateikiama tiek tyrėjo, tiek rėmėjo nuomonės.

#### 7.3.3. Tikimybė

60. Tikimybę paprastai vertina rėmėjas.
61. Sunkios nepageidaujamos reakcijos tikimybė vertinama atsižvelgiant į RSI (žr. 7.2.3.2 skirsnį).
62. Jeigu pranešimą teikiantis tyrėjas pateikė informaciją dėl tikimybės, rėmėjas turėtų į ją atsižvelgti.

### 7.4. Įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta nacionalinei kompetentingai institucijai (tiesiogiai ar netiesiogiai per EVCTM)

#### 7.4.1. Įžanga

63. Apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas turi būti pranešama susijusios valstybės narės nacionalinei kompetentingai institucijai.
64. Be to, minėti pranešimai turi būti įtraukiami į EVCTM.
65. Kad ateityje darbo eiga taptų paprastesnė ir būtų išvengta dvigubų įrašų EVCTM, apie visas įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas nacionalinei kompetentingai institucijai turėtų būti pranešama per EVCTM. Todėl EVCTM gebėjimai šiuo metu didinami, kaip aprašyta 9.3 skirsnyje, plečiant jo funkcijas. Kai tik funkcijos bus išplėtos, bus pradėta taikyti galutinė procedūra (žr. 7.4.3 skirsnį). Iki to laiko, t. y. pereinamoju laikotarpiu, taikoma pereinamojo laikotarpio procedūra (žr. 7.4.2 skirsnį).
66. Komisija viešai paskelbs apie Komisijos, Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūros) ir nacionalinių kompetentingų institucijų bendrai nustatytą galutinę procedūrą.

67. Teikiant pranešimus nacionalinėms kompetentingoms institucijoms skiriami tiesioginiai ir netiesioginiai pranešimai:

- tiesioginis pranešimas – rėmėjas pranešimą apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas atitinkamos valstybės narės nacionalinei kompetentingai institucijai pateikia kaip individualaus atvejo saugos pranešimą (ICSR) <sup>(26)</sup>,

- netiesioginis pranešimas arba netiesioginis pranešimas per EVCTM – rėmėjas pranešimą apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas atitinkamos valstybės narės nacionalinei kompetentingai institucijai pateikia kaip individualaus atvejo saugos pranešimą per EVCTM <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. Įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias turi būti pranešama, ir pranešimų teikimo tvarka (pereinamojo laikotarpio procedūra)

68. Pranešimų apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms teikimo pereinamojo laikotarpio procedūra (žr. 7.4.1 skirsnį) yra tokia:

##### 7.4.2.1. Įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias turi būti pranešama (pereinamojo laikotarpio procedūra)

69. Klinikinio tyrimo, atlikto bent vienoje valstybėje narėje, rėmėjas turėtų pranešti apie tokias įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas:

- visas įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas, pasitaikančias atliekant klinikinį tyrimą, nepaisant to, ar įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija įvyko valstybės narės ar susijusios trečiosios šalies tyrimų centre,

- visas įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas, susijusias su ta pačia veikliąja medžiaga (nepaisant farmacinės formos ir tirtos stiprumo arba indikacijos), atliekant klinikinį tyrimą tik trečiojoje šalyje arba tik kitoje valstybėje narėje, jei tą tyrimą

- remia tas pats rėmėjas, arba

- remia kitas rėmėjas, kuris priklauso tai pačiai pagrindinei bendrovei arba kuris kuria vaistą bendrai su tuo kitu rėmėju pagal oficialų susitarimą <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Atitinkamos valstybės narės apibūdinimą žr. toliau.

<sup>(27)</sup> Žr. 26 išnašą.

<sup>(28)</sup> Tiriomojo vaisto arba informacijos saugos klausimais parūpinimas galimam būsimam rinkodaros leidimo turėtojui neturėtų būti laikomas bendru kūrimu.

