II

(Komunikazzjonijiet)

KOMUNIKAZZJONIJIET MINN ISTITUZZJONIJIET, KORPI, UFFIĊĊJI U AĠENZIJI TAL-UNJONI EWROPEA

IL-KUMMISSJONI EWROPEA

Komunikazzjoni tal-Kummissjoni – Gwida dettaljata dwar il-ġabra, il-verifika u l-preżentazzjoni ta' rapporti ta' ġrajja/reazzjoni kuntrarja li jirriżultaw minn provi kliniċi dwar prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ("CT-3")

(2011/C 172/01)

1. INTRODUZZJONI

1.1. Bażi legali

1. Din il-gwida dettaljata hija bbażata fuq l-Artikolu 18 tad-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-4 ta' April 2001 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi tal-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prassi korretta ta' klinika fit-twettiq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem [1] (minn hawn "il quddiem id-Direttiva 2001/20/KE") li jipprevedi li:

   "Il-Kummissjoni, b'konsultazzjoni mal-Aġenzija, l-Istati Membri u partijiet interessati, għandha tħejji u tippubblika gwida dettaljata dwar il-ġbir, verifika u preżentazzjoni tar-rapporti tal-ġrajja/reazzjoni kuntrarja, flimkien mal-proċeduri ta' dekodifikazzjoni għal reazzjonijiet serji kuntrarji mhux mistennija."

2. Skont l-Artikolu 3(1) tad-Direttiva 2001/20/KE, id-dispożizzjonijiet nazzjonali dwar il-protezzjoni ta' suġġetti ta' prova klinika għandhom ikunu konsistenti mal-proċeduri u limiti ta' żmien speċifikati fid-Direttiva 2001/20/KE, inklużi l-proċeduri u l-limiti ta' żmien għall-ġabra, il-verifika u l-preżentazzjoni ta' rapporti ta' reazzjonijiet kuntrarji li jirriżultaw minn provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem. Dan id-dokument jipprovdi gwida dwar dawn l-aspetti.

3. L-awtoritajiet kompetenti nazzjonali u l-Kumitati tal-Etika tal-Istati Membri tal-Unjoni Ewropea ("UE") u tal-Istati Kontraenti taż-Żona Ekonomika Ewropea ("ŻEE"), [2] sponsers u investigaturi, kif ukoll persuni li ngħataw xogħlijiet u funzjonijiet marbuta mar-rappurtaġġ tas-sigurtà, għandhom jikkunsidraw din il-gwida meta japplikaw għad-Direttiva 2001/20/KE.

1.2. Ambitu

4. Din il-gwida dettaljata tindirizza l-ġbir, il-verifika u r-rappurtaġġ ta' ġrajjiet kuntrarji li jseħħu waqt prova klinika li jaqgħu fl-ambitu tad-Direttiva 2001/20/KE, jiġifieri prova klinika kif definita f'dik id-Direttiva u mwettqa f'tal-inqas Stat Membru wieħed tal-UE.

5. Għal aktar dettalji dwar l-ambitu tad-Direttiva 2001/20/KE saret referenza għat-taqsima 1.2 tal-Gwida ddettaljata dwar it-talba lill-awtoritajiet kompetenti għall-awtorizzazzjoni ta' prova klinika fuq prodott mediċinali għall-użu mill-bniedem, in-notifika ta' emendi sostanzjali u d-dikjarazzjoni tat-tmiem tal-prova [3] (minn hawn 'il quddiem "gwida dettaljata CT-1")

1.3. Definizzjonijiet

6. Id-definizzjonijiet fid-Direttiva 2001/20/KE, l-atti ta' implimentazzjoni tal-Kummissjoni ta' din id-Direttiva u d-dokumenti ta' gwida rilevanti fil-verżjonijiet attwali tagħhom japplikaw ukoll fir-rigward ta' din il-gwida dettaljata.

7. Rigward it-termini "ġrajja kuntrarja", "reazzjoni kuntrarja", "suspettat", "mhux mistenni" u "serju", saret referenza għat-taqsimiet rispettivi ta' din il-gwida dettaljata.

(1) ĠU L 121, 1.5.2001, p. 34.

(2) Għall-finijiet ta' dan id-dokument, ir-referenzi għall-UE, l-Istati Membri tal-UE jew l-Istati Membri jinkludu ż-ŻEE jew l-Istati Kontraenti taż-ŻEE, sakemm mhux indikat mod ieħor.

(3) ĠU C 82, 30.3.2010, p. 1.

8. Għall-iskopijiet ta' din il-gwida dettaljata, l-"Istat Membru kkonċernat" tfisser l-Istat Membru fejn il-prova klinika ġiet awtorizzata mill-awtorità kompetenti nazzjonali u rċeviet l-opinjoni favorevoli tal-Kumitat tal-Etika.

1.4. **Interfaċċja b'dokumenti gwida oħrajn**

9. Din il-gwida dettaljata għandha tinqara flimkien ma', b'mod partikolari

— l-gwida dettaljata CT-1; u

— in-Nota ta' gwida dwar il-ġestjoni tas-sigurtà klinika: Definizzjoni u standards għar-rappurtaġġ imħaffef [4] (minn hawn 'il quddiem "nota ta' gwida ICH E2A").

10. Fejn xieraq, din il-gwida dettaljata tirriproduċi l-kontenut tad-dokumenti tal-gwida msemmija hawn fuq, sabiex tiffaċilita l-applikazzjoni tar-regoli dwar ir-rappurtaġġ tas-sigurtà.

2. **INTERFAĊĊJA BIR-REGOLI TAL-FARMAKOVIĠILANZA**

11. Ir-regoli tal-farmakoviġilanza stabbiliti fid-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem [5] (minn hawn 'il quddiem id-"Direttiva 2001/83/KE") u r-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-31 ta' Marzu 2004 li jistabbilixxi proċeduri Komunitarji għall-awtorizzazzjoni u s-sorveljanza ta' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem u veterinarju u li jistabbilixxi l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini (minn hawn 'il quddiem ir-"Regolament (KE) Nru 726/2004") [6] ma japplikawx għall-prodotti mediċinali investigattivi ("IMPs") u l-prodotti mediċinali non-investigattivi [7] ("non-IMPs"). [8]

12. Isegwi li:

— ir-rappurtaġġ tas-sigurtà jaqa' *jew* taħt id-Direttiva 2001/20/KE *jew* taħt id-dispożizzjonijiet dwar il-farmakoviġilanza kif stabbiliti fid-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) Nru 726/2004. Reazzjonijiet kuntrarji ma jistgħux jiġu rrappurtati taħt iż-żewġ reġimi, jiġifieri d-Direttiva 2001/20/KE kif ukoll ir-Regolament (KE) Nru 726/2004 u d-Direttiva 2001/83/KE;

— reazzjoni kuntrarja għal xi IMP jew non-IMP li sseħħ waqt prova klinika għandha tiġi rrappurtata biss jew segwita skont id-Direttiva 2001/20/KE. Għandu jkun hemm konformità ma' din il-gwida dettaljata, fl-applikazzjoni ta' dik id-Direttiva.

13. Għaldaqstant, ir-responsabbiltajiet tal-isponsers u l-investigaturi fir-rigward tar-rappurtaġġ tas-sigurtà huma determinati biss permezz tad-Direttiva 2001/20/KE.

3. **IR-RESPONSABBILTAJIET TAL-INVESTIGATUR U L-ISPONSER FIR-RIGWARD TAL-MONITORAĠĠ U R-RAPPURTAĠĠ TAS-SIGURTÀ**

14. Ir-responsabbiltajiet tal-investigatur jinvolvu:

— ir-rappurtaġġ lill-isponser ta' ġrajjiet kuntrarji serji (ara taqsima 4);

— ir-rappurtaġġ lill-isponser ta' ċerti ġrajjiet kuntrarji mhux serji u/jew abnormalitajiet tal-laboratorju (ara taqsima 5).

15. Ir-responsabbiltajiet tal-isponser jinvolvu:

— ir-reġistrazzjoni tal-ġrajjiet kuntrarji (ara taqsima 6);

— ir-rappurtaġġ ta' reazzjonijiet suspettati serji kuntrarji mhux mistennija ("SUSARs") lill-awtorità kompetenti nazzjonali (kemm jekk direttament jew permezz tal-Modulu Eudravigilance tal-Provi Kliniċi, ara t-taqsima 7.4) u l-Kumitat tal-Etika (ara taqsima 80);

— li jinforma lill-investigaturi (ara taqsima 7.10);

— rappurtaġġ annwali dwar is-sigurtà għall-awtorità kompetenti nazzjonali u l-Kumitat tal-Etika (ara t-taqsima 8).

16. L-isponser għandu jiżen kontinwament il-benefiċċji mar-riskji antiċipati tal-prova klinika [9], li tinkludi evalwazzjoni kontinwa tas-sigurtà tal-IMPs.

