

## II

(Oznámenia)

OZNÁMENIA INŠTITÚCIÍ, ORGÁNOV, ÚRADOV A AGENTÚR EURÓPSKEJ  
ÚNIE

## EURÓPSKA KOMISIA

**Oznámenie Komisie – Podrobné usmernenie k sústreďovaniu, overovaniu a predkladaniu správ  
o nežiaducich udalostiach/reakciách zaznamenaných pri klinických pokusoch s humánnymi liekmi  
(„CT-3“)**

(2011/C 172/01)

## 1. ÚVOD

## 1.1. Právny základ

1. Toto podrobné usmernenie sa zakladá na článku 18 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/20/ES zo 4. apríla 2001 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi <sup>(1)</sup> (ďalej len „smernica 2001/20/ES“), v ktorom sa ustanovuje, že:

„Komisia po porade s agentúrou, členskými štátmi a zaangažovanými stranami vypracuje a uverejní podrobné pokyny k sústreďovaniu, overovaniu a prezentácii nepriaznivých udalostí/reakcií, spolu s postupmi dekódovania nečakaných vážnych nepriaznivých reakcií.“

2. Podľa článku 3 ods. 1 smernice 2001/20/ES všetky vnútroštátne právne predpisy o ochrane subjektov klinického pokusu musia byť v súlade s postupmi a časovým plánom uvedenými v smernici 2001/20/ES, vrátane postupov a časového plánu na sústreďovanie, overovanie a podávanie správ o nežiaducich reakciách, ktoré sa vyskytnú počas klinických pokusov s humánnymi liekmi. Tento dokument obsahuje usmernenie týkajúce sa týchto aspektov.
3. Vnútroštátne príslušné orgány a etické výbory členských štátov Európskej únie („EÚ“) a zmluvných štátov Európskeho hospodárskeho priestoru („EHP“) <sup>(2)</sup>, sponzori

a výskumní pracovníci, ako aj osoby, na ktoré boli delegované úlohy a funkcie súvisiace s podávaním správ o bezpečnosti, by pri uplatňovaní smernice 2001/20/ES mali prihliadať na toto usmernenie.

## 1.2. Rozsah pôsobnosti

4. Toto podrobné usmernenie sa vzťahuje na sústreďovanie, overovanie a podávanie správ o nežiaducich udalostiach a nežiaducich reakciách, ktoré sa vyskytnú počas klinického pokusu patriaceho do rozsahu pôsobnosti smernice 2001/20/ES, t. j. klinického pokusu v zmysle definície v uvedenej smernici, vykonávaného najmenej v jednom členskom štáte EÚ.
5. S cieľom poskytnúť podrobnejšie informácie o rozsahu pôsobnosti smernice 2001/20/ES sa uvádza odkaz na oddiel 1.2. Podrobného usmernenia týkajúceho sa žiadosti o povolenie klinickej skúšky humánnych liekov príslušným orgánom, oznamovania zásadných zmien a doplnení a vyhlásenia ukončenia skúšky <sup>(3)</sup> (ďalej len „podrobné usmernenie CT-1“).

## 1.3. Vymedzenie pojmov

6. Definície uvedené v smernici 2001/20/ES, v jej vykonávacích aktoch Komisie a príslušných usmerňovacích dokumentoch Komisie v aktuálnom znení sa uplatňujú aj na toto podrobné usmernenie.
7. Pokiaľ ide o pojmy „nežiaduca udalosť“, „nežiaduca reakcia“, „podozrivá“, „neočakávaná“ a „závažná“, uvádza sa odkaz na príslušné oddiely tohto podrobného usmernenia.

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

<sup>(2)</sup> Na účely tohto dokumentu by sa odkazy na EÚ, členské štáty EÚ alebo členské štáty mali chápať tak, že zahŕňajú EHP alebo zmluvné štáty EHP, pokiaľ sa neuvádza inak.

<sup>(3)</sup> Ú. v. EÚ C 82, 30.3.2010, s. 1.

8. Na účely tohto podrobného usmernenia „príslušný členský štát“ je členský štát, v ktorom vnútroštátny príslušný orgán vydal povolenie na klinickú skúšku a etický výbor k nej vyjadril priaznivé stanovisko.

#### 1.4. Súvislosť s ďalšími usmerňovacími dokumentmi

9. Toto podrobné usmernenie sa má vykladať v spojení s

— podrobným usmernením CT-1 a

— Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting<sup>(4)</sup> (Poznámka k usmerneniu o klinickej bezpečnosti správy údajov: definícia a normy zjednodušeného nahlasovania; ďalej len „metodické pokyny ICH E2A“).

10. Tam, kde je to vhodné, toto podrobné usmernenie reprodukuje obsah uvedených usmerňovacích dokumentov s cieľom uľahčiť uplatňovanie pravidiel podávania správ o bezpečnosti.

#### 2. PREPOJENIE S PRAVIDLAMI FARMAKOVIGILANCIE

11. Pravidlá farmakovigilancie vymedzené v smernici Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch<sup>(5)</sup> (ďalej len „smernica 2001/83/ES“), a v nariadení Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 z 31. marca 2004, ktorým sa stanovujú postupy Spoločenstva pri povoľovaní liekov na humánne použitie a na veterinárne použitie a pri vykonávaní dozoru nad týmito liekmi a ktorým sa zriaďuje Európska agentúra pre lieky (ďalej len „nariadenie (ES) č. 726/2004“)<sup>(6)</sup>, sa nevzťahujú na skúmané lieky a na neskúmané lieky<sup>(7)</sup> <sup>(8)</sup>.

12. Z toho vyplýva, že:

— podávanie správ o bezpečnosti patrí *buď* do rozsahu pôsobnosti smernice 2001/20/ES, *alebo* do pôsobnosti ustanovení o farmakovigilancii v smernici 2001/83/ES a v nariadení (ES) č. 726/2004. Správy o nežiaducich reakciách nemožno podávať v obidvoch režimoch, t. j. podľa smernice 2001/20/ES aj podľa nariadenia (ES) č. 726/2004 a smernice 2001/83/ES,

— nežiaduca reakcia na skúmaný alebo neskúmaný liek, ktorá sa zaznamená počas klinického pokusu, sa má nahlásiť alebo sledovať len podľa smernice 2001/20/ES. Uvedená smernica by sa mala uplatňovať v súlade s týmto podrobným usmernením.

13. Zodpovednosť sponzorov a výskumných pracovníkov za podávanie správ o bezpečnosti je teda ustanovená len smernicou 2001/20/ES.

#### 3. POVINNOSTI VÝSKUMNÉHO PRACOVNÍKA A SPONZORA V SÚVISLOSTI S MONITOROVANÍM A PODÁVANÍM SPRÁV O BEZPEČNOSTI

14. K povinnostiam výskumného pracovníka patrí

— hlásiť sponzorovi závažné nežiaduce udalosti (pozri oddiel 4),

— hlásiť sponzorovi určité nezávažné nežiaduce udalosti a/alebo laboratórne anomálie (pozri oddiel 5).

15. K povinnostiam sponzora patrí

— viesť záznamy o nežiaducich udalostiach (pozri oddiel 6),

— hlásiť podozrivé neočakávané závažné nežiaduce reakcie („suspected unexpected serious adverse reaction – SUSAR“) vnútroštátnemu príslušnému orgánu (buď priamo, alebo prostredníctvom modulu pre klinické štúdie EudraVigilance, pozri oddiel 7.4) a etickému výboru (pozri oddiel 80)

— poskytovať informácie výskumným pracovníkom (pozri oddiel 7.10),

— predkladať ročné správy o bezpečnosti vnútroštátnemu príslušnému orgánu a etickému výboru (pozri oddiel 8).

16. Sponzor by mal neprestajne posudzovať vyváženosť predpokladaného prínosu klinického pokusu s rizikom<sup>(9)</sup>, k čomu patrí aj priebežné hodnotenie bezpečnosti skúmaných liekov.

