

II

(Informācija)

EIROPAS SAVIENĪBAS IESTĀŽU UN STRUKTŪRU SNIEGTI PAZIŅOJUMI

EIROPAS KOMISIJA

Komisijas paziņojums – Sīki izstrādātas pamatnostādnes par tādu nevēlamu notikumu/blakņu ziņojumu vākšanu, pārbaudi un formu, kas konstatētas cilvēkiem paredzētu zāļu klīniskajā izpētē (“CT-3”)

(2011/C 172/01)

1. IEVADS

1.1. Juridiskais pamats

1. Šo sīki izstrādāto pamatnostādņu pamatā ir 18. pants Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 4. aprīļa Direktīvā 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm⁽¹⁾ (turpmāk “Direktīva 2001/20/EK”), kurā ir noteikts, ka:

“Komisija, konsultējoties ar aģentūru, dalībvalstīm un ieinteresētajām pusēm, izveido un publicē sīki izstrādātas pamatnostādnes par nevēlamu notikumu/blakņu ziņojumu vākšanu, pārbaudi un formu kopā ar varbūtēju nopietnu neparedzētu nelabvēlīgu blakusparādību dekodēšanas procedūrām”.

2. Saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 3. panta 1. punktu visiem valsts noteikumiem par klīniskai izpētei pakļauto personu [izpētes subjektu] aizsardzību ir jāatbilst Direktīvā 2001/20/EK paredzētajām procedūrām un laika grafikiem, tostarp procedūrām un laika grafikiem tādu nevēlamu notikumu/blakņu ziņojumu vākšanai, pārbaudei un formai, kas konstatētas cilvēkiem paredzētu zāļu klīniskajā izpētē. Šajā dokumentā ir izklāstītas pamatnostādnes attiecībā uz šiem aspektiem.
3. Eiropas Savienības (“ES”) dalībvalstu un Eiropas Ekonomikas zonas (“EEZ”)⁽²⁾ līguma valstu kompetentajām iestādēm un ētikas komitejām, sponsoriem un pētniekiem,

⁽¹⁾ OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.

⁽²⁾ Šajā dokumentā norādes uz ES, ES dalībvalstīm vai dalībvalstīm attiecas arī uz EEZ vai EEZ līguma valstīm, ja vien nav norādīts citādi.

kā arī personām, kurām deleģēti uzdevumi un funkcijas saistībā ar ziņošanu par drošību, ir jāņem vērā šīs pamatnostādnes, piemērojot Direktīvu 2001/20/EK.

1.2. Darbības joma

4. Šīs sīki izstrādātās pamatnostādnes attiecas uz tādu nevēlamu notikumu un blakņu apkopošanu, pārbaudi un paziņošanu, kas konstatētas, veicot klīnisku izpēti, uz kuru attiecas Direktīva 2001/20/EK, t. i., klīnisku izpēti, kas definēta minētajā direktīvā un ko īsteno vismaz vienā ES dalībvalstī.
5. Sīkāka informācija par Direktīvas 2001/20/EK darbības jomu ir pieejama dokumenta *Sīki izstrādātas pamatnostādnes par cilvēkiem paredzēto zāļu klīniskās izpētes atļaujas pieprasīšanu kompetentajām iestādēm, būtisku grozījumu paziņošanu un izpētes beigu deklarāciju*⁽³⁾ (turpmāk “sīki izstrādātās pamatnostādnes CT-1”) 1.2. sadaļā.

1.3. Definīcijas

6. Definīcijas, kas ietvertas Direktīvas 2001/20/EK, tās īstenošanas tiesību aktu, ko izdevusi Komisija, un attiecīgo Komisijas pamatnostādņu aktuālajās versijās, ir piemērojamas arī attiecībā uz šīm sīki izstrādātajām pamatnostādņēm.
7. Terminu “nevēlams notikums”, “blakne” un apzīmējumu “varbūtējs”, “neparedzēts” un “nopietns” skaidrojums sk. šo sīki izstrādāto pamatnostādņu attiecīgajās sadaļās.

⁽³⁾ OV C 82, 30.3.2010., 1. lpp.

8. Šajās sīki izstrādātajās pamatnostādnēs "attiecīgā dalībvalsts" ir dalībvalsts, kurā klīniskā izpēte tiek veikta ar kompetentās iestādes atļauju un ētikas komitejas labvēlīgu atzinumu.

1.4. Saistība ar citām pamatnostādnēm

9. Šīs sīki izstrādātās pamatnostādnēs jālasa saistībā ar citiem dokumentiem, jo īpaši ar:

— sīki izstrādātajām pamatnostādnēm CT-1 un

— *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting* (Norādījumi par klīniskās drošības datu pārvaldību: paātrinātas ziņošanas definīcija un standarti, turpmāk "Norādījumi ICH E2A")⁽⁴⁾.

10. Lai atvieglotu tādu noteikumu piemērošanu, kas attiecas uz drošības ziņojumiem, šajās sīki izstrādātajās pamatnostādnēs attiecīgā gadījumā ir atkārtots iepriekš minēto pamatnostādņu saturs.

2. SAISTĪBA AR FARMAKOVIGILANCES NOTEIKUMIEM

11. Farmakovigilances noteikumi, kuri paredzēti Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīvā 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm⁽⁵⁾ (turpmāk "Direktīva 2001/83/EK"), un Regulā (EK) Nr. 726/2004, ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru (turpmāk "Regula (EK) Nr. 726/2004")⁽⁶⁾, neattiecas uz izpēti pakļautām zālēm [pētāmiem preparātiem] un zālēm, kas izpēti nav pakļautas⁽⁷⁾,⁽⁸⁾.

12. Tas nozīmē, ka:

— uz drošības ziņojumiem attiecas vai nu Direktīva 2001/20/EK, vai arī farmakovigilances noteikumi, kas izklāstīti Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004. Par nevēlamām blaknēm nedrīkst ziņot saskaņā ar abiem minētajiem tiesiskajiem regulējumiem, t. i., atbilstoši gan Direktīvai 2001/20/EK, gan Regulai (EK) Nr. 726/2004 un Direktīvai 2001/83/EK,

— par izpēti pakļautu zāļu un zāļu, kas nav pakļautas izpētei, nevēlamām blaknēm, kuras radušās klīniskās izpētes laikā, ziņo un tās pārrauga tikai saskaņā ar Direktīvu 2001/20/EK. Piemērojot minēto direktīvu, ir jānodrošina atbilstība šīm sīki izstrādātajām pamatnostādnēm.

13. Sponsoru un pētnieku pienākumi attiecībā uz ziņošanu par drošību ir noteikti tikai Direktīvā 2001/20/EK.

3. PĒTNIKA UN SPONSORA PIENĀKUMI ATTIECĪBĀ UZ PĀRRAUDZĪBU UN ZIŅOŠANU PAR DROŠĪBU

14. Pētnieka pienākumi:

— sponsora informēšana par nopietniem nevēlamiem notikumiem (sk. 4. sadaļu),

— sponsora informēšana par atsevišķiem mazāk nopietniem nevēlamiem notikumiem un/vai laboratoriskām novirzēm (sk. 5. sadaļu).

15. Sponsora pienākumi:

— nevēlamu notikumu reģistrēšana (sk. 6. sadaļu),

— ziņošana par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm valsts kompetentajai iestādei (tieši vai izmantojot *Eudravigilance Clinical Trials Module*, sk. 7.4. sadaļu) un ētikas komitejai (sk. 80. sadaļu),

— pētnieku informēšanu (sk. 7.10. sadaļu);

— ikgadējā drošības ziņojuma iesniegšana valsts kompetentajai iestādei un ētikas komitejai (sk. 8. sadaļu).

16. Sponsoram ir pastāvīgi jāizsver klīniskās izpētes paredzamie ieguvumi un riski⁽⁹⁾, tostarp jāveic izpēti pakļauto zāļu drošības novērtējums.

17. Sponsoram ir jāveic attiecīgi pasākumi, lai nodrošinātu, ka sistēmas un rakstveidā sagatavotās standarta darba operāciju procedūras atbilst nepieciešamajiem kvalitātes standartiem visos lietu dokumentēšanas, datu vākšanas, pārbaudes, izvērtēšanas, arhivēšanas, ziņošanas un pārraudzības posmos.

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

⁽⁵⁾ OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp.

⁽⁶⁾ OV L 136, 30.4.2004., 1. lpp.

