

II

(Comunicări)

COMUNICĂRI PROVENIND DE LA INSTITUȚIILE, ORGANELE ȘI
ORGANISMELE UNIUNII EUROPENE

COMISIA EUROPEANĂ

**Comunicarea Comisiei – Orientări detaliate privind stabilirea, verificarea și prezentarea rapoartelor
asupra evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice pentru evaluarea
produselor medicamentoase de uz uman („SC-3”)**

(2011/C 172/01)

1. INTRODUCERE**1.1. Temei juridic**

1. Prezentele orientări detaliate se bazează pe articolul 18 din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman ⁽¹⁾ (denumită în continuare „Directiva 2001/20/CE”), care prevede următoarele:

„Comisia, consultându-se cu Agenția, cu statele membre și cu părțile implicate, formulează și publică indicații detaliate privind stabilirea, verificarea și prezentarea rapoartelor asupra evenimentelor/reacțiilor adverse, precum și modalitățile de decodare privind reacțiile adverse grave neașteptate.”

2. În conformitate cu dispozițiile articolului 3 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE, toate dispozițiile de drept intern privind protecția participanților la studii clinice trebuie să fie conforme cu procedurile și termenii stabilite în Directiva 2001/20/CE, inclusiv cu procedurile și termenii privind stabilirea, verificarea și prezentarea rapoartelor asupra reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman. Prezentul document cuprinde indicații cu privire la aceste aspecte.
3. Autoritățile naționale competente și comitetele de etică ale statelor membre ale Uniunii Europene (denumită în continuare „UE”) și ale statelor contractante ale Spațiului Economic European (denumit în continuare „SEE”) ⁽²⁾,

⁽¹⁾ JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

⁽²⁾ În sensul prezentului document, trimerile la UE, state membre UE sau state membre trebuie înțelese ca incluzând și SEE sau statele contractante ale SEE, sub rezerva existenței unor dispoziții contrare.

sponsorii și investigatorii, precum și persoanele cărora le-au fost delegate sarcini și funcții în ceea ce privește raportarea în domeniul siguranței trebuie să țină seama de prezentele orientări atunci când aplică Directiva 2001/20/CE.

1.2. Domeniu de aplicare

4. Prezentele orientări detaliate se referă la stabilirea, verificarea și raportarea evenimentelor și reacțiilor adverse survenite în cadrul unui studiu clinic care se înscrie în domeniul de aplicare al Directivei 2001/20/CE, și anume un studiu clinic astfel cum este definit în prezentul document și efectuat în cel puțin un stat membru UE.
5. Pentru mai multe detalii privind domeniul de aplicare al Directivei 2001/20/CE, a se consulta secțiunea 1.2 din Orientările detaliate privind cererea adresată autorităților competente pentru autorizarea unui studiu clinic de evaluare a unui medicament de uz uman, notificarea modificărilor substanțiale și declarația privind încheierea studiului ⁽³⁾ (denumite în continuare „orientările detaliate SC-1”).

1.3. Definiții

6. Definițiile cuprinse în Directiva 2001/20/CE, actele Comisiei de aplicare a acesteia, precum și documentele de orientare relevante ale Comisiei, în versiunea lor actuală, se aplică, de asemenea, prezentelor orientări detaliate.
7. În ceea ce privește termenii „eveniment advers”, „reacție adversă”, „suspectat”, „neașteptat” și „grav”, se face trimitere la secțiunile corespunzătoare ale prezentelor orientări detaliate.

⁽³⁾ JO C 82, 30.3.2010, p. 1.

8. În sensul prezentelor orientări detaliate, „stat membru în cauză” înseamnă statul membru în care studiul clinic a fost autorizat de autoritatea națională competentă și a primit avizul favorabil al Comitetului de etică.

1.4. Legături cu alte documente de orientare

9. Prezentele orientări detaliate trebuie interpretate, în special, în coroborare cu:

— orientările detaliate SC-1; și

— *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting*⁽⁴⁾ (denumită în continuare „nota orientativă ICH E2A”).

10. Acolo unde este cazul, prezentele orientări detaliate reproduc conținutul documentelor de orientare susmenționate pentru a facilita aplicarea normelor privind raportarea în domeniul siguranței.

2. INTERFAȚA LEGĂTURII CU NORMELE DE FARMACOVIGILENȚĂ

11. Normele de farmacovigilență stabilite în Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman⁽⁵⁾ (denumită în continuare „Directiva 2001/83/CE”), precum și în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente [denumit în continuare „Regulamentul (CE) nr. 726/2004”]⁽⁶⁾ nu se aplică medicamentelor experimentale („ME”) și nici medicamentelor non-experimentale⁽⁷⁾ („MNE”)⁽⁸⁾.

12. În consecință:

— raportarea în domeniul siguranței intră *fie* sub incidența Directivei 2001/20/CE, *fie* sub incidența dispozițiilor privind farmacovigilența, astfel cum sunt stabilite în Directiva 2001/83/CE și în Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Reacțiile adverse nu pot fi raportate în cadrul ambelor regimuri, adică atât Directiva 2001/20/CE, cât și Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și Directiva 2001/83/CE;

— o reacție adversă la un ME sau un MNE care se produce în cadrul unui studiu clinic trebuie raportată sau monitorizată numai în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/20/CE. În aplicarea acestei directive, este necesară respectarea prezentelor orientări detaliate.

13. Astfel, responsabilitățile sponsorilor și investigatorilor în ceea ce privește raportarea în domeniul siguranței sunt stabilite doar prin Directiva 2001/20/CE.

3. RESPONSABILITĂȚILE INVESTIGATORULUI ȘI ALE SPONSORULUI ÎN CEEA CE PRIVEȘTE MONITORIZAREA ȘI RAPORTAREA ÎN DOMENIUL SIGURANȚEI

14. Responsabilitățile investigatorului includ:

— raportarea către sponsor a evenimentelor adverse grave (a se vedea secțiunea 4);

— raportarea către sponsor a anumitor evenimente adverse care nu sunt grave și/sau a anumitor rezultate anormale ale unor analize (a se vedea secțiunea 5).

15. Responsabilitățile sponsorului includ:

— înregistrarea evenimentelor adverse (a se vedea secțiunea 6);

— raportarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate („SUSAR”) către autoritatea națională competentă (fie în mod direct, fie prin intermediul modulului de studii clinice Eudravigilance, a se vedea secțiunea 7.4) și către Comitetul de etică (a se vedea secțiunea 80);

— informarea investigatorilor (a se vedea secțiunea 7.10);

— prezentarea de rapoarte anuale privind siguranța către autoritatea națională competentă și Comitetul de etică (a se vedea secțiunea 8).

16. Sponsorul trebuie să pună în balanță în permanență beneficiile și riscurile anticipate ale studiului clinic⁽⁹⁾, ceea ce include evaluarea continuă a siguranței ME.

17. Sponsorul trebuie să prevadă sisteme și proceduri de operare standardizate scrise pentru a asigura conformitatea cu standardele de calitate necesare în fiecare etapă privind documentarea cazului, colectarea de date, validarea, evaluarea, arhivarea, raportarea și monitorizarea.

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

⁽⁵⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

⁽⁶⁾ JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

⁽⁷⁾ Pentru indicații cu privire la acești termeni, a se vedea *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials*—Orientările privind medicamentele experimentale (ME) și alte medicamente utilizate în studii clinice (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽⁸⁾ Articolul 3 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE. A se vedea, de asemenea, articolul 107 alineatul (1) al treilea paragraf din Directiva 2001/83/CE, modificată prin Directiva 2010/84/UE din 15 decembrie 2010.