17. L-isponser għandu jħejji sistemi u proċeduri operanti standard bil-miktub sabiex jiżgura l-konformità mal-istandards tal-kwalità meħtieġa f'kull stadju tad-dokumentazzjoni tal-każ, il-ġbir tad-dejta, il-validazzjoni, l-evalwazzjoni, l-arkivjar, ir-rappurtaġġ u s-segwiment.

---

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

(5) ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67.

(6) ĠU L 136, 30.4.2004, p. 1.

(7) Għal gwida dwar it-termini, ara il-*Gwida dwar Prodotti Mediċinali Investigattivi (IMPs) u prodotti mediċinali non-investigattivi (NIMPs)* fil-Provi Kliniċi (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

(8) L-Artikolu 3(3) tad-Direttiva 2001/83/KE, ara wkoll l-Artikolu 107(1), subparagrafu 3 tad-Direttiva 2001/83/KE kif emendata bid-Direttiva 2010/84/UE tal-15 ta' Diċembru 2010.

(9) Taqsima 2.2. tal-ICH E6 – Prassi klinika tajba.

18. Fir-rigward tal-provi kliniċi bi prodotti mediċinali investigattivi ta' terapija avvanzata, hemm gwida speċifika fil-linji gwida dettaljati dwar prassi ta' klinika tajba li hija speċifika għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata. ([10])

19. Id-delega tax-xogħlijiet ma twarrabx ir-responsabbiltà aħħarija tal-isponser jew l-investigatur għat-twettiq tal-prova klinika skont il-leġiżlazzjoni applikabbli.

4. IR-RAPPURTAĠĠ MIN-NAĦA TAL-INVESTIGATUR TA' ĠRAJJIET KUNTRARJI SERJI LILL-ISPONSER

4.1. **Bażi legali u għan**

20. L-Artikolu 16(1) tad-Direttiva 2001/20/KE jaqra kif ġej:

"L-investigatur għandu jirrapporta kull ġrajja serja kuntrarja minnufih lill-isponsor ħlief dawk fejn il-protokoll jew il-brochure tal-investigatur jidentifikahom bħala li ma jeħtiġux rapportar immedjat. Ir-rapport immedjat għandu jiġi segwit b'rapporti dettaljati bil-miktub. Ir-rapporti immedjati u dawk li jiġu wara għandhom jidentifikaw is-suġġetti b'numri uniċi ta' kodiċi mogħtija lil dawn tal-aħħar."

21. L-iskop ta' dan l-obbligu huwa li jiġi żgurat li l-isponser għandu t-tagħrif neċessarju biex jevalwa kontinwament il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prova klinika, skont l-Artikolu 3(2)(a) tad-Direttiva 2001/20/KE.

4.2. "**Ġrajja kuntrarja serja**"

4.2.1. *"Ġrajja kuntrarja"*

22. "Ġrajja kuntrarja" hija definita fl-Artikolu 2(m) tad-Direttiva 2001/20/KE kif ġej:

"Kull ġrajja medika mhux mistennija f'pazjent jew suġġett ta' prova klinika li jiġi amministrat lilu prodott mediċinali u li mhux neċessarjament ikollha relazzjoni kawżali ma' din il-kura".

23. Għaldaqstant ġrajja kuntrarja tista' tkun kwalunkwe sinjal (inkluża sejba abnormali fil-laboratorju, pereżempju), sintomu jew marda mhux favorevoli u mhux intenzjonata assoċjata temporanjament mal-użu ta' prodott mediċinali, kemm jekk meqjusa marbuta mal-prodott mediċinali u kemm jekk le. ([11])

4.2.2. *"Ġrajja kuntrarja serja"*

24. "Ġrajja kuntrarja serja" hija definita fl-Artikolu 2(o) tad-Direttiva 2001/20/KE kif ġej:

"Kull ġrajja medika jew effett mhux mistenni li fi kwalunkwe doża twassal għall-mewt, tkun ta' theddida għall-ħajja, teħtieġ dħul fi sptar jew ittawwal iż-żmien ta' dewmien fi sptar, tirriżulta f'diżabilità jew inkapaċità persistenti jew sinifikanti, jew tkun anomalija konġenitali jew difett mit-twelid"

25. Dawn il-karatteristiċi/konsegwenzi jridu jiġu kkunsidrati waqt il-ġrajja. Pereżempju, fir-rigward ta' ġrajja b'riskju ta' telf ta' ħajja, dan jirreferi għal ġrajja fejn is-suġġett kien f'riskju li jitlef ħajtu matul din il-ġrajja; ma jirreferix għal ġrajja bl-ipoteżi li kieku kien aktar qawwi seta' kkawża l-mewt.

26. Ċerti ġrajjiet mediċi jistgħu jfixklu lis-suġġett jew ikunu jeħtieġu intervent biex tiġi evitata waħda mill-karatteristiċi/konsegwenzi msemmija hawn fuq. Ġrajjiet bħal dawn (minn hawn 'il quddiem msemmija "ġrajjiet mediċi importanti") għandhom jiġu kkunsidrati bħala "serji" skont id-definizzjoni.

27. Il-ġudizzju mediku u xjentifiku għandu jitwettaq waqt li jkun qed jiġi deċiż jekk ġrajja hijiex "serja" skont dawn il-kriterji. ([12])

4.3. **Skedi**

28. L-investigatur irid jirrapporta minnufih lill-isponser kull ġrajja kuntrarja serja ħlief dawk li jiġu identifikati fil-protokoll jew il-brochure tal-investigatur ("IB") bħala li ma jeħtiġux rappurtaġġ immedjat. ([13])

4.3.1. *Ir-rappurtaġġ immedjat u r-rapport ta' segwiment*

29. Ir-rappurtaġġ immedjat għandu jippermetti lill-isponser jieħu l-miżuri xierqa biex jindirizza riskji potenzjali ġodda fi prova klinika. Għaldaqstant, l-investigatur għandu jħejji r-rapport immedjat fi żmien qasir ferm u fl-ebda ċirkostanza ma għandu jaqbeż l-24 siegħa mill-ħin li jkun sar jaf bi ġrajja kuntrarja serja.

30. Ir-rapport ta' segwiment għandu jippermetti lill-isponser jiddetermina jekk ġrajja kuntrarja serja tirrikjedix rivalutazzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prova klinika, jekk it-tagħrif rilevanti ma kienx diġà disponibbli u pprovdut fir-rapport inizjali.

4.3.2. *Rappurtaġġ mhux immedjat*

31. F'każijiet fejn ir-rappurtaġġ ma jkunx meħtieġ minnufih (ara t-taqsima 4.3 hawn fuq) l-investigatur għandu jirrapporta fil-limitu xieraq taż-żmien, u jieħu inkunsiderazzjoni l-ispeċifiċitajiet tal-prova u tal-ġrajja kuntrarja serja, kif ukoll il-possibbiltà ta' gwida fil-protokoll jew fl-IB. ([14])

([10]) EudraLex, Volum 10.
([11]) Taqsima 2.A.1. tan-nota ta' gwida ICH E2A.
([12]) Eżempji jinsabu fit-taqsima 2.B tan-nota ta' gwida ICH E2A.
([13]) Ara wkoll it-taqsimiet 2.5 u 2.6 tal-gwida dettaljata CT-1.
([14]) Ara n-nota f'qiegħ il-paġna nru 13.

4.4. **Il-bidu u t-tmiem tar-rappurtaġġ lill-isponser ta' ġrajjiet kuntrarji serji**

32. L-investigatur jerfa' r-responsabbiltà li jirrapporta lill-isponser kull ġrajja kuntrarja serja marbuta mas-suġġett li huwa qed jittratta waqt il-prova klinika. Ladarba l-prova tkun intemmet, l-investigatur ma għandux għalfejn isegwi lis-suġġetti b'mod attiv għal ġrajjiet kuntrarji, sakemm ma jkunx stipulat mod ieħor fil-protokoll. ([15])

33. Ġrajjiet kuntrarji serji li s-suġġett jgħaddi minnhom wara li jkun intemm it-trattament li ngħatalu, għandhom jiġi rrapurtati lill-isponser jekk l-investigatur isir jaf bihom. ([16])

5. IR-RAPPURTAĠĠ LILL-ISPONSER MIN-NAĦA TAL-INVESTIGATUR TA' ĠRAJJIET KUNTRARJI MHUX SERJI U/JEW ABNORMALITAJIET TAL-LABORATORJU

34. L-Artikolu 16(2) tad-Direttiva 2001/20/KE jaqra kif ġej:

"Ġrajjiet kuntrarji u/jew anormalitajiet tal-laboratorju identifikati fil-protokoll bħala kritiċi għall-valutazzjoni ta' sigurtà għandhom jiġu irrapportati lill-isponsor skont il-ħtiġiet ta' rapportaġġ u fil-limiti ta' żmien speċifikati fil-protokoll."

35. Rigward id-definizzjoni ta' ġrajja kuntrarja, saret referenza fit-taqsima 4.2.1.

6. IŻ-ŻAMMA TA' REKORDS MIN-NAĦA TAL-ISPONSER

36. L-Artikolu 16(4) tad-Direttiva 2001/20/KE jaqra kif ġej:

"L-isponsor għandu jżomm records dettaljati tal-ġrajjiet kuntrarji kollha li jiġu rapportati lilu mill-investigatur jew investigaturi."