- 7.4.2.2. Pranešimų teikimo tvarka (pereinamojo laikotarpio procedūra)
70. Taikant pereinamojo laikotarpio procedūrą pranešimų teikimo tvarka yra tokia:
- a) Pranešimas nacionalinei kompetentingai institucijai <sup>(29)</sup>:
- apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, nurodytas 7.4.2.1 skirsnio pirmoje įtraukoje, pranešama kiekvienos valstybės narės, kurioje nacionalinė kompetentinga institucija leido atlikti klinikinį tyrimą, nacionalinei kompetentingai institucijai,
  - apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, nurodytas 7.4.2.1 skirsnio antroje įtraukoje, pranešama kiekvienos valstybės narės, kurioje nacionalinė kompetentinga institucija leido atlikti ES atliekamą klinikinį tyrimą, nacionalinei kompetentingai institucijai.
71. Pranešimas apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas nacionalinei kompetentingai institucijai pradedamas minėtos institucijos leidimu atlikti klinikinį tyrimą <sup>(30)</sup>. Jis baigiamas visų toje valstybėje narėje tyrime dalyvavusių asmenų gydymo pabaiga.
- b) Įtraukimas į EVCTM:
72. Valstybė narė, kurioje įvyko įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija, yra atsakinga už tai, kad įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta šiai valstybei narėi, būtų įtrauktos į EVCTM pagal šį skirsnį. Tuo tikslu valstybė narė gali:
- numatyti, kad įrašus į EVCTM įtrauktų nacionalinė kompetentinga institucija,
  - numatyti netiesioginius pranešimus, arba
  - palikti rėmėjui spręsti, ar teikti tiesioginius, ar netiesioginius pranešimus. Jeigu rėmėjas pasirenka tiesioginį pranešimą, turi būti užtikrinama, kad įrašus į EVCTM įtrauks nacionalinė kompetentinga institucija.
73. Jeigu įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija įvyko trečiojoje šalyje, ir tas klinikinis tyrimas taip pat yra atliekamas ES, rėmėjas turėtų apie tai pranešti netiesiogiai per EVCTM arba pasirinkti bet kurią kitą valstybę narę, kurioje įrašus į EVCTM įtraukia nacionalinė kompetentinga institucija ir kurioje nacionalinė kompetentinga institucija leido atlikti klinikinį tyrimą.
74. Jeigu klinikinis bandymas atliekamas tik trečiojoje šalyje ir apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją pranešta valstybės narės nacionalinei kompetentingai institucijai (žr. 7.4.2.1 skirsnio antrą įtrauką), rėmėjas turėtų apie tai pranešti netiesiogiai per EVCTM arba pasirinkti bet kurią kitą valstybę narę, kurioje įrašus į EVCTM įtraukia nacionalinė kompetentinga institucija ir kurioje nacionalinė kompetentinga institucija leido atlikti ES atliekamą klinikinį tyrimą.
75. Taip pat turėtų būti pranešama apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, nustatytas po tyrimo pabaigos <sup>(31)</sup>. Apie tai turėtų būti pranešama netiesiogiai per EVCTM.
- 7.4.3. Įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias turi būti pranešama, ir pranešimų teikimo tvarka (galutinė procedūra)
76. Pranešimų apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas teikimo pereinamojo laikotarpio procedūra (žr. 7.4.1 skirsnį) yra tokia:
- 7.4.3.1. Įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias turi būti pranešama (galutinė procedūra)
77. Klinikinio tyrimo, atlikto bent vienoje valstybėje narėje, rėmėjas turėtų pranešti apie tokias įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas:
- visas įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, pasitaikančias atliekant klinikinį tyrimą, nepaisant to, ar įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija įvyko tyrimų centre, esančiame valstybėje narėje ar trečiojoje šalyje, ir
  - visas įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, susijusias su ta pačia veikliąja medžiaga (nepaisant farmacinės formos ir tirtos stiprumo arba indikacijos), atliekant klinikinį tyrimą tik trečiojoje šalyje, jei tą tyrimą
    - remia tas pats rėmėjas, arba
    - remia kitas rėmėjas, kuris priklauso tai pačiai pagrindinei bendrovei arba kuris kuria vaistą bendrai su tuo kitu rėmėju pagal oficialų susitarimą <sup>(32)</sup>.
- 7.4.3.2. Pranešimų teikimo tvarka (galutinė procedūra)
78. Apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, apie kurias turi būti pranešama pagal 7.4.3.1 skirsnį, pranešama netiesiogiai susijusios valstybės narės nacionalinei kompetentingai institucijai per EVCTM.

<sup>(29)</sup> Nacionalinių kompetentingų institucijų adresų ir duomenų bazių sąrašą galima rasti: [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> Jei tai įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, įvykusios prieš išduodant leidimą, – žr. išsamių gairių CT-1 2.1.4.2. skirsnį.

<sup>(31)</sup> Tyrimo pabaigos sąvoką žr. išsamių gairių CT-1 4 skirsnyje.

<sup>(32)</sup> Žr. 28 išnašą.

79. Netiesiogiai teikti pranešimus rėmėjai gali neturėti pakankamai lėšų ir patirties. Tuomet rėmėjas gali:

- pranešimus teikti tiesiogiai, jei tokia galimybė numatyta tos valstybės narės, kuriai turi būti pranešta apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas,
- įgalioti kitą asmenį netiesiogiai teikti pranešimus. Pavyzdžiui, jei yra susijęs komercinis partneris (pvz., tiriamojo vaisto rinkodaros leidimo turėtojas), jis galėtų būti įgaliotas netiesiogiai teikti pranešimus<sup>(33)</sup>.

80. Taip pat turėtų būti pranešama apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, nustatytas po tyrimo pabaigos<sup>(34)</sup>. Apie tai turėtų būti pranešama netiesiogiai per EVCTM.