⁽⁹⁾ Secțiunea 2.2 din ICH E6 – Bunele practici clinice.

18. În privința studiilor clinice în care se folosesc medicamente experimentale pentru terapie avansată, există indicații specifice în orientările detaliate privind bunele practici clinice specifice medicamentelor pentru terapie avansată ⁽¹⁰⁾.

19. Delegarea sarcinilor nu elimină responsabilitatea finală a sponsorului sau a investigatorului pentru efectuarea studiului clinic în conformitate cu legislația aplicabilă.

4. RAPORTAREA DE CĂTRE INVESTIGATOR A EVENIMENTELOR ADVERSE GRAVE CĂTRE SPONSOR

4.1. Temei juridic și scop

20. Articolul 16 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„Investigatorul semnalează de îndată sponsorului toate evenimentele adverse grave, cu excepția celor care sunt consemnate în protocol sau în broșura investigatorului cu mențiunea că nu necesită o notificare imediată. Notificarea imediată este urmată de rapoarte scrise detaliate. În această notificare, precum și în rapoartele ulterioare, participanții sunt identificați printr-un număr de cod.”

21. Scopul acestei obligații este acela de a garanta că sponsorul dispune de informațiile necesare pentru a evalua în mod continuu raportul riscuri-beneficii al studiului clinic, în conformitate cu dispozițiile articolului 3 alineatul (2) litera (a) din Directiva 2001/20/CE.

4.2. „Eveniment advers grav”

4.2.1. „Eveniment advers”

22. „Evenimentul advers” este definit la articolul 2 litera (m) din Directiva 2001/20/CE după cum urmează:

„Orice manifestare nocivă survenită la un pacient sau participant la un studiu clinic, tratat cu un produs medicamentos și care nu este neapărat legată de acel tratament.”

23. Prin urmare, un eveniment advers poate însemna orice indiciu nefavorabil și nedorit (inclusiv un rezultat anormal al unor analize de laborator, de exemplu), orice simptom sau boală asociate temporar cu utilizarea unui medicament, chiar dacă sunt considerate sau nu a avea legătură cu acel medicament ⁽¹¹⁾.

4.2.2. „Eveniment advers grav”

24. „Evenimentul advers grav” este definit la articolul 2 litera (o) din Directiva 2001/20/CE după cum urmează:

„Un eveniment sau o reacție adversă care, indiferent de doză, duce la deces, pune în pericol viața participantului, necesită o spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap sau o incapacitate importantă sau de durată ori se traduce printr-o anomalie sau malformație congenitală.”

25. Aceste caracteristici/consecințe trebuie luate în considerare la momentul apariției evenimentului. De exemplu, un eveniment care pune în pericol viața este un eveniment în cursul căruia subiectul s-a aflat în pericol să își piardă viața și nu un eveniment care, în mod ipotetic, ar fi putut provoca decesul dacă ar fi fost mai grav.

26. Unele evenimente medicale pot pune în pericol subiectul sau pot necesita o intervenție pentru a preveni una dintre caracteristicile/consecințele menționate anterior. Astfel de evenimente (denumite în continuare „evenimente medicale importante”) ar trebui, la rândul lor, considerate ca fiind „grave”, conform definiției.

27. Pentru a stabili dacă un eveniment este „grav” în conformitate cu aceste criterii ⁽¹²⁾, este necesară aplicarea unor raționamente medicale și științifice.

4.3. Termene

28. Investigatorul este obligat să semnaleze imediat sponsorului toate evenimentele adverse grave, cu excepția celor consemnate în protocol sau în broșura pentru investigator („BI”) ca neavând nevoie de raportare imediată ⁽¹³⁾.

4.3.1. Raportarea imediată și raportul de monitorizare

29. Raportarea imediată trebuie să ofere sponsorului posibilitatea de a lua măsurile adecvate pentru a preveni noi riscuri potențiale într-un studiu clinic. Prin urmare, investigatorul trebuie să realizeze raportarea imediată într-un termen foarte scurt care, în niciun caz, nu trebuie să depășească 24 de ore de la momentul în care investigatorul a luat cunoștință de apariția evenimentului advers grav.

30. Raportul de monitorizare trebuie să ofere sponsorului posibilitatea de a stabili dacă evenimentul advers grav necesită o reevaluare a raportului riscuri-beneficii al studiului clinic, în cazul în care nu existau deja informații disponibile relevante, furnizate în raportul inițial.

4.3.2. Raportarea neimmediată

31. În cazul în care raportarea imediată nu este necesară (a se vedea mai sus secțiunea 4.3), investigatorul raportează în intervalul de timp adecvat, ținând seama de caracteristicile specifice studiului și de evenimentul advers grav, precum și de eventualele indicații din protocol sau din BI ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁰⁾ EudraLex, volumul 10.

⁽¹¹⁾ Secțiunea 2.A.1 din nota orientativă ICH E2A.

⁽¹²⁾ Exemplele sunt oferite în secțiunea 2.B din nota orientativă ICH E2A.

⁽¹³⁾ A se vedea, de asemenea, secțiunile 2.5 și 2.6 din orientările detaliate SC-1.

⁽¹⁴⁾ A se vedea nota de subsol nr. 13.

4.4. Începerea și încetarea raportării evenimentelor adverse grave către sponsor

32. Investigatorul este responsabil pentru raportarea către sponsor a tuturor evenimentelor adverse grave legate de subiecții tratați de investigator în cadrul studiului clinic. După încheierea studiului, nu este necesar ca investigatorul să monitorizeze în mod activ subiecții pentru a identifica evenimente adverse, sub rezerva unor dispoziții contrare cuprinse în protocol ⁽¹⁵⁾.
33. Evenimentele adverse grave care apar la un subiect după ce tratamentul acestuia s-a încheiat trebuie raportate sponsorului, în cazul în care investigatorul ia cunoștință de apariția lor ⁽¹⁶⁾.

5. RAPORTAREA DE CĂTRE INVESTIGATOR A EVENIMENTELOR ADVERSE CARE NU SUNT GRAVE ȘI/SAU A REZULTATELOR ANORMALE ALE UNOR ANALIZE DE LABORATOR CĂTRE SPONSOR

34. Articolul 16 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„Evenimentele adverse și rezultatele anormale ale unor analize, definite în protocol ca hotărâtoare pentru evaluarea siguranței, sunt semnalate sponsorului în conformitate cu cerințele de notificare și în termenele specificate în protocol.”

35. În privința definiției evenimentului advers, se face trimitere la secțiunea 4.2.1.

6. REGISTRELE SPONSORULUI

36. Articolul 16 alineatul (4) prima teză din Directiva 2001/20/CE este formulat după cum urmează:

„Sponsorul ține registre detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care i-au fost semnalate de către investigator(i).”

7. RAPORTAREA DE CĂTRE SPONSOR A REACȚIILOR ADVERSE GRAVE NEAȘTEPTATE SUSPECTATE

7.1. Temei juridic și scop

37. Articolul 17 alineatul (1) literele (a), (b) și (d) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„Sponsorul se asigură că toate informațiile importante privind suspectarea unor reacții adverse grave neașteptate care au dus sau ar putea duce la moarte sunt înregistrate și notificate cât mai curând posibil autorităților competente ale tuturor statelor membre implicate,

precum și Comitetului de etică, în orice caz, în termen de cel mult șapte zile începând din momentul în care sponsorul a fost înștiințat de acest caz și că vor fi comunicate informații relevante privind urmările într-un nou termen de opt zile.