17. Sponzor by mal zaviesť systémy a písomné štandardné pracovné postupy s cieľom zabezpečiť dodržiavanie potrebných noriem kvality v každej etape dokumentácie o prípade, zberu údajov, validácie, hodnotenia, uchovávaní, podávania správ a následného sledovania.

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

<sup>(5)</sup> Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

<sup>(6)</sup> Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1.

<sup>(7)</sup> Pre usmernenie k týmto výrazom pozri *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and „non investigational medicinal products“ (NIMPs)* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(8)</sup> Článok 3 ods. 3 smernice 2001/83/ES, pozri aj článok 107 ods. 1, tretí pododsek smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení smernice 2010/84/EÚ z 15. decembra 2010.

<sup>(9)</sup> Oddiel 2.2. ICH E6 – Správna klinická prax.

18. Pokiaľ ide o klinické pokusy so skúmanými liekmi na inovatívnu liečbu, konkrétne usmernenie poskytujú podrobné usmernenia pre správnu klinickú prax vzťahujúce sa na lieky na inovatívnu liečbu (detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products) <sup>(10)</sup>.
19. Delegovanie úloh nezavahuje sponzora alebo výskumného pracovníka konečnej zodpovednosti za vykonávanie klinického pokusu v súlade s platnou legislatívou.

#### 4. OZNAMOVANIE ZÁVAŽNÝCH NEŽIADUCICH UDALOSTÍ SPONZORovi ZO STRANY VÝSKUMNÉHO PRACOVNÍKA

##### 4.1. Právny základ a rozsah pôsobnosti

20. Článok 16 ods. 1 smernice 2001/20/ES znie takto:

„Výskumný pracovník oznámi všetky vážne nepriaznivé okolnosti bezodkladne sponzorovi, okrem tých, ktoré dokumentácia výskumného pracovníka charakterizuje ako udalosti, pri ktorých sa neuplatňuje okamžitá ohlasovacia povinnosť. Po okamžitom oznámení by mala nasledovať podrobná písomná správa. V bezprostredných a nasledujúcich správach sú subjekty označené unikátnymi kódmi, ktoré sú im pridelené.“

21. Cieľom tejto povinnosti je zabezpečiť, aby sponzor mal potrebné informácie na priebežné hodnotenie pomeru prínos/riziko pri klinickom pokuse v súlade s článkom 3 ods. 2 písm. a) smernice 2001/20/ES.

##### 4.2. „Závažná nežiaduca udalosť“

###### 4.2.1. „Nežiaduca udalosť“

22. „Nežiaduca udalosť“ je v článku 2 písm. m) smernice 2001/20/ES definovaná ako:

„Akýkoľvek nepriaznivý lekársky nález u pacienta alebo subjektu klinického testu, ktorému sa podáva liek, ktorý nemá kauzálnu súvislosť s liečením.“

23. Nežiaducou udalosťou tak môže byť akýkoľvek nežiaduci a nezamýšľaný príznak (vrátane abnormálneho laboratórneho nálezu), symptóm alebo ochorenie dočasne zistené pri používaní lieku bez ohľadu na to, či sa považuje za súvisiace s liekom alebo nie <sup>(11)</sup>.

###### 4.2.2. „Závažná nežiaduca udalosť“

24. „Závažná nežiaduca udalosť“ je v článku 2 písm. o) smernice 2001/20/ES definovaná ako:

„Akýkoľvek nepriaznivý lekársky nález alebo účinok, ktorý po podaní akejkoľvek dávky môže vyústiť do úmrtia, ohroziť život, vyžaduje si hospitalizáciu alebo predĺženie súčasnej hospitalizácie, alebo vyústi do trvalej alebo rozsiahlej zníženej schopnosti alebo invalidity, alebo je vrodenu anomáliou alebo poruchou spôsobenou pri pôrode.“

25. Tieto charakteristiky/dôsledky sa musia brať do úvahy v čase zistenia udalosti. Napr. udalosťou ohrozujúcou život je udalosť, pri ktorej subjektu hrozilo úmrtie, ale nie je ňou udalosť, ktorá by mohla hypoteticky spôsobiť úmrtie, keby bola závažnejšia.
26. Niektoré zdravotné udalosti môžu byť pre subjekt nebezpečné, alebo môžu vyžadovať zásah, aby sa zabránilo niektorej z vyššie uvedených charakteristík/dôsledkov. V súlade s definíciou by sa aj tieto udalosti (ďalej len „dôležité zdravotné udalosti“) mali považovať za „závažné“.
27. Pri rozhodovaní o tom, či ide o „závažnú“ udalosť podľa týchto kritérií, udalosť treba posúdiť z lekárskeho aj vedeckeho hľadiska <sup>(12)</sup>.

##### 4.3. Časový plán

28. Výskumný pracovník musí sponzorovi okamžite oznámiť všetky závažné nežiaduce udalosti okrem tých, ktoré dokumentácia výskumného pracovníka charakterizuje ako udalosti, na ktoré sa nevzťahuje okamžitá ohlasovacia povinnosť <sup>(13)</sup>.

###### 4.3.1. Okamžité oznámenie a následná správa

29. Okamžité oznámenie by malo sponzorovi umožniť prijať primerané opatrenia na riešenie možných nových rizík pri klinickom pokuse. Z tohto dôvodu by výskumný pracovník mal podať okamžité oznámenie vo veľmi krátkom časovom limite, ktorý by za žiadnych okolností nemal presiahnuť 24 hodín od zistenia závažnej nežiaducej udalosti.

30. Následná správa by sponzorovi mala umožniť rozhodnúť sa, či vzhľadom na závažnú nežiaducu udalosť treba prehodnotiť pomer prínos/riziko pri klinickom pokuse, pokiaľ táto informácia už nebola k dispozícii a nebola obsiahnutá v pôvodnej správe.

###### 4.3.2. Iné ako okamžité oznámenie

31. V prípadoch, keď sa nevyžaduje okamžité oznámenie (pozri oddiel 4.3), výskumný pracovník podá správu v primeranom časovom rámci s prihliadnutím na špecifickosť skúšky a závažnej nežiaducej udalosti, ako aj na možné pokyny v protokole alebo v dokumentácii výskumného pracovníka <sup>(14)</sup>.

<sup>(10)</sup> EudraLex, zväzok 10.

<sup>(11)</sup> Oddiel 2.A.1. metodických pokynov ICH E2A.

<sup>(12)</sup> Príklady sú uvedené v oddiele 2.B. metodických pokynov ICH E2A.

<sup>(13)</sup> Pozri aj oddiely 2.5. a 2.6. podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(14)</sup> Porovnaj poznámku pod čiarou 13.

#### 4.4. Začiatok a ukončenie oznamovania závažných nežiaducich udalostí sponzorovi

32. Výskumný pracovník je zodpovedný za informovanie sponzora o všetkých závažných nežiaducich udalostiach zaznamenaných u ním liečených subjektov počas klinického pokusu. Ak sa v protokole neustanovuje inak, výskumný pracovník nemusí po ukončení skúšky aktívne monitorovať subjekty na výskyt prípadných nežiaducich udalostí<sup>(15)</sup>.
33. Ak sa do pozornosti výskumného pracovníka dostanú závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytnú po ukončení liečby daného subjektu, mal by ich oznámiť sponzorovi<sup>(16)</sup>.