⁽⁷⁾ Informāciju par šiem terminiem sk. *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs)* (Pamatnostādnēs par izpēti pakļautām zālēm un zālēm, kas klīniskai izpētei nav pakļautas) (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽⁸⁾ Direktīvas 2001/83/EK 3. panta 3. punkts. Sk. arī 107. panta 1. punktu Direktīvā 2001/83/EK, kas grozīta ar 2010. gada 15. decembra Direktīvu 2010/84/ES.

⁽⁹⁾ ICH E6 2.2. sadaļa – Laba klīniskā prakse.

18. Īpaši norādījumi attiecībā uz uzlabotas terapijas pētāmo zāļu klīnisko izpēti ir iekļauti *labas klīniskās prakses detaļizētajās pamatnostādņēs uzlabotas terapijas zālēm* ⁽¹⁰⁾.

19. Pienākumu deleģēšana neatbrīvo sponsoru vai pētnieku no galīgās atbildības attiecībā uz klīniskās izpētes atbilstību spēkā esošajiem tiesību aktiem.

4. PĒTNIKA PAZIŅOJUMI SPONSORAM PAR NOPIETNIEM NEVĒLAMIEM NOTIKUMIEM

4.1. Juridiskais pamats un mērķis

20. Direktīvas 2001/20/EK 16. panta 1. punkts izteikts šādi.

“Pētnieks nekavējoties informē sponsoru par visiem nopietniem nevēlamiem notikumiem, izņemot tos, kurus protokols vai pētnieka brošūra nenosaka kā notikumu, kas pieprasa tūlītēju ziņošanu. Pēc tūlītējā ziņojuma nosūta sīki izstrādātus rakstiskus ziņojumus. Tūlītējie un turpmākie ziņojumi identificē izpētei pakļautās personas pēc unikāliem koda numuriem, kas piešķirti izpētei pakļautām personām.”

21. Šā pienākuma mērķis ir nodrošināt, ka sponsoram ir pieejama nepieciešamā informācija, lai saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 3. panta 2. punkta a) apakšpunktu pastāvīgi izvērtētu klīniskās izpētes ieguvumu un risku attiecību.

4.2. “Nopietns nevēlams notikums”

4.2.1. “Nevēlams notikums”

22. Direktīvas 2001/20/EK 2. panta m) punktā “nevēlams notikums” ir definēts kā

“jebkurš nelabvēlīgs medicīniskais gadījums pacientam vai klīniskai izpētei pakļautai personai, kas izmanto zāles, un kuram var nebūt cēloņsakarība ar šīm zālēm”.

23. Tāpēc “nevēlams notikums” var būt jebkāda nelabvēlīga un neparedzēta pazīme (tostarp, piemēram, normām neatbilstoši laboratorijas dati), simptoms vai slimība, kas īslaicīgi saistīta ar zāļu lietošanu neatkarīgi no tā, vai tiek uzskatīts, ka tam ir kāda saistība ar attiecīgajām zālēm ⁽¹¹⁾.

4.2.2. “Nopietns nevēlams notikums”

24. Direktīvas 2001/20/EK 2. panta o) punktā “nopietns nevēlams notikums” ir definēts kā

“jebkurš nelabvēlīgs medicīniskais gadījums vai ietekme, kas pie jebkuras devas izraisa nāvi, apdraud dzīvību, vai prasa pacienta hospitalizāciju vai esošās hospitalizācijas pagarināšanu, izraisa pastāvīgas vai nozīmīgas disfunkcijas vai invaliditāti, vai ir kongenitāla anomālija vai iedzimts defekts”.

25. Minētās pazīmes/sekas ir jāņem vērā šāda notikuma laikā. Piemēram, dzīvības apdraudējuma gadījumā tas attiecas uz notikumu, kura laikā izpētei pakļautās personas dzīvība bijusi pakļauta riskam; tas neattiecas uz notikumu, kurš smagākā formā hipotētiski varētu izraisīt nāvi.

26. Atsevišķi ar zālēm saistīti notikumi var apdraudēt izpētei pakļauto personu vai arī var būt nepieciešama ieviešana, lai novērstu kādu no iepriekš minētajām pazīmēm/sekām. Šādi notikumi (turpmāk “būtiski ar zālēm saistīti notikumi”) saskaņā ar definīciju arī ir uzskatāmi par “nopietniem notikumiem”.

27. To, vai notikums atbilstoši turpmāk minētajiem kritērijiem ⁽¹²⁾ ir uzskatāms par “nopietnu”, var noteikt, pamatojoties uz medicīnisku un zinātnisku atzinumu.

4.3. Termiņi

28. Pētnieks nekavējoties informē sponsoru par visiem nopietniem nevēlamiem notikumiem, izņemot tos, kuri protokolā vai pētnieka brošūrā ir atzīti par notikumiem, kas nepieprasa tūlītēju ziņošanu ⁽¹³⁾.

4.3.1. Tūlītēja ziņošana un turpmākie ziņojumi

29. Tūlītēja ziņošana ir veids, kā sponsors var veikt atbilstošus pasākumus iespējamu jaunu risku novēršanai klīniskajā izpētē. Tāpēc pētniekam tūlītējais paziņojums ir jāsniedz ļoti īsā laikā un nekādā gadījumā ne vēlāk kā 24 stundas pēc attiecīgā nopietnā nevēlamā notikuma konstatēšanas.

30. Turpmākie ziņojumi ir veids, kā sponsors var noteikt, vai attiecībā uz konkrēto nopietno nevēlamo notikumu ir nepieciešama klīniskās izpētes ieguvumu un risku attiecības pārvērtēšana, ja attiecīgā informācija vēl nav pieejama un iekļauta sākotnējā ziņojumā.

4.3.2. Vēlāka ziņošana

31. Gadījumos, kad ziņošana nav jāveic uzreiz (sk. 4.3. sadaļu), pētnieks ziņo atbilstošā laikā, ņemot vērā izpētes un nopietnā nevēlamā notikuma specifiku, kā arī norādes, kas var būt iekļautas protokolā vai pētnieka brošūrā ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁰⁾ *EudraLex*, 10. sējums.

⁽¹¹⁾ Norādījumu ICH E2A 2.A.1. sadaļa.

⁽¹²⁾ Piemēri ir minēti norādījumā ICH E2A 2.B. sadaļā.

⁽¹³⁾ Sk. arī 2.5. un 2.6. sadaļu sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1.

⁽¹⁴⁾ Skat. 13. atsauci.

4.4. Ziņošanas periods sponsora informēšanai par nopietniem nevēlamiem notikumiem

32. Pētnieka pienākums ir ziņot sponsoram par visiem nopietniem nevēlamiem notikumiem saistībā ar izpēti pakļautām personām, kuras viņš ārstē klīniskās izpētes laikā. Kad izpēte ir beigusies, pētnieks izpēti pakļautajām personām nepiemēro nevēlamu notikumu aktīvu uzraudzību, ja vien protokolā nav paredzēts citādi ⁽¹⁵⁾.
33. Ja pētnieks saņem informāciju par nopietniem nevēlamiem notikumiem, ar ko izpēti pakļautā persona ir saskārusies pēc tam, kad ir beigusies izpēte, kurā tā bijusi iesaistīta, pētniekam par tiem jāziņo sponsoram ⁽¹⁶⁾.

5. PĒTNIEKA PAZIŅOJUMI SPONSORAM PAR MAZĀK NOPIETNIEM NEVĒLAMIEM NOTIKUMIEM UN/VAI LABORATORISKĀM NOVIRZĒM

34. Direktīvas 2001/20/EK 16. panta 2. punkts izteikts šādi.

“Par nevēlamiem notikumiem un/vai laboratoriskām novirzēm, kas noteiktas protokolā kā kritiskas drošības izvērtēšanai, ziņo sponsoram saskaņā ar ziņošanas prasībām un laikposmos, kas precizēti protokolā.”

35. Atsauce uz “nevēlama notikuma” definīciju ir izdarīta 4.2.1. sadaļā.

6. SPONSORA NODROŠINĀTĀ DOKUMENTĀCIJA

36. Direktīvas 2001/20/EK 16. panta 4. punkts izteikts šādi.

“Sponsors nodrošina, ka tiek dokumentēti visi nevēlamie notikumi, par kuriem tam ziņojis pētnieks vai pētnieki.”