Toate situațiile de suspectare a altor reacții adverse grave sunt notificate autorităților competente implicate, precum și Comitetului de etică implicat, cât mai repede posibil, dar cel târziu în termen de 15 zile începând din ziua în care sponsorul a fost înștiințat prima dată despre aceasta. [...]

Sponsorul îi informează și pe ceilalți investigatori.”

38. Articolul 17 alineatul (3) litera (a) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„Fiecare stat membru veghează ca toate situațiile de suspectare a unor reacții adverse grave neașteptate în cazul unui produs medicamentos experimental care i-au fost aduse la cunoștință să fie de îndată introduse într-o bancă de date europeană accesibilă, în conformitate cu articolul 11 alineatul (1), numai autorităților competente ale statelor membre, Agenției și Comisiei.”

39. „Banca de date europeană” la care se face referire la articolul 17 din Directiva 2001/20/CE este modulul de studii clinice Eudravigilance (*Eudravigilance Clinical Trials Module*, „EVCTM”) ⁽¹⁷⁾.

40. Scopul obligației de raportare către autoritățile naționale competente (fie în mod direct, fie indirect, prin intermediul modulului EVCTM, a se vedea secțiunea 7.4) este acela de a informa autoritățile naționale competente cu privire la SUSAR și de a colecta informații legate de profilul de siguranță al unui ME. Acest fapt oferă autorităților naționale competente relevante posibilitatea de a:

— evalua, având în vedere diferitele SUSAR raportate, dacă un ME prezintă un risc necunoscut pentru subiect; și

— lua măsuri pentru protejarea siguranței subiecților, dacă este cazul.

41. Scopul obligației de raportare către Comitetul de etică (a se vedea secțiunea 80) este acela de a informa comitetul cu privire la SUSAR apărute pe teritoriul statului membru în cauză.

42. Scopul obligației de informare a investigatorului (a se vedea secțiunea 7.10) este acela de a aduce la cunoștința investigatorului problemele de siguranță legate de SUSAR identificate.

⁽¹⁵⁾ Pentru medicamentele pentru terapie avansată există prevederi specifice în secțiunea 8 din orientările detaliate privind bunele practici clinice specifice medicamentelor pentru terapie avansată (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁶⁾ A se vedea secțiunea 3.E.3 din nota orientativă ICH E2A.

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

7.2. Reacții adverse grave neașteptate suspectate

7.2.1. „Reacție adversă” – legătura de cauzalitate

43. „Reacția adversă” este definită la articolul 2 litera (n) din Directiva 2001/20/CE după cum urmează:

„orice reacție nocivă și nedorită față de un produs medicamentos experimental, indiferent de doza administrată”.

44. Definiția se referă, de asemenea, la erorile de medicație și utilizările care nu sunt prevăzute în protocol, inclusiv la folosirea greșită și abuzivă a produsului.
45. Definiția implică posibilitatea rezonabilă a unei relații de cauzalitate între eveniment și ME. Aceasta înseamnă că există fapte (dovezi) sau argumente care sugerează o relație de cauzalitate.
46. O reacție nocivă și nedorită față de un MNE care nu rezultă dintr-o posibilă interacțiune cu un ME nu constituie, prin definiție, o SUSAR (a se vedea, de asemenea, secțiunea 7.6). Pentru măsuri de monitorizare posibile, se face trimitere la secțiunea 7.11.3.

7.2.2. Reacție adversă „gravă”

47. În ceea ce privește criteriile de „gravitate”, se face trimitere la secțiunea 4.2.2.

7.2.3. Reacție adversă „neașteptată”

7.2.3.1. Definiție

48. Articolul 2 litera (p) din Directiva 2001/20/CE definește „reacția adversă neașteptată” după cum urmează:

„o reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informațiile privind produsul (de exemplu, broșura pentru investigator a unui produs experimental neautorizat sau, în cazul unui produs autorizat, nota care însoțește rezumatul privind caracteristicile produsului)”.

49. Termenul „gravitate” se utilizează în acest context pentru a descrie intensitatea unui eveniment specific. Acesta trebuie să fie diferit de termenul „grav”⁽¹⁸⁾.
50. Rapoartele care conțin informații suplimentare importante cu privire la caracteristicile specifice, creșterea frecvenței sau gravitatea unei reacții adverse grave cunoscute și deja documentate constituie evenimente neașteptate⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁸⁾ Pentru exemple, a se vedea secțiunea 2.B din nota orientativă ICH E2A.

⁽¹⁹⁾ Pentru exemple, a se vedea secțiunea 2.C.2 din nota orientativă ICH E2A.

7.2.3.2. Informații de referință privind siguranța

51. Gradul de previzibilitate al unei reacții adverse este stabilit de sponsor în informațiile de referință privind siguranța („IRS”). Acest lucru trebuie realizat din perspectiva evenimentelor observate anterior, nu pe baza a ceea ce s-ar putea anticipa ținând cont de proprietățile farmacologice ale unui medicament⁽²⁰⁾.
52. IRS sunt incluse în rezumatul caracteristicilor produsului („RCP”) sau în BI⁽²¹⁾. Scrisoarea de însoțire trimisă împreună cu cererea către autoritatea națională competentă trebuie să facă referire la IRS⁽²²⁾.
53. În cazul în care IRS sunt menționate în BI, aceasta din urmă trebuie să conțină o secțiune identificată în mod clar în acest sens. Această secțiune trebuie să includă informații cu privire la frecvența și natura reacțiilor adverse.
54. În cazul în care ME deține autorizație de introducere pe piață în mai multe state membre implicate cu RCP-uri diferite, sponsorul trebuie să selecteze drept IRS cel mai adecvat RCP care se referă la siguranța subiecților⁽²³⁾.
55. Informațiile de referință privind siguranța pot suferi modificări pe parcursul realizării unui studiu clinic. Este vorba, de obicei, despre o modificare substanțială⁽²⁴⁾. În scopul raportării SUSAR, se aplică versiunea IRS de la momentul apariției SUSAR⁽²⁵⁾. Astfel, o modificare a IRS afectează numărul reacțiilor adverse care trebuie raportate drept SUSAR. În ceea ce privește IRS aplicabile în scopul elaborării raportului anual privind siguranța, a se vedea secțiunea 8.

7.3. Evaluarea gravității, a relației de cauzalitate și a gradului de previzibilitate

56. Sponsorul este responsabil pentru asigurarea raportării tuturor evenimentelor adverse care, în mod cumulativ:

— prezintă posibilitatea rezonabilă de a avea o relație de cauzalitate cu un ME (a se vedea secțiunea 7.2.1);

⁽²⁰⁾ A se vedea secțiunea 2.C din nota orientativă ICH E2A.

⁽²¹⁾ Pentru detalii, a se vedea secțiunea 2.6 din orientările detaliate SC-1.

⁽²²⁾ Pentru detalii, a se vedea secțiunea 2.3 din orientările detaliate SC-1.

⁽²³⁾ A se vedea nota de subsol nr. 21.

⁽²⁴⁾ Pentru detalii, a se vedea secțiunile 3.3 și 3.4 din orientările detaliate SC-1.

⁽²⁵⁾ A se vedea nota de subsol nr. 21.

- sunt „grave” (a se vedea secțiunea 7.2.2); și
- sunt „neașteptate” (a se vedea secțiunea 7.2.3).

7.3.1. „Gravitatea”

57. În general, investigatorul care întocmește raportul este cel care apreciază dacă un eveniment este sau nu grav (a se vedea secțiunea 4.2.2).