7. IR-RAPPURTAĠĠ MIN-NAĦA TAL-ISPONSER TA' REAZZJONIJIET SUSPETTATI SERJI KUNTRARJI MHUX MISTENNIJA

7.1. **Bażi legali u għan**

37. L-Artikolu 17(1) tad-Direttiva 2001/20/KE jaqra kif ġej:

"L-isponsor għandu jiżgura li t-tagħrif kollu relevanti dwar reazzjonijiet suspettati serji kuntrarji mhux mistennija li jkunu fatali jew ta' theddida għall-ħajja jiġi rreġistrat u rrapportat kemm jista' jkun malajr lill-awtoritajiet kompetenti fl-Istati Membri kollha kkonċernati, u lill-Kumitat tal-Etika, u f'kull każ mhux aktar tard minn sebat ijiem wara li l-isponsor isir jaf b'dak il-każ, u li t-tagħrif relevanti li jiġi wara jiġi sussegwentement komunikat fi żmien tmint ijiem oħra.

Kull reazzjoni suspettata kuntrarja serja u mhux mistennija oħra għandha tiġi rrapportata lill-awtoritajiet kompetenti kkonċernati u lill-Kumitat tal-Etika kkonċernat kemm jista' jkun malajr, iżda fi żmien massimu ta' ħmistax-il jum minn mindu l-isponsor ikun sir jaf bih l-ewwel. […]

L-isponsor għandu jinforma wkoll lill-investigaturi kollha."

38. L-Artikolu 17(3) tad-Direttiva 2001/20/KE jaqra kif ġej:

"Kull Stat Membru għandu jara li kull reazzjonjiet suspettati serji mhux mistennija għal prodott mediċinali investigattiv li jinġiebu għall-attenzjoni tiegħu jiġu minnufih imdaħħla f'database Ewropea li għaliha, skont l-Artikolu 11(1), l-awtoritajiet kompetenti tal-Istati Membri, tal-Aġenzija u tal-Kummissjoni biss għandu jkollhom aċċess."

39. Il-Modulu Eudravigilance tal-Provi Kliniċi ("EVCTM") huwa l-'bażi ta' dejta Ewropea' li għalih saret referenza fl-Artikolu 17 tad-Direttiva 2001/20/KE. ([17])

40. L-għan tal-obbligu tar-rappurtaġġ lejn l-awtoritajiet kompetenti nazzjonli (kemm jekk dirett jew indirett permezz tal-EVCTM, ara taqsima 7.4) huwa li l-awtoritajiet kompetenti nazzjonali jkunu konxji tas-SUSARs u li jinġabar it-tagħrif tas-sigurtà dwar il-profil tas-sigurtà ta' IMP. Dan, imbagħad, għandu l-għan li jagħti l-opportunità lill-awtorità kompetenti nazzjonali biex:

— tevalwa, fid-dawl tas-SUSARs varji rrappurtati, jekk xi IMP huwiex ta' xi riskju mhux magħruf għas-suġġett; u

— tieħu miżuri biex tħares is-sigurtà tas-suġġetti, jekk dan ikun meħtieġ.

41. L-iskop tal-obbligu tar-rappurtaġġ lill-Kumitat tal-Etika (ara taqsima 80) huwa sabiex il-Kumitat tal-Etika jkun konxju dwar is-SUSARs li seħħew fit-territorju tal-Istat Membru kkonċernat.

42. L-għan tal-obbligu tat-tagħrif lejn l-investigatur (ara taqsima 7.10) huwa li jinforma lill-investigaturi dwar il-kwistjonijiet ta' sigurtà fid-dawl tas-SUSARs identifikati.

([15]) Għal prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata hemm dispożizzjonijiet speċifiċi fit-taqsima 8 tal-linji gwida dettaljati dwar prassi klinika tajba li hija speċifika għall-prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

([16]) Ara taqsima 3.E.3 tan-nota ta' gwida ICH E2A.

([17]) http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp

7.2. **Reazzjoni kuntrarja suspettata serja mhux mistennija**

7.2.1. *"Reazzjoni kuntrarja" — kawżalità*

43. "Reazzjoni kuntrarja" hija definita fl-Artikolu 2(n) tad-Direttiva 2001/20/KE kif ġej:

"kull reazzjoni mhux mistennija jew mhux intenzjonata għall-prodott mediċinali investigattivi relatat ma' xi doża amministrata".

44. Din id-definizzjoni tkopri wkoll żbalji u użi ta' mediċini lilhinn minn dak li hu previst fil-protokoll, inkluż l-użu ħażin u l-abbuż tal-prodott.

45. Id-definizzjoni timplika possibbiltà raġonevoli ta' relazzjoni kawżali bejn il-ġrajja u l-IMP. Dan ifisser li hemm fatti (evidenza) jew argumenti li jissuġġerixxu relazzjoni kawżali.

46. Skont id-definizzjoni, rispons mhux favorevoli u mhux intenzjonat għal xi non-IMP li ma jirriżultax minn xi interazzjoni possibbli ma' xi IMP, mhuwiex SUSAR (ara wkoll taqsima 7.6). Għal possibbiltà ta' azzjoni ta' segwiment hemm referenza fit-Taqsima 7.11.3.

7.2.2. *Reazzjoni kuntrarja "serja"*

47. Rigward id-definizzjoni ta' "serjetà", hemm referenza fit-taqsima 4.2.2.

7.2.3. *Reazzjoni kuntrarja "serja"*

7.2.3.1. Definizzjoni

48. L-Artikolu 2(p) tad-Direttiva 2001/20/KE jiddefinixxi "reazzjoni kuntrarja mhux mistennija" kif ġej:

"reazzjoni kuntrarja, li n-natura jew severità tagħha ma tkunx konsistenti mat-tagħrif applikabbli għall-prodott (p.e. il-brochure ta' investigatur għal prodott ta' investigazzjoni mhux awtorizzat jew sommarju ta' karatteristiċi ta' prodott għal prodott awtorizzat)."

49. It-terminu "severità" huwa użat hawnhekk biex jiddeskrivi l-intensità ta' ġrajja partikolari. Dan irid jiġi distint mit-terminu "serju" ([18])

50. Rapporti li jagħtu tagħrif sinifikanti dwar l-ispeċifiċità, żieda fid-drabi li sseħħ, jew severità ta' reazzjoni kuntrarja serja diġà magħrufa u dokumentata jikkostitwixxu ġrajjiet mhux mistennija. ([19])

([18]) Għal eżempji, ara taqsima 2.B tan-nota ta' gwida ICH E2A.
([19]) Għal eżempji, ara taqsima 2.C.2 tan-nota ta' gwida ICH E2A.

7.2.3.2. Tagħrif ta' referenza dwar is-sigurtà

51. Kemm reazzjoni kuntrarja tkun mistennija jiġi determinat mill-isponser fit-tagħrif ta' referenza dwar is-sigurtà ("RSI"). Dan għandu jsir mill-perspettiva tal-ġrajjiet osservati qabel, mhux fuq il-bażi ta' dak li jista' jiġi antiċipat mill-proprjetajiet ta' prodott mediċinali. ([20])

52. L-RSI jinstab fis-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ("SmPC") jew l-IB. ([21]) L-ittra ta' kopertura li tiġi ppreżentata lill-awtorità kompetenti nazzjonali mal-applikazzjoni għandha tirreferi għall-RSI. ([22])

53. Jekk l-RSI qiegħed fl-IB, fl-IB għandu jkun hemm taqsima għal dan il-għan identifikata b'mod ċar. Din it-taqsima għandu jkollha tagħrif dwar il-frekwenza u n-natura tar-reazzjonijiet kuntrarji.

54. Jekk l-IMP għandu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq f'bosta Stati Membri kkonċernati ma' SmPCs differenti, l-isponser għandu jagħżel l-iktar SmPC xierqa, b'referenza għas-sigurtà tas-suġġett, bħal RSI. ([23])

55. L-RSI jista' jinbidel waqt li tkun qed issir prova klinika. Normalment din hija emenda sostanzjali. ([24]) Għall-għan tar-rappurtaġġ tas-SUSAR tapplika din il-verżjoni tal-RSI fil-mument li sseħħ is-SUSAR. ([25]) Għalhekk, bidla fl-RSI tolqot in-numru ta' reazzjonijiet kuntrarji li għandhom jiġu rrappurtati bħala SUSARs. Rigward l-RSI applikabbli għall-għan tar-rapport tas-sigurtà annwali, ara t-taqsima 8.