#### 7.5. Pranešimų apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas teikimas etikos komitetui

81. Etikos komitetai neturi prieigos prie EVCTM<sup>(35)</sup>.

82. Rėmėjai, priimdami vieną bendrą nuomonę pagal Direktyvos 2001/20/EB 7 straipsnį, apie visas įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, pasireiškiančias susijusiam klinikiniam tyrimui, turėtų pranešti etikos komitetui, jei įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija įvyko tos valstybės narės teritorijoje.

83. Rekomenduojama, kad etikos komitetas ir nacionalinė kompetentinga institucija prireikus glaudžiai bendradarbiautų su tiriamojo asmens sauga susijusiais klausimais.

#### 7.6. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias nereikia pranešti kaip apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas

84. 7.4 ir 7.5 skirsniuose pateiktas išsamus įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų sąrašas. Visų pirma, apie tokias nepageidaujamas reakcijas rėmėjui nereikia pranešti kaip apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas:

- nepageidaujamas reakcijas, susijusias ne su tiriamuoju vaistu, o su netiriamuoju vaistu, kuris buvo skirtas tiriamajam asmeniui ir kuris neturi sąveikos su tiriamuoju vaistu (žr. 7.2.1 skirsnį),
- įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas, įvykusias atliekant tyrimą (visą arba jo dalį) ES, kurio jis neremia. Apie šias įtariamą netikėtą sunkias nepa-

geidaujamas reakcijas rėmėjas gali sužinoti iš atskirų pranešimų, publikacijų (pvz., mokslinės literatūros) arba priežiūros institucijų<sup>(36)</sup>,

- nepageidaujamas reakcijas, įvykusias trečiojoje šalyje, kurioje klinikinis tyrimas neatliekamas, ir susijusias su vaistu, kuris toje šalyje parduodamas, tačiau ES naudojamas tik kaip tiriamasis vaistas.

85. Apie tokius atvejus pranešama kitokiais būdais nei pranešimai apie įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas ir jiems taikomos tolesnės priemonės (žr. 7.11.3 ir 7.11.4 skirsnius).

86. Tokiais atvejais farmakologinio budrumo taisyklės netaikomos (žr. 2 skirsnį).

#### 7.7. Svarbios informacijos apie įtariamą sunkias nepageidaujamas reakcijas, kurios gali būti mirties priežastimi arba kelti pavojų gyvybei, teikimo tvarka

##### 7.7.1. Svarbios informacijos teikimas

87. Rėmėjas privalo pateikti visą svarbią informaciją, t. y. tokią informaciją, kuri yra būtina norint:

- patikrinti, ar numatoma terapinė nauda ir nauda visuomenės sveikatai vis dar pateisina numatomą riziką, ir
- administraciškai apiforminti pranešimą.

88. Nustatant, kuri informacija yra svarbi, o kuri – ne, reikėtų remtis medicininėmis ir mokslinėmis išvadomis.

89. Svarbia informacija visų pirma laikoma nauja administracinė informacija, nuo kurios galėtų priklausyti atvejų tvarkymas. Pavyzdžiui, tai tokia informacija, kuri gali padėti aptikti dvigubus įrašus (pvz., rėmėjas sužino naujus atvejo atpažinimo kodus, kurie jau galėjo būti naudoti anksčiau perduodant duomenis).

90. Po pirminio pranešimo gali paaiškėti, kad reiškinys nėra įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija, nes, pvz., nėra priežastinio ryšio, reiškinys nėra sunkus arba jo buvo galima tikėtis (toliau – priskyrimas žemesnei kategorijai). Priskyrimą žemesnei kategorijai taip pat reikėtų laikyti svarbia informacija.

91. Nesvarbi informacija, yra, pavyzdžiui, ankstesnių atvejų versijų datų pakeitimai arba korektūros klaidų ištaisymas.

<sup>(33)</sup> Žr. klinikinių tyrimų paraiškos formos 5.1. skirsnį ([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> Žr. 31 išnašą.

<sup>(35)</sup> Direktyvos 2001/20/EB 17 straipsnio 3 dalies a punktas.

<sup>(36)</sup> Pranešant apie tokias įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas būtų įrašomas dvigubas įrašas, o jeigu sistema veikia gerai, apie tokias įtariamą netikėtą sunkias nepageidaujamas reakcijas būtų pranešta bet kuriuo atveju.