7.3.2. Relația de cauzalitate

58. În general, investigatorul este cel care apreciază dacă există sau nu posibilitatea rezonabilă a unei relații de cauzalitate.
59. În cazul în care investigatorul care prezintă raportul nu furnizează nicio informație cu privire la relația de cauzalitate, sponsorul trebuie să îl consulte și să îl încurajeze să își exprime o opinie cu privire la acest aspect. Aprecierea investigatorului cu privire la relația de cauzalitate nu trebuie considerată mai puțin importantă de sponsor. Dacă sponsorul nu este de acord cu aprecierea investigatorului în privința relației de cauzalitate, în raport se va menționa atât opinia investigatorului, cât și cea a sponsorului.

7.3.3. „Gradul de previzibilitate”

60. Sponsorul este cel care evaluează, de regulă, gradul de previzibilitate.
61. „Gradul de previzibilitate” al unei reacții adverse grave se evaluează în lumina IRS (a se vedea secțiunea 7.2.3.2).
62. În cazul în care investigatorul care prezintă raportul a pus la dispoziție informații cu privire la gradul de previzibilitate, sponsorul trebuie să țină seama de aceste informații.

7.4. Raportarea SUSAR către autoritatea națională competentă (în mod direct sau indirect prin EVCTM)

7.4.1. Introducere

63. Reacțiile adverse grave neașteptate suspecte (SUSAR) trebuie raportate autorității naționale competente din statul membru în cauză.
64. În plus, aceste rapoarte trebuie introduse în EVCTM.
65. Pe viitor, pentru a simplifica fluxurile de lucru și evita dublarea datelor introduse în EVCTM, raportarea SUSAR către autoritatea națională competentă ar trebui realizată pentru toate cazurile în care există SUSAR prin EVCTM. În acest scop, capacitatea EVCTM se află în prezent într-un proces de îmbunătățire, în scopul introducerii unor „funcționalități avansate”, astfel cum se arată în secțiunea 9.3. După introducerea acestor funcționalități avansate, se va aplica o „măsură definitivă” (a se vedea secțiunea 7.4.3). Până atunci, adică în perioada de tranziție, se aplică o „măsură provizorie” (a se vedea secțiunea 7.4.2).

66. Comisia va anunța în mod public adoptarea acestor măsuri definitive, după ce vor fi stabilite în comun de către Comisie, Agenția Europeană pentru Medicamente (denumită în continuare „Agenția”) și autoritățile naționale competente.

67. În ceea ce privește raportarea către autoritatea națională competentă, este necesar să se facă distincție între raportarea directă și cea indirectă:

- „raportarea directă”: sponsorul raportează informațiile privind SUSAR în mod direct, sub forma unui raport de siguranță individual (*individual case safety report*, denumit în continuare „ICSR”) autorității naționale competente din statul membru relevant ⁽²⁶⁾;
- „raportarea indirectă”/„raportarea indirectă prin EVCTM”: sponsorul raportează informațiile privind SUSAR sub forma unui ICSR prin EVCTM autorității naționale competente din statul membru relevant ⁽²⁷⁾.

7.4.2. SUSAR de raportat și modalitățile de raportare (măsura provizorie)

68. Măsura provizorie (a se vedea secțiunea 7.4.1) pentru raportarea SUSAR către autoritățile naționale competente este următoarea:

7.4.2.1. SUSAR de raportat (măsuri provizorii)

69. Sponsorul unui studiu clinic realizat în cel puțin un stat membru trebuie să raporteze următoarele SUSAR:
- toate SUSAR survenite în cadrul studiului clinic respectiv, indiferent dacă acestea s-au produs într-un centru dintr-un stat membru sau dintr-o țară terță implicată;
 - toate SUSAR asociate aceleiași substanțe active (indiferent de forma farmaceutică și de concentrația sau de indicația investigată) utilizate în cadrul unui studiu clinic realizat exclusiv într-o țară terță sau exclusiv într-un alt stat membru, în cazul în care studiul clinic respectiv este:
 - sponsorizat de același sponsor; sau
 - sponsorizat de un alt sponsor care fie face parte din aceeași societate-mamă, fie dezvoltă un produs medicamentos în comun cu sponsorul respectiv, pe baza unui contract oficial ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ Pentru detalii privind statul membru „relevant”, a se vedea mai jos.

⁽²⁷⁾ A se vedea nota de subsol nr. 26.

⁽²⁸⁾ Furnizarea ME sau a informațiilor privind aspecte de siguranță către un viitor titular potențial de autorizare de introducere pe piață nu trebuie considerată dezvoltare în comun.

- 7.4.2.2. Modalități de raportare (măsurile provizorii)
70. În cadrul măsurii provizorii, modalitățile de raportare sunt următoarele:
- (a) Raportarea către autoritatea națională competentă ⁽²⁹⁾:
- SUSAR la care se face referire la secțiunea 7.4.2.1 prima liniuță se raportează autorității naționale competente din fiecare stat membru în care autoritatea națională competentă a autorizat studiul clinic;
 - SUSAR la care se face referire la secțiunea 7.4.2.1 a doua liniuță se raportează autorității naționale competente din fiecare stat membru în care autoritatea națională competentă a autorizat studiul clinic desfășurat în UE.
71. Raportarea SUSAR către autoritatea națională competentă începe odată cu autorizarea studiului clinic de către autoritatea respectivă ⁽³⁰⁾ și se sfârșește odată cu finalizarea tratamentului aplicat tuturor subiecților înscriși în acel stat membru.
- (b) Introducerea datelor în EVCTM:
72. Statul membru în care au apărut SUSAR este responsabil pentru asigurarea introducerii în modulul EVCTM a informațiilor privind SUSAR raportate către statul membru în cauză, conform prevederilor prezentei secțiuni. În acest sens, statul membru poate:
- să prevadă o obligație pentru autoritatea națională competentă de a introduce date în EVCTM;
 - să prevadă raportarea indirectă; sau
 - să lase libertate sponsorului să aleagă între raportarea indirectă și cea directă. În acest caz, dacă sponsorul preferă raportarea directă, trebuie să se asigure introducerea datelor în EVCTM de către autoritatea națională competentă.
73. În cazul în care s-au înregistrat SUSAR într-o țară terță, iar studiul clinic respectiv este realizat și în UE, sponsorul trebuie să raporteze indirect prin EVCTM sau să aleagă orice stat membru în care autoritatea națională competentă are obligația de a introduce date în EVCTM și în care autoritatea națională competentă respectivă a autorizat studiul clinic.
74. În cazul în care studiul clinic este realizat exclusiv într-o țară terță, iar SUSAR sunt raportate autorității naționale competente a unui stat membru (a se vedea secțiunea 7.4.2.1 a doua liniuță), sponsorul trebuie să raporteze indirect prin EVCTM sau să aleagă orice stat membru în care autoritatea națională competentă are obligația de a introduce date în EVCTM și în care autoritatea națională competentă respectivă a autorizat studiul clinic realizat în UE.
75. De asemenea, trebuie raportate și SUSAR identificate după încheierea studiului ⁽³¹⁾. Această raportare se efectuează în mod indirect, prin intermediul modulului EVCTM.
- 7.4.3. SUSAR de raportat și modalitățile de raportare (măsurile definitive)
76. Măsurile definitive (a se vedea secțiunea 7.4.1) pentru raportarea SUSAR sunt următoarele:
- 7.4.3.1. SUSAR de raportat (măsurile definitive)
77. Sponsorul unui studiu clinic realizat în cel puțin un stat membru trebuie să raporteze următoarele SUSAR:
- toate SUSAR survenite în cadrul studiului clinic respectiv, indiferent dacă acestea s-au produs într-un centru dintr-un stat membru sau dintr-o țară terță în cauză; și
 - toate SUSAR asociate aceleiași substanțe active (indiferent de forma farmaceutică și de concentrația sau de indicația investigată) utilizate în cadrul unui studiu clinic realizat exclusiv într-o țară terță, dacă studiul clinic respectiv este:
 - sponsorizat de același sponsor; sau
 - sponsorizat de un alt sponsor care fie face parte din aceeași societate-mamă, fie dezvoltă un produs medicamentos în comun cu sponsorul respectiv, pe baza unui contract oficial ⁽³²⁾.
- 7.4.3.2. Modalități de raportare (măsurile definitive)
78. Reacțiile adverse grave neașteptate suspectate care trebuie raportate în conformitate cu prevederile secțiunii 7.4.3.1 se raportează indirect, prin intermediul EVCTM, autorităților naționale competente din toate statele membre în cauză.