#### 5. OZNAMOVANIE NEZÁVAŽNÝCH NEŽIADUCICH UDALOSTÍ A/ALEBO LABORATÓRNYCH ANOMÁLIÍ SPONZORovi ZO STRANY VÝSKUMNÉHO PRACOVNÍKA

34. Článok 16 ods. 2 smernice 2001/20/ES znie takto:

„Nepriaznivé udalosti alebo laboratórne anomálie označené v protokole ako rozhodujúce vo vzťahu k hodnoteniu bezpečnosti, sa oznámia sponzorovi podľa požiadaviek ohlasovania a v lehote stanovenej protokolom.“

35. Pokiaľ ide o definíciu nežiaducej udalosti, uvádza sa odkaz na oddiel 4.2.1.

#### 6. VEDENIE ZÁZNAMOV NA STRANE SPONZORA

36. Článok 16 ods. 4 smernice 2001/20/ES znie:

„Sponzor si vedie podrobné záznamy o všetkých nepriaznivých udalostiach, ktoré mu boli oznámené výskumným pracovníkom alebo výskumnými pracovníkmi.“

#### 7. OZNAMOVANIE PODOZRIVÝCH NEOČAKÁVANÝCH ZÁVAŽNÝCH NEŽIADUCICH REAKCIÍ ZO STRANY SPONZORA

##### 7.1. Právny základ a účel

37. Článok 17 ods. 1 smernice 2001/20/ES znie takto:

„Sponzor zabezpečí, aby boli všetky dôležité informácie o podozrivých závažných nečakaných nežiaducich reakciách, ktoré sú smrteľné alebo život ohrozujúce, zaznamenané a oznámené v čo najkratšom čase príslušným

orgánom vo všetkých členských štátoch a etickému výboru, v žiadnom prípade nie neskôr ako sedem dní od upovedomenia sponzora o danom prípade a dôležité informácie sa následne predložia do ôsmich dní.

Všetky ostatné podozrivé, vážne, nečakané, nepriaznivé reakcie sa oznámia príslušným orgánom a etickému výboru v čo najkratšom čase, ale najneskôr do 15 dní od prvého ohlásenia sponzorovi. [...]

Sponzor tiež upovedomí všetkých výskumných pracovníkov.“

38. Článok 17 ods. 3 smernice 2001/20/ES znie takto:

„Každý členský štát dbá na to, aby boli všetky podozrivé vážne nečakané nepriaznivé reakcie na skúšaný liek, ktoré mu boli ohlásené, evidované v európskej databáze, ku ktorej majú prístup, v súlade s článkom 11 ods. 1, len príslušné orgány členských štátov, agentúra a Komisia.“

39. „Európskou databázou“, na ktorú odkazuje článok 17 smernice 2001/20/ES, je klinický modul („Eudravigilance Clinical Trials Module – EVCTM“)<sup>(17)</sup>.

40. Cieľom ohlasovacej povinnosti vo vzťahu k vnútroštátnym príslušným orgánom (buď priamo alebo nepriamo prostredníctvom EVCTM, pozri oddiel 7.4) je upovedomiť vnútroštátne príslušné orgány o SUSAR a získať bezpečnostné informácie o bezpečnostnom profile skúšaného lieku. Na druhej strane by tak relevantné vnútroštátne príslušné orgány mali dostať príležitosť

— posúdiť, či vzhľadom na jednotlivé oznámené SUSAR skúšaný liek nepredstavuje pre subjekt neznáme riziko a

— v prípade potreby prijať opatrenia na ochranu bezpečnosti subjektov.

41. Cieľom ohlasovacej povinnosti vo vzťahu k etickému výboru (pozri oddiel 80) je upovedomiť etický výbor o SUSAR, ktoré sa zaznamenali na území príslušného členského štátu.

42. Cieľom informačnej povinnosti vo vzťahu k výskumnému pracovníkovi (pozri oddiel 7.10) je informovať výskumných pracovníkov o otázkach bezpečnosti v súvislosti so zistenými SUSAR.

<sup>(15)</sup> Konkrétne ustanovenia týkajúce sa liekov na inovatívnu liečbu obsahuje oddiel 8 podrobných usmernení pre správnu klinickú prax vzťahujúcich sa na lieky na inovatívnu liečbu ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(16)</sup> Pozri oddiel 3.E.3. metodických pokynov ICH E2A.

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

## 7.2. Podozrivá neočakávaná závažná nepriaznivá reakcia

### 7.2.1. „Nepriaznivá reakcia“ – kauzalita

43. „Nepriaznivá reakcia“ je v článku 2 písm. n) smernice 2001/20/ES definovaná ako:

„všetky nepriaznivé a nepredvídané reakcie na skúmaný liek vo vzťahu k akejkoľvek podanej dávke“.

44. Táto definícia zahŕňa aj prípady nesprávnej medicíny a použitia nad rámec protokolu, vrátane nesprávneho použitia a zneužitia lieku.

45. Z definície vyplýva primeraná možnosť kauzálnej súvislosti medzi udalosťou a skúmaným liekom. Znamená to, že existujú skutočnosti (dôkazy) alebo argumenty svedčiace o kauzálnej súvislosti.

46. Z tejto definície vyplýva, že neočakávaná a nezamýšľaná reakcia na neskúmaný liek, ktorá nie je výsledkom možnej interakcie so skúmaným liekom, nie je SUSAR (pozri aj oddiel 7.6). Pokiaľ ide o možné následné opatrenie, uvádza sa odkaz na oddiel 7.11.3.

### 7.2.2. „Závažná“ nepriaznivá reakcia

47. Pokiaľ ide o kritérium „závažnosti“, uvádza sa odkaz na oddiel 4.2.2.

### 7.2.3. „Neočakávaná“ nepriaznivá reakcia

#### 7.2.3.1. Definícia

48. V článku 2 písm. p) smernice 2001/20/ES sa „nepredvídaná nepriaznivá reakcia“ definuje takto:

„nepriaznivá reakcia, ktorej charakter alebo rozsah nie je v súlade s uplatniteľnými informáciami o výrobku (napr.: dokumentácia výskumného pracovníka o nepovolenom skúmanom výrobku alebo súhrnná charakteristika výrobku pre povolený výrobok).“

49. Pojem „rozsah“ použitý v tomto ustanovení opisuje intenzitu konkrétnej udalosti. Musí sa odlišiť od pojmu „závažná“<sup>(18)</sup>.

50. Správy, ktoré pridávajú významné informácie o špecifičnosti, zvýšenom výskyte alebo rozsahu známej, už zdokumentovanej závažnej nežiaducej reakcie, predstavujú neočakávané udalosti<sup>(19)</sup>.

<sup>(18)</sup> Príklady pozri v oddiele 2.B. metodických pokynov ICH E2A.

<sup>(19)</sup> Príklady pozri v oddiele 2.C.2. metodických pokynov ICH E2A.

## 7.2.3.2. Referenčná informácia o bezpečnosti

51. Predvídateľnosť nežiaducej reakcie stanoví sponzor v referenčnej informácii o bezpečnosti („RSI“). Malo by sa tak urobiť na základe už skôr pozorovaných udalostí a nie na základe toho, čo by sa mohlo očakávať vzhľadom na farmakologické vlastnosti lieku<sup>(20)</sup>.

52. Referenčná informácia o bezpečnosti je obsiahnutá v súhrne charakteristických vlastností lieku („SmPC“) alebo v dokumentácii výskumného pracovníka.<sup>(21)</sup> Sprievodný list predložený vnútroštátnemu príslušnému orgánu spolu so žiadosťou by mal obsahovať odkaz na referenčnú informáciu o bezpečnosti<sup>(22)</sup>.

53. Ak je referenčná informácia o bezpečnosti obsiahnutá v dokumentácii výskumného pracovníka, príslušný oddiel tejto dokumentácie by mal byť jasne identifikovaný. Tento oddiel by mal zahŕňať informácie o frekvencii a povahe nežiaducich reakcií.

54. Pokiaľ bolo povolenie uviesť skúmaný liek na trh udelené vo viacerých členských štátoch s odlišnými súhrnmi charakteristických vlastností lieku, sponzor by si mal ako referenčnú informáciu o bezpečnosti zvoliť najvhodnejší súhrn charakteristických vlastností lieku s uvedením odkazu na bezpečnosť pre subjekt<sup>(23)</sup>.

55. Referenčná informácia o bezpečnosti sa môže počas vykonávania klinického pokusu meniť. Zvyčajne to predstavuje zásadnú zmenu<sup>(24)</sup>. Na účely informovania o SUSAR platí tá verzia referenčnej informácie o bezpečnosti, ktorá platila v čase, keď sa zaznamenala SUSAR<sup>(25)</sup>. Zmena referenčnej informácie o bezpečnosti preto ovplyvňuje počet nežiaducich reakcií, ktoré sa majú nahlásiť ako SUSAR. Pokiaľ ide o referenčnú informáciu o bezpečnosti na účely ročnej správy o bezpečnosti, pozri oddiel 8.