7.3. **Il-valutazzjoni tas-serjetà, kawżalità u stennija**

56. L-isponser jerfa' r-responsabbiltà li jiżgura li kull ġrajja kuntrarja tiġi rrappurtata, li, kumulattivament

— għandha possibbiltà raġonevoli ta' relazzjoni kawżali (ara taqsima 7.2.1) ma' xi IMP;

([20]) Ara taqsima 2.C tan-nota ta' gwida ICH E2A.
([21]) Ara taqsima 2.6. tal-gwida dettaljata CT-1 għad-dettalji.
([22]) Għad-dettalji, ara taqsima 2.3. tal-gwida dettaljata CT-1.
([23]) Ara n-nota f'qiegħ il-paġna nru 21.
([24]) Għad-dettalji, ara taqsima 3.3. u taqsima 3.4 tal-gwida dettaljata CT-1.
([25]) Ara n-nota f'qiegħ il-paġna nru 21.

— hija "serja" (ara taqsima 7.2.2); u

— hija "mhux mistennija" (ara taqsima 7.2.3);

7.3.1. *"Serjetà"*

57. Il-ġudizzju dwar jekk ġrajja tkunx serja normalment isir mill-investigatur li jirrapporta (ara taqsima 4.2.2).

7.3.2. *Il-kawżalità*

58. Il-valutazzjoni dwar jekk hemmx possibbiltà raġonevoli ta' relazzjoni kawżali ġeneralment issir mill-investigatur.

59. F'każ li l-investigatur li jirrapporta jkollu nuqqas ta' tagħrif dwar il-kawżalità, l-isponser għandu jikkonsulta l-investigatur li jirrapporta u jħeġġu sabiex jesprimi l-opinjoni tiegħu rigward dan l-aspett. L-isponser ma għandux inaqqas il-grad tal-valutazzjoni tal-kawżalità mogħtija mill-investigatur. Jekk l-isponser ma jaqbilx mal-valutazzjoni tal-kawżalità tal-investigatur, kemm l-opinjoni tal-investigatur kif ukoll dik tal-isponser għandhom jiġu pprovduti flimkien mar-rapport.

7.3.3. *"Stennija"*

60. Ġeneralment, il-valutazzjoni tal-istennija jagħmilha l-isponser.

61. Kemm reazzjoni kuntrarja serja tkun "mistennija", jiġi vvalutat fid-dawl tal-RSI (ara taqsima 7.2.3.2).

62. Jekk l-investigatur li jirrapporta jkun għamel t-tagħrif dwar l-istennija, disponibbli, l-isponser għandu jikkunsidra dan it-tagħrif.

7.4. **SUSARs irrapurtati lill-awtorità kompetenti nazzjonali (direttament jew indirettament permezz tal-EVCTM)**

7.4.1. *Introduzzjoni*

63. Is-SUSARs għandhom jiġu rrappurtati lill-awtorità kompetenti nazzjonali tal-Istat Membru kkonċernat.

64. Barra minn hekk, EVCTM għandu jiġi popolat b'dawn ir-rapporti.

65. Fil-futur, sabiex il-fluss tal-ħidma jiġi ssimplifikat u sabiex jiġi evitat il-popolament dupplikat ta' EVCTM, ir-rappurtaġġ tas-SUSARs lill-awtorità kompetenti nazzjonali għandu jsir għas-SUSARs kollha permezz tal-EVCTM. Għal dan il-għan, il-kapaċitajiet tal-EVCTM huma attwalment imtejba skont it-taqsima 9.3 lejn "funzjonalitajiet imtejba". Ladarba jintlaħqu l-funzjonalitajiet imtejba, ikun japplika "arranġament finali" (ara taqsima 7.4.3). Sa dak iż-żmien, jiġifieri matul il-perjodu ta' tranżizzjoni, ikun japplika "arranġament ta' tranżizzjoni" (ara taqsima 67.4.2).

66. Il-Kummissjoni se tħabbar pubblikament meta dan l-arranġament finali jkun intleħaq, wara li dan ikun ġie stabbilit b'mod konġunt mill-Kummissjoni, l-Aġenzja Ewropea għall-Mediċini ("Aġenzija") u l-awtoritajiet kompetenti nazzjonali.

67. Rigward ir-rappurtaġġ lill-awtoriitajiet kompetenti nazzjonali, jinħtieġ li ssir distinzjoni bejn ir-rappurtaġġ dirett u dak indirett:

— "Rappurtaġġ dirett" l-isponser jirrapporta s-SUSAR direttament lill-awtorità kompetenti nazzjonali tal-Istat Membru rilevanti bħala każ individwali ta' rapport tas-sigurtà ("ICSR"); ([26])

— "Rappurtaġġ indirett"/"Rappurtaġġ indirett permezz tal-EVCTM": l-isponser jirrapporta s-SUSAR lill-awtorità kompetenti nazzjonali tal-Istat Membru rilevanti bħala ICSR permezz tal-EVCTM. ([27])

7.4.2. *SUSARs li għandhom jiġu rrappurtati u l-modalitajiet tar-rappurtaġġ (arranġament ta' tranżizzjoni)*

68. L-arranġament ta' tranżizzjoni (ara taqsima 7.4.1) għar-rappurtaġġ tas-SUSARs lill-awtorità kompetenti nazzjonali huwa hekk:

7.4.2.1. SUSARs li għandhom jiġu rrappurtati (arranġament ta' tranżizzjoni)

69. L-isponser ta' prova klinika li titwettaq f'tal-inqas Stat Membru wieħed għandu jirrapporta s-SUSARs li ġejjin:

— is-SUSARs kollha li seħħew waqt dik il-prova klinika, irrispettivament jekk is-SUSAR seħħietx fil-post tal-prova fi Stat Membru jew f'post ta' prova f'pajjiż terz ikkonċernat;

— is-SUSARs kollha marbuta mal-istess sustanza attiva (mingħajr kunsiderazzjoni tal-forma u s-saħħa farmaċewtika jew indikazzjoni investigata) waqt prova klinika li twettqet esklussivament f'pajjiż terz jew esklussivament fi Stat Membru ieħor, jekk dik il-prova klinika hi:

  — sponserjata mill-istess sponser, jew

  — sponserjata minn sponser ieħor li jew hu parti mill-istess kumpanija prinċipali jew li jiżviluppa prodott mediċinali b'mod konġunt, abbażi ta' ftehim formali mal-isponser l-ieħor. ([28])

([26]) Għad-dettalji dwar liema hu l-Istat Membru "rilevanti", ara hawn taħt.
([27]) Ara n-nota f'qiegħ il-paġna nru 26.
([28]) Dispożizzjoni tal-IMP jew tagħrif għal xi detentur potenzjali ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fil-ġejjieni dwar kwistjonijiet ta' sigurtà, ma għandiex tiġi kkunsidrata bħala żvilupp konġunt.

7.4.2.2. Il-modalitajiet tar-rappurtaġġ (arranġament ta' tranżizzjoni)

70. Fl-arranġament ta' tranżizzjoni, il-modalitajiet għar-rappurtaġġ huma kif ġej:

(a) Rappurtaġġ għall-awtorità kompetenti nazzjonali: ([29])

— Is-SUSARs imsemmija fit-taqsima 7.4.2.1, l-ewwel punt, huma rrappurtati lill-awtorità kompetenti nazzjonali ta' kull Stat Membru fejn l-awtorità kompetenti nazzjonali awtorizzat il-prova klinika;

— Is-SUSARs imsemmija fit-taqsima 7.4.2.1, it-tieni punt, huma rrapurtati lill-awtorità kompetenti nazzjonali ta' kull Stat Membru fejn l-awtorità kompetenti nazzjonali awtorizzat il-prova klinika li titwettaq fl-UE.

71. Ir-rappurtaġġ tas-SUSARs lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali jibda bl-awtorizzazzjoni tal-prova klinika ta' dik l-awtorità. ([30]) Jintemm bit-tmiem tat-trattament tas-suġġetti kollha rreġistrati f'dak l-Istat Membru.

(b) Il-popolament tal-EVCTM:

72. L-Istat Membru fejn seħħ is-SUSAR jerfa' r-responsabbiltà li jiżgura li l-EVCTM huwa popolat bis-SUSARs li huma rrapurtati lill-Istat Membru taghha skont din it-taqsima: Għal dan il-għan, l-Istat Membru jista':

— Jgħin lill-awtorità kompetenti nazzjonali biex tippopola l-EVCTM;

— Jgħin fir-rappurtaġġ indirett; jew

— Iħalli f'idejn l-isponser li jiddeċiedi bejn rappurtaġġ indirett jew dirett. F'dan il-każ, jekk l-isponser jagħżel ir-rappurtaġġ dirett għandu jiġi żgurat li l-EVCTM huwa popolat mill-awtorità kompetenti nazzjonali.

73. Jekk is-SUSAR iseħħ f'pajjiż terz, u dik il-prova klinika titwettaq ukoll fl-UE, l-isponser għandu jirrapporta indirettament permezz tal-EVCTM jew jagħżel kwalunkwe Stat Membru ieħor fejn l-awtorità kompetenti nazzjonali tippopola l-EVCTM u fejn l-awtorità kompetenti nazzjonali awtorizzat il-prova klinika.