⁽²⁹⁾ Lista de adrese și baze de date privind autoritățile naționale competente este disponibilă aici: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm

⁽³⁰⁾ Pentru SUSAR care survin înainte de autorizare, a se vedea secțiunea 2.1.4.2 din orientările detaliate SC-1.

⁽³¹⁾ În privința noțiunii „încheierea studiului”, a se vedea secțiunea 4 din orientările detaliate SC-1.

⁽³²⁾ A se vedea nota de subsol nr. 28.

79. Este posibil ca sponsorii să nu dispună de resursele și experiența necesare realizării raportării indirecte. În consecință, sponsorul poate:

- utiliza raportarea directă, în cazul în care această posibilitate este prevăzută de un stat membru în care există prevăzută obligația raportării SUSAR;
- delega raportarea indirectă unei alte persoane. De exemplu, în cazul în care este implicat un partener comercial (de exemplu, titularul autorizației de introducere pe piață a ME), raportarea indirectă ar putea fi delegată acestuia ⁽³³⁾.

80. De asemenea, trebuie raportate și SUSAR identificate după încheierea studiului ⁽³⁴⁾. Această raportare se efectuează în mod indirect, prin intermediul modulului EVCTM.

7.5. Raportarea SUSAR către Comitetul de etică

81. Comitetele de etică nu au acces la EVCTM ⁽³⁵⁾.

82. Sponsorii trebuie să prezinte Comitetului de etică care emite „avizul unic” în conformitate cu articolul 7 din Directiva 2001/20/CE rapoarte cu privire la toate SUSAR survenite în cadrul studiului clinic în cauză, dacă aceste SUSAR apar pe teritoriul statului membru respectiv.

83. Se recomandă ca autoritatea națională competentă și Comitetul de etică să coopereze îndeaproape, atunci când este necesar, în ceea ce privește aspectele legate de siguranța subiecților.

7.6. Reacții adverse care nu trebuie raportate ca SUSAR

84. Secțiunile 7.4 și 7.5 conțin o listă completă a SUSAR de raportat. Mai precis, nu este necesar ca sponsorul să raporteze drept SUSAR:

- reacțiile adverse care nu sunt asociate unui ME, ci unui MNE primit de subiect și care nu interacționează cu ME (a se vedea secțiunea 7.2.1);
- SUSAR care survin în cadrul unui studiu clinic realizat (parțial sau exclusiv) în UE, al cărui sponsor este o altă persoană. Aceste SUSAR pot intra în atenția sponsorului prin intermediul unor rapoarte individuale, publicații (de exemplu, literatură academică) sau prin intermediul autorităților de reglementare ⁽³⁶⁾;

— reacțiile adverse care apar într-o țară terță neinclusă într-un studiu clinic și care sunt asociate unui produs medicamentos comercializat în acea țară, dar care în UE este utilizat exclusiv ca ME.

85. Aceste cazuri fac, în schimb, obiectul unor rapoarte, altele decât rapoartele privind SUSAR, precum și al unor măsuri de monitorizare (a se vedea secțiunile 7.11.3 și 7.11.4).

86. Normele privind farmacovigilența sunt în continuare neaplicabile în aceste cazuri (a se vedea secțiunea 2).

7.7. Termene de raportare a informațiilor relevante privind SUSAR letale sau care pun viața în pericol

7.7.1. Raportarea „informațiilor relevante”

87. Sponsorul trebuie să raporteze toate informațiile „relevante”, adică informațiile necesare pentru:

- a verifica dacă beneficiile așteptate în plan terapeutic și în folosul sănătății publice continuă să justifice riscurile previzibile; și

- a prelucra raportul din punct de vedere administrativ.

88. Pentru identificarea informațiilor relevante și a celor nerelevante trebuie aplicate atât raționamente medicale, cât și științifice.

89. Mai precis, noile informații administrative care ar putea afecta gestionarea cazului vor fi considerate drept „relevante”. Un exemplu îl constituie informațiile care contribuie la depistarea eventualelor dubluri (de exemplu, sponsorul a luat cunoștință de noi identificatori de caz care este posibil să fi fost utilizați în comunicări precedente).

90. După raportarea inițială, se poate constata că evenimentul nu reprezintă o SUSAR, de exemplu, din cauza absenței unei relații de cauzalitate, a gravității sau a previzibilității (denumită în continuare „descalificare”). Descalificările trebuie considerate informații relevante.

91. Informațiile nerelevante sunt, de exemplu, modificările minore ale datelor sau rectificările erorilor tipografice din versiunea precedentă de caz.

⁽³³⁾ A se vedea secțiunea 5.1 din formularul de cerere pentru studii clinice (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁴⁾ A se vedea nota de subsol nr. 31.

⁽³⁵⁾ Articolul 17 alineatul (3) litera (a) din Directiva 2001/20/CE.

⁽³⁶⁾ Raportarea acestor SUSAR ar conduce la dublarea datelor introduse întrucât, într-un sistem funcțional, ar fi raportate oricum.

7.7.2. Termene, începerea raportării

92. În aplicarea normelor privind raportarea informațiilor relevante în termenele prevăzute, se respectă următoarele prevederi:
93. Începerea raportării inițiale imediate (ziua 0 = Di 0) este momentul în care sponsorul primește informațiile conținând criteriile minime de raportare ⁽³⁷⁾.
94. În ceea ce privește SUSAR letale sau care pun viața în pericol, sponsorul trebuie să raporteze cel puțin informațiile minime, cât mai curând posibil și, în orice caz, cel târziu în șapte zile de la momentul la care acesta a luat cunoștință de cazul respectiv.
95. În cazul în care raportul inițial este incomplet, de exemplu, dacă sponsorul nu a furnizat toate informațiile/evaluările în termen de șapte zile, acesta trebuie să prezinte un raport complet, realizat pe baza informațiilor inițiale, într-un interval suplimentar de opt zile. În acest caz, data primirii nu trebuie să se modifice în funcție de raportul inițial ⁽³⁸⁾.
96. În cazul în care sponsorul primește noi informații importante cu privire la un caz deja raportat, perioada de raportare începe iar de la ziua zero, adică de la data primirii noilor informații. Aceste informații trebuie prezentate sub forma unui raport de monitorizare, în termen de 15 zile ⁽³⁹⁾.
97. Informațiile minime includ, cel puțin, toate elementele următoare:
- numărul EudraCT valabil (dacă este cazul) ⁽⁴⁰⁾;
 - numărul alocat studiului de către sponsor ⁽⁴¹⁾;
 - un subiect codificat identificabil ⁽⁴²⁾;
 - un raportor identificabil ⁽⁴³⁾;
- o reacție adversă gravă neașteptată suspectată (SUSAR) ⁽⁴⁴⁾;
 - un ME suspect (inclusiv numele de cod al substanței active) ⁽⁴⁵⁾;
 - o evaluare a relației de cauzalitate ⁽⁴⁶⁾.
98. În plus, pentru o prelucrare electronică adecvată a raportului, trebuie furnizate următoarele informații administrative:
- identificatorul unic al persoanei care trimite raportul privind siguranța (de caz) ⁽⁴⁷⁾;
 - data primirii informațiilor inițiale de la sursa primară ⁽⁴⁸⁾;
 - data primirii celor mai recente informații ⁽⁴⁹⁾;
 - numărul unic de identificare internațională a cazului ⁽⁵⁰⁾;
 - identificatorul persoanei care trimite raportul ⁽⁵¹⁾.
99. Pentru detalii privind formatul și structura informațiilor, a se vedea secțiunea 7.9.