7. SPONSORA ZIŅOJUMI PAR VARBŪTĒJĀM NOPIETNĀM NEPAREDZĒTĀM BLAKNĒM

7.1. Juridiskais pamats un mērķis

37. Direktīvas 2001/20/EK 17. panta 1. punkta a), b) un d) apakšpunkts izteikts šādi.

“Sponsors nodrošina, ka visu attiecīgo informāciju par varbūtējām nopietnām neparedzētām blaknēm, kas ir fatālas vai dzīvību apdraudošas, cik drīz vien iespējams, reģistrē un paziņo visu attiecīgo dalībvalstu kompetentajām iestādēm un ētikas komitejai, un jebkurā gadījumā ne vēlāk kā septiņas dienas pēc tam, kad sponsors uzzinājis par šādu gadījumu, un ka attiecīgu turpmāku informāciju sekojoši paziņo papildu astoņu dienu laikā.

Par visām pārējām varbūtējām nopietnām neparedzētām blaknēm ziņo attiecīgajām kompetentajām iestādēm un attiecīgajai ētikas komitejai, cik vien drīz iespējams, bet, vēlākais, piecpadsmit dienu laikā kopš sponsors par tām uzzinājis. (..)

Sponsors informē arī visus pētniekus.”

38. Direktīvas 2001/20/EK 17. panta 3. punkta a) apakšpunkts izteikts šādi.

“Katra dalībvalsts rūpējas par to, ka tās visas varbūtējas nopietnas neparedzētas blaknes izpēti pakļautajām zālēm, par ko tā ir informēta, ievada Eiropas datubāzē, kurai pieeja saskaņā ar 11. panta 1. punktu ir tikai dalībvalstu kompetentajām iestādēm, aģentūrai un Komisijai.”

39. Direktīvas 2001/20/EK 17. pantā minētā “Eiropas datubāze” ir *Eudravigilance Clinical Trials Module* (“EVCTM”) ⁽¹⁷⁾.

40. Pienākums ziņot valstu kompetentajām iestādēm (tieši vai izmantojot EVCTM, sk. 7.4. sadaļu) ir noteikts tādēļ, lai valstu kompetentās iestādes būtu informētas par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm un varētu izpēti pakļauto zāļu drošuma profilā apkopot informāciju par to nekaitīgumu. Tas savukārt tiek darīts, lai attiecīgā valsts kompetentā iestāde varētu:

— ņemot vērā ziņojumus par dažādām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, izvērtēt, vai izpēti pakļautās zāles rada nezināmu risku izpēti pakļautajai personai, un

— veikt attiecīgus pasākumus, lai vajadzības gadījumā aizsargātu izpēti pakļautās personas.

41. Pienākums ziņot ētikas komitejai (sk. 80. sadaļu) ir noteikts tādēļ, lai ētikas komiteja būtu informēta par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras konstatētas attiecīgās dalībvalsts teritorijā.

42. Pienākums sniegt informāciju pētniekam (sk. 7.10. sadaļu) ir noteikts tādēļ, lai pētnieks būtu informēts par drošības jautājumiem saistībā ar konstatētām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm.

⁽¹⁵⁾ Īpašas norādes attiecībā uz uzlabotas terapijas zālēm ir pieejamas 8. sadaļā *labas klīniskās prakses detalizētajās pamatnostādņēs uzlabotas terapijas zālēm* (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁶⁾ Sk. norādījumu ICH E2A 3.E.3. sadaļu.

⁽¹⁷⁾ <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02.asp>

7.2. **Varbūtēja nopietna neparedzēta blakne**

7.2.1. "Blakne" – cēloņsakarība

43. Direktīvas 2001/20/EK 2. panta n) punktā "blakne" ir definēta kā

"visas nelabvēlīgas un neparedzētas reakcijas uz izpētei pakļautām zālēm, kas saistītas ar jebkuru izmantoto devu".

44. Šī definīcija ir attiecināma arī uz ārstniecības kļūdām un lietošanas veidiem, kas nav paredzēti protokolā, tostarp uz nepareizu un ļaunprātīgu zāļu lietošanu.

45. Saskaņā ar minēto definīciju ir vērā ņemama iespēja, ka starp attiecīgo notikumu un izpētei pakļautajām zālēm pastāv cēloņsakarība. Tas nozīmē, ka ir zināmi fakti (pierādījumi) vai argumenti, pamatojoties uz kuriem var konstatēt cēloņsakarību.

46. Tāda nelabvēlīga un neparedzēta reakcija uz zālēm, kuras nav pakļautas izpētei, ko nav izraisījusi iespējama mijiedarbība ar izpētei pakļautām zālēm, saskaņā ar definīciju nav varbūtēja neparedzēta nopietna blakne (sk. arī 7.6. sadaļu). Atsauce uz iespējamiem pārraudzības pasākumiem ir iekļauta 7.11.3. sadaļā.

7.2.2. "Nopietna" blakne

47. Atsauce uz "nopietnības" kritēriju ir izdarīta 4.2.2. sadaļā.

7.2.3. "Neparedzēta" blakne

7.2.3.1. Definīcija

48. Direktīvas 2001/20/EK 2. panta p) punktā "neparedzēta blakne" ir definēta kā

"nelabvēlīga reakcija, kuras būtība vai smagums nav atbilstīgs piemērojamo zāļu informācijai (t. i., pētnieka brošūra neatļautam izpētei pakļautām zālēm vai zāļu īss raksturojums atļautām zālēm)".

49. Apzīmējums "smagums" šajā gadījumā ir lietots, lai raksturotu attiecīgā notikuma intensitāti. Tas ir jānošķir no apzīmējuma "nopietns" ⁽¹⁸⁾.

50. Ziņojumi, kuros iekļauta būtiska papildu informācija par zināmu un jau dokumentētu blakņu specifiku, biežumu vai smagumu, attiecas uz neparedzētiem notikumiem ⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁸⁾ Piemērus sk. norādījumu ICH E2A 2.B. sadaļā.

⁽¹⁹⁾ Piemērus sk. norādījumu ICH E2A 2.C.2. sadaļā.

7.2.3.2. Informācija par nekaitīgumu

51. Blaknes prognozes informācijā par nekaitīgumu ("IpN") nosaka sponsors. Tas jā dara, ņemot vērā iepriekš novērotus notikumus, nevis pamatojoties uz to, ko varētu sagaidīt no zāļu farmakoloģiskajām īpašībām ⁽²⁰⁾.

52. IpN ir iekļauta zāļu aprakstā vai pētnieka brošūrā ⁽²¹⁾. Pavadvēstulē, kuru kopā ar pieteikumu iesniedz valsts kompetentajai iestādei, jābūt atsaucei uz IpN ⁽²²⁾.

53. Ja IpN ir iekļauta pētnieka brošūrā, šajā brošūrā ir skaidri jāizdala sadaļa, kas veltīta šim jautājumam. Šajā sadaļā jāiekļauj informācija par blakņu biežumu un veidu.

54. Ja izpētei pakļautajām zālēm tirdzniecības atļauja ir piešķirta vairākās dalībvalstīs ar dažādiem zāļu aprakstiem, sponsoram kā IpN jāizvēlas apraksts, kurš ir vispiemērotākais no izpētei pakļautās personas drošības viedokļa ⁽²³⁾.

55. IpN klīniskās izpētes laikā var mainīties. Veiktās izmaiņas parasti ir būtiskas ⁽²⁴⁾. Lai ziņotu par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, ir jāpiemēro IpN versija, kas ir spēkā brīdī, kad tiek konstatēta attiecīgā varbūtējā neparedzētā nopietnā blakne ⁽²⁵⁾. Tādējādi izmaiņām IpN ir ietekme uz vairākām blaknēm, par kurām jāziņo kā par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm. Informāciju par IpN, kas piemērojama ikgadējā drošības ziņojuma vajadzībām, sk. 8. sadaļā.

7.3. **Nopietnības, cēloņsakarības un prognožu izvērtējums**

56. Sponsors ir atbildīgs par to, lai tiktu paziņots par visiem nevēlamiem notikumiem, kas kumulatīvi

— ir tādi, ka starp tiem un izpētei pakļautām zālēm, iespējams, pastāv cēloņsakarība (sk. 7.2. sadaļu),

⁽²⁰⁾ Sk. norādījumu ICH E2A 2.C sadaļu.

⁽²¹⁾ Sīkāku informāciju sk. 2.6. sadaļā sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1.

⁽²²⁾ Sīkāku informāciju sk. 2.3. sadaļā sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1.

⁽²³⁾ Skat. 21. atsauci.

⁽²⁴⁾ Sīkāku informāciju sk. 3.3. un 3.4. sadaļā sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1.

⁽²⁵⁾ Skat. 21. atsauci.

— ir “nopietni” (sk. 7.2.2. sadaļu) un

— ir “neparedzēti” (sk. 7.2.3. sadaļu).

