**PROCEDURA POSTĘPOWANIA W PRZYPADKU WYSTĄPIENIA ZDARZENIA NIEPOŻĄDANEGO – ADVERSE EVENT MANAGEMENT**

# **ZAKRES I OBSZAR PROCEDURY**

Centra Wsparcia Badań Klinicznych Agencji Badań Medycznych.

# **CEL PROCEDURY**

Procedura opracowana w celu określenia zasad raportowania zdarzeń i działań niepożądanych, występujących w trakcie badania klinicznego.

# **ODPOWIEDZIALNOŚĆ I WYKAZ UŻYTKOWNIKÓW / REALIZATORÓW PROCEDURY**

Badacza Głównego/ Współbadaczy, Koordynatora Badań Klinicznych, Osób Wprowadzających Dane do Karty Obserwacji Klinicznej (Data Entry Person), każdego członka Zespołu Badawczego i pracownika CWBK, który może powziąć informację o stanie zdrowia Uczestnika badania klinicznego

# **OPIS SKRÓTÓW/ PROCESU / ZADAŃ / PROCEDUR**

**Zdarzenie niepożądane (AE – Adverse Event)** – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo–skutkowego z otrzymywanym leczeniem. Za zdarzenie niepożądane może więc zostać uznany każdy szkodliwy i niezamierzony objaw przedmiotowy (również nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego, pogorszenie stanu zdrowia, nasilenie dotychczasowych objawów), podmiotowy lub choroba, której wystąpienie jest czasowo zbieżne z zastosowaniem badanego produktu medycznego, niezależnie od tego, czy związek przyczynowo skutkowy zachodzi czy nie.

**Podejrzewane niespodziewane ciężkie (poważne) niepożądane działanie produktu leczniczego (SUSAR - Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)** – to działanie niepożądane, którego rodzaj lub nasilenie nie odpowiada danym zawartym w referencyjnej informacji o bezpieczeństwie, takich jak Broszura Badacza czy Charakterystyka Produktu Leczniczego.

**Pharmacovigilance** – nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodny z przepisami prawa polskiego oraz przepisami prawa Unii Europejskiej.

**EudraVigilance** – internetowy system informacyjny służący do zarządzania danymi   
z raportów o bezpieczeństwie utworzonymi przez Europejską Agencję Leków (EMA), zawierającymi zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków zarejestrowanych w UE.

# **Karta Obserwacji Klinicznej (CRF – Case Report Form) -** drukowany albo zawarty na nośniku elektronicznym (eCRF – electronic Case Report Form) lub optycznym dokument służący do zbierania wszystkich wymaganych w protokole informacji dotyczących poszczególnych uczestników badania.

# **Kryteria oceny zdarzenia niepożądanego:**

1. Ocena ciężkości (seriousness)
2. Ocena nasilenia (severity)
3. Ocena przyczynowości tzn. związku zdarzenia z badanym produktem leczniczym (causality)

**Ze względu na kryterium ciężkości zdarzenia niepożądane klasyfikowane są jako spełniające kryterium ciężkości, czyli SAE lub niespełniające kryterium ciężkości, czyli AE. Kryteria klasyfikacji zdarzenia jako SAE zostały wymienione w punkcie 4.2).**

**Ze względu na kryterium nasilenia zdarzenia są klasyfikowane najczęściej jako:**

**Stopień 1** **–** łagodne (mild) zdarzenie niepożądane

**Stopień 2** **–** umiarkowane (moderate) zdarzenie niepożądane

**Stopień 3** **–** ciężkie (severe) zdarzenie niepożądane

**Stopień 4 –** zagrażające życiu lub zagrażające upośledzeniem (life-threatening) zdarzenie niepożądane

**Stopień 5** **–** zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym (death)

Klasyfikacji można dokonywać na podstawie klasyfikacji wskazanej w Protokole lub w oparciu o aktualną wersję **CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)** – „Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych”.