## 7.7.2. Tvarakaraštis ir laikotarpio pradžia

92. Taikant taisykles dėl svarbios informacijos pateikimo per nustatytą laikotarpį turėtų būti taikomos šios nuostatos:
93. Skubus pirminio pranešimo laikotarpis (diena 0 = Di 0) prasideda kai tik rėmėjas gauna informaciją, kurioje yra minimalūs pranešimų teikimo kriterijai <sup>(37)</sup>.
94. Apie įtariamas sunkias nepageidaujamas reakcijas, kurios gali būti mirties priežastimi arba kelti pavojų gyvybei, rėmėjas bent minimalią informaciją turėtų pateikti kuo skubiau, ir ne vėliau kaip per septynias dienas po informacijos gavimo.
95. Jeigu pirminis pranešimas yra neišsamus (pvz., jeigu rėmėjas per septynias dienas nepateikė visos informacijos ir (arba) vertinimo), rėmėjas per kitas aštuonias dienas turi pateikti išsamią ataskaitą, pagrįstą pirmine informacija. Tokiu atveju gavimo datos pirminio pranešimo atžvilgiu keisti nereikėtų <sup>(38)</sup>.
96. Jeigu rėmėjas gauna esminės naujos informacijos apie atvejį, apie kurį jau pranešta, laikotarpis prasideda iš naujo nuo dienos 0, t. y. nuo naujos informacijos gavimo datos. Tokia informacija nurodoma per 15 dienų pateikiant vėlesnę ataskaitą <sup>(39)</sup>.
97. Minimali informacija turėtų būti bent tokia:
- galiojantis EudraCT numeris (jei yra) <sup>(40)</sup>,
  - rėmėjo tyrimo numeris <sup>(41)</sup>,
  - vienas atpažįstamas koduotas tiriamasis asmuo <sup>(42)</sup>,
  - vienas atpažįstamas pranešėjas <sup>(43)</sup>,

<sup>(37)</sup> Jeigu užduotį atlikti buvo įgaliotas kitas asmuo, laikotarpio pradžia yra data, kai tas asmuo gavo informaciją.

<sup>(38)</sup> Jeigu individualaus atvejo saugos pranešimas (ICSR) perduodamas elektroniniu būdu, tai reiškia, kad duomenys, nurodyti ICH E2B(R2) duomenų elemente A.1.6 „Receive date“, turėtų būti tokie patys kaip nurodytieji ICH E2B(R2) duomenų elemente A.1.7 „Receipt date“.

<sup>(39)</sup> Jeigu individualaus atvejo saugos pranešimas (ICSR) perduodamas elektroniniu būdu, tai reiškia, kad duomenys, nurodyti ICH E2B(R2) duomenų elemente A.1.6 „Receive date“, turėtų būti tokie patys kaip nurodytieji pirminiame pranešime. ICH E2B(R2) duomenų elemente A.1.7 „Receipt date“ turėtų būti nurodyta data, kada rėmėjas gavo esminės naujos informacijos apie atvejį.

<sup>(40)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) duomenų elementą A.2.3.1.

<sup>(41)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) duomenų elementą A.2.3.2.

<sup>(42)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) B.1 skirsnį.

<sup>(43)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) A.2. skirsnį.

— viena įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija <sup>(44)</sup>,

— vienas įtariamas tiriamasis vaistas (įskaitant veikliosios medžiagos koduotą pavadinimą) <sup>(45)</sup>,

— priežastinio ryšio vertinimas <sup>(46)</sup>.

98. Be to, kad pranešimas būtų tinkamai pateikiamas elektroniniu būdu, reikėtų pateikti tokią administracinę informaciją:

— siuntėjo (atvejo) saugos pranešimo unikalų atpažinties kodą <sup>(47)</sup>,

— pirminės informacijos iš pirminio šaltinio gavimo datą <sup>(48)</sup>,

— naujausios informacijos gavimo datą <sup>(49)</sup>,

— pasaulyje unikalų atvejo atpažinties kodą <sup>(50)</sup>,

— siuntėjo atpažinties kodą <sup>(51)</sup>.

99. Informacijos formatas ir struktūra aprašyti 7.9 skirsnyje.

### 7.8. Įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų, kurios negali būti mirties priežastimi arba nekelti pavojaus gyvybei, tvarkaraštis

100. Apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas, kurios negali būti mirties priežastimi arba kelti pavojaus gyvybei, turi būti pranešama per 15 dienų.

101. Gali pasitaikyti atvejų, kai paaiškėja, kad įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija, iš pradžių laikyta negalinti būti mirties priežastimi arba nekelti pavojaus gyvybei, gali būti mirties priežastimi arba kelti pavojų gyvybei, gali būti mirties priežastimi arba kelti pavojų gyvybei. Apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujamą reakciją, kuri negali būti mirties priežastimi arba nekelti pavojaus gyvybei, turėtų būti pranešama kuo greičiau, bet ne vėliau kaip per 15 dienų. Įtariamoms netikėtoms sunkios nepageidaujamos reakcijos, kuri gali būti mirties priežastimi arba kelti pavojų gyvybei, vėlesnė ataskaita turėtų būti pateikiama kuo greičiau, bet ne vėliau kaip per septynias dienas po žinios apie tai, kad reakcija gali būti mirties priežastimi arba kelti pavojų gyvybei, gavimo. Dėl vėlesnės ataskaitos žr. 7.7.2. skirsnį.

<sup>(44)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) B.2 skirsnį.

<sup>(45)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) B.4 skirsnį.

<sup>(46)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) B.4.k.18 skirsnį.

<sup>(47)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) duomenų elementą A.1.0.1.