74. Jekk il-prova klinika titwettaq esklussivament f'pajjiż terz, u s-SUSAR tiġi rrappurtata lill-awtorità kompetenti nazzjonali ta' Stat Membru (ara taqsima 7.4.2.1, it-tieni punt) l-isponser għandu jirrapporta indirettament permezz tal-EVCTM jew jagħżel kwalunkwe Stat Membru fejn l-awtorità kompetenti nazzjonali tippopola l-EVCTM u fejn l-awtorità kompetenti nazzjonali awtorizzat il-prova klinika li titwettaq fl-UE.

75. Is-SUSARs identifikati wara t-tmiem tal-prova ([31]) għandhom jiġu rrapurtati wkoll. Dan għandu jsir permezz ta' rappurtaġġ dirett permezz tal-EVCTM.

7.4.3. *SUSARs li għandhom jiġu rrappurtati u l-modalitajiet tar-rappurtaġġ (arranġament ta' tranżizzjoni)*

76. L-arranġament finali (ara taqsima 7.4.1) tar-rappurtaġġ tas-SUSARs huwa kif ġej:

7.4.3.1. SUSARs li għandhom jiġu rrappurtati (arranġament ta' tranżizzjoni)

77. L-isponser ta' prova klinika li titwettaq f'tal-inqas Stat Membru wieħed għandu jirrapporta s-SUSARs li ġejjin:

— is-SUSARs kollha li jseħħu waqt dik il-prova klinika, irrispettivament jekk is-SUSAR seħħietx fil-post tal-prova fi Stat Membru jew f'pajjiż terz ikkonċernat; u

— is-SUSARs kollha li għandhom x'jaqsmu mal-istess sustanza attiva (mingħajr kunsiderazzjoni tal-forma u s-saħħa farmaċewtika jew indikazzjoni investigata) waqt prova klinika li twettqet esklussivament f'pajjiż terz, jekk dik il-prova klinika hi

— sponserjata mill-istess sponser; jew

— sponserjata minn sponser ieħor li jew hu parti mill-istess kumpanija prinċipali jew li jiżviluppa prodott mediċinali b'mod konġunt, abbażi ta' ftehim formali mal-isponser l-ieħor. ([32])

7.4.3.2. Il-modalitajiet tar-rappurtaġġ (arranġament ta' tranżizzjoni)

78. Is-SUSARs li għandhom jiġu rrappurtati skont it-taqsima 7.4.3.1 huma rrappurtati indirettament lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali tal-Istati Membri kkonċernati kollha permezz tal-EVCTM.

([29]) Lista ta' indirizzi u bażijiet ta' dejta għall-awtoritajiet kompetenti nazzjonali tinsab fuq: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm

([30]) Għas-SUSARs li jseħħu qabel l-awtorizzazzjoni, ara taqsima 2.1.4.2 tal-gwida dettaljata CT-1.

([31]) Dwar il-kunċett ta' "tmiem il-prova" ara taqsima 4 tal-gwida dettaljata CT-1.

([32]) Ara n-nota f'qiegħ il-paġna nru 28.

79. L-isponsers jista' ma jkollomx ir-riżorsi u l-esperjenza għal rappurtaġġ indirett. Konsegwentement, l-isponser jista':

— fejn l-Istat Membru fejn is-SUSAR għandha tiġi rrappurtata jipprovdi din il-possibbiltà, jagħmel użu mir-rappurtaġġ dirett;

— jiddelega r-rappurtaġġ indirett lil persuna oħra. Pereżempju, fejn ikun involut sieħeb kummerċjali (p.e. id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-IMP), ir-rappurtaġġ indirett jista' jiġi ddelegat lil dak is-sieħeb. ([33])

80. Is-SUSARs identifikati wara tmiem il-prova ([34]) għandhom jiġu rrappurtati wkoll. Dan għandu jsir permezz ta' rappurtaġġ dirett permezz tal-EVCTM.

7.5. **Ir-rappurtaġġ tas-SUSARs lill-Kumitat tal-Etika**

81. Il-Kumitat tal-Etika ma għandux aċċess għall-EVCTM. ([35])

82. L-isponsers għandhom jirrappurtaw lill-Kumitat tal-Etika li joħroġ "opinjoni waħda" skont l-Artikolu 7 tad-Direttiva 2001/20/KE, dawk is-SUSARs kollha li jseħħu waqt prova klinika kkonċernata, jekk is-SUSARs seħħew fit-territorju ta' dak l-Istat Membru.

83. Huwa rakkomandat li l-Kumitat tal-Etika u l-awtorità kompetenti nazzjonali jikkoperaw mill-qrib fuq kwistjonijiet marbuta mas-sigurtà tas-suġġett, fejn ikun meħtieġ.

7.6. **Reazzjonijiet kuntrarji li ma għandhomx jiġu rrapurtati bħala SUSARs**

84. It-Taqsimiet 7.4 u 7.5 għandhom lista eżawrjenti tas-SUSARs li għandhom jiġu rrappurtati. B'mod partikolari l-isponser ma għandux għalfejn jirrapporta s-SUSARs:

— Reazzjonijiet kuntrarji relatati ma' non-IMP u mhux ma' IMP li s-suġġett irċieva u mingħajr interazzjoni mal-IMP (ara taqsima 7.2.1);

— Is-SUSARs li jseħħu waqt prova klinika mwettqa (parzjalment jew esklussivament) fl-UE li huwa mhux l-isponser tagħhom. L-isponser jista' jsir jaf b'dawn is-SUSARs permezz ta' rapporti individwali, pubblikazzjonijiet (bħal-letteratura akkademika) jew l-awtoritajiet regolatorji; ([36])

— Reazzjonijiet kuntrarji li jseħħu f'pajjiż terz lilhinn minn prova klinika b'rabta ma' xi prodott mediċinali li huwa kkummerċjalizzat hemmhekk iżda li huwa użat esklussivament bħala IMP fl-UE.

85. Minflok, dawn il-każijiet huma indirizzati permezz tar-rappurtaġġ milli mir-rappurtaġġ SUSAR, kif ukoll permezz tal-miżuri ta' segwiment (ara taqsimiet 7.11.3 u 7.11.4).

86. F'dawn il-każijiet ir-regoli dwar il-farmakoviġilanza jibqgħu inapplikabbli (ara taqsima 2).

7.7. **L-iskedi għar-rappurtaġġ ta' tagħrif rilevanti dwar SUSARs fatali jew ta' theddid għall-ħajja.**

7.7.1. *Ir-rappurtaġġ ta' "tagħrif rilevanti"*

87. L-isponser għandu jirrapporta t-tagħrif kollu li huwa "rilevanti", jiġifieri t-tagħrif li huwa meħtieġ sabiex:

— jivverifika jekk il-benefiċċji antiċipati terapewtiċi u tas-saħħa pubblika jibqgħux jiġġustifikaw ir-riskji previsti; u

— jipproċessa r-rapport b'mod amministrattiv.

88. Il-ġudizzju mediku u xjentifiku għandu jiġi applikat fl-identifikazzjoni tat-tagħrif rilevanti u dak mhux rilevanti.

89. B'mod partikolari, tagħrif amministrattiv ġdid li jista' jolqot il-ġestjoni tal-każ għandu jiġi kkunsidrat bħala "rilevanti". Eżempju wieħed huwa t-tagħrif li jista' jgħin fl-identifikazzjoni ta' duplikati potenzjali (p.e. identifikaturi tal-każ li sar jaf bihom l-isponser li setgħu kienu ġew użati fi trażmissjonijiet preċedenti).

90. Wara r-rappurtaġġ inizjali, jista jirriżulta li l-ġrajja mhijiex SUSAR, pereżempju minħabba nuqqas ta' kawżalità, serjetà jew stennija (minn hawn 'il quddiem imsemmija "tnaqqis tal-grad"). It-tnaqqis tal-grad għandu jitqies bħala tagħrif rilevanti.

91. Eżempji ta' tagħrif mhux rilevanti huma bidliet żgħar fid-dati jew korrezzjonijiet ta' żbalji tipografiċi fil-verżjoni preċedenti tal-każ.

([33]) Ara taqsima 5.1 tal-Formola ta' Applikazzjoni tal-Provi Kliniċi (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

([34]) Ara n-nota f'qiegħ il-paġna nru 31.

([35]) L-Artikolu 17(3) tad-Direttiva 2001/20/KE.

([36]) Ir-rappurtaġġ ta' dawn is-SUSARs iwassal għal annotazzjonijiet doppji peress li f'sistema funzjonanti, dawk is-SUSARs jiġu rrappurtati xorta waħda.

7.7.2. *Skedi, teħid tal-ħin*

92. Fl-applikazzjoni tar-regoli dwar ir-rappurtaġġ ta' tagħrif rilevanti fi ħdan l-iskedi, għandu japplika dan li ġej:

93. Il-ħin tar-rappurtaġġ imħaffef inizjali (day 0 = Di 0) jibda minn xhin it-tagħrif li jinkludi l-kriterji minimi tar-rappurtaġġ jasal għand l-isponser. (37)

94. Għal SUSARs fatali jew ta' theddid għall-ħajja, l-isponser għandu almenu jirrapporta minnufih it-tagħrif minimu u fi kwalunkwe każ mhux aktar tard minn sebat ijiem wara li sar jaf bil-każ.