7.3.1. “Nopietnība”

57. Atzinumu par to, vai attiecīgais notikums ir nopietns, parasti sagatavo atbildīgais pētnieks (sk. 4.2.2. sadaļu).

7.3.2. Cēloņsakarība

58. To, vai pastāv vērā ņemama cēloņsakarības iespējamība, parasti izvērtē pētnieks.

59. Ja atbildīgais pētnieks nav sniedzis informāciju par cēloņsakarībām, sponsoram ir jāapspriežas ar atbildīgo pētnieku un jāmudina viņš sniegt atzinumu par šo aspektu. Sponsors pētnieka sniegto cēloņsakarību izvērtējumu nedrīkst uzskatīt par neuzticamu. Ja sponsors nepiekrīt pētnieka veiktajam cēloņsakarību izvērtējumam, ziņojumā ir jāiekļauj gan sponsora, gan pētnieka atzinums.

7.3.3. “Prognozes”

60. Prognozes parasti izvērtē sponsors.

61. “Prognozes” attiecībā uz nopietnām blaknēm izvērtē, ņemot vērā IpN (sk. 7.2.3.2. sadaļu).

62. Ja informāciju par prognozēm ir sniedzis atbildīgais pētnieks, sponsoram tā ir jāizvērtē.

7.4. Ziņošana par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm valsts kompetentajai iestādei (tieši vai izmantojot EVCTM)

7.4.1. Ievads

63. Par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm ir jāinformē attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde.

64. Turklāt šie ziņojumi ir jāsniedz, izmantojot EVCTM.

65. Lai nākotnē vienkāršotu darba plūsmu un izvairītos no informācijas dublēšanās, ziņojumi par visu veidu varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm valstu kompetentajām iestādēm ir jāsniedz, izmantojot EVCTM. Šajā saistībā EVCTM iespējas šobrīd tiek uzlabotas saskaņā ar 9.3. sadaļu par “funkcionāliem pilnveidojumiem”. Kad šie funkcionālie pilnveidojumi būs ieviesti, tiks piemēroti “galīgie noteikumi” (sk. 7.4.3. sadaļu). Līdz tam laikam, t. i., pārejas periodā, piemēro “pārejas noteikumus” (sk. 7.4.2. sadaļu).

66. Komisija publiski paziņos par šo galīgo noteikumu ieviešanu, kad tos kopīgi būs pieņēmusi Komisija, Eiropas Zāļu aģentūra (“Aģentūra”) un valstu kompetentās iestādes.

67. Attiecībā uz ziņošanu valsts kompetentajai iestādei izšķir tiešo un netiešo ziņošanu.

— Tiešā ziņošana – sponsors par varbūtēju neparedzētu nopietnu blakni attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei ziņo tieši, iesniedzot drošības ziņojumu par konkrētu gadījumu ⁽²⁶⁾,

— “netiešā ziņošana”/“netiešā ziņošana, izmantojot EVCTM”: sponsors par varbūtēju neparedzētu nopietnu blakni attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei ziņo, iesniedzot drošības ziņojumu par konkrētu gadījumu, izmantojot EVCTM ⁽²⁷⁾.

7.4.2. Varbūtējās neparedzētas nopietnas blaknes, par kurām jāziņo, un ziņošanas kārtība (pārejas noteikumi)

68. Pārejas noteikumi (sk. 7.4.1. sadaļu) valstu kompetento iestāžu informēšanai par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm ir šādi.

7.4.2.1. Varbūtējās neparedzētas nopietnas blaknes, par kurām jāziņo (pārejas noteikumi)

69. Ja klīniskā izpēte ir veikta vismaz vienā no dalībvalstīm, sponsoram jāziņo par:

— visām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras konstatētas, veicot attiecīgo klīnisko izpēti, neatkarīgi no tā, vai šīs varbūtējās neparedzētās nopietnās blaknes ir konstatētas izpētes veikšanas vietā dalībvalstī vai izpētes veikšanas vietā attiecīgajā trešā valstī;

— visām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras ir saistītas ar vienu un to pašu aktīvo vielu (neatkarīgi no zāļu formas un stipruma vai pētāmās īpašības) klīniskā izpētē, kas veikta tikai trešā valstī vai tikai citā dalībvalstī, ja šo klīnisko izpēti sponsorē:

— tas pats sponsors vai

— cits sponsors, kurš vai nu pārstāv to pašu mātes-uzņēmumu, vai arī izstrādā zāles kopā ar minēto sponsoru, pamatojoties uz oficiālu vienošanos ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ Sīkāku informāciju par to, kura ir “attiecīgā” dalībvalsts, sk. zemāk.

⁽²⁷⁾ Skat. 26. atsauci.

⁽²⁸⁾ Izpētei pakļauto zāļu sagāde vai iespējamā tirdzniecības atļaujas turētāja informēšana par drošības jautājumiem nav uzskatāma par kopēju izstrādi.

- 7.4.2.2. Ziņošanas kārtība (pārejas noteikumi)
70. Pārejas noteikumos ir paredzēta šāda ziņošanas kārtība.
- a) Ziņošana valsts kompetentajai iestādei ⁽²⁹⁾,
- par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kas minētas 7.4.2.1. sadaļā (pirmā atzīme), ziņo visu to dalībvalstu kompetentajām iestādēm, kurās attiecīgā valsts kompetentā iestāde ir atļāvusi veikt klīnisko izpēti,
 - par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kas minētas 7.4.2.1. sadaļā (otrā atzīme), ziņo visu to dalībvalstu kompetentajām iestādēm, kurās attiecīgā kompetentā iestāde ir atļāvusi veikt šādu klīnisko izpēti ES.
71. Valstu kompetentās iestādes informēšana par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm sākas ar to, ka šī iestāde izsniedz atļauju klīniskās izpētes veikšanai ⁽³⁰⁾. Tā beidzas ar to, ka tiek pabeigta visu attiecīgajā valstī reģistrēto izpēti pakļauto personu ārstēšana.
- b) EVCTM aizpildīšana
72. Dalībvalsts, kurā konstatēta varbūtējā neparedzētā nopietnā blakne, ir atbildīga par to, lai EVCTM tiek aizpildīts ar informāciju par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, par kurām attiecīgā dalībvalsts ir informēta saskaņā ar šo sadaļu. Šajā nolūkā dalībvalsts var:
- noteikt, ka valsts kompetentajai iestādei ir jāaizpilda EVCTM,
 - noteikt, ka ziņošana jāveic netieši, vai
 - atstāt izvēli starp tiešo un netiešo ziņošanu sponsora ziņā. Šajā gadījumā, ja sponsors izvēlas tiešo ziņošanu, ir jānodrošina, ka valsts kompetentā iestāde aizpilda EVCTM.
73. Ja varbūtējā neparedzētā nopietnā blakne tiek konstatēta trešajā valstī un attiecīgā klīniskā izpēte tiek veikta arī ES, sponsoram par to netieši jāpaziņo, izmantojot EVCTM, vai jāizvēlas jebkura viena dalībvalsts, kurā valsts kompetentā iestāde aizpilda EVCTM un kurā valsts kompetentā iestāde ir atļāvusi veikt attiecīgo klīnisko izpēti.
74. Ja klīniskā izpēte tiek veikta tikai trešajā valstī un par attiecīgo varbūtējo neparedzēto nopietno blakni tiek informēta dalībvalsts kompetentā iestāde (sk. 7.4.2.1. sadaļas otro atzīmi), sponsoram par to netieši jāpaziņo, izmantojot EVCTM, vai jāizvēlas jebkura viena dalībvalsts, kurā valsts kompetentā iestāde aizpilda EVCTM un kurā valsts kompetentā iestāde ir atļāvusi veikt šādu klīnisko izpēti ES.
75. Jāziņo arī par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras konstatētas pēc izpētes beigām ⁽³¹⁾. Par tām jāziņo netieši, izmantojot EVCTM.
- 7.4.3. *Varbūtējās neparedzētas nopietnas blaknes, par kurām jāziņo, un ziņošanas kārtība (galīgie noteikumi)*
76. Galīgie noteikumi (sk. 7.4.1. sadaļu) ziņošanai par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm ir šādi.
- 7.4.3.1. *Varbūtējās neparedzētas nopietnas blaknes, par kurām jāziņo (galīgie noteikumi)*
77. Ja klīniskā izpēte ir veikta vismaz vienā no dalībvalstīm, sponsoram jāziņo par:
- visām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras konstatētas, veicot attiecīgo klīnisko izpēti, neatkarīgi no tā, vai šīs varbūtējās neparedzētas nopietnās blaknes ir konstatētas izpētes veikšanas vietā dalībvalstī vai izpētes veikšanas vietā attiecīgajā trešajā valstī, un
 - visām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras ir saistītas ar vienu un to pašu aktīvo vielu (neatkarīgi no zāļu formas un stipruma vai pētāmās īpašības) klīniskā izpētē, kas veikta tikai trešā valstī, ja šo klīnisko izpēti sponsorē:
 - tas pats sponsors vai
 - cits sponsors, kurš vai nu pārstāv to pašu mātesuzņēmumu vai arī izstrādā zāles kopā ar minēto sponsoru, pamatojoties uz oficiālu vienošanos ⁽³²⁾.
- 7.4.3.2. Ziņošanas kārtība (galīgie noteikumi)
78. Ja ziņojumi par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm ir jāsniedz saskaņā ar 7.4.3.1. sadaļu, tad visu attiecīgo dalībvalstu kompetentās iestādes par šīm blaknēm ir jāinformē netieši, izmantojot EVCTM.