<sup>(48)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) duomenų elementą A.1.6.

<sup>(49)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) duomenų elementą A.1.7.

<sup>(50)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) duomenų elementą A.1.10.

<sup>(51)</sup> Jei perduodama elektroniniu būdu – turi būti įrašoma į ICH E2B(R2) duomenų elementą A.3.1.2.

102. Tais atvejais, kai paaiškėja, kad įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija, pirminiame pranešime laikyta negalinčia būti mirties priežastimi arba nekeliančia pavojaus gyvybei, vis dėlto gali būti mirties priežastimi arba kelia pavojų gyvybei, turėtų būti parengta bendra ataskaita.

### 7.9. Pranešimo formatas

#### 7.9.1. Netiesioginis pranešimas

103. Netiesioginis individualaus atvejo saugos pranešimas per EVCTM išsamiau aprašytas toliau nurodytuose dokumentuose:

— naujausioje ICH E2B gairių *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (toliau – ICH E2B (R2)) versijoje <sup>(52)</sup>, ir

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

104. Reikėtų pabrėžti, kad:

— rėmėjas, prieš užpildydamas klinikinio tyrimo paraiškos formą <sup>(54)</sup>, turėtų pateikti žodyne *EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (EVMPD) esančią informaciją apie tiriamąjį vaistą <sup>(55)</sup> <sup>(56)</sup>,

— laisvos formos teksto skiltyse duomenys turėtų būti įvedami anglų kalba,

— į EVCTM galima įvesti tik tuos pranešimus, kurie atitinka patikros taisykles <sup>(57)</sup>,

— koduotose skiltyse turėtų būti pateikti tokie duomenys: farmakologinio budrumo terminai, formos ir standartai, dėl kurių sutarta tarptautiniu mastu.

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

<sup>(53)</sup> 2010 m. spalio 15 d. dok. ref. EMA/H/20665/04/ 2-oji galutinė redakcija ([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/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(55)</sup> Siekiant standartizuoti klinikinių tyrimų paraiškų ir susijusių įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta kompetentingoms institucijoms, informaciją, bus viešai paskelbtas visų į *EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* įtrauktų veikliųjų medžiagų, įskaitant kuriamų medžiagų kodus, sąrašas, kad juo būtų galima naudotis pildant EudraCT klinikinio tyrimo paraiškos formos atitinkamas skiltis.

<sup>(56)</sup> Agentūra parengs pagalbos funkciją rėmėjams, kuriems kyla sunkumų dėl prieigos prie EVMPD arba įvedant duomenis.

<sup>(57)</sup> Žr. 2010 m. spalio 15 d. *Note for guidance Eudravigilance human — processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, dok. ref. EMA/H/20665/04/ 2-ąją galutinę redakciją.

105. Jeigu siuntėjui žinomų asmenų pavardžių arba inicialų pranešime negalima nurodyti dėl asmens duomenų apsaugos reikalavimų, tai turėtų būti pabrėžiama pranešime <sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. Tiesioginis pranešimas

106. Kad nacionalinė kompetentinga institucija galėtų įtraukti informaciją į EVCTM, ši turėtų būti išdėstoma taip pat, kaip teikiant netiesioginį pranešimą.

107. Tas pats turėtų būti taikoma per pereinamojo laikotarpio procedūrą, nurodytą 7.4.2 skirsnyje.

### 7.10. Tyrėjo informavimas

108. Direktyvos 2001/20/EB 17 straipsnio 1 dalies d punkte nustatyta, kad „rėmėjas taip pat apie tai praneša visiems tyrėjams“.

109. Tokia informacija turėtų būti glausta ir praktinė. Todėl, jei įmanoma, informacija apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją turėtų sugrupuojama su kitais pranešimais apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją iš eilės pagal laikotarpius, atsižvelgiant į tyrimo projekto arba klinikinės raidos projekto pobūdį ir užfiksuotą įtariamą netikėtą sunkių nepageidaujamų reakcijų kiekį. Prie šių sugrupuotų pranešimų turėtų būti pridėdama glausta santrauka apie besivystantį tiriamąjį vaisto saugos spektrą.

110. Aklo gydymo parinkimas aprašytas 7.11.1 skirsnyje.

### 7.11. Kiti klausimai

#### 7.11.1. Išoduoto gydymo parinkimas <sup>(59)</sup>

111. Rėmėjas nacionalinei kompetentingai institucijai ir etikos komitetui (žr. 7.5 skirsnį) paprastai turėtų pranešti (tiesiogiai arba netiesiogiai per EVCTM, žr. 7.4 skirsnį) tik apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją, kurios pasireiškė tiriamajam asmeniui parinkus išoduotą gydymą.

112. Tyrėjas (žr. 7.10 skirsnį) turėtų gauti tik informaciją apie aklą gydymą, išskyrus atvejus, kai išoduota informacija reikalinga dėl saugos priežasčių <sup>(60)</sup>.