## 7.3. Posúdenie závažnosti, kauzality a predvídateľnosti

56. Sponzor je zodpovedný za to, aby zabezpečil nahlasovanie všetkých nežiaducich udalostí, ktoré vzhľadom na ich kumulatívne pôsobenie

— predstavujú primeranú možnosť kauzálnej súvislosti (pozri oddiel 7.2.1) s IMP,

<sup>(20)</sup> Pozri oddiel 2.C. metodických pokynov ICH E2A.

<sup>(21)</sup> Podrobnejšie v oddiele 2.6. podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(22)</sup> Podrobnejšie v oddiele 2.3. podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(23)</sup> Porovnaj poznámku pod čiarou 21.

<sup>(24)</sup> Podrobnejšie v oddieloch 3.3. a 3.4. podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(25)</sup> Porovnaj poznámku pod čiarou 21.

— sú „závažné“ (pozri oddiel 7.2.2) a

— sú „neočakávané“ (pozri oddiel 7.2.3).

#### 7.3.1. „Závažnosť“

57. To, či je udalosť závažná, zvyčajne posudzuje výskumný pracovník, ktorý podáva hlásenie (pozri oddiel 4.2.2).

#### 7.3.2. Kauzalita

58. To, či existuje primeraná pravdepodobnosť kauzálnej súvislosti, zvyčajne hodnotí výskumný pracovník.

59. Ak výskumný pracovník, ktorý podáva hlásenie, neposkytol informáciu o kauzalite, sponzor by to s ním mal prekonzultovať a vyzvať ho, aby sa vyjadril k tomuto aspektu. Sponzor by nemal podceňovať hodnotenie kauzality, ktoré mu poskytne výskumný pracovník. Ak sponzor nesúhlasí s hodnotením kauzality zo strany výskumného pracovníka, spolu so správou by sa malo poskytnúť tak stanovisko výskumného pracovníka, ako aj stanovisko sponzora.

#### 7.3.3. „Predvídateľnosť“

60. Posúdenie predvídateľnosti zvyčajne robí sponzor.

61. „Predvídateľnosť“ závažnej nežiaducej reakcie sa hodnotí na základe referenčnej informácie o bezpečnosti (pozri oddiel 7.2.3.2.).

62. Ak výskumný pracovník, ktorý podáva hlásenie, uviedol aj informáciu o predvídateľnosti, sponzor by to mal vziať do úvahy.

### 7.4. SUSAR nahlásené vnútroštátnemu príslušnému orgánu (priamo alebo nepriamo prostredníctvom EVCTM)

#### 7.4.1. Úvod

63. SUSAR sa musia hlásiť vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu.

64. Okrem toho sa hlásenia musia vložiť do databázy EVCTM.

65. V snahe zjednodušiť pracovné postupy a zamedziť duplicitnému vkladaniu hlásení do EVCTM v budúcnosti, všetky SUSAR by sa mali vnútroštátnemu príslušnému orgánu nahlasovať prostredníctvom EVCTM. S týmto cieľom sa v súčasnosti pracuje na zdokonaľovaní EVCTM, aby sa „posilnili jeho funkcie“ v súlade s oddielom 9.3. Keď sa dosiahnu tieto posilnené funkcie, bude sa uplatňovať „konečný režim“ (pozri oddiel 7.4.3). Dovtedy, t. j. počas prechodného obdobia, sa uplatňuje „prechodný režim“ (pozri oddiel 7.4.2).

66. Komisia verejne oznámi dosiahnutie tohto konečného režimu, ktorý spoločne vytvorí Komisia, Európska agentúra pre lieky (ďalej len „agentúra“) a vnútroštátne príslušné orgány.

67. Pokiaľ ide o podávanie hlásení vnútroštátnemu príslušnému orgánu, treba rozlišovať medzi priamymi a nepriamymi hláseniami:

— „Priame hlásenie“: sponzor nahlasuje SUSAR priamo ako správu o nežiaducich účinkoch lieku („ICSR“) vnútroštátnemu príslušnému orgánu relevantného členského štátu <sup>(26)</sup>

— „Nepriame hlásenie“/„Nepriame hlásenie prostredníctvom EVCTM“: sponzor nahlasuje SUSAR ako ICSR prostredníctvom EVCTM vnútroštátnemu príslušnému orgánu relevantného členského štátu <sup>(27)</sup>.

#### 7.4.2. SUSAR, ktoré sa majú hlásiť, a spôsoby hlásenia (prechodný režim)

68. Prechodný režim (pozri oddiel 7.4.1) podávania hlásení o SUSAR vnútroštátnym príslušným orgánom je takýto:

##### 7.4.2.1. SUSAR, ktoré sa majú hlásiť (prechodný režim)

69. Sponzor klinického pokusu vykonávaného najmenej v jednom členskom štáte by mal hlásiť tieto SUSAR:

— všetky SUSAR, ktoré sa vyskytnú počas tohto klinického pokusu bez ohľadu na to, či sa SUSAR vyskytla na mieste konania pokusu v členskom štáte alebo na mieste konania pokusu v príslušnej tretej krajine,

— všetky SUSAR, ktoré sa týkajú rovnakej aktívnej látky (bez ohľadu na liekovú formu a silu alebo skúmanú indikáciu) počas klinického pokusu konaného výlučne v tretej krajine alebo výlučne v inom členskom štáte, pokiaľ tento klinický pokus

— sponzoruje ten istý sponzor, alebo

— sponzoruje iný sponzor, ktorý buď patrí k rovnakej materskej spoločnosti, alebo vyvíja liek spolu s druhým sponzorom na základe formálnej dohody <sup>(28)</sup>.

<sup>(26)</sup> Podrobnejšie o tom, čo znamená „relevantný“ členský štát, pozri ďalej v texte.

<sup>(27)</sup> Porovnaj poznámku pod čiarou 26.

<sup>(28)</sup> Poskytnutie skúmaného lieku alebo informácií o otázkach bezpečnosti budúcemu potenciálnemu držiteľovi rozhodnutia o registrácii by sa nemalo považovať za spoločný vývoj.