⁽²⁹⁾ Valsts kompetento iestāžu adresi un datubāzu saraksts ir pieejams adresē http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm

⁽³⁰⁾ Informāciju par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kas radušās pirms atļaujas izsniegšanas, sk. 2.1.4.2. sadaļu sīki izstrādātajās pamatnostādnēs CT-1.

⁽³¹⁾ Informāciju par jēdzienu "izpētes beigas" sk. 4. sadaļā sīki izstrādātajās pamatnostādnēs CT-1.

⁽³²⁾ Skat. 28. atsauci.

79. Sponsoriem var nepietikt resursu un pieredzes, lai īstenotu netiešo ziņošanu. Līdz ar to sponsors drīkst:

- izmantot tiešo ziņošanu, ja dalībvalsts, kurā jāziņo par attiecīgo varbūtējo neparedzēto nopietno blakni, nodrošina šādu iespēju,
- deleģēt netiešo ziņošanu citai personai. Piemēram, ja ir iesaistīts tirdzniecības partneris (piem., izpētei pakļauto zāļu tirdzniecības atļaujas turētājs), netiešo ziņošanu var deleģēt šim partnerim ⁽³³⁾.

80. Jāziņo arī par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras konstatētas pēc izpētes beigām ⁽³⁴⁾. Par tām jāziņo netieši, izmantojot EVCTM.

7.5. Paziņojumi ētikas komitejai par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm

81. Ētikas komitejai nav pieejas EVCTM ⁽³⁵⁾.

82. Sponsoriem saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 7. pantu ir jāsaņem "vienots atzinums", lai informētu ētikas komiteju par visām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras konstatētas klīniskajā izpētē, ja minētās blaknes ir konstatētas attiecīgajā dalībvalstī.

83. Jautājumos, kas saistīti ar izpēti pakļautās personas drošību, ētikas komitejai vajadzības gadījumā ir lietderīgi cieši sadarboties ar valsts kompetento iestādi.

7.6. Blaknes, par kurām nav jāziņo kā par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm

84. Šo pamatnostādņu 7.4. un 7.5. sadaļā ir ietverts pilnīgs to varbūtējo neparedzēto nopietno blakņu uzskaitījums, par kurām ir jāziņo. Sponsoram nav jāziņo par tādām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm kā:

- blaknes, kas ir saistītas nevis ar izpēti pakļautām zālēm, bet gan ar zālēm, kas izpētei nav pakļautas, bet ko izpēti pakļautā persona saņēmusi un kas nav mijiedarbojušās ar izpēti pakļautajām zālēm (sk. 7.2.1. sadaļu),
- varbūtējas neparedzētas nopietnas blaknes, kas konstatētas tādas klīniskās izpētes laikā, kura veikta (daļēji vai tikai) ES un kurai viņš nav bijis sponsors. Par šīm varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm spon-

sors var uzzināt no individuāliem ziņojumiem, publikācijām (piem., akadēmiskajā literatūrā) vai valsts pārvaldes iestādēm ⁽³⁶⁾,

- blaknes, kas konstatētas trešajā valstī laikā, kad netiek veikta klīniskā izpēte saistībā ar zālēm, kuras šajā valstī tirgo, bet ES izmanto tikai kā izpēti pakļautas zāles.

85. Lai paziņotu par šiem gadījumiem, izmanto ziņošanas veidu, kurš atšķiras no tā, kas paredzēts informēšanai par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kā arī veic pārraudzības pasākumus (sk. 7.11.3. un 7.11.4. sadaļu).

86. Šajos gadījumos farmakovigilances noteikumi nav jāpiemēro (sk. 2. sadaļu).

7.7. Termiņi, kādos jāpaziņo būtiska informācija par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras ir fatālas vai dzīvību apdraudošas

7.7.1. "Būtiskas informācijas" paziņošana

87. Sponsoram ir jāpaziņo visa "būtiskā informācija", piemēram, informācija, kura ir nepieciešama, lai:

- pārbaudītu, vai paredzētais terapeitiskais lietderīgums un lietderīgums sabiedrības veselībai attaisno iespējamo risku, un
- veiktu ziņojuma administratīvo apstrādi.

88. Nebūtisku informāciju no būtiskās var nošķirt, pamatojoties uz medicīnisku un zinātnisku atzinumu.

89. Par būtisku ir uzskatāma jauna administratīva informācija, kam varētu būt ietekme uz attiecīgās lietas pārvaldību. Viens no piemēriem ir informācija, kas var palīdzēt konstatēt iespējamo dublēšanos (piem., sponsors uzzina par jauniem lietas identifikatoriem, kuri var būt izmantoti iepriekšējās informācijas nosūtīšanas reizēs).

90. Pēc sākotnējās ziņošanas var atklāties, ka konkrētais notikums nav uzskatāms par varbūtēju neparedzētu nopietnu blakni, jo tajā nav saskatāma cēloņsakarība vai arī tas nav pietiekami nopietns vai prognozējams (turpmāk "kaitīgās ietekmes līmeņa pazemināšana"). Kaitīgās ietekmes līmeņa pazemināšana ir uzskatāma par būtisku informāciju.

91. Par nebūtisku informāciju uzskata, piemēram, nelielas izmaiņas datumos vai pārrakstīšanās kļūdu labojumus lietas iepriekšējā versijā.

⁽³³⁾ Sk. 5.1. sadaļu klīniskās izpētes pieteikuma veidlapā (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁴⁾ Skat. 31. atsauci.

⁽³⁵⁾ Direktīvas 2001/20/EK 17. panta 3. punkta a) apakšpunkts.

⁽³⁶⁾ Ziņošana par šādām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm radītu ierakstu dublēšanos, jo funkcionējošā sistēmā par šīm varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm tiktu ziņots jebkurā gadījumā.