7.8. Termene pentru SUSAR neletale și care nu pun viața în pericol

100. Informațiile privind SUSAR neletale și care nu pun viața în pericol se raportează în termen de 15 zile.
101. Pot exista cazuri în care o SUSAR se dovedește a fi letală sau susceptibilă a pune viața în pericol, în ciuda faptului că, inițial, s-a considerat a fi neletală și incapabilă a pune viața în pericol. SUSAR neletale sau care nu pun viața în pericol trebuie raportate cât mai curând posibil, însă în termen de 15 zile. Raportul de monitorizare privind SUSAR letale sau care pun viața în pericol trebuie întocmit cât mai curând posibil, însă în cel mult șapte zile de la aflarea informației potrivit căreia reacția este letală sau susceptibilă a pune viața în pericol. În ceea ce privește raportul de monitorizare, a se vedea secțiunea 7.7.2.

⁽³⁷⁾ În cazul în care sarcina a fost delegată unei alte persoane, data primirii de către persoana respectivă va reprezenta data începerii raportării.

⁽³⁸⁾ În cazul transmiterii electronice a ICSR, aceasta înseamnă că data specificată la rubrica A.1.6 „Data primirii” din ICH E2B(R2) trebuie să fie aceeași cu data specificată la rubrica A.1.7 „Data primirii” din ICH E2B(R2).

⁽³⁹⁾ În cazul transmiterii electronice a ICSR, aceasta înseamnă că data specificată la rubrica A.1.6 „Data primirii” din ICH E2B(R2) trebuie să fie aceeași cu data la care a fost primit raportul inițial. La rubrica A.1.7 „Data primirii” din ICH E2B(R2), trebuie să se indice data la care sponsorul a primit noi informații importante asupra cazului.

⁽⁴⁰⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse la rubrica A.2.3.1 din ICH E2B(R2).

⁽⁴¹⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse la rubrica A.2.3.2 din ICH E2B(R2).

⁽⁴²⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse în secțiunea B.1 din ICH E2B(R2).

⁽⁴³⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse în secțiunea A.2 din ICH E2B(R2).

⁽⁴⁴⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse în secțiunea B.2 din ICH E2B(R2).

⁽⁴⁵⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse în secțiunea B.4 din ICH E2B(R2).

⁽⁴⁶⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse în secțiunea B.4.k.18 din ICH E2B(R2).

⁽⁴⁷⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse la rubrica A.1.0.1 din ICH E2B(R2).

⁽⁴⁸⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse la rubrica A.1.6 din ICH E2B(R2).

⁽⁴⁹⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse la rubrica A.1.7 din ICH E2B(R2).

⁽⁵⁰⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse la rubrica A.1.10 din ICH E2B(R2).

⁽⁵¹⁾ Pentru ca datele transmise electronic să fie incluse la rubrica A.3.1.2 din ICH E2B(R2).

102. În cazul în care o SUSAR se dovedește a fi letală sau susceptibilă a pune viața în pericol, cu toate că, inițial, s-a considerat că nu este astfel, iar raportul inițial nu a fost încă transmis, este necesar să se întocmească un raport combinat.

7.9. Formatul raportului

7.9.1. În cazul raportării indirecte

103. În privința detaliilor referitoare la raportarea indirectă a unui raport de siguranță individual („ICSR”) prin intermediul EVCTM, se face trimitere la următoarele documente:

- versiunea actuală a *ICH E2B guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* – „Ghidul ICH E2B privind gestionarea datelor de siguranță clinică: rubrici pentru transmiterea rapoartelor de siguranță individuale” [denumit în continuare „ICH E2B (R2)”) ⁽⁵²⁾; și
- versiunea actuală a *Note for guidance EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* – „Nota orientativă Eudravigilance pentru medicamente de uz uman – prelucrarea mesajelor privind siguranța și a rapoartelor de siguranță individuale(ICSR)” ⁽⁵³⁾.

104. Trebuie subliniat că:

- înainte de a completa formularul de cerere pentru studii clinice ⁽⁵⁴⁾, sponsorul trebuie să furnizeze informații cu privire la ME pentru dicționarul medicamentelor EudraVigilance Medicinal Product Dictionary („EVMPD”) ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾;
- datele din câmpurile de text liber se introduc în limba engleză;
- numai rapoartele care respectă normele de validare ⁽⁵⁷⁾ sunt acceptate în EVCTM;

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

⁽⁵³⁾ Doc. Ref. EMEA/H/20665/04/revizuirea finală nr. 2 din 15 octombrie 2010 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3).

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

⁽⁵⁵⁾ Pentru standardizarea informațiilor între cererile pentru studii clinice și SUSAR aferente care au fost raportate autorităților competente, va fi pusă la dispoziția publicului o listă cu toate substanțele active introduse în Dicționarul medical EudraVigilance, incluzând codurile de dezvoltare ale substanțelor, pentru a fi utilizată la completarea, în câmpurile relevante din EudraCT, a formularului de cerere pentru studii clinice.

⁽⁵⁶⁾ O „funcție de asistență” va fi pusă la dispoziție de către Agenție pentru sponsorii care întâmpină dificultăți în accesarea sau introducerea informațiilor în EVMPD.

⁽⁵⁷⁾ A se vedea Nota orientativă Eudravigilance pentru medicamente de uz uman – prelucrarea mesajelor privind siguranța și a rapoartelor de siguranță individuale de caz (ICSR), Doc. Ref. EMEA/H/20665/04/Revizuirea finală nr. 2 din 15 octombrie 2010.

— datele din câmpurile codificate trebuie să conțină termeni, formate și standarde agreate la nivel internațional pentru respectarea normelor de farmacovigilență.

105. În ceea ce privește inițialele sau numele persoanelor, dacă acestea sunt cunoscute persoanei care trimite raportul, dar nu pot fi raportate având în vedere cerințele referitoare la protecția datelor cu caracter personal, acest lucru trebuie subliniat în raport ⁽⁵⁸⁾.

7.9.2. În cazul raportării directe

106. Informațiile trebuie structurate în același mod ca și în cazul raportării indirecte pentru a permite autorității naționale competente să introducă datele în EVCTM.

107. Această prevedere se aplică și pe durata funcționării măsurilor provizorii la care se face referire la secțiunea 7.4.2.

7.10. Informarea investigatorului

108. Articolul 17 alineatul (1) litera (d) din Directiva 2001/20/CE prevede că „sponsorul îi informează și pe ceilalți investigatori”.