- 7.4.2.2. Spôsoby podávania hlásení (prechodný režim)
70. Spôsoby podávania hlásení v rámci prechodného režimu sú tieto:
- a) Hlásenie vnútroštátnemu príslušnému orgánu <sup>(29)</sup>:
- SUSAR uvedené v oddiele 7.4.2.1 prvej zarážke sa nahlasujú vnútroštátnemu príslušnému orgánu každého členského štátu, v ktorom vnútroštátny príslušný orgán vydal povolenie na klinickú skúšku,
  - SUSAR uvedené v oddiele 7.4.2.1 druhej zarážke sa nahlasujú vnútroštátnemu príslušnému orgánu každého členského štátu, v ktorom vnútroštátny príslušný orgán vydal povolenie na klinickú skúšku, ktorá sa vykonáva v EÚ;
71. Podávanie hlásení o SUSAR vnútroštátnemu príslušnému orgánu začína vydaním povolenia na klinickú skúšku týmto orgánom <sup>(30)</sup>. Končí sa ukončením liečby všetkých zaradených subjektov v príslušnom členskom štáte.
- b) Vkladanie hlásení do EVCTM:
72. Členský štát, v ktorom sa zaznamenala SUSAR, má povinnosť zabezpečiť vkladanie hlásení o SUSAR podaných členskému štátu podľa tohto oddielu do EVCTM. Za týmto účelom členský štát môže:
- zabezpečiť, aby údaje do EVCTM vkladal vnútroštátny príslušný orgán,
  - zabezpečiť nepriame hlásenie, alebo
  - nechať na sponzora, aby sa rozhodol pre nepriame alebo priame hlásenie. V prípade, že sa sponzor rozhodne pre priame hlásenie, musí sa zabezpečiť, aby údaje do EVCTM vkladal vnútroštátny príslušný orgán.
73. Ak sa SUSAR zaznamenala v tretej krajine, pričom v EÚ sa vykonáva rovnaká klinická skúška, sponzor by mal podávať nepriame hlásenia prostredníctvom EVCTM, alebo by si mal zvoliť niektorý členský štát, ktorého vnútroštátny príslušný orgán vkladá údaje do EVCTM, a v ktorom vnútroštátny príslušný orgán vydal povolenie na klinickú skúšku.
74. Ak sa klinická skúška uskutočňuje výlučne v tretej krajine a vnútroštátnemu príslušnému orgánu členského štátu sa nahlási SUSAR (pozri oddiel 7.4.2.1, druhá zarážka), sponzor by mal podať nepriame hlásenie prostredníctvom EVCTM alebo by si mal zvoliť niektorý členský štát, ktorého vnútroštátny príslušný orgán vkladá údaje do EVCTM, a v ktorom vnútroštátny príslušný orgán povolil klinickú skúšku vykonávanú v EÚ.
75. Nahlasovať by sa mali aj SUSAR zistené po ukončení skúšky <sup>(31)</sup>. Malo by sa tak stať formou nepriameho hlásenia prostredníctvom EVCTM.
- 7.4.3. SUSAR, ktoré sa majú hlásiť, a spôsoby hlásenia (konečný režim)
76. Konečný režim (pozri oddiel 7.4.1) hlásení SUSAR je nasledujúci:
- 7.4.3.1. SUSAR, ktoré sa majú hlásiť (konečný režim)
77. Sponzor klinickej skúšky vykonávanej minimálne v jednom členskom štáte by mal hlásiť tieto SUSAR:
- všetky SUSAR, ktoré sa zaznamenajú počas tejto klinickej skúšky bez ohľadu na to, či sa SUSAR zaznamenala na mieste konania skúšky v členskom štáte alebo na mieste konania skúšky v príslušnej tretej krajine a
  - všetky SUSAR, ktoré súvisia s rovnakou aktívnou látkou (bez ohľadu na liekovú formu a silu alebo skúmanú indikáciu) počas klinickej skúšky vykonávanej výlučne v tretej krajine, pokiaľ túto klinickú skúšku
  - sponzoruje ten istý sponzor, alebo
  - sponzoruje iný sponzor, ktorý buď patrí k rovnakej materskej spoločnosti, alebo vyvíja liek s druhým sponzorom <sup>(32)</sup> na základe formálnej dohody.
- 7.4.3.2. Spôsoby podávania hlásení (konečný režim)
78. SUSAR, ktoré sa majú hlásiť podľa oddielu 7.4.3.1, sa vnútroštátnym príslušným orgánom príslušných členských štátov hlásia nepriamo prostredníctvom EVCTM.

<sup>(29)</sup> Zoznam adresátov a databáz pre vnútroštátny príslušný orgán je k dispozícii na: [http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>(30)</sup> Pokiaľ ide o SUSAR, ktoré sa zaznamenali pred udelením registrácie, pozri oddiel 2.1.4.2. podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(31)</sup> K pojmu „ukončenie skúšky“ pozri oddiel 4 podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(32)</sup> Porovnaj poznámku pod čiarou 28.

79. Môže sa stať, že sponzor nemá prostriedky ani skúsenosti na nepriame hlásenie. Sponzor preto môže:

- využiť priame hlásenie, ak takúto možnosť poskytuje členský štát, v ktorom sa má SUSAR hlásiť,
- delegovať nepriame hlásenie na inú osobu. Napríklad, keď je do prípadu zapojený aj komerčný partner (napr. držiteľ rozhodnutia o registrácii skúmaného lieku), nepriame hlásenie možno delegovať na tohto partnera <sup>(33)</sup>.

80. Hlásiť by sa mala aj SUSAR zistená po ukončení skúšky <sup>(34)</sup>. Malo by sa tak stať formou nepriameho hlásenia prostredníctvom EVCTM.

#### 7.5. Hlásenie SUSAR etickému výboru

81. Etické výbory nemajú prístup k EVCTM <sup>(35)</sup>.
82. Etickému výboru vydávajúcemu „spoločné stanovisko“ podľa článku 7 smernice 2001/20/ES by sponzori mali hlásiť všetky SUSAR zaznamenané počas príslušnej klinickej skúšky za predpokladu, že sa vyskytli na území daného členského štátu.
83. Odporúča sa, aby v súvislosti s otázkami bezpečnosti subjektov bol etický výbor tam, kde je to potrebné, v úzkom kontakte s vnútroštátnym príslušným orgánom.

#### 7.6. Nežiaduce reakcie, ktoré sa nemajú hlásiť ako SUSAR

84. Oddiely 7.4. a 7.5. obsahujú vyčerpávajúci zoznam SUSAR, ktoré sa majú hlásiť. Sponzor nemusí hlásiť ako SUSAR najmä:
- Nežiaduce reakcie, ktoré nesúvisia so skúmaným liekom, avšak súvisia s neskúmaným liekom podaným subjektu bez toho, aby nastala interakcia so skúmaným liekom (pozri oddiel 7.2.1),
  - SUSAR, ktoré sa zaznamenali počas klinickej skúšky vykonávanej (sčasti alebo výlučne) v EÚ, ak nie je jej sponzorom. Tieto SUSAR sa môžu dostať do pozornosti sponzora prostredníctvom jednotlivých hlásení,

publikácií (ako je akademická literatúra) alebo regulačných orgánov <sup>(36)</sup>,

- Nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenajú v tretej krajine nad rámec klinickej skúšky vo vzťahu s liekom uvedeným na trh v tejto krajine, ktorý sa však v EÚ používa výlučne ako skúmaný liek.

85. V takýchto prípadoch sa namiesto toho postupuje prostredníctvom iných hlásení a nie hlásení o SUSAR, čo platí aj pre následné opatrenia (pozri oddiely 7.11.3 a 7.11.4).

86. Pravidlá farmakovigilancie nie sú v takýchto prípadoch uplatniteľné (pozri oddiel 2).

#### 7.7. Časový plán podávania relevantných informácií o smrteľných alebo život ohrozujúcich SUSAR

##### 7.7.1. Podávanie „relevantných informácií“

87. Sponzor musí podať všetky informácie, ktoré sú „relevantné“, t. j. informácie potrebné na:
- overenie, či predpokladaný terapeutický prínos a prínos pre verejné zdravie naďalej dostatočne zdôvodňuje riziko, ktoré možno predpokladať a
  - administratívne spracovanie hlásenia.
88. Pri určovaní nerelevantných a relevantných informácií by sa mal uplatniť lekársky aj vedecký úsudok.
89. Za „relevantné“ sa majú považovať najmä nové administratívne informácie, ktoré by mohli ovplyvniť vedenie prípadu (*case management*). Príkladom je informácia, ktorá môže pomôcť odhaliť prípadné duplikáty (napr. keď sponzor získa informácie o identifikátoroch nových prípadov, ktoré mohli byť použité pri predchádzajúcich hláseniach).
90. Po podaní predbežného hlásenia sa môže ukázať, že udalosť nie je SUSAR napr. kvôli nedostatku kauzality, závažnosti alebo predvídateľnosti (ďalej sa uvádza ako „znížené hodnotenie“). Znížené hodnotenia by sa mali považovať za relevantné informácie.
91. Príkladmi nerelevantných informácií sú menšie zmeny v termínoch alebo korekcie tlačových chýb v predchádzajúcej verzii prípadu.

<sup>(33)</sup> Pozri oddiel 5.1. formulára žiadosti o klinickú skúšku ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(34)</sup> Porovnaj poznámku pod čiarou 31.

<sup>(35)</sup> Článok 17 ods. 3 písm. a) smernice 2001/20/ES.

<sup>(36)</sup> Hlásenie týchto SUSAR by malo za následok duplicitné záznamy, pretože vo fungujúcom systéme by tieto SUSAR boli tak či onak nahlásené.