- 7.7.2. *Termini, sākums*
92. Piemērojot noteikumus par būtiskas informācijas paziņošanu noteiktā termiņā, ir jāņem vērā šādi aspekti.
93. Paātrinātā ziņošanas kārtība (0 diena = Di 0) sākas, kolīdz sponsors ir saņēmis informāciju, kurā ietverti obligātie ziņošanas kritēriji ⁽³⁷⁾.
94. Ja attiecīgās varbūtējās neparedzētās nopietnās blaknes ir fatālas vai dzīvību apdraudošas, sponsoram vismaz obligātā informācija ir jāpaziņo pēc iespējas drīzāk un jebkurā gadījumā ne vēlāk kā septiņas dienas pēc šā gadījuma konstatēšanas.
95. Ja sākotnējais ziņojums ir nepilnīgs, piem., ja sponsors septiņu dienu laikā nav sniedzis visu informāciju/izvērtējumu, sponsoram papildu astoņu dienu laikā ir jāiesniedz pilnīgs ziņojums, kura pamatā ir sākotnējā informācija. Šajā gadījumā sākotnējā paziņojuma saņemšanas datums nav jāmaina ⁽³⁸⁾.
96. Ja sponsors saņem būtisku jaunu informāciju saistībā ar gadījumu, par kuru jau ir paziņots, laika atskaite atkal sākas ar 0 dienu, t. i., ar datumu, kad saņemta jauna informācija. Šī informācija 15 dienu laikā ir jāapkopo pārraudzības ziņojumā ⁽³⁹⁾.
97. Par obligāto informāciju ir uzskatāmi visi šie elementi:
- derīgs *EudraCT* numurs (ja tāds ir piešķirts) ⁽⁴⁰⁾,
 - sponsora pētījuma numurs ⁽⁴¹⁾,
 - viena identificējama izpētei pakļauta persona, kurai piešķirts kods ⁽⁴²⁾,
 - viens identificējams ziņotājs ⁽⁴³⁾,
- viena varbūtēja neparedzēta nopietna blakne ⁽⁴⁴⁾,
- vienas izpētei pakļautas zāles, kuras rada aizdomas (tostarp aktīvās vielas kods) ⁽⁴⁵⁾,
- cēloņsakarības izvērtējums ⁽⁴⁶⁾.
98. Turklāt, lai pienācīgi veiktu ziņojuma elektronisku apstrādi, ir jānorāda šāda informācija:
- sūtītāja (lietas) drošības ziņojuma unikālais identifikators ⁽⁴⁷⁾,
 - datums, kurā no galvenā avota saņemta sākotnējā informācija ⁽⁴⁸⁾,
 - datums, kurā saņemta jaunākā informācija ⁽⁴⁹⁾,
 - lietas unikālais identifikācijas numurs ⁽⁵⁰⁾,
 - sūtītāja identifikators ⁽⁵¹⁾.
99. Informāciju par formātu un struktūru sk. 7.9. sadaļā.
- 7.8. Termini ziņošanai par varbūtējam neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras nav fatālas vai dzīvību apdraudošas**
100. Par varbūtējam neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras nav fatālas vai dzīvību apdraudošas, jāziņo 15 dienu laikā.
101. Var būt gadījumi, kad varbūtēja neparedzēta nopietna blakne izrādās fatāla vai dzīvību apdraudoša, lai gan sākotnēji tā par tādu netika uzskatīta. Par varbūtējam neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras nav fatālas vai dzīvību apdraudošas, ir jāziņo pēc iespējas drīzāk, taču jebkurā gadījumā 15 dienu laikā. Pārraudzības ziņojums par varbūtējam neparedzētām nopietnām blaknēm, kuras ir fatālas vai dzīvību apdraudošas, ir jāsaņem pēc iespējas drīzāk, taču jebkurā gadījumā septiņu dienu laikā pēc tam, kad pirmo reizi ir konstatēts, ka attiecīgā reakcija ir fatāla vai dzīvību apdraudoša. Informāciju par pārraudzības ziņojumu sk. 7.7.2. sadaļā.

⁽³⁷⁾ Ja šis pienākums ir deleģēts citai personai, ziņošana sākas dienā, kad šī persona saņem informāciju.

⁽³⁸⁾ Ja drošības ziņojumu par konkrētu gadījumu iesniedz elektroniski, tad datumam, kurš norādīts kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.1.6 "Receive date", ir jābūt tādā pašam kā datumam, kurš norādīts kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.1.7 "Receipt date".

⁽³⁹⁾ Ja drošības ziņojumu par konkrētu gadījumu iesniedz elektroniski, tad datumam, kurš norādīts kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.1.6 "Receive date", ir jābūt tādā pašam kā datumam, kad saņemts sākotnējais ziņojums. *ICH E2B(R2)* kā datu elements A.1.7 "Receipt date" jānorāda datums, kad sponsors ir saņēmis būtisku jaunu informāciju par attiecīgo gadījumu.

⁽⁴⁰⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jānorāda kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.2.3.1.

⁽⁴¹⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jānorāda kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.2.3.2.

⁽⁴²⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jāiekļauj *ICH E2B(R2)* B.1. sadaļā.

⁽⁴³⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jāiekļauj *ICH E2B(R2)* A.2. sadaļā.

⁽⁴⁴⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tā jāiekļauj *ICH E2B(R2)* B.2. sadaļā.

⁽⁴⁵⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jāiekļauj *ICH E2B(R2)* B.4. sadaļā.

⁽⁴⁶⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jāiekļauj *ICH E2B(R2)* B.4.k.18. sadaļā.

⁽⁴⁷⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jānorāda kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.1.0.1.

⁽⁴⁸⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jānorāda kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.1.6.

⁽⁴⁹⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jānorāda kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.1.7.

⁽⁵⁰⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jānorāda kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.1.10.

⁽⁵¹⁾ Ja ziņojums tiek iesniegts elektroniski, tas jānorāda kā *ICH E2B(R2)* datu elements A.3.1.2.

102. Gadījumos, kad varbūtēja neparedzēta nopietna blakne izrādās fatāla vai dzīvību apdraudoša, lai gan sākotnēji tā par tādu netika uzskatīta, un sākotnējais ziņojums vēl nav iesniegts, ir jāgatavo apvienots ziņojums.

7.9. Ziņojuma formāts

7.9.1. Netiešā ziņošana

103. Informācija par netiešo ziņošanu un drošības ziņojumu par konkrētu gadījumu, izmantojot EVCTM, ir atrodamā šādos dokumentos:

— ICH E2B pamatnostādņu *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (turpmāk "ICH E2B (R2)") aktuālā versija⁽⁵²⁾ un

— pamatnostādņu *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* aktuālā versija⁽⁵³⁾.

104. Jāuzsver, ka:

— sponsoram pirms klīniskās izpētes pieteikuma veidlapas⁽⁵⁴⁾ aizpildīšanas ir jāsniedz informācija par izpētei pakļautajām zālēm *EudraVigilance* zāļu datubāzē (*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary — "EVMPD"*)⁽⁵⁵⁾,⁽⁵⁶⁾,

— informācija brīvā teksta laukos ir jāievada angļu valodā,

— EVCTM pieņem tikai tāds ziņojumus, kas atbilst validācijas noteikumiem⁽⁵⁷⁾,

— kodētajos laukos ievadītajai informācijai jāatbilst starptautiski saskaņotām un farmakovigilances vajadzībām pielāgotām prasībām attiecībā uz terminoloģiju, formātu un standartiem.

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

⁽⁵³⁾ Sk. dokumenta EMA/H/20665/04/Final 2010. gada 15. oktobra 2. redakciju (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3).

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

⁽⁵⁵⁾ Lai standartizētu informāciju laikā starp klīniskās izpētes pieteikuma iesniegšanu un kompetentās iestādes informēšanu par saistītām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, ir jānodrošina publiska pieeja sarakstam, kurā apkopotas visas aktīvās vielas, kas iekļautas *EudraVigilance* zāļu datubāzē (*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary*), tostarp tādu vielu kodi, kuru izstrāde vēl nav pabeigta, lai šo informāciju varētu izmantot, aizpildot attiecīgos laukus *EudraCT* klīniskās izpētes pieteikuma veidlapā.

⁽⁵⁶⁾ Sponsoriem, kuriem radies sarežģījumi ar piekļuvi informācijai vai tās ievadīšanu EVMPD, būs pieejama aģentūras nodrošināta "palīdzības funkcija".

⁽⁵⁷⁾ Sk. *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, dok. Nr. EMA/H/20665/04/Final 2010. gada 15. oktobra 2. redakciju.

105. Ja sūtītājam ir zināmi personu iniciāļi vai vārdi, taču saskaņā ar personas datu aizsardzības prasībām viņš tos nevar atklāt, tas ir jānorāda ziņojumā⁽⁵⁸⁾.

7.9.2. Tiešā ziņošana

106. Informācija jāstrukturē tāpat kā netiešās ziņošanas gadījumā, lai valsts kompetentā iestāde varētu ievadīt datus EVCTM.

107. Šie paši nosacījumi jāievēro, piemērojot pārejas noteikumus, kas minēti 7.4.2. sadaļā.

7.10. Pētnieka informēšana

108. Direktīvas 2001/10/EK 17. panta 1) punkta d) apakšpunktā ir noteikts, ka *sponsors informē arī visus pētniekus*.

109. Sniegtajai informācijai jābūt koncentrētai un praktiskai. Tāpēc, kad vien iespējams, informācija par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm ir jāapkopo varbūtēju neparedzētu nopietnu blakņu sarakstā pa periodiem atkarībā no izpētes projekta/klīniskās attīstības projekta specifikas un radīto varbūtējo neparedzēto nopietno blakņu apmēra. Šis saraksts jāpapildina ar izpētei pakļauto zāļu izstrādē esošā drošuma profila koncentrētu kopsavilkumu.

110. Informāciju par kodētu ārstēšanas noteikšanu sk. 7.11.1. sadaļā.

7.11. Citi aspekti

7.11.1. Ārstēšanas noteikšanas atklāšana⁽⁵⁹⁾

111. Parasti vienīgās varbūtējās neparedzētās nopietnās blaknes, par kurām sponsoram jāinformē valsts kompetentā iestāde (tieši vai netieši, izmantojot EVCTM, sk. 7.4. sadaļu) un ētikas komiteja, ir tās blaknes, attiecībā uz kurām izpētei pakļautajai personai noteiktā ārstēšana ir atklāta.