113. Tyrėjas gydymo parinkimą atliekant klinikinį tyrimą turėtų išoduoti tik jei tai turi reikšmės tiriamąjį asmens saugai.

<sup>(58)</sup> Dėl ICH E2B duomenų elementų skiltyse turėtų būti įrašoma „SLAPTA“.

<sup>(59)</sup> Žr. Rekomendacijų ICH E2A 3.D. skirsnį.

<sup>(60)</sup> Daugiau informacijos žr. Rekomendacijų ICH E2A 3.D. skirsnį.

114. Jeigu kuris nors reiškinys gali būti įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija, rėmėjas turėtų išskoduoti tik to konkretaus tiriamojo asmens gydymą. Asmenims, atsakingiems už tyrimo atlikimą (vadovybei, stebėtojams, tyrėjams) ir už duomenų analizę bei už rezultatų interpretavimą tyrimui pasibaigus (pvz., biometrijos srityje dirbančiam personalui), gydymas neišskodojamas. Išskoduota informacija turėtų būti prieinama tik atsakingiesiems už saugos pranešimų teikimą nacionalinėms kompetentingoms institucijoms (tiesiogiai arba netiesiogiai per EVCTM), etikos komitetams ir duomenų saugos stebėsenos valdybai (DSSV) <sup>(61)</sup> arba asmenims, vertinantiems saugą tyrimo metu.
115. Tačiau jeigu gydymas nuolat išskodojamas atliekant didelį sergamumą arba didelį mirtingumą sukeliančių ligų tyrimus, kurių galutinis veiksmingumo taškas taip pat gali būti įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija, arba jeigu klinikinio tyrimo galutinis veiksmingumo taškas yra mirtingumas ar kitas sunkus reiškinys (apie kurį gali būti pranešta kaip apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją), gali būti pažeistas klinikinio tyrimo vientisumas. Tokiomis ar panašiomis aplinkybėmis, kai suteikiamas leidimas, rėmėjas turėtų nutarti, kurie sunkūs reiškiniai laikytini susijusiais su liga ir neturi būti nuolat išskoduojami ir apie kuriuos nereikia teikti skubių pranešimų <sup>(62)</sup>.
116. Rėmėjai primygtinai raginami tokiems tyrimams skirti nepriklausomą DSSV, kuri galėtų reguliariai peržiūrėti atliekamų tyrimų saugos duomenis ir prireikus rekomenduotų rėmėjui tęsti, pakeisti arba nutraukti tyrimą. DSSV sudėtis ir veikla turėtų būti aprašyta protokole.
117. Visada, jeigu po iškodavimo pasirodo, kad reiškinys yra įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija (pvz., tikimybės požiūriu), taikomos pranešimų apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją teikimo taisyklės (žr. pirmiau pateiktus skirsnius). Atvejai, kai įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija įvyksta tik tyrimui pasibaigus, aprašyti 7.4 skirsnyje.
- 7.11.2. *Įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos, siejamos su palyginamuoju vaistu arba placebo*
118. Palyginamieji vaistai ir placebo yra tiriamieji vaistai <sup>(63)</sup>. Todėl pranešimams apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją, siejamas su palyginamuoju vaistu, taikomi tie patys reikalavimai kaip ir tiriamajam vaistui. Su placebo susiję reiškiniai paprastai netenkins įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos kriterijų, taigi ir skubių pranešimų apie juos teikti nereikia. Tačiau
- rėmėjas turėtų pranešti apie atvejus, kai įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija siejama su placebo (pvz., dėl pagalbinių medžiagų arba priemaišų) <sup>(64)</sup>.
- 7.11.3. *Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su netiriamaisiais vaistais*
119. Sunki nepageidaujama reakcija, susijusi ne su tiriamuoju, o su netiriamuoju vaistu, nėra įtariama netikėta sunki nepageidaujama reakcija, todėl apie ją nereikia pranešti kaip apie tokią (žr. 7.2.1 skirsnį).
120. Nors Direktyvoje 2001/83/EB ir Reglamente (EB) Nr. 726/2004 nustatytų farmakologinio budrumo taisyklių teisiniai įpareigojimai netaikomi (žr. 2 skirsnį) nepageidaujamos reakcijoms į tiriamąjį arba netiriamąjį vaistą, jeigu netiriamasis vaistas yra registruotas vaistas, tyrėjai ir rėmėjai apie įtariamą nepageidaujama reakciją į netiriamąjį vaistą raginami pranešti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms arba rinkodaros leidimo turėtojui.
- 7.11.4. *Saugos klausimai, nesusiję su įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžtimi. Kitos priemonės*
121. Atliekant klinikinį tyrimą gali pasitaikyti reiškinų, nesusijusių su įtariamos netikėtos sunkios nepageidaujamos reakcijos apibrėžtimi, kuriems dėl šios priežasties netaikomas reikalavimas pranešti apie įtariamą netikėtą sunkią nepageidaujama reakciją, net jeigu jie gali turėti reikšmės tiriamojo asmens saugai. Pavyzdžiui <sup>(65)</sup>:
- nauji reiškiniai, susiję su tyrimo atlikimu arba tiriamojo vaisto kūriniu, kurie gali padaryti poveikį tiriamųjų asmenų saugai, kaip antai:
    - sunkus nepageidaujamas reiškinys, kuris gali būti siejamas su tyrimo procedūromis ir dėl kurio gali pakisti tyrimo atlikimo eiga,
    - esminis pavojus tiriamiesiems asmenims, kaip antai tiriamojo vaisto, naudojamo gyvybei pavojingai ligai gydyti, neveiksmingumas,
    - esminis saugai svarbus rezultatas, gautas neseniai atlikus tyrimą su gyvūnais (kaip antai kancerogeniškumas),
    - laikinas tyrimo sustabdymas dėl saugos priežasčių, jeigu tų pačių tiriamųjų vaistų tyrimą tas pats rėmėjas atlieka kitoje šalyje,