Ze względu na kryterium przyczynowości (czyli domniemany związek pomiędzy produktem badanym a zdarzeniem niepożądanym) podstawową klasyfikacją jest:

* związany (related),
* niezwiązany (not related) - znana jest i możliwa do wskazania przyczyna zdarzenia niepożądanego i nie jest ono w żaden sposób związane z produktem badanym

**Związek przyczynowy z produktem leczniczym może być inaczej zdefiniowany   
w Protokole danego badania klinicznego, w takiej sytuacji obowiązuje podział opisany   
w Protokole.**

**Szczegółowe definicje oraz opisy poszczególnych klasyfikacji należy zawsze weryfikować   
z Protokołem badania i/lub Sponsorem.**

W zależności od zapisów **w protokole**, klasyfikacja ta może być zdefiniowana inaczej, może być rozszerzona, np. jako:

* związany (related),
* prawdopodobnie związany (probably related),
* możliwie związany (possibly related),
* mało prawdopodobnie związany (unlikely related)/ wątpliwie związany (doubtful related),
* niezwiązany (not related)
  1. **Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE - Serious Adverse Event)** - jest to każde zdarzenie natury medycznej, które bez względu na zastosowaną dawkę leku powoduje:
* zgon pacjenta,
* zagrożenie życia (oznacza, że Uczestnik biorący udział w badaniu jest zagrożony bezpośrednim ryzykiem zgonu z powodu danego zdarzenia niepożądanego),
* zagrożenie zdrowia,
* konieczność hospitalizacji lub przedłużenie trwającej hospitalizacji,
* trwały lub znaczny uszczerbek na zdrowiu,
* wadę wrodzoną lub uszkodzenie okołoporodowe[[1]](#footnote-1),
* inne niż wyżej wymienione zdarzenie, istotne medycznie w ocenie badacza.

Zdarzenia niepożądane/ reakcje, które nie stanowią bezpośredniego zagrożenia życia, nie wymagają hospitalizacji, lub nie powodują zgonu, ale mogą zagrozić życiu lub mogą wymagać interwencji, **należy rozważyć jako ciężkie (poważne)** aby zapobiec możliwym skutkom wymienionym w powyższej definicji. Dodatkowo w protokole badania mogą być wymienione szczegółowe definicje SAE, dlatego w przypadku wystąpienia każdego AE należy zawsze zweryfikować je z Protokołem badania i/lub Sponsorem.

Zdarzenie niepożądane o szczególnym znaczeniu - Adverse event of special interest (AESI) - zdarzenie (poważne lub nie) o charakterze naukowym i medycznym, specyficzne dla produktu lub programu sponsora, w przypadku którego właściwe może być bieżące monitorowanie i szybkie przekazywanie informacji sponsorowi przez badacza. Takie zdarzenie może wymagać dalszego badania w celu jego scharakteryzowania i zrozumienia. W zależności od charakteru zdarzenia, uzasadnione może być również szybkie przekazanie informacji przez sponsora badania innym stronom (np. organom regulacyjnym) (na podstawie CIOMS VI; patrz ICH E2F).

**Art. 41 pkt.4 Rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) NR 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE:**

**Jeśli badacz dowie się o ciężkim (poważnym) zdarzeniu niepożądanym, mogącym mieć skutki dla badanego produktu leczniczego, które to zdarzenie wystąpiło po zakończeniu badania klinicznego u uczestnika prowadzonego przez niego badania, badacz bez zbędnej zwłoki zgłasza to ciężkie (poważne) zdarzenie niepożądane Sponsorowi**

Kryteria oceny przyczynowości ciężkiego (poważnego) zdarzenia niepożądanego (SAE) są analogiczne jak dla oceny zdarzenia niepożądanego (AE).

* 1. **Działanie niepożądane produktu leczniczego (ADR - Adverse Drug Reaction)**

**W doświadczeniach klinicznych** poprzedzających rejestrację nowego produktu leczniczego

lub dotyczących nowego zastosowania znanego leku, szczególnie gdy nie została określona

jego dawka terapeutyczna: jest to każda szkodliwa i niezamierzona reakcja/odpowiedź na

produkt, która występuje przy jakiejkolwiek dawce.

Sformułowanie „reakcja/odpowiedź na produkt” w powyższej definicji oznacza, że związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy produktem medycznym a zdarzeniem niepożądanym jest **co najmniej możliwy**, tzn. nie może być wykluczony.

W odniesieniu do **produktów już zarejestrowanych** jest to każda szkodliwa i niezamierzona reakcja/odpowiedź na produkt, która występuje przy jego podaniu w dawce stosowanej zwykle u człowieka w celach profilaktycznych, diagnostycznych, leczniczych lub w celu modyfikacji funkcji fizjologicznych.[[2]](#footnote-2)

**Działanie niepożądane produktu leczniczego (ADR) klasyfikujemy następująco:**

**Spodziewane działanie niepożądane (Suspected Adverse Drug Reaction)** to takie, którego charakter i nasilenie określone zostały w Broszurze Badacza dla produktów leczniczych niedopuszczonych do obrotu lub w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL)   
dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu.