112. Pētniekiem (sk. 7.10. sadaļu) jāsniedz tikai kodēta informācija, ja vien drošības apsvērumu dēļ netiek nolemts, ka viņiem ir nepieciešama atkodēta informācija⁽⁶⁰⁾.

113. Pētniekam klīniskās izpētes laikā ārstēšanas noteikšana ir jāatklāj tikai tad, ja tas ir būtiski no izpētei pakļautās personas drošības viedokļa.

⁽⁵⁸⁾ Attiecībā uz ICH E2B datu elementiem jāņem vērā tas, ka attiecīgajā laukā jāievada teksts "PRIVACY".

⁽⁵⁹⁾ Sk. arī norādījumu ICH E2A 3.D. sadaļu.

⁽⁶⁰⁾ Sīkāku informāciju sk. norādījumam ICH E2A 3.D. sadaļā.

114. Sponsors informāciju var atklāt vienīgi tad, ja tiek konstatēts, ka attiecīgais notikums ir varbūtēja neparedzēta nopietna blakne, turklāt tikai attiecībā uz konkrēto izpēti pakļauto personu. Personām, kuras ir atbildīgas par izpētes veikšanu (piemēram, vadībai, pārraudzītājiem, pētniekiem), kā arī personām, kuras atbild par datu analīzi un rezultātu interpretēšanu izpētes noslēgumā (piemēram, biometrijas speciālistiem), jānodrošina pieeja tikai kodētai informācijai. Pieeja atkodētai informācijai jānodrošina tikai tām personām, kuras ir iesaistītas ziņošanā par drošību valstu kompetentajām iestādēm (tieši vai netieši, izmantojot EVCTM), ētikas komitejām un datu aizsardzības uzraudzības padomēm ("DAUP")⁽⁶¹⁾, vai personām, kuras izpētes laikā gatavo drošības izvērtējumus.
115. Tomēr, ja sistemātiski tiek atklāta informācija attiecībā uz izpēti, kas saistīta ar augstu saslimstības līmeni vai ar slimībām, kurām raksturīgs augsts mirstības līmenis, un gadījumos, kad iedarbīguma galīgā pakāpe var izrādīties arī varbūtējas neparedzētas nopietnas blaknes vai kad izpētes iedarbīguma galīgā pakāpe ir mirstība vai cits nopietns rezultāts (par ko varētu ziņot kā par varbūtēju neparedzētu nopietnu blakni), klīniskās izpētes integritāte var tikt apdraudēta. Šādos un līdzīgos apstākļos sponsoram atļaujas piešķiršanas procesā jāpanāk vienošanās par to, kuri nopietnie notikumi tiks uzskatīti par saistītiem ar slimību un attiecībā uz kuriem netiks piemērota sistēmātiska atkodēšana un paātrināta ziņošana⁽⁶²⁾.
116. Šādas izpētes gadījumā sponsori tiek rosināti izraudzīties neatkarīgu DAUP, lai regulāri tiktu pārskatīti ar izpēti saistītie drošības dati un sponsors vajadzības gadījumā saņemtu ieteikumu attiecīgo izpēti turpināt, mainīt vai pārtraukt. DAUP sastāvs un darbība ir jāizklāsta protokolā.
117. Jebkurā gadījumā, ja pēc informācijas atklāšanas attiecīgais notikums izrādās varbūtēja neparedzēta nopietna blakne (piemēram, izvērtējot prognozes), piemēro noteikumus, kas attiecas uz ziņošanu par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm (sk. iepriekšējās sadaļas). Ja varbūtēja neparedzēta nopietna blakne tiek konstatēta tikai pēc izpētes beigām, izdara atsauci uz 7.4. sadaļu.
- 7.11.2. *Varbūtējas neparedzētas nopietnas blaknes, kuras saistītas ar salīdzināmu aktīvo vielu vai nekaitīgu vielu*
118. Salīdzināmās aktīvās vielas un nekaitīgās vielas ir izpēti pakļautas zāles⁽⁶³⁾. Tāpēc uz varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kas ir saistītas ar salīdzināmu produktu, attiecas tādi paši ziņošanas noteikumi kā uz izpēti pakļautām zālēm, kuras izmanto testos. Notikumi, kas saistīti ar nekaitīgām vielām, parasti neatbilst varbūtējas neparedzētās nopietnas blaknes kritērijiem un līdz ar to arī paātrinātas ziņošanas kritērijiem. Tomēr, ja varbūtējas neparedzētas nopietnas blaknes ir saistītas ar nekaitīgu vielu (piem., blakne, ko izraisījis palīgviela vai piemaisījums), sponsoram par šādiem gadījumiem ir jāziņo⁽⁶⁴⁾.
- 7.11.3. *Blaknes, kas saistītas ar zālēm, kuras nav pakļautas izpētei*
119. Blakne, kas nav saistīta ar izpēti pakļautām zālēm, bet gan ar zālēm, kuras nav pakļautas izpētei, nav uzskatāma par varbūtēju neparedzētu nopietnu blakni, un par to neziņo (sk. 7.2.1. sadaļu).
120. Tā kā farmakovigilances noteikumos ietvertās likumīgās saistības, kas izklāstītas Direktīvā 2001/83/EK un Regulā (EK) Nr. 726/2004, nepiemēro (sk. 2. sadaļu) attiecībā uz izpēti pakļautām zālēm un zālēm, kuras izpēti nepakļauj, tad gadījumos, kad zāles, kuras izpēti nepakļauj, ir atļautas zāles, pētnieki un sponsori tiek aicināti ziņot valstu kompetentajām iestādēm vai tirdzniecības atļaujas turētājam par varbūtējām blaknēm, kas saistītas ar šīm zālēm.
- 7.11.4. *Drošības aspekti, kurus neuzskata par atbilstīgiem varbūtējas neparedzētas nopietnas blaknes definīcijai (citi pasākumi)*
121. Klīniskās izpētes laikā var konstatēt notikumus, kurus neuzskata par atbilstīgiem varbūtējas neparedzētas nopietnas blaknes definīcijai un uz kuriem līdz ar to neattiecas noteikumi ziņošanai par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, lai arī no izpēti pakļautās personas drošības viedokļa tie var būt būtiski. Piemēri⁽⁶⁵⁾:
- tādi jauni notikumi, kas saistīti ar izpētes veikšanu vai izpēti pakļauto zāļu attīstību un kas varētu ietekmēt izpēti pakļauto personu drošību, piemēram:
 - nopietns nevēlams notikums, kurš varētu būt saistīts ar izpētes procedūram un varētu ietekmēt izpētes veikšanu,
 - izpēti pakļautās populācijas būtisks apdraudējums, piemēram, tādu izpēti pakļauto zāļu iedarbīguma trūkums, kuras paredzētas dzīvību apdraudošas slimības ārstēšanai,
 - būtiski drošības dati, kas iegūti nesēn pabeigtā izmēģinājumā ar dzīvniekiem (piemēram, dati par kancerogenitāti),
 - izpētes pagaidu apturēšana drošības apsvērumu dēļ, ja tas pats sponsors veic izpēti ar tām pašām izpēti pakļautām zālēm citā valstī,

⁽⁶¹⁾ Informāciju par datu aizsardzības uzraudzības padomēm sk. Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) pamatnostādnes par datu uzraudzības komitejām, dok. Nr. EMA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

⁽⁶²⁾ Sk. 2.5. sadaļā sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1.

⁽⁶³⁾ Direktīvas 2001/20/EK 2. panta d) punkts.

⁽⁶⁴⁾ Aizdomas raisošā nekaitīgās vielas sastāvdaļa ir jānorāda kā ICH E2B(R2) datu elements B.4.k.2.2. *Active substance name*.

⁽⁶⁵⁾ Piemērus sk. norādījumu ICH E2A 3.A.2. sadaļā.

— DAUP ieteikumi, ja tādi ir, kad tie ir būtiski izpētei pakļauto personu drošībai;

— uzlabotas terapijas pētāmo zāļu klīniskās izpētes gadījumā būtiska drošības informācija attiecībā uz iepirkumu vai donoru.