<sup>(61)</sup> Dėl DSSV taip pat žr. EMA guideline on Data Monitoring Committees, dok. ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Žr. išsamių gairių CT-1 2.5. skirsnį.

<sup>(63)</sup> Direktyvos 2001/20/EB 2 straipsnio d punktą.

<sup>(64)</sup> Įtariama placebo sudedamoji dalis turėtų būti nurodyta ICH E2B(R2) duomenų elemente B.4.k.2.2. „Veiklosios medžiagos pavadinimas“.

<sup>(65)</sup> Pavyzdžių žr. Rekomendacijų ICH E2A 3.A.2. skirsnį.

- DSSV rekomendacijos (jei yra), jeigu jos turi reikšmės tiriamųjų asmenų saugai,
  - jei tai pažangiosios terapijos tiriamieji vaistai – svarbi saugos informacija apie išsigijimą arba donorą.
122. Apie minėtus reiškinius arba pastebėjimus nereikia pranešti kaip apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas, tačiau gali prireikti imtis kitokių priemonių, kaip antai:
- skubios saugos priemonės ir pranešimas apie jas (Direktyvos 2001/20/EB 10 straipsnio b punktas, taip pat žr. išsamių gairių CT-1 3.9. skirsnį),
  - svarbūs pakeitimai (Direktyvos 2001/20/EB 10 straipsnio a punktas; taip pat žr. išsamių gairių CT-1 3.7. skirsnį), arba
  - ankstyvas tyrimo sustabdymas (Direktyvos 2001/20/EB 10 straipsnio c punktas; taip pat žr. išsamių gairių CT-1 4.2.2. skirsnį).
123. Be to (nors tai nepriskiriama prie pirmiau išvardytų priemonių), rėmėjui rekomenduojama informuoti nacionalinę kompetentingą instituciją ir etikos komitetą apie saugos problemas, dėl kurių gali pakisti tiriamojo vaisto naudos ir rizikos santykio vertinimas.

#### 8. RĖMĖJO METINĖ SAUGOS ATASKAITA NACIONALINĖMS KOMPETENTINGOMS INSTITUCIJOMS IR ETIKOS KOMITETUI

124. Direktyvos 2001/20/EB 17 straipsnio 2 dalyje nustatyta:
- „Kartą per metus klinikinio tyrimo metu rėmėjas pateikia valstybėms narėms, kurių teritorijoje yra atliekamas klinikinis tyrimas, ir etikos komitetui visų įtariamų sunkių ir nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė per šį laikotarpį, sąrašą ir pateikia ataskaitą apie tiriamojo asmens saugumą.“
125. Ataskaita pateikiama susijusios valstybės narės nacionalinei kompetentingai institucijai ir etikos komitetui.
126. Ataskaita nacionalinei kompetentingai institucijai ir etikos komitetui turėtų būti pateikiama tik jeigu tiriamieji asmenys tebegydomi susijusioje valstybėje narėje <sup>(66)</sup>.

<sup>(66)</sup> Žr. Rekomendacijų ICH E2F 2.3 skirsnį.

127. Metinė saugos ataskaita ir iškodavimo taisyklės išsamiau aprašytos gairėse ICH Topic E2F — *Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> (DSUR, toliau – Rekomendacijos ICH E2F). Tarptautinė techninių reikalavimų žmonėms skirtų vaistų registracijai derinimo konferencija (ICH) paskelbė DSUR pavyzdžius. DSUR pavyzdyje atsižvelgiama į skirtingas žinias apie vaistą, pagal tai, ar rėmėjas turi rinkodaros leidimą, ar ne <sup>(68)</sup>.
128. Ataskaitos priedėlyje turėtų būti pateikta RSI, galiojusi ataskaitinio laikotarpio pradžioje (žr. 7.2.3.2 skirsnį; taip pat žr. Rekomendacijų ICH E2F 2.6. ir 3.20 skirsnį).
129. Ataskaitinio laikotarpio pradžioje galiojusi RSI yra visą ataskaitinį laikotarpį galiojanti RSI <sup>(69)</sup>.
130. Jeigu ataskaitiniu laikotarpiu RSI iš esmės pasikeičia, tokie pakeitimai turėtų būti išvardijami metinėje saugos ataskaitoje <sup>(70)</sup> <sup>(71)</sup>. Be to, tokiu atveju pakoreguota RSI turėtų būti pateikiama ataskaitos priede <sup>(72)</sup> ir papildyti ataskaitinio laikotarpio pradžioje galiojusią RSI (žr. pirmiau). Nepaisant pakeitimų, ataskaitinio laikotarpio pradžioje galiojusi RSI yra visą ataskaitinį laikotarpį galiojanti RSI <sup>(73)</sup>.