**Niespodziewane działanie niepożądane** (Unexpected Adverse Drug Reaction) to działanie niepożądane, którego charakter lub nasilenie nie jest zgodne z posiadanymi informacjami o badanym produkcie (zawartymi w Broszurze Badacza dla produktów niezarejestrowanych, lub ulotce informacyjnej/charakterystyce środka farmaceutycznego dla produktów zarejestrowanych).

**Podejrzewane niespodziewane działanie niepożądane (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction - SUSAR)** - Jeżeli zdarzenie niepożądane produktu leczniczego spełnia trzy warunki: jest ciężkie (**poważne), niespodziewane i potencjalnie związane przyczynowo** z produktem badanym to jest to ciężkie (**poważne) i jednocześnie niespodziewane działanie niepożądane.**

**Gromadzenie informacji o działaniach niepożądanych** (ze zdarzeń niepożądanych (AE)   
i ciężkich (poważnych) zdarzeń niepożądanych (SAE) rozpoczyna się od momentu podpisania przez Uczestnika świadomej zgody na udział w badaniu/ lub od momentu podania pierwszej dawki produktu badanego (w zależności od Protokołu) i trwa do czasu zakończenia ostatniej wizyty lub zgodnie z zapisami Protokołu, jeśli stanowią one inaczej.

Informacje o zdarzeniach niepożądanych i/lub nieprawidłowych wynikach badań laboratoryjnych, określonych w protokole badania jako bardzo istotne dla oceny bezpieczeństwa leku, powinny być przekazywane Sponsorowi zgodnie z zaleceniami dotyczącymi sposobu i czasu ich przekazywania, zawartymi przez Sponsora w protokole badania.

* 1. **Dokumentacja**

Dokumentacja stosowana w celu opisania i raportowania zdarzeń niepożądanych:

* Karta Uczestnika/ dokumenty źródłowe (SC – Subject Card/ SD – Source Document), (elektroniczna) Karta Obserwacji Klinicznej (e)CRF – (electronic) Case Report Form),
* Formularz raportu o wystąpieniu ciężkiego zdarzenia niepożądanego (Serious Adverse Event Report Form) w formie papierowej lub elektronicznej (jeśli dotyczy),
* Inne dokumenty opisane w Protokole lub wymagane przez Sponsora do danego Protokołu badania np. AE Report, SAE Report, Dzienniczek Uczestnika itp.

**Uwaga:** Przed rozpoczęciem badania należy ustalić, która dokumentacja będzie obowiązująca (CWBK czy Sponsora) w celu uniknięcia dublowania dokumentacji.

* 1. **Raportowanie zdarzenia niepożądanego (AE)**

### **Każde zdarzenie niepożądane będzie rejestrowane zgodnie z kryteriami podanymi poniżej**

Badacz (zgodnie z Protokołem) każdorazowo i podczas badania lekarskiego, w czasie wizyt lekarskich oraz podczas każdego innego kontaktu z Uczestnikiem (np. rozmowa telefoniczna lub rozmowa z rodziną Uczestnika) zadaje pytanie Uczestnikowi o aktualne dolegliwości   
i/lub zmiany w stanie zdrowia i odnotowuje uzyskane informacje w Karcie Uczestnika. Informacje o zdarzeniu niepożądanym zostają wprowadzone do Karty Obserwacji Klinicznej w czasie określonym przez Protokół lub ustalonym ze Sponsorem badania.

**Każde określenie (diagnoza, objawy) dotyczące zdarzenia niepożądanego powinno posiadać odwzorowanie w terminologii i kodach MedDRA** (wg wersji aktualnej dostępnej dla czasu raportowania, chyba że ustalono inaczej).