95. Jekk ir-rapport inizjali jkun inkomplut, p.e. jekk l-isponser ma pprovdiex l-informazzjoni/valutazzjoni kollha fit-tagħrif fi żmien sebat ijiem, l-isponser għandu jippreżenta rapport komplut ibbażat fuq it-tagħrif inizjali fi żmien tmint ijiem oħra. F'dan il-każ, id-data ta' meta jasal ma għandiex tinbidel b'rabta mar-rapport inizjali. (38)

96. Jekk l-isponser jirċievi tagħrif sinifikanti ġdid dwar każ li diġà ġie rrappurtat, il-ħin jibda jittieħed minn jum żero, p.e. id-data tal-wasla tat-tagħrif il-ġdid. Dan it-tagħrif għandu jiġi rrappurtat bħala rapport ta' segwiment fi żmien 15-il ġurnata. (39)

97. It-tagħrif minimu jinkludi, mill-inqas, dawn li ġejjin kollha:

— Numru EudraCT validu (fejn applikabbli); (40)

— Numru tal-istudju tal-isponser; (41)

— Suġġett ikkodifikat identifikabbli wieħed; (42)

— Rappurtur identifikabbli wieħed; (43)

— SUSAR waħda; (44)

— IMP suspettat (inkluż l-isem-kodiċi tas-sustanza attiva); (45)

— Valutazzjoni tal-kawżalità. (46)

98. Barra minn hekk, sabiex ir-rapport jiġi pproċessat kif xieraq, għandu jiġi pprovdut it-tagħrif amministrattiv li ġej:

— L-identifikatur uniku tar-rapport tas-sigurtà ta' min jibgħat (il-każ); (47)

— Id-data ta' meta wasal it-tagħrif inizjali tas-sors primarju; (48)

— Id-data tal-wasla tat-tagħrif l-aktar riċenti; (49)

— In-numru uniku mondjali ta' identifikazzjoni tal-każ; (50)

— L-identifikatur ta' min jibgħat. (51)

99. Għall-format u l-istruttura tat-tagħrif, ara taqsima 7.9.

7.8. **Skedi għas-SUSARs li mhumiex fatali u ta' theddid għall-ħajja**

100. SUSARs li mhumiex fatali u mhumiex ta' theddid għall-ħajja għandhom jiġu rrapurtati fi żmien 15-il ġurnata.

101. Jista' jkun hemm każijiet fejn SUSAR tirriżulta bħala fatali jew ta' theddid għall-ħajja, għalkemm inizjalment kienet ġiet meqjusa bħala mhux fatali u mhux ta' theddid għall-ħajja. Is-SUSAR mhux fatali u ta' theddid għall-ħajja għandha tiġi rrapurtata mill-aktar fis possibbli iżda fi żmien 15-il ġurnata. Ir-rapport ta' segwiment ta' SUSAR fatali jew ta' theddid għall-ħajja għandu jsir mill-aktar fis possibbli, iżda fi żmien massimu ta' sebat ijiem mill-mument li jkun instab li r-reazzjoni hija waħda fatali jew ta' theddid għall-ħajja. Rigward ir-rapport ta' segwiment, ara taqsima 7.7,2.

(37) Jekk ix-xogħol ikun ġie delegat lil xi persuna oħra, il-ħin jibda jittieħed skont id-data ta' meta din il-persuna tirċievi x-xogħol.
(38) Fil-każ ta' trażmissjoni elettronika tal-ICSR, dan ikun ifisser li d-data speċifikata fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.1.6 "data tal-wasla" għandha tkun l-istess bħad-data speċifikata fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.1.7 "data tal-wasla".
(39) Fil-każ ta' trażmissjoni elettronika tal-ICSR, dan ikun ifisser li d-data speċifikata fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.1.6 "data tal-wasla" għandha tkun l-istess bħad-data tal-wasla tar-rapport inizjali. Fl-ICH E2B(R2), fl-element tad-dejta A.1.7"data tal-wasla" għandha tiġi indikata d-data meta l-isponser irċieva t-tagħrif ġdid sinifikanti dwar il-każ.
(40) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tiġi inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.2.3.1.
(41) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tiġi inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.2.3.2.
(42) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tiġi inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta Taqsima B.1.
(43) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tiġi inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta Taqsima A.2.
(44) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tiġi inkluża fl-ICH E2B(R2) Taqsima B.2.
(45) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tiġi inkluża fl-ICH E2B(R2) Taqsima B.4.
(46) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tiġi inkluża fl-ICH E2B(R2) Taqsima B.4.k.18
(47) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tkun inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.1.0.1.
(48) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tkun inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.1.6.
(49) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tkun inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.1.7.
(50) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tkun inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.1.10.
(51) Għat-trażmissjoni elettronika li għandha tkun inkluża fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta A.3.1.2

102. Għandu jinħoloq rapport kombinat, f'dawk il-każijiet fejn qabel il-preżentazzjoni tar-rapport inizjali is-SUSAR tirriżulta fatali jew ta' theddid għall-ħajja, għalkemm inizjalment kienet ġiet ikkunsidrata bħala mhux fatali jew mhux ta' theddid għall-ħajja.

7.9. **Format tar-rapport**

7.9.1. *F'każ ta' rappurtaġġ indirett*

103. Rigward id-dettalji tar-rappurtaġġ indirett ta' rapport tas-sigurtà ta' każ individwali ("ICSR") permezz tal-EVCTM, saret referenza għad-dokumenti li ġejjin:

— Il-verżjoni attwali tal-linja gwida ICH E2B dwar il-Ġestjoni tad-Dejta dwar is-Sigurtà Klinika. Elementi tad-Dejta għat-Trażmissjoni ta' Rapporti tas-Sigurtà ta' Każ Individwali (minn hawn 'il quddiem "ICH E2B (R2)"); ([52]) u

— Il-verżjoni attwali tan-Nota ta' gwida Eudravigilance tal-Ipproċessar – Uman tal-messaġġi tas-sigurtà u r-rapporti tas-sigurtà ta' każ individwali (ICSRs). ([53])

104. Għandu jiġi enfasizzat illi:

— qabel ma l-isponser ilesti l-formola ta' applikazzjoni tal-provi kliniċi ([54]), hu għandu jipprovdi tagħrif dwar l-IMP fid-Dizzjunarju EudraVigilance tal-Prodotti Mediċinali ("EVMPD"); ([55]) ([56])

— id-dejta fil-partijiet ta' test liberu għandha tiddaħħal bl-Ingliż;

— ir-rapporti li jikkonformaw mar-regoli tal-validazzjoni biss ([57]) huma aċċettati fl-EVCTM;

— id-dejta f'partijiet kodifikati għandu jkollha terminoloġiji li fuqhom hemm ftehim internazzjonali, formats u standards fit-twettiq tal-farmakoviġilanza.

([52]) http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html
([53]) Ref Dok. EMA/H/20665/04/Reviżjoni Finali 2 tal-15 ta' Ottubru 2010 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3).
([54]) http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm
([55]) Sabiex jiġi standardizzat it-tagħrif bejn l-applikazzjoniet tal-provi kliniċi u s-SUSARs relatati rrapurtati lill-awtoritajiet kompetenti, il-lista tas-sustanzi attivi kollha li ddaħħlu fid-Dizzjunarju Eudravigilance tal-Prodotti Mediċinali inklużi s-sustanzi ta' żvilupp – kodiċi, se tkun disponibbli fid-dominju pubbliku biex tiġi użata fit-tlestija tal-formola ta' applikazzjoni tal-prova klinika għall-EudraCT fl-oqsma rilevanti.
([56]) L-Aġenzija għall-isponsers li għandhom diffikultà fl-aċċess jew fid-dħul għat-tagħrif fl-EVMPD se tipprovdi "funzjoni ta' għajnuna".
([57]) Ara n-Nota ta' gwida tal-Ipproċessar – Uman tal-messaġġi tas-sigurtà u r-rapporti tas-sigurtà ta' każ individwali Eudravigilance (ICSRs), Ref. Dok. EMA/H/20665/04/Reviżjoni Finali 2 tal-15 ta' Ottubru 2010.

105. Rigward inizjali u ismijiet ta' persuni, jekk min jibgħat ikun jafhom iżda dawn ma jkunux jistgħu jiġu rrapurtati minħabba rekwiżiti tal-protezzjoni tad-dejta personali, dan għandu jiġi enfasizzat fir-rapport. ([58])

7.9.2. *F'każ ta' rappurtaġġ dirett*

106. It-tagħrif għandu jiġu strutturat bħal dak tar-rappurtaġġ indirett, sabiex l-awtorità kompetenti nazzjonali tkun tista' tippopola l-EVCTM.