- 7.7.2. Časový plán, začiatok
92. Pri uplatňovaní pravidiel podávania relevantných informácií v rámci časového plánu by malo platiť:
93. Pri urýchlennom pôvodnom hlásení (deň 0 = Di 0) začína čas plynúť hneď, ako sponzor dostane informáciu, ktorá spĺňa minimálne kritériá na nahlasovanie <sup>(37)</sup>.
94. V prípade smrteľných a život ohrozujúcich SUSAR by mal sponzor podať aspoň minimálnu informáciu čo najskôr, ale v každom prípade najneskôr do siedmich dní odo dňa, keď bol upovedomený o prípade.
95. V prípade neúplnej pôvodnej správy, napr. ak sponzor neposkytol všetky informácie/hodnotenie do siedmich dní, sponzor by mal do ďalších ôsmich dní predložiť úplnú správu založenú na pôvodných informáciách. V takomto prípade by sa dátum prijatia vo vzťahu k pôvodnej správe nemal zmeniť <sup>(38)</sup>.
96. Ak sponzor dostane významné nové informácie o už nahlásenom prípade, čas začína plynúť odznova od nultého dňa, t. j. odo dňa prijatia nových informácií. Tieto informácie by sa mali nahlásiť ako následná správa do 15 dní <sup>(39)</sup>.
97. Minimálna informácia musí obsahovať najmenej všetky ďalej uvedené údaje:
- platné číslo EudraCT (tam, kde je to vhodné) <sup>(40)</sup>,
  - číslo štúdie dané sponzorom <sup>(41)</sup>,
  - jeden identifikovateľný kódovaný subjekt <sup>(42)</sup>,
  - jeden identifikovateľný nahlasujúci <sup>(43)</sup>,
- jedna SUSAR <sup>(44)</sup>,
- jeden podozrivý skúmaný liek (vrátane kódového označenia aktívnej látky) <sup>(45)</sup>,
- hodnotenie kauzality <sup>(46)</sup>.
98. Ďalej by sa s cieľom umožniť náležité elektronické spracovanie hlásenia mali poskytnúť tieto administratívne informácie:
- jedinečný identifikátor správy zasielateľa o bezpečnosti <sup>(47)</sup>,
  - dátum prijatia pôvodnej informácie z primárneho zdroja <sup>(48)</sup>,
  - dátum prijatia poslednej informácie <sup>(49)</sup>,
  - jednotný medzinárodný kód správy <sup>(50)</sup>;
  - identifikátor odosielateľa <sup>(51)</sup>.
99. Formát a štruktúru informácií pozri v oddiele 7.9.
- 7.8. Časový plán nahlasovania nefatálnych a život neohrozujúcich SUSAR**
100. SUSAR, ktoré nie sú smrteľné a život ohrozujúce, sa majú nahlásiť do 15 dní.
101. Môžu sa vyskytnúť prípady, keď sa SUSAR ukáže byť smrteľná alebo život ohrozujúca, hoci pôvodne sa považovala za SUSAR, ktorá nie je smrteľná ani život ohrozujúca. Nefatálna alebo život neohrozujúca SUSAR by sa mala nahlásiť čo najskôr, najneskôr však do 15 dní. Následná správa o smrteľnej a život neohrozujúcej SUSAR by sa mala podať čo najskôr, najneskôr však do siedmich dní odo dňa, keď sa po prvýkrát ukáže, že reakcia je smrteľná alebo život ohrozujúca. Pokiaľ ide o následnú správu, pozri oddiel 7.7.2.

<sup>(37)</sup> Ak bola úloha delegovaná na inú osobu, počiatočným dátumom je dátum prijatia touto inou osobou.

<sup>(38)</sup> V prípade elektronického prenosu ICSR to znamená, že dátum uvedený v údajovej položke A.1.6 usmernenia ICH E2B(R2), „Receive date“, by bol rovnaký ako dátum uvedený v údajovej položke A.1.7 usmernenia ICH E2B(R2), „Receipt date“.

<sup>(39)</sup> V prípade elektronického prenosu ICSR to znamená, že dátum uvedený v údajovej položke A.1.6 usmernenia ICH E2B(R2), „Receive date“, by bol rovnaký ako dátum prijatia pôvodnej správy. V údajovej položke A.1.7 usmernenia ICH E2B(R2), „Receipt date“, by sa mal uviesť dátum, keď sponzor dostal významné nové informácie o prípade.

<sup>(40)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do údajovej položky A.2.3.1. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(41)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do údajovej položky A.2.3.2. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(42)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do oddielu B.1. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(43)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do oddielu A.2. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(44)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do oddielu B.2. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(45)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do oddielu B.4. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(46)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do oddielu B.4.k.18. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(47)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do údajovej položky A.1.0.1. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(48)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do údajovej položky A.1.6. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(49)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do údajovej položky A.1.7. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(50)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do údajovej položky A.1.10. usmernenia ICH E2B(R2).

<sup>(51)</sup> Pri elektronickom prenose sa má zahrnúť do údajovej položky A.3.1.2. usmernenia ICH E2B(R2).

102. V prípadoch, keď sa ukáže, že SUSAR je smrteľná alebo život ohrozujúca, hoci pôvodne sa považovala za nefatálnu a život neohrozujúcu, pričom ešte nebola podaná pôvodná správa, mala by sa vypracovať kombinovaná správa.

### 7.9. Formát správy

#### 7.9.1. V prípade nepriameho hlásenia

103. Pre podrobnejšiu informáciu o podávaní správ o nežiaducich účinkoch lieku („ICSR“) prostredníctvom EVCTM sa uvádza odkaz na nasledujúce dokumenty:

- Aktuálna verzia metodických pokynov ICH E2b *Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports* (ďalej len „ICH E2B (R2“) <sup>(52)</sup> a
- Aktuálne znenie metodických pokynov *Note for Guidance — EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)* <sup>(53)</sup>

104. Treba zdôrazniť, že

- ešte pred vyplnením formulára žiadosti o klinickú skúšku <sup>(54)</sup> by mal sponzor poskytnúť informácie o skúmanom lieku z EudraVigilance Medicinal Product Dictionary („EVMPD“) <sup>(55)</sup>, <sup>(56)</sup>,
- údaje by sa mali do voľných textových polí vpisovať v anglickom jazyku,
- v EVCTM sa prijímajú len správy, ktoré sú v súlade s pravidlami validácie <sup>(57)</sup>,
- v údajoch uvedených v kódovaných poliach by sa malo používať medzinárodné dohodnuté názvoslovie, formáty a normy pre výkon farmakovigilancie.

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

<sup>(53)</sup> Doc. Ref. EMA/H/20665/04/Final Revision 2 z 15. októbra 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

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

<sup>(55)</sup> S cieľom zosúladiť informácie medzi žiadosťami o klinické skúšky a súvisiacimi SUSAR hláseniami príslušným orgánom sa dá verejne k dispozícii zoznam všetkých aktívnych látok zaznamenaných v EudraVigilance Medicinal Product Dictionary, vrátane vývojových látok – kódov, na použitie pri vyplňaní formulára žiadosti o klinickú skúšku pre EudraCT v relevantných poliach.

<sup>(56)</sup> Agentúra poskytne „funkciu pomoci“ pre sponzorov, ktorí majú problém s prístupom alebo vkladaním informácií do EVMPD.

<sup>(57)</sup> Pozri *Note for guidance EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*, Doc. Ref. EMA/H/20665/04/konečná revízia 2 z 15. októbra 2010.

105. Pokiaľ ide o iniciály alebo mená osôb – ak sú zasielateľovi známe, ale nemôže ich nahlásiť kvôli požiadavkám na ochranu osobných údajov, malo by sa na to v hlásení poukázať <sup>(58)</sup>.

#### 7.9.2. V prípade nepriameho hlásenia

106. Tieto informácie by mali mať rovnakú štruktúru ako v prípade nepriameho hlásenia, aby sa vnútroštátnym príslušným orgánom umožnilo ich vloženie do EVCTM.

107. Malo by to platiť aj počas prechodného režimu uvedeného v oddiele 7.4.2.

### 7.10. Informovanie výskumného pracovníka

108. V článku 17 ods. 1 písm. d) smernice 2001/20/ES sa ustanovuje, že „sponzor tiež upovedomí všetkých výskumných pracovníkov“.