**Informacje, które należy gromadzić/ opisywać w przypadku wystąpienia zdarzenia niepożądanego:**

* **nazwa zdarzenia (diagnoza)** – jeśli diagnoza nie jest możliwa do określenia, należy opisać występujące objawy – wówczas każdy jako osobne zdarzenie,
* **opis zdarzenia** – informacje dotyczące zdarzenia – np. w jakich okolicznościach nastąpiło,
* **czas rozpoczęcia** zdarzenia – data i (jeśli możliwa do określenia) godzina rozpoczęcia,
* **czas zakończenia** zdarzenia – data i (jeśli możliwa do określenia) godzina, lub opisanie zdarzenia jako trwające (ongoing). Badacz podczas kolejnych kontaktów (osobistych lub telefonicznych) z Uczestnikiem zobowiązany jest do weryfikacji statusu trwających zdarzeń niepożądanych, odnotowując każdorazowo uzyskane informacje w dokumentacji Uczestnika,
* **ocena ciężkości i nasilenia** zdarzenia (patrz wyżej rozdział 4 – Definicje i skróty),
* **ocena przyczynowości** zdarzenia (patrz wyżej rozdział 4 – Definicje i skróty). W przypadku oceny zdarzenia jako niezwiązane z produktem badanym – należy opisać/wskazać prawdopodobną przyczynę zdarzenia,
* **ocena związku z procedurami badania** – jeśli wymagane przez Protokół badania,   
  lub gdy zdarzenie ocenione zostanie jako niezwiązane z produktem badanym,
* **wynik zdarzenia/ konsekwencje** (tzw. outcome) – jeśli dotyczy i/lub jeśli wymagane jest w czasie raportowania zdarzenia,
* **opis działań podjętych** w odpowiedzi na wystąpienie zdarzenia, w tym informacje   
  o: **zastosowanym leczeniu lub terapiach nie lekowych oraz informacje o działaniach podjętych (jeśli dotyczy) względem produktu badanego, np.:** nie podjęto żadnej akcji, zmiana dawki/wstrzymanie/całkowite przerwanie podawania produktu leczniczego/ czasowa przerwa w podawaniu, zastosowanie leczenia towarzyszącego (z opisaniem szczegółów leczenia).

**Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (Adverse Event of Special Interest)** – jeśli Protokół wskazuje zdarzenia, które wymagają bardziej szczegółowych danych i/lub odmiennego sposobu raportowania (np. w ciągu 24 godzin od powzięcia informacji   
o zdarzeniu) należy postępować zgodnie z instrukcjami zawartymi w takim Protokole badania klinicznego.

### Badacz jest zobowiązany do podjęcia stosownego działania mającego na celu zminimalizowanie lub całkowite ustąpienie zdarzenia niepożądanego u Uczestnika badania.

### Jeżeli zachodzi taka potrzeba lub przewiduje Protokół, w badaniu stosuje się Dzienniczek Uczestnika, w którym Uczestnik zapisuje wszystkie dolegliwości/ obserwacje dotyczące samopoczucia, pojawiające się w trakcie uczestnictwa w badaniu.

### Jeżeli zachodzi taka potrzeba Badacz jest zobowiązany oceniać wyniki badań laboratoryjnych i diagnostycznych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Protokole badania.

### Monitorowanie AE jest prowadzone do rozwiązania zdarzenia, poprawy i/lub stabilizacji stanu Uczestnika, lub do momentu, w którym Badacz i Sponsor uzna, że dalsza obserwacja nie jest konieczna. Dokładny czas monitorowania jest każdorazowo definiowany w Protokole badania.

### Jeśli Badacz uzna, że z medycznego punktu widzenia zdarzenie niepożądane zagraża zdrowiu lub życiu Uczestnika, może wykluczyć Uczestnika z badania w każdym momencie trwania badania o czym powinien niezwłocznie poinformować Monitora Medycznego i/lub Sponsora.

### W sytuacjach wyjątkowych z uwagi na ciężkość i nasilenie danego zdarzenia niepożądanego lub z uwagi na częstość występowania zdarzeń danego rodzaju, możliwe jest podjęcie działań przez Badacza mających na celu poinformowanie odpowiednich władz oraz Sponsora w celu przerwania badania.

### Każde zdarzenie niepożądane jest opisane w Raporcie klinicznym.

### Niektóre zdarzenia niepożądane mogą być raportowane do Sponsora na bieżąco w czasie trwania badania, jeżeli tak stanowi Protokół badania lub zostało to ustalone ze Sponsorem, jak również do KB/URPL, jeżeli takie były zalecania tych władz oraz jeśli Badacz uzna za konieczne z powodów zapewnienia bezpieczeństwa Uczestnikom.