107. Dan għandu jgħodd ukoll waqt l-arranġament ta' tranżizzjoni msemmi fit-taqsima 7.4.2.

7.10. **Sabiex l-investigatur ikun infurmat**

108. L-Artikolu 17(1)(d) tad-Direttiva 2001/20/KE jipprovdi li "l-isponsor għandu jinforma wkoll lill-investigaturi kollha".

109. It-tagħrif għandu jkun konċiż u prattiku. Għaldaqstant, kull meta jkun prattikabbli, it-tagħrif dwar is-SUSARs għandu jingħaqqad f'elenkar iddettaljat tas-SUSARs fil-perjodi kif garantiti min-natura tal-proġett ta' riċerka/proġett ta' żvilupp kliniku u l-volum tas-SUSARs ġenerat. Dan l-elenkar għandu jkollu miegħu sommarju konċiż tal-profil tas-sigurtà tal-IMP li qed jevolvi.

110. Rigward l-allokazzjoni tat-trattament li ssir fil-moħbi, ara taqsima 7.11.1

7.11. **Kwistjonijiet oħra**

7.11.1. *Allokazzjoni ta' trattament li tinvolvi t-tneħħija tal-moħbi* ([59])

111. Bħala regola ġenerali l-isponser għandu jirrapporta dawk is-SUSARs li dwarhom l-allokazzjoni tat-trattament tas-suġġett tkun fil-moħbi biss, lill-awtorità kompetenti nazzjonali (direttament jew indirettament permezz tal-EVCTM, ara taqsima 7.4) u lill-Kumitat tal-Etika (ara taqsima 7.5).

112. L-investigaturi (ara taqsima 7.10) għandhom jirċievu biss tagħrif moħbi sakemm it-tagħrif mhux moħbi jiġi ġġudikat bżonnjuż għal raġunijiet ta' sigurtà. ([60])

113. L-investigatur għandu jikxef l-allokazzjoni tat-trattament waqt prova klinika biss, jekk dan ikun rilevanti għas-sigurtà tas-suġġett.

([58]) Rigward l-elementi tad-dejta ICH E2B, il-parti għandha tiġi popolata bi "PRIVATEZZA".
([59]) Ara taqsima 3.D. tan-nota ta' gwida ICH E2A.
([60]) Hemm aktar tagħrif fit-taqsima 3.D. tan-nota ta' gwida ICH E2A.

114. Rigward l-isponser, meta xi ġrajja tkun SUSAR l-isponser għandu jikxef biss għal dak is-suġġett partikolari. Il-moħbi għandu jinżamm għall-persuni responsabbli għat-twettiq kontinwu tal-istudju (bħall-ġestjoni, dawk li jimmonitoraw u l-investigaturi) u dawk responsabbli għall-analiżi tad-dejta u l-interpretazzjoni tar-riżultati fi tmiem l-istudju, bħal pereżempju l-persunal tal-biometrika. Tagħrif mhux moħbi għandu jkun aċċessibbli biss għal dawk li għandhom bżonn ikunu involuti fir-rappurtaġġ tas-sigurtà lejn l-awtoritajiet kompetenti nazzjonali (direttament jew indirettament permezz tal-EVCTM), il-Kumitat tal-Etika u l-Bordijiet ta' Monitoraġġ tas-Sigurtà tad-Dejta ("DSMB") ([61]), jew persuni li waqt il-prova jwettqu eval-wazzjonijiet kontinwi tas-sigurtà.

115. Madankollu, għall-provi dwar mard b'rata għolja ta' morbidità jew mortalità, fejn il-kriterji tal-effikaċja jistgħu jkunu wkoll SUSARs jew meta l-mortalità jew xi riżultat "serju" ieħor (li potenzjalment jista' jiġi rrappurtat bħala SUSAR) huwa l-kriterju tal-effikaċja fi prova klinika, l-integrità tal-prova klinika tista' tiġi kompromessa jekk il-moħbi jinkixef sistematikament,. Taħt dawn iċ-ċirkostanzi u oħrajn simili, l-isponser għandu jasal għal ftehim fil-proċess ta' awtorizzazzjoni dwar liema ġrajjiet serji jiġu trattati bħala li għandhom x'jaqsmu mal-mard u mhux soġġetti għal kxif sistematiku u rappurtaġġ imħaffef. ([62])

116. Għal provi bħal dawn, l-isponsers huma mħeġġa sew biex jaħtru DSMB indipendenti sabiex jirrevedi d-dejta dwar is-sigurtà tal-prova li tkun għaddejja fuq bażi regolari u meta jkun hemm bżonn sabiex jagħti pariri lill-isponser dwar it-tkomplija, il-modifika jew it-terminazzjoni tal-prova. Il-kompożizzjoni u l-operazzjoni tad-DSMB għandha tiġi deskritta fil-protokoll.

117. Fil-każijiet kollha, jekk wara l-kxif il-ġrajja tirriżulta bħala SUSAR (pereżempju fir-rigward tal-istennija), japplikaw ir-regoli tar-rappurtaġġ għas-SUSARs (ara t-taqsimiet t'hawn fuq). Għall-każijiet fejn is-SUSAR issir evidenti biss wara tmiem il-prova, hemm referenza fit-taqsima 7.4.

7.11.2. *SUSARs assoċjati ma' comparator jew placebo attivi*

118. Comparator u placebo huma IMPs. ([63]) Għaldaqstant, SUSARs assoċjati ma' prodott comparator isegwu l-istess rekwiżiti tar-rappurtaġġ bħal tat-test IMP. Ġrajjiet assoċjati ma' placebo normalment ma jkunux jissodisfaw il-kriterji għal SUSAR u għalhekk għal rappurtaġġ imħaffef. Madankollu, l-isponser għandu jirrapporta każijiet fejn is-SUSARs ikunu assoċjati ma' placebo (pereżempju reazzjoni kkaġunata minn eċċipjent jew impurità). ([64])

7.11.3. *Reazzjonijiet kuntrarji relatati man-non-IMPs*

119. Reazzjoni kuntrarja serja li għandha x'taqsam ma' non-IMP iżda mhux IMP, mhix SUSAR u mhix irrappurtata bħala tali (ara taqsima 7.2.1).

120. Filwaqt li l-obbligi legali inklużi fir-regoli dwar il-farma-koviġlanza kif stabbiliti fid-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) 726/2004 ma japplikawx (ara taqsima 2) għar-reazzjonijiet kuntrarji għan-non-IMPS jew l-IMPS, f'każijiet fejn in-non-IMP ikun prodott mediċinali awtorizzat, l-investigaturi u l-isponsers huma mħeġġa jirrappurtaw reazzjonijiet kuntrarji suspetti għan-non-IMP lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali jew lid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

7.11.4. *Kwistjonijiet ta' sigurtà li ma jaqgħux taħt id-definizzjoni ta' SUSAR – miżuri oħrajn*

121. Ġrajjiet jistgħu jseħħu waqt prova klinika li ma taqax fid-definizzjoni ta' SUSAR u għalhekk mhumiex soġġetti għar-rekwiżiti tar-rappurtaġġ tas-SUSARs, avolja jistgħu jkunu rilevanti fit-termini tas-sigurtà tas-suġġett. Eżempji ([65]) huma:

— ġrajjiet ġodda relatati mat-twettiq ta' prova jew mal-iżvilupp ta' IMP bi probabbiltà li taffettwa lis-suġġetti, bħal:

— ġrajja kuntrarja serja li tista' tkun assoċjata mal-proċeduri tal-prova u li tista' timmodifika t-twettiq tagħha;

— periklu sinifikanti għall-popolazzjoni suġġetta bħal nuqqas ta' effikaċja ta' IMP użat fir-trattament ta' marda li thedded il-ħajja;

— sejba maġġuri tas-sigurtà minn studju dwar l-annimali li tlesta reċentement (bħall-karċinoġeniċità);

— waqfien temporanju ta' xi prova għal raġunijiet ta' sigurtà jekk il-prova titwettaq bl-istess prodotti mediċinali investigattivi f'pajjiż ieħor mill-istess sponser,

([61]) Dwar id-DSMBs, ara wkoll il-linja gwida EMA, Kumitati tal-Monitoraġġ tad-Dejta Ref. Dok. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf).
([62]) Għad-dettalji, ara taqsima 2.5. tal-gwida dettaljata CT-1.
([63]) L-Artikolu 2(d) tad-Direttiva 2001/20/KE.
([64]) L-ingredjent suspettat tal-placebo għandu jiġi speċiikat fl-ICH E2B(R2) fl-element tad-dejta B.4.k.2.2. "Isem tas-sustanza attiva".
([65]) Għall-eżempji, ara taqsima 3.A.2 tan-nota ta' gwida ICH E2A.

— rakkomandazzjonijiet tad-DSMB, jekk ikun hemm, fejn rilevanti għas-sigurtà tas-suġġetti;

— fil-każ ta' prodotti mediċinali investigattivi ta' terapija avvanzata, tagħrif dwar is-sigurtà rigward l-akkwist jew id-donatur.