109. Informațiile trebuie să fie concise și practice. Prin urmare, ori de câte ori este posibil, informațiile privind SUSAR trebuie agregate într-o listă generală a SUSAR pe perioade, astfel cum se justifică prin natura proiectului de cercetare/dezvoltare clinică și volumul de SUSAR generate. Această listă trebuie însoțită de un scurt rezumat al evoluției profilului de siguranță al ME.

110. În ceea ce privește alocarea de tratamente oarbe, a se vedea secțiunea 7.11.1.

7.11. Alte aspecte

7.11.1. Divulgarea tratamentului alocat ⁽⁵⁹⁾

111. În general, sponsorul trebuie să raporteze autorității naționale competente (fie direct, fie indirect, prin EVCTM – a se vedea secțiunea 7.4), precum și Comitetului de etică (a se vedea secțiunea 7.5), numai SUSAR în legătură cu care este divulgat tratamentul alocat subiectului.

112. Investigatorii (a se vedea secțiunea 7.10) trebuie să primească numai informații oarbe, cu excepția cazului în care divulgarea acestora este considerată necesară din motive de securitate ⁽⁶⁰⁾.

113. Investigatorul trebuie să dezvăluie tratamentul alocat în cursul unui studiu clinic numai dacă acest fapt este relevant pentru siguranța subiectului.

⁽⁵⁸⁾ În ceea ce privește rubricile din ICH E2B, câmpul trebuie completat cu „CONFIDENȚIAL”.

⁽⁵⁹⁾ A se vedea, de asemenea, secțiunea 3.D din nota orientativă ICH E2A.

⁽⁶⁰⁾ Mai multe informații sunt incluse în secțiunea 3.D din nota orientativă ICH E2A.

114. În ceea ce privește sponsorul, atunci când un eveniment poate fi o SUSAR, acesta trebuie să divulge informațiile oarbe numai pentru un anumit subiect. Camuflajul informațiilor trebuie menținut pentru persoanele responsabile de desfășurarea în continuare a studiului (cum ar fi persoanele care răspund de gestionare, monitorizare, investigare) și cele responsabile pentru analiza datelor și interpretarea rezultatelor la finalul studiului, de exemplu, personalul specializat în biometrie. Informațiile supuse divulgării trebuie să fie accesibile exclusiv persoanelor care trebuie să se implice în raportarea de siguranță către autoritățile naționale competente (fie direct, fie indirect, prin EVCTM), comitetelor de etică și comitetelor de monitorizare a siguranței datelor („CMSD”) ⁽⁶¹⁾ sau persoanelor care efectuează evaluări curente privind siguranța pe durata studiului.

115. Cu toate acestea, pentru studiile clinice ale bolilor cu nivel ridicat de morbiditate sau mortalitate, în care obiectivele de eficacitate ar putea fi, de asemenea, SUSAR, sau atunci când mortalitatea sau un alt efect „grav” (care poate fi eventual raportat drept SUSAR) reprezintă obiectivul de eficacitate într-un studiu clinic, integritatea studiului poate fi compromisă dacă informațiile oarbe sunt divulgate în mod sistematic. În aceste condiții și în alte condiții similare, sponsorul trebuie să ajungă la o înțelegere în cursul procesului de autorizare cu privire la acele evenimente grave care vor fi tratate ca fiind asociate bolii și care nu vor fi supuse divulgării sistematice și raportării imediate ⁽⁶²⁾.

116. Pentru astfel de studii, sponsorii sunt încurajați să numească un CMSD independent care să analizeze periodic datele de siguranță ale studiului aflat în desfășurare și care, atunci când este necesar, să recomande sponsorului să continue, să modifice sau să înceteze studiul. Componenta și funcționarea CMSD trebuie să fie descrise în protocol.

117. În toate cazurile, în urma divulgării informațiilor, dacă evenimentul se dovedește a fi o SUSAR (de exemplu, în privința previzibilității), se aplică normele de raportare a SUSAR (a se vedea secțiunile de mai sus). Pentru cazurile în care SUSAR se manifestă doar după încheierea studiului, se face referire la secțiunea 7.4.

7.11.2. SUSAR asociate produsului activ de comparație sau placebo

118. Produsele de comparație și placebo constituie ME ⁽⁶³⁾. Prin urmare, SUSAR asociate unui produs de comparație trebuie să respecte aceleași cerințe de raportare ca

pentru ME testat. De obicei, evenimentele asociate cu placebo nu vor îndeplini criteriile pentru o SUSAR și, prin urmare, pentru raportare imediată. Cu toate acestea, atunci când SUSAR sunt asociate cu placebo (de exemplu, reacție cauzată de un excipient sau de o impuritate), sponsorul trebuie să raporteze aceste cazuri ⁽⁶⁴⁾.

7.11.3. Reacții adverse asociate MNE

119. O reacție adversă gravă neasociată unui ME, ci unui MNE, nu reprezintă o SUSAR și nu este raportată ca atare (a se vedea secțiunea 7.2.1).

120. Deși obligațiile legale conținute în normele de farmacovigilență stabilite în Directiva 2001/83/CE și în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 nu se aplică (a se vedea secțiunea 2) reacțiilor adverse la ME sau MNE, în cazul în care MNE este un medicament autorizat, investigatorii și sponsorii sunt încurajați să raporteze reacțiile adverse suspectate la MNE autorităților naționale competente sau titularului autorizației de introducere pe piață.

7.11.4. Aspecte de siguranță care nu intră sub incidența definiției SUSAR – alte măsuri

121. În cursul desfășurării unui studiu clinic pot apărea evenimente care nu intră sub incidența definiției SUSAR și, deci, nu trebuie să se supună cerințelor de raportare a SUSAR, deși pot fi relevante din punctul de vedere al siguranței subiecților. Exemple ⁽⁶⁵⁾ sunt:

— noi evenimente legate de desfășurarea unui studiu sau de dezvoltarea unui ME care pot afecta siguranța subiecților, precum:

— un eveniment advers grav care ar putea fi asociat cu procedurile studiului și ar putea modifica desfășurarea acestuia;

— un risc important pentru subiecți, de exemplu, ineficiența unui ME utilizat în tratamentul unei boli care pune viața în pericol;

— o concluzie importantă privind siguranța, la care s-a ajuns în urma unui studiu pe animale recent finalizat (cum ar fi carcinogenitatea);

— o întrerupere temporară a unui studiu din motive de siguranță, în cazul în care studiul este realizat cu aceleași medicamente experimentale, într-o altă țară, de către aceiași sponsor;

⁽⁶¹⁾ Pentru CMSD, consultați, de asemenea, orientarea Agenției Europene pentru Medicamente privind comitetele de monitorizare a datelor, Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

⁽⁶²⁾ A se vedea secțiunea 2.5 din orientările detaliate SC-1.

⁽⁶³⁾ Articolul 2 litera (d) din Directiva 2001/20/CE.

⁽⁶⁴⁾ Ingredientul suspectat din placebo trebuie specificat la rubrica B.4.k.2.2, „Denumirea substanței active”, din ICH E2B(R2).

⁽⁶⁵⁾ Pentru exemple, a se vedea secțiunea 3.A.2 din nota orientativă ICH E2A.