122. Par šiem notikumiem/konstatējumiem nav jāziņo kā par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, taču var būt jāveic citi pasākumi, piemēram:

— steidzami drošības pasākumi un informēšana par tiem (Direktīvas 2001/20/EK 10. panta b) apakšpunkts; sk. arī 3.9. sadaļu sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1);

— būtiski grozījumi (Direktīvas 2001/20/EK 10. panta a) apakšpunkts; sk. arī 3.7. sadaļu sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1) vai

— priekšlaicīga izpētes pārtraukšana (Direktīvas 2001/20/EK 10. panta c) apakšpunkts; sk. arī 4.2.2. sadaļu sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1).

123. Tomēr ir ieteicams, lai sponsors informētu valsts kompetento iestādi un ētikas komiteju par drošības aspektiem, kuri var būtiski mainīt pašreizējo izpētei pakļauto zāļu ieguvumu un risku izvērtējumu un attiecībā uz kuriem netiek piemērots neviens no iepriekš minētajiem pasākumiem.

8. SPONSORA IKGADĒJAIS DROŠĪBAS ZIŅOJUMS VALSTS KOMPETENTAJAI IESTĀDEI UN ĒTIKAS KOMITEJAI

124. Direktīvas 2001/20/EK 17. panta 2. punkts izteikts šādi.

“Reizi gadā klīniskās izpētes laikā sponsors nodrošina dalībvalstis, kuru teritorijā tiek veikta klīniskā izpēte, un ētikas komiteju ar to varbūtēju nopietnu neparedzētu blakņu sarakstu, kas radušās šajā laikposmā, un ar ziņojumu par izpētei pakļautās personas drošību.”

125. Minētais ziņojums ir adresēts attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei un ētikas komitejai.

126. Šis ziņojums valsts kompetentajai iestādei un ētikas komitejai jāiesniedz tikai tad, ja izpētei pakļauto personu ārstēšana joprojām notiek attiecīgajā dalībvalstī⁽⁶⁶⁾.

127. Informāciju par ikgadējo drošības ziņojumu, tostarp atkodēšanas noteikumus, sk. norādījumos *Topic E2F — Development Safety Update Report*⁽⁶⁷⁾ (“attīstības drošības atjaunināts ziņojums”, turpmāk “norādes ICH E2F”). Starptautiskā konference par tehnisko prasību saskaņošanu cilvēkiem paredzēto farmaceitisko produktu reģistrācijai (ICH) ir publicējusi “attīstības drošības atjaunināto ziņojumu paraugus”. Šajos “attīstības drošības atjaunināto ziņojumu paraugos” ir ņemts vērā dažāda medicīnas zināšanu līmenis atkarībā no tā, vai sponsors ir tirdzniecības atļaujas turētājs⁽⁶⁸⁾.

128. Ziņojuma pielikumā ir jāiekļauj IpN, kas ir spēkā ziņošanas perioda sākumā (sk. 7.2.3.2. sadaļu; sk. arī 2.6. un 3.20. sadaļu norādījumos ICH E2F).

129. IpN, kas ir spēkā ziņošanas perioda sākumā, tiek izmantota visā ziņošanas periodā⁽⁶⁹⁾.

130. Ja ziņošanas perioda laikā IpN tiek veiktas būtiskas izmaiņas, tās ir jānorāda ikgadējā drošības ziņojumā⁽⁷⁰⁾,⁽⁷¹⁾. Turklāt šajā gadījumā papildus IpN, kas bijusi spēkā ziņošanas perioda sākumā (sk. iepriekš), kā ziņojuma pielikums jāiesniedz pārskatītā IpN⁽⁷²⁾. Lai arī IpN ir veiktas izmaiņas, IpN, kas ir spēkā ziņošanas perioda sākumā, tiek izmantota visā ziņošanas periodā⁽⁷³⁾.

9. EVCTM FUNKCIJAS

9.1. Ievads

131. EVCTM izmanto šādiem mērķiem:

— sniedz pārskatu par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kas ir būtiskas, uzraugot klīnisko izpēti ES kopumā un katrā dalībvalstī;

— veicina ziņojumu iesniegšanu valstu kompetentajām iestādēm, izmantojot netiešo ziņošanu, jo īpaši gadījumos, kad izpēti veic vairākās valstīs;

— veicina informācijas apmaiņu par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm starp valstu kompetentajām iestādēm, Komisiju un Aģentūru.

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

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

⁽⁶⁹⁾ Sk. norādījumu ICH E2F 2.6. sadaļu.

⁽⁷⁰⁾ Sk. norādījumu ICH E2F 3.4. sadaļu.

⁽⁷¹⁾ Tie parasti ir būtiski grozījumi; sk. 3.4.3.b sadaļu sīki izstrādātajās pamatnostādņēs CT-1.

⁽⁷²⁾ Skat. 69. atsauci.

⁽⁷³⁾ Tas nozīmē, ka IpN, kas izmantota ikgadējā ziņojuma pamatā, var būt identiska izstrādē esošajai IpN, uz kuru pamatojoties ziņo par varbūtēju neparedzētu nopietnu blakni (sk. 7.2.3.2. sadaļu).

⁽⁶⁶⁾ Sk. norādījumu ICH E2F 2.3. sadaļu.

132. EVCTM iekļautie dati ir pieejami tikai personām, kas pārstāv valstu kompetentās iestādes, Aģentūru vai Komisiju ⁽⁷⁴⁾.

133. EVCTM pamatā ir saraksti, izvēlnes un vārdnīcas vai automātiski ģenerēti kodi vai teksts. Ir atzīts, ka ne visas vārdnīcas būs pieejamas visās oficiālajās valodās un sākotnēji tās var būt izstrādātas tikai angļu valodā. Tiks tulkotas tikai tās datu vārdnīcas, kuru izstrādātāji nodrošinās pieeju to pilnām un atjauninātām versijām.

9.2. Pamatfunkcijas

134. EVCTM pamatfunkcijas ir:

- netiešā ziņošana, kuras pamatā ir starptautiski saskaņotu formātu aktuālā versija;
- tādu īpašu ziņojumu izstrāde, kuros iekļautas statistikas metodes signālu noteikšanai ar iespēju izmantot primāro filtru, atlasot informāciju pēc mērķa valsts, ziņojuma veida, zāļu raksturojuma, numura Eiropas klīnisko pētījumu datubāzē *EudraCT* (*EudraCT* numurs), nosūtītājorganizācijas (valstu kompetentās iestādes, sponsori), ziņojuma datuma;
- iespēja pieprasīt informāciju par:
 - tādu varbūtēju neparedzētu nopietnu blakņu skaitu, par kurām ziņots saistībā ar vienu vai vairākām izvēlētām izpētei pakļautām zālēm vai aktīvām vielām;
 - tādu varbūtēju neparedzētu nopietnu blakņu skaitu, par kurām ziņots dažādās vecuma grupās vai atsaucoties uz konkrētu norādi (ja šādi dati ir iekļauti ziņojumā) saistībā ar vienu vai vairākām izvēlētām izpētei pakļautām zālēm vai aktīvām vielām;

— tādu varbūtēju neparedzētu nopietnu blakņu skaitu, par kurām ziņots saistībā ar izvēlētu izpēti, pamatojoties uz vienu vai vairākiem *EudraCT* numuriem;

— konkrētu gadījumu sarakstiem, kurā apkopotas blaknes, kas sagrupētas jebkurā *MedDRA* hierarhijas līmenī, saistībā ar vienām vai vairākām izvēlētām zālēm vai aktīvajām vielām;

— nemainīgu blakņu pārraudzības ziņojumiem saistībā ar vienām vai vairākām izvēlētām zālēm vai aktīvajām vielām.

9.3. Papildu funkcijas

135. Kad pārejas noteikumu periods būs beidzies (7.4.1. sadaļa), EVCTM būs pieejamas papildu funkcijas saistībā ar *EudraCT*, lai valstu kompetentās iestādes varētu saņemt:

- regulārus paziņojumu par jaunām varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm saistībā ar visām būtiskajām izpētei pakļautajām zālēm vai aktīvajām vielām un klīniskajiem pētījumiem;
- brīdinājumus par varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm, kas ir būtiskas dalībvalstīm, saistībā ar noteiktiem blakņu veidiem, pētījumiem vai populācijām, vai konkrētām izpētei pakļautām zālēm, un
- ziņojumus, kuru pamatā ir vairāki *ICH E2B* un *EudraCT* lauki.

136. Sīkākas tehniskas prasības, kā arī plāns papildu funkciju ieviešanai tiks publicēts atsevišķā dokumentā.

⁽⁷⁴⁾ Sk. Direktīvas 2001/20/EK 17. panta 3. punkta a) apakšpunktu.