122. Dawn il-ġrajjiet/osservazzjonijiet mhumiex irrappurtati bħala SUSARs, iżda jistgħu jirrikjedu azzjoni oħra, bħal:

— miżuri urġenti tas-sigurtà u n-notifika tagħhom (Artikolu 10(b) tad-Direttiva 2001/20/KE, ara wkoll it-taqsima 3.9 tal-gwida dettaljata CT-1);

— emendi sostanzjali (l-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/20/KE; għad-dettalji, ara wkoll it-taqsima 3.7. tal-gwida dettaljata CT-1); jew

— terminazzjoni antiċipata tal-prova (l-Artikolu 10(c) tad-Direttiva 2001/20/KE;) għad-dettalji, ara wkoll it-taqsima 4.2.2. tal-gwida dettaljata CT-1).

123. Barra minn hekk, huwa rakkomandat li l-isponser jinforma lill-awtorità kompetenti nazzjonali u lill-Kumitat tal-Etika dwar kwistjonijiet ta' sigurtà li jistgħu jalteraw materjalment il-valutazzjoni attwali tal-benefiċċju u r-riskju ta' IMP filwaqt li ma jkunux jaqgħu fl-azzjonijiet elenkati hawn fuq.

8. RAPPURTAĠĠ ANNWALI MIN-NAĦA TAL-ISPONSER LILL-AWTORITÀ KOMPETENTI NAZZJONALI U L-KUMITAT TAL-ETIKA DWAR IS-SIGURTÀ

124. L-Artikolu 17(2) tad-Direttiva 2001/20/KE jaqra kif ġej:

"Darba fis-sena matul il-prova klinika, l-isponsor għandu jagħti lill-Istati Membri li fit-territorju tagħhom tkun qed titmexxa l-prova klinika u lill-Kumitat tal-Etika elenku ta' reazzjonijiet suspettati serji kuntrarji kollha li jkunu seħħew matul dan il-perjodu u rapport dwar is-sigurtà tas-suġġetti."

125. Ir-rapport huwa indirizzat lill-awtorità kompetenti nazzjonali u lill-Kumitat tal-Etika tal-Istat Membru kkonċernat.

126. Ir-rapport għandu jiġi ppreżentat biss lill-awtorità kompetenti nazzjonali u l-Kumitat tal-Etika jekk it-trattament tas-suġġetti jkun għadu għaddej fl-Istat Membru kkonċernat. [66]

127. Għad-dettalji rigward ir-rappurtaġġ annwali dwar is-sigurtà, inklużi r-regoli dwar il-kxif tal-moħbi, saret referenza fil-linja gwida *ICH Topic E2F* –Rapport dwar l-Iżvilupp tal-Aġġornament tas-Sigurtà [67] ("DSUR", minn hawn 'il quddiem "nota ta" gwida ICH E2F). Il-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni ta' Ħtiġijiet Tekniċi għal reġistrazzjoni ta' Farmaċewtiċi għal Użu mill-Bniedem (ICH) ippubblikat "DSURs mudelli". Dawn id-"DSUR mudelli" jikkunsidraw l-għarfien differenti dwar xi mediċina, skont jekk l-isponser huwiex detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew le. [68]

128. Dan ir-rapport għandu jkollu, f'appendiċi, l-RSI fis-seħħ, fil-bidu tal-perjodu tar-rappurtaġġ (ara taqsima 7.2.3.2; ara wkoll taqsima 2.6. u taqsim 3.20 tan-nota ta' gwida ICH E2F.

129. L-RSI fis-seħħ, fil-bidu tal-perjodu tar-rappurtaġġ iservi bħala RSI matul il-perjodu tar-rappurtaġġ. [69]

130. Jekk matul il-perjodu ta' rappurtaġġ ikun hemm bidliet sinifikanti fl-RSI dawn għandhom jitniżżlu fir-rapport annwali tas-sigurtà. [70] [71] Barra minn hekk, f'dan il-każ l-RSI rivedut għandu jiġi ppreżentat flimkien mar-rapport, [72] apparti l-RSI fis-seħħ fil-bidu tal-perjodu tar-rappurtaġġ (ara hawn fuq). Minkejja l-bidla fl-RSI, l-RSI fis-seħħ fil-bidu tal-perjodu tar-rappurtaġġ iservi bħala RSI matul il-perjodu tar-rappurtaġġ. [73]

9. IL-FUNZJONALITAJIET TAL-EVCTM

9.1. Introduzzjoni

131. L-EVCTM iservi l-għanijiet li ġejjin:

— Id-disponibilità ta' ħarsa ġenerali tas-SUSARs rilevanti għas-superviżjoni ta' provi kliniċi fl-UE fl-intier tagħhom u f'kull Stat Membru;

— L-iffaċilitar tar-rappurtaġġ lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali permezz tar-rappurtaġġ indirett, b'mod partikolari fil-każ ta' provi multinazzjonali;

— L-iffaċilitar tal-komunikazzjoni tas-SUSARs bejn l-awtoritajiet kompetenti nazzjonali, il-Kummissjoni u l-Aġenzija.

(66) Ara taqsima 2.3. tan-nota ta' gwida ICHF E2F.
(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) Ara taqsima 2.6. tan-nota ta' gwida ICH E2F.
(70) Ara taqsima 3.4. tan-nota ta' gwida ICH E2F.
(71) Normalment, ikun hemm ukoll emendi sostanzjali, ara taqsima 3.4.3.b tal-gwida dettaljata CT-1.
(72) Ara n-nota f'qiegħ il-paġna nru 69.
(73) Dan ifisser li l-RSI użata bħala l-bażi tar-rapport annwali jista' jkun li ma tkunx identika għal dik l-RSI li qed tevolvi li hija l-bażi tar-rappurtaġġ SUSAR (ara taqsima 7.2.3.2).

132. Id-dejta fl-EVCTM mhix aċċessibbli għal persuni oħra ħlief l-awtoritajiet kompetenti nazzjonali, l-Aġenzija u l-Kummissjoni. ([74])

133. L-EVCTM huwa bbażat fuq pick lists, dropdown menus u dizzjunarji jew kodiċi jew test iġġenerat awtomatikament. Huwa rikonoxxut li mhux id-dizzjunarji kollha se jkunu disponibbli fil-lingwi uffiċjali kollha u jista' jkun li inizjalment jinsabu biss bl-Ingliż. It-traduzzjonijiet tad-dizzjunarji se jsiru biss fejn l-oriġinaturi tad-dizzjunarji jagħmlu disponibbli verżjonijiet kompluti u attwali.

9.2. **Funzjonalitajiet bażiċi**

134. Il-funzjonalitajiet bażiċi tal-EVCTM jippermettu:

— Rappurtaġġ indirett ibbażat fuq il-verżjoni attwali ta' formats li fuqhom hemm ftehim internazzjonali;

— L-iġġenerar ta' rapporti speċifiċi li jintegraw metodi statistiċi tal-individwazzjoni tas-sinjali bl-għażla ta' ffiltrar primarju tal-pajjiż sors, it-tip ta' rapport, il-karatterizzazzjoni tad-droga, in-numru tal-bażi tad-dejta EudraCT tal-provi kliniċi Ewropej (numru EudraCT), l-organizzazzjonijiet li jibagħtu (awtoritajiet kompetenti nazzjonali, sponsers), data tar-rappurtaġġ;

— Mistoqsijiet dwar:

— In-numru tas-SUSARs irrappurtati għal IMP jew IMPs magħżula jew sustanzi attivi;

— In-numru tas-SUSARs irrappurtati skont il-grupp tal-età jew indikazzjoni (jekk irrappurtati) għal IMP jew IMPs magħżula jew sustanzi attivi;

— In-numru ta' SUSARs irrappurtati għal prova klinika magħżula abbażi ta' numru jew numri EudraCT;

— L-elenki dettaljati ta' każijiet individwali għar-reazzjonijiet miġburin flimkien fi kwalunkwe livell tal-ġerarkija MedDRA għal prodott jew prodotti mediċinali magħżula jew sustanzi attivi;

— Rapporti ta' monitoraġġ ta' reazzjoni statika għal prodott jew prodotti mediċinali jew sustanzi attivi.

9.3. **Funzjonalitajiet imtejba**

135. Wara l-arranġament ta' tranżizzjoni (taqsima 7.4.1), l-EVCTM se jkollu funzjonalitajiet imtejba b'rabta mal-EudraCT, li jippermettu lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali li jirċievu:

— Messaġġi regolari dwar SUSARs ġodda għall-IMPs/-provi kliniċi rilevanti kollha;

— Twissijiet fir-rigward tas-SUSARs rilevanti għall-Istati Membri għal ċerti tipi ta' reazzjonijiet, provi u popolazzjonijiet, jew IMPs ta' interess; u

— Rapporti bbażati fuq firxa ta' ICH E2B u partijiet EudraCT.

136. Rekwiżiti tekniċi dettaljati, kif ukoll pjan ta' implimentazzjoni għall-funzjonalitajiet imtejba, se jiġu ppubblikati f'dokument separat.

([74]) Ara l-Artikolu 17(3)(a) tad-Direttiva 2001/20/KE.