- recomandările CMSD, dacă există și sunt relevante pentru siguranța subiecților;
 - în cazul medicamentelor experimentale pentru terapie avansată, informațiile relevante în materie de siguranță cu privire la obținere sau la donator.
122. Aceste evenimente/observații nu vor fi raportate ca SUSAR, însă ar putea necesita adoptarea altor măsuri, cum ar fi:
- măsuri de siguranță urgente și notificarea acestora [articolul 10 litera (b) din Directiva 2001/20/CE; a se vedea, de asemenea, secțiunea 3.9 din orientările detaliate SC-1];
 - modificări substanțiale [articolul 10 litera (a) din Directiva 2001/20/CE; a se vedea, de asemenea, secțiunea 3.7 din orientările detaliate SC-1]; sau
 - încheierea cu anticipație a studiului [articolul 10 litera (c) din Directiva 2001/20/CE; a se vedea, de asemenea, secțiunea 4.2.2 din orientările detaliate SC-1].
123. De asemenea, se recomandă ca sponsorul să informeze autoritatea națională competentă și Comitetul de etică cu privire la aspectele de siguranță care ar putea modifica substanțial evaluarea raportului riscuri-beneficii al unui ME, fără a se înscrie, însă, pe lista măsurilor sus-menționate.

8. RAPORTUL ANUAL PRIVIND SIGURANȚA PREZENTAT DE SPONSOR AUTORITĂȚII NAȚIONALE COMPETENTE ȘI COMITETULUI DE ETICĂ

124. Articolul 17 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„O dată pe an, pe toată durata desfășurării studiului clinic, sponsorul furnizează statelor membre pe teritoriul cărora se desfășoară studiul clinic și Comitetului de etică o listă cu toate situațiile de suspectare a unor reacții adverse grave survenite în decursul acestei perioade, precum și un raport privind siguranța participanților.”

125. Raportul este adresat autorității naționale Competente și comitetului de etică din statul membru implicat.
126. Raportul trebuie prezentat autorității naționale Competente și comitetului de etică numai atunci când tratamentul subiecților se află încă în desfășurare în acel stat membru implicat ⁽⁶⁶⁾.

⁽⁶⁶⁾ A se vedea secțiunea 2.3 din nota orientativă ICH E2F.

127. Pentru detalii despre rapoartele anuale privind siguranța, inclusiv normele referitoare la divulgarea informațiilor, se face referire la orientarea ICH Topic E2F – Elaborarea raportului actualizat privind siguranța ⁽⁶⁷⁾ (*Development Safety Update Report*, „DSUR”, denumită în continuare „nota orientativă ICH E2F”). Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman (ICH) a publicat „modele de DSUR”. Aceste „modele de DSUR” iau în considerare diferitele informații cu privire la un medicament dacă sponsorul este sau nu titularul autorizației de introducere pe piață ⁽⁶⁸⁾.

128. Raportul trebuie să conțină, într-o anexă, IRS valabile la începutul perioadei de raportare (a se vedea secțiunea 7.2.3.2; a se vedea, de asemenea, secțiunile 2.6 și 3.20 din nota orientativă ICH E2F).

129. Informațiile de referință privind siguranța, valabile la data începerii perioadei de raportare, servesc drept IRS pe parcursul întregii perioade de raportare ⁽⁶⁹⁾.

130. În cazul în care există modificări semnificative ale IRS în timpul perioadei de raportare, acestea trebuie menționate în raportul anual privind siguranța ⁽⁷⁰⁾ ⁽⁷¹⁾. De asemenea, în acest caz, IRS revizuite trebuie prezentate sub forma unei anexe la raport ⁽⁷²⁾, pe lângă IRS valabile la începutul perioadei de raportare (a se vedea mai sus). În pofida modificării, informațiile de referință privind siguranța valabile la începutul perioadei de raportare servesc drept IRS pe parcursul întregii perioade de raportare ⁽⁷³⁾.

9. FUNCȚIONALITĂȚILE EVCTM

9.1. Introducere

131. EVCTM servește următoarelor scopuri:

- prezentarea la nivel de ansamblu a SUSAR relevante pentru supravegherea studiilor clinice în UE, în general, dar și în fiecare stat membru;
- facilitarea raportării către autoritățile naționale competente în mod indirect, în special în cazul studiilor multinaționale;
- facilitarea comunicării SUSAR între autoritățile naționale competente, Comisie și Agenție.

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

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

⁽⁶⁹⁾ A se vedea secțiunea 2.6 din nota orientativă ICH E2F.

⁽⁷⁰⁾ A se vedea secțiunea 3.4 din nota orientativă ICH E2F.

⁽⁷¹⁾ Acestea sunt, de regulă, și modificări substanțiale; a se vedea secțiunea 3.4.3.b din orientările detaliate SC-1.

⁽⁷²⁾ A se vedea nota de subsol nr. 69.

⁽⁷³⁾ Aceasta înseamnă că IRS folosite drept bază în raportul anual nu pot fi identice cu noile IRS care constituie baza raportării informațiilor privind SUSAR (a se vedea secțiunea 7.2.3.2).

132. Datele conținute în EVCTM sunt accesibile exclusiv autorităților naționale competente, Agenției și Comisiei ⁽⁷⁴⁾.

133. EVCTM se bazează pe liste de culegere, meniuri derulante și dicționare cu coduri ori texte generate automat. Este recunoscut faptul că nu toate dicționarele vor fi disponibile în toate limbile oficiale și că acestea pot exista inițial doar în limba engleză. Traducerile dicționarelor vor fi utilizate doar atunci când autorii acestora vor pune la dispoziție versiuni complete și actuale.

9.2. Funcționalități de bază

134. Funcționalitățile de bază ale EVCTM permit:

- raportarea indirectă, pe baza versiunii actuale a formatelor agreate la nivel internațional;
- generarea de rapoarte specifice în care sunt integrate metode statistice de detectare a semnalelor, cu opțiune de filtrare primară în ceea ce privește țara-sursă, tipul de raport, caracteristicile medicamentului, numărul bazei de date EudraCT pentru studii clinice europene (numărul EudraCT), organizațiile expeditoare (autoritățile naționale competente, sponsorii), data raportării;
- căutarea:
 - numărului de SUSAR raportate pentru unul sau mai multe ME sau una sau mai multe substanțe active selectate;
 - numărului de SUSAR raportate pe grupe de vârstă sau indicație (în cazul în care sunt raportate) privind unul sau mai multe ME sau una sau mai multe substanțe active selectate;

— numărului de SUSAR raportate pentru un studiu clinic selectat, pe baza unuia sau mai multor numere EudraCT;

— listelor generale de cazuri individuale în ceea ce privește reacțiile grupate la orice nivel al ierarhiei MedDRA pentru unul sau mai multe produse medicamentoase sau una sau mai multe substanțe active;

— rapoarte de monitorizare statică a reacțiilor pentru unul sau mai multe produse medicamentoase sau una sau mai multe substanțe active selectate.

9.3. Funcționalități avansate

135. În urma măsurii provizorii (secțiunea 7.4.1), EVCTM va avea funcționalități avansate în legătură cu EudraCT, oferind autorităților competente posibilitatea de a primi:

- mesaje periodice privind noi SUSAR pentru toate ME/studiile clinice relevante;
- alerte în privința SUSAR relevante pentru statele membre referitoare la anumite tipuri de reacții, studii sau populații, sau ME de interes; și
- rapoarte bazate pe o gamă de câmpuri ICH E2B și EudraCT.

136. Cerințele tehnice detaliate, precum și planul de punere în aplicare a funcționalităților avansate vor fi publicate într-un document separat.

⁽⁷⁴⁾ A se vedea articolul 17 alineatul (3) litera (a) din Directiva 2001/20/CE.