109. Informácie by mali byť stručné a praktické. Preto vždy, keď to je možné, informácie o SUSAR by sa mali zhrnúť do tabuľkového zoznamu SUSAR v jednotlivých obdobiach tak, ako to vyžaduje povaha výskumného projektu/klinického vývojového projektu a rozsah zaznamenaných SUSAR. K tomuto tabuľkovému zoznamu by mal byť pripojený stručný súhrn vývoja bezpečnostného profilu skúmaného lieku.

110. Pokiaľ ide o zaslepené pridelenie liečby, pozri oddiel 7.11.1.

### 7.11. Ďalšie otázky

#### 7.11.1. Odslepenie pridelenia liečby <sup>(59)</sup>

111. Podľa všeobecného pravidla by sponzor mal hlásiť vnútroštátnemu príslušnému orgánu (priamo alebo nepriamo prostredníctvom EVCTM, pozri oddiel 7.4.), ako aj etickému výboru (pozri oddiel 7.5) len tie SUSAR, pri ktorých bolo pridelenie liečby subjektu odslepené.

112. Výskumní pracovníci (pozri oddiel 7.10) by mali dostať len zaslepené informácie okrem prípadov, keď sa z dôvodov bezpečnosti považuje za potrebnú odslepená informácia <sup>(60)</sup>.

113. Výskumný pracovník by mal odslepiť pridelenie liečby v priebehu klinického pokusu len vtedy, keď je to relevantné pre bezpečnosť subjektu.

<sup>(58)</sup> Pokiaľ ide o údajové položky v ICH E2B, do poľa by sa malo vpísať „PRIVACY“.

<sup>(59)</sup> Pozri aj oddiel 3.D. metodických pokynov ICH E2A.

<sup>(60)</sup> Ďalšie informácie obsahuje oddiel 3.D. metodických pokynov ICH E2A.

114. Pokiaľ ide o sponzora – ak sa udalosť môže ukázať ako SUSAR, sponzor by mal odslepiť pokus len pre ten konkrétny subjekt. Zaslepenie by sa malo zachovať vo vzťahu k osobám zodpovedným za vykonávanie štúdie (ako je manažment, monitori, výskumní pracovníci) a osobám zodpovedným za analýzu dát a výklad výsledkov po ukončení štúdie, napr. pracovníkom v oblasti biometrie. K odslepeným informáciám by mali mať prístup len osoby, ktoré je potrebné zahrnúť do podávania správ o bezpečnosti vnútroštátnym príslušným orgánom (či už priamo, alebo nepriamo prostredníctvom EVCTM), etickým výborom a výborom na sledovanie údajov o bezpečnosti („Data Safety Monitoring Boards – DSMB“) <sup>(61)</sup>, a osoby vykonávajúce priebežné hodnotenie bezpečnosti počas pokusu.

115. Avšak pri pokusoch týkajúcich sa ochorení s vysokou morbiditou a mortalitou, pri ktorých by sledovanými „end-points“ („efficacy end-points“) mohli byť aj SUSAR, alebo pri ktorých je mortalita alebo iný „závažný“ výsledok sledovaným „end-point“ klinického pokusu, systematické odslepanie by mohlo ohroziť integritu klinického pokusu. Za týchto a podobných okolností by sa sponzor v rámci povoloacieho konania mal dohodnúť, ktoré závažné udalosti sa budú posudzovať ako súvisiace s ochorením a nebudú predmetom systematického odslepania a urýchleného hlásenia <sup>(62)</sup>.

116. Pri takýchto pokusoch sa dôrazne odporúča, aby sponzori vymenovali nezávislý výbor na sledovanie údajov o bezpečnosti („DSMB“) s cieľom pravidelne hodnotiť údaje o bezpečnosti prebiehajúceho pokusu a v prípade potreby sponzorovi odporučiť, aby v pokuse pokračoval, alebo aby ho modifikoval či ukončil. Zloženie a činnosť DSMB by mali byť opísané v protokole.

117. Ak sa po odslepení ukáže, že udalosť je SUSAR (napríklad z hľadiska predvídateľnosti), platia pravidlá pre hlásenie SUSAR (pozri predchádzajúce oddiely). Pre prípad, že sa SUSAR prejaví až po skončení pokusu, uvádza sa odkaz na oddiel 7.4.

#### 7.11.2. SUSAR spojené s aktívnym komparátorom alebo placebom

118. Komparátory a placebá sú skúmanými liekmi <sup>(63)</sup>. Z tohto dôvodu sa na SUSAR súvisiacu s komparátorom vzťahuje rovnaká ohlasovacia povinnosť ako na testovaný skúmaný liek. Udalosti súvisiace s placebom zvyčajne nespĺňajú

kritériá na SUSAR a teda ani na urýchlené hlásenie. Ale v prípade SUSAR súvisiacich s placebom (napr. reakcie spôsobenej pomocnou látkou alebo nečistotou) by sponzor mal tieto prípady hlásiť <sup>(64)</sup>.

#### 7.11.3. Nežiaduce reakcie súvisiace s neskúmanými liekmi

119. Závažná nežiaduca reakcia, ktorá súvisí s neskúmaným a nie so skúmaným liekom, nie je SUSAR a ako taká sa nenahlasuje (pozri oddiel 7.2.1).

120. Hoci zákonné povinnosti obsiahnuté v pravidlách farmakovigilancie ustanovených smernicou 2001/83/ES a nariadením (ES) č. 726/2004 (pozri oddiel 2) sa nevzťahujú na nežiaduce reakcie na skúmané alebo na neskúmané lieky, výskumným pracovníkom a sponzorom sa odporúča, aby v prípade, že neskúmaný liek je zaregistrovaný, nahlasovali podozrivé nežiaduce reakcie na neskúmaný liek vnútroštátnym príslušným orgánom alebo držiteľovi povolenia na uvedenie lieku na trh.

#### 7.11.4. Otázky bezpečnosti, na ktoré sa nevzťahuje definícia SUSAR – ostatné opatrenia

121. Počas klinického pokusu môžu nastať udalosti, ktoré nie sú zahrnuté do definície SUSAR, a preto sa na ne nevzťahuje ohlasovacia povinnosť ako na SUSAR, hoci môžu byť relevantné pre bezpečnosť subjektu. Príkladom <sup>(65)</sup> sú

— nové udalosti spojené s vykonávaním pokusu alebo s vývojom skúmaného lieku, ktorý by mohol mať vplyv na bezpečnosť subjektov, ako sú napr.:

— závažná nežiaduca udalosť, ktorá by mohla súvisieť s postupom vykonávania pokusu a ktorá by mohla zmeniť vykonávanie pokusu,

— významné riziko pre populáciu subjektov, ako je napr. nedostatočná účinnosť skúmaného lieku používaného na liečbu život ohrozujúceho ochorenia,

— dôležité zistenie o bezpečnosti získané v novo ukončenom testovaní na zvieratách (ako je napr. karcinogenita),

— dočasné prerušenie pokusu z bezpečnostných dôvodov, ak ten istý sponzor uskutočňuje pokus s tým istým skúmaným liekom v inej krajine,

<sup>(61)</sup> K DSMB pozri aj usmernenie EMA o výboroch na monitorovanie údajov, Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

<sup>(62)</sup> Pozri oddiel 2.5. podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(63)</sup> Článok 2 písm. d) smernice 2001/20/ES.

<sup>(64)</sup> Podozrivá zložka placeba by sa mala špecifikovať v údajovej položke B.4.k.2.2. usmernenia ICH E2B(R2), „Active substance name“.

<sup>(65)</sup> Príklady pozri v oddiele 3.A.2. metodických pokynov ICH E2A.