## 9. EVCTM FUNKCIJOS

### 9.1. Įžanga

131. EVCTM skirtas naudotis šiais tikslais:

- įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų, svarbių prižiūrint klinikinius tyrimus ES ir kiekvienoje valstybėje narėje, apžvalga,
- paprastesnis paraiškų teikimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms teikiant netiesioginius pranešimus,
- paprastesnis pranešimas apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas tarp nacionalinių kompetentingų institucijų, Komisijos ir Agentūros.

<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> Žr. Rekomendacijų ICH E2F 2.6 skirsnį.

<sup>(70)</sup> Žr. Rekomendacijų ICH E2F 3.4 skirsnį.

<sup>(71)</sup> Jie paprastai yra svarbūs pakeitimai (žr. išsamių gairių CT-1 3.4.3.b skirsnį).

<sup>(72)</sup> Žr. 69 išnašą.

<sup>(73)</sup> Tai reiškia, kad metinei ataskaitai naudota RSI gali būti netapati rengiamai RSI, kuria remiamasi teikiant pranešimus apie įtariamas netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas (žr. 7.2.3.2 skirsnį).

132. EVCTM duomenimis gali naudotis tik nacionalinės kompetentingos institucijos, Agentūra ir Komisija <sup>(74)</sup>.

133. EVCTM pagrįstas pasirinkimo sąrašais, išskleidžiamaisiais meniu ir žodynais arba automatiškai sukuriama kodais ar tekstu. Pripažįstama, kad žodynai bus ne visomis kalbomis – iš pradžių jie gali būti tik anglų kalba. Žodynų vertimai bus naudojami tik jeigu jų kūrėjai pateiks išsamias aktualias versijas.

### 9.2. Pagrindinės funkcijos

134. Pagrindinės EVCTM funkcijos skirtos:

- teikti netiesioginius pranešimus naujausia formatu versija, dėl kurių sutarta tarptautiniu mastu,
- rengti specialius pranešimus, apimančius statistinius požymių aptikimo metodus ir galimybę atlikti pirminį filtravimą pagal kilmės šalį, pranešimo tipą, vaisto apibūdinimą, Europos klinikinių tyrimų duomenų bazės EudraCT numerį, siunčiančiąją organizaciją (nacionalinės kompetentingos institucijos, rėmėjai), pranešimo datą,
- atlikti užklausą ieškant:
  - įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta siejant su vienu ar daugiau atrinktų tiriamųjų vaistų arba veikliųjų medžiagų, skaičiaus,
  - įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta pagal amžiaus grupę arba indikaciją (jeigu pranešta) siejant su vienu ar daugiau atrinktų tiriamųjų vaistų arba veikliųjų medžiagų, skaičiaus,

— įtariamų netikėtų sunkių nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta dėl pasirinkto klinikinio tyrimo pagal vieną ar daugiau EudraCT numerių, skaičiaus,

— individualių reakcijų atvejų, sugrupuotų iš eilės bet koku atrinktų vieno ar daugiau vaistų arba veikliųjų medžiagų MeDRA lygmeniu, sąrašų,

— vieno ar daugiau vaistų arba veikliųjų medžiagų statinių reakcijų stebėsenos ataskaitų.

### 9.3. Išplėtos funkcijos

135. Po pereinamojo laikotarpio procedūros (7.4.1 skirsnis) išplėtus EVCTM ir EudraCT funkcijas nacionalinės kompetentingos institucijos galės gauti:

— reguliarius trumpus pranešimus apie visų svarbių tiriamųjų vaistų arba klinikinių tyrimų naujas įtariamąs netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas,

— išpėjimus apie įtariamąs netikėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas, kurios valstybei narei yra reikšmingos dėl tam tikrų reakcijų, tyrimų arba imčių tipų, arba dėl svarbių tiriamųjų vaistų, ir

— pranešimus, pagrįstus įvairiomis ICH E2B ir EudraCT sritimis.

136. Išsamūs techniniai reikalavimai ir išplėstų funkcijų įgyvendinimo planas bus paskelbti atskirame dokumente.

<sup>(74)</sup> Žr. Direktyvos 2001/20/EB 17 straipsnio 3 dalies a punktą.