- odporúčania DSMB, ak výbor takéto odporúčanie urobil v záujme bezpečnosti subjektov,
  - v prípade skúmaných liekov na inovatívnu liečbu, relevantné bezpečnostné informácie súvisiace s obstaraním alebo darcom.
122. Tieto udalosti/pozorovania sa nemajú hlásiť ako SUSAR, ale mohli by znamenať potrebu ďalších opatrení, ako sú:
- naliehavé bezpečnostné opatrenia a ich oznamovanie (článok 10 písm. b) smernice 2001/20/ES, pozri aj oddiel 3.9. podrobného usmernenia CT-1),
  - zásadné zmeny a doplnenia (článok 10 písm. a) smernice 2001/20/ES; pozri aj oddiel 3.7. podrobného usmernenia CT-1), alebo
  - predčasné ukončenie pokusu (článok 10 písm. c) smernice 2001/20/ES; pozri aj oddiel 4.2.2. podrobného usmernenia CT-1).
123. Okrem toho sa odporúča, aby sponzor informoval vnútroštátny príslušný orgán a etický výbor o bezpečnostných otázkach, ktoré by mohli z vecného hľadiska ovplyvniť aktuálne hodnotenie prínosu/rizika skúmaného lieku, hoci nepatria medzi vyššie uvedené aktivity.

#### 8. ROČNÁ SPRÁVA O BEZPEČNOSTI, KTORÚ PREDKLADÁ SPONZOR VNÚTROŠTÁTNEMU PRÍSLUŠNÉMU ORGÁNU A ETICKÉMU VÝBORU

124. Článok 17 ods. 2 smernice 2001/20/ES znie takto:
- „Raz ročne poskytne sponzor všetkým členským štátom, na území ktorých klinický test prebieha, ako aj etickému výboru, zoznam všetkých podozrivých, vážnych, nečakaných, nepriaznivých reakcií, ktoré sa za dané obdobie vyskytli, ako aj správu o bezpečnosti subjektov.“
125. Táto správa je určená vnútroštátnemu príslušnému orgánu a etickému výboru príslušného členského štátu.
126. Správa by sa mala vnútroštátnemu príslušnému orgánu a etickému výboru predkladať len v prípade, že ešte pokračuje liečba subjektov v príslušnom členskom štáte <sup>(66)</sup>.
127. Pre podrobnejšiu informáciu o ročných správach o bezpečnosti, vrátane pravidiel pre odslepenie, sa uvádza odkaz na metodické pokyny ICH Topic E2F — *Development Safety Update Report* <sup>(67)</sup> (aktualizované správy o

bezpečnosti) („DSUR“, ďalej len „metodické pokyny ICH E2F“). Vzorové DSUR uverejnila *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH). V týchto „vzorových DSUR“ sa zohľadňuje rozdielnosť poznatkov o lieku v závislosti od toho, či má sponzor povolenie na uvedenie na trh alebo nie <sup>(68)</sup>.

128. Správa by mala v dodatku obsahovať referenčnú informáciu o bezpečnosti platnú na začiatku vykazovaného obdobia (pozri oddiel 7.2.3.2; pozri aj oddiely 2.6. a 3.20 metodického pokynu ICH E2F).
129. Referenčné informácie o bezpečnosti, ktoré platili na začiatku vykazovaného obdobia, slúžia ako referenčné informácie o bezpečnosti počas celého vykazovaného obdobia <sup>(69)</sup>.
130. Ak v priebehu vykazovaného obdobia nastanú významné zmeny v referenčných informáciách o bezpečnosti, tieto by sa mali uviesť v ročnej správe o bezpečnosti <sup>(70)</sup>, <sup>(71)</sup>. Okrem toho by sa revidované referenčné informácie o bezpečnosti mali pripojiť k správe formou prílohy <sup>(72)</sup> popri referenčných informáciách o bezpečnosti, ktoré platili na začiatku vykazovaného obdobia (pozri vyššie). Aj napriek zmene referenčných informácií o bezpečnosti platných na začiatku vykazovaného obdobia tieto naďalej slúžia ako referenčné informácie o bezpečnosti počas celého vykazovaného obdobia <sup>(73)</sup>.

#### 9. FUNKCIE EVCTM

##### 9.1. Úvod

131. EVCTM slúži na tieto účely:
- poskytovanie prehľadu o SUSAR relevantného pre dohľad nad klinickými pokusmi v EÚ ako celku a v každom členskom štáte,
  - uľahčenie podávania správ vnútroštátnym príslušným orgánom, najmä v prípade viacnárrodných pokusov,
  - uľahčenie komunikácie o SUSAR medzi vnútroštátnymi príslušnými orgánmi, Komisiou a agentúrou.

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

<sup>(69)</sup> Pozri oddiel 2.6. metodických pokynov ICH E2F.

<sup>(70)</sup> Pozri oddiel 3.4. metodických pokynov ICH E2F.

<sup>(71)</sup> Ide zvyčajne aj o podstatné zmeny a doplnenia, pozri oddiel 3.4.3.b. podrobného usmernenia CT-1.

<sup>(72)</sup> Porovnaj poznámku pod čiarou 69.

<sup>(73)</sup> Znamená to, že referenčná informácia o bezpečnosti použitá ako základ pre ročnú správu nemôže byť totožná s vyvíjajúcou sa informáciou, ktorá je základom na nahlasovanie SUSAR (pozri oddiel 7.2.3.2).

<sup>(66)</sup> Pozri oddiel 2.3. metodických pokynov ICH E2F.

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

132. Údaje obsiahnuté v EVCTM nie sú prístupné iným osobám ako sú príslušné vnútroštátne orgány, agentúra a Komisia <sup>(74)</sup>.

133. EVCTM je založený na výberových zoznamoch, rozbaľovacím menu a slovníkoch alebo automaticky generovaných kódach alebo texte. Je známe, že nie všetky slovníky budú k dispozícii vo všetkých úradných jazykoch, a spočiatku môžu existovať iba v angličtine. Preklady slovníkov sa použijú len v prípade, že pôvodcovia slovníkov dajú k dispozícii úplne aktuálne verzie.

### 9.2. Základné funkcie

134. Základné funkcie EVCTM umožňujú:

- nepriame hlásenie na základe aktuálnej verzie medzinárodne dohodnutých formátov,
- generovanie konkrétnych správ začleňujúcich štatistické metódy detekcie signálu s možnosťou primárneho filtrovania údajov o krajine pôvodu, typu správy, charakterizácie lieku, čísla európskej databázy klinických skúšok EudraCT (číslo EudraCT), zasielajúcich organizácií (príslušných vnútroštátnych orgánov, sponzorov), dátumu podávania správy,
- vyhľadávanie
  - počtu SUSAR nahlásených v súvislosti s jedným alebo viacerými skúmanými liekmi alebo aktívnymi látkami,
  - počtu nahlásených SUSAR v členení na vekové skupiny alebo indikácie (pokiaľ sa nahlasujú) pre jeden alebo niekoľko vybraných liekov alebo aktívnych látok,

— počtu SUSAR nahlásených v súvislosti s vybraným klinickým pokusom na základe jedného alebo viacerých čísel EudraCT,

— tabuľkových zoznamov jednotlivých prípadov v súvislosti s reakciami zoskupenými na ktoromkoľvek stupni hierarchie MedDRA pre jeden alebo niekoľko vybraných liekov alebo aktívnych látok,

— hlásenia o statickom monitorovaní reakcie v prípade jedného alebo viacerých vybraných liekov alebo aktívnych látok.

### 9.3. Rozšírené funkcie

135. Po skončení prechodného režimu (oddiel 7.4.1), bude mať EVCTM rozšírené funkcie v spojení s EudraCT-om, čo vnútroštátnym príslušným orgánom umožní dostávať

— pravidelné správy o nových SUSAR za všetky relevantné skúmané lieky/klinické pokusy,

— výstrahy o SUSAR relevantné pre členské štáty týkajúce sa niektorých typov reakcií, pokusov alebo populácií, alebo záujmových skúmaných liekov a

— správy založené na dátových poliach ICH E2B a EudraCT.

136. Podrobné technické požiadavky, ako aj vykonávací plán na rozšírené funkcie budú uverejnené v samostatnom dokumente.

<sup>(74)</sup> Pozri článok 17 ods. 3 písm. a) smernice 2001/20/ES.