* 1. **Raportowanie ciężkiego (poważnego) zdarzenia niepożądanego (SAE - Serious Adverse Event)**
     1. Zasady ogólne do ustalenia przed rozpoczęciem badania klinicznego.
        1. Ustalenie sposobu zgłoszenia zdarzenia (np. za pośrednictwem eCRF, faxu, wiadomości e-mail, telefonicznie)
        2. Jeśli Sponsor nie udostępnia formularza zgłoszeniowego w formie papierowej, w razie potrzeby należy zastosować dokument **Załącznik nr 1 - Serious Adverse Event Report Form (SAE Report) - Formularz CIOM**
        3. Należy upewnić się, że w Protokole badania znajdują się numery i adresy kontaktowe do Sponsora/ przedstawiciela Sponsora wyznaczonego do przyjmowania zgłoszeń o ciężkich (poważnych) zdarzeniach niepożądanych (np. tzw. Safety Monitor).
     2. Raportowanie wystąpienia SAE.
        1. Badacz jest zobowiązany do natychmiastowego (w ciągu 24h od powzięcia informacji o zdarzeniu) zgłoszenia ciężkiego (poważnego) zdarzenia niepożądanego Sponsorowi lub do wskazanego przedstawiciela Sponsora, w formie raportu wstępnego (initial report).
        2. Niezależnie od ustalonego wcześniej sposobu zgłoszenia należy dążyć   
           (jeśli to możliwe) do uzyskania potwierdzenia otrzymania zgłoszenia przez adresata.
        3. W dokumentacji źródłowej uczestnika badania należy opisać zdarzenie medyczne zgodnie z zasadami opisywania AE/SAE, jeśli zostały pozyskane odpowiednie informacje.
        4. Jeśli zostały pozyskane niekompletne informacje, ale spełniające SAE,   
           np. uczestnik został hospitalizowany, również należy je zgłosić   
           w wymaganym czasie.
        5. Po uzyskaniu dokładniejszych informacji na temat ciężkiego (poważnego) zdarzenia niepożądanego lub otrzymaniu dokumentów związanych (np. karta informacyjna leczenia szpitalnego) Badacz, **najszybciej jak to możliwe (lub w czasie określonym przez Protokół, z reguły nie później niż w ciągu 24h** od pozyskania nowych informacji) przekazuje kolejny raport (follow-up report).
        6. Należy udokumentować w dokumentacji źródłowej uczestnika badania datę/ czas pozyskania dodatkowych informacji.
        7. Monitorowanie SAE jest prowadzone do rozwiązania zdarzenia, poprawy i/lub stabilizacji stanu Uczestnika, lub do momentu, w którym Badacz i Sponsor uzna, że dalsza obserwacja nie jest konieczna. Dokładny czas monitorowania jest każdorazowo definiowany w Protokole badania.
        8. **Ciąża** zapoczątkowana w okresie badania podlega raportowaniu   
           i monitorowaniu wedle zasad właściwych dla ciężkich (poważnych) zdarzeń niepożądanych. **Monitorowanie trwa do rozwiązania, a następnie 3 miesiące po porodzie, o ile Protokół nie stanowi inaczej.**
        9. Każdy Uczestnik, u którego wystąpi ciężkie (poważne) zdarzenie niepożądane, jeśli zachodzi taka potrzeba, będzie objęty dodatkową opieką lekarską według ustaleń Protokołu badania, jak również ustalonego przez Badacza harmonogramu kontrolnych badań lekarskich, w tym również badań dodatkowych (np. EKG, badań laboratoryjnych).
        10. Kopie wszystkich raportów z ciężkich (poważnych) zdarzeń niepożądanych są dołączane do dokumentacji badania.
  2. **Zgłoszenie podejrzewanego niespodziewanego ciężkiego (poważnego) niepożądanego działania produktu leczniczego (SUSAR):**
     1. W warunkach badania klinicznego związek przyczynowy z IMP uważa   
        się za podejrzany lub nie w odniesieniu do każdego pojedynczego zdarzenia niepożądanego. Jeśli Badacz stosuje kategorie przyczynowości klasyfikacji WHO podczas oceny związku przyczynowego, „wysoce prawdopodobne”, „prawdopodobne”, „możliwe” Sponsor powinien uznać zdarzenie   
        za powiązane, a „mało prawdopodobne” i „nie powiązane” można uznać   
        za niepowiązane. W przypadku zdarzeń niepożądanych ocenionych jako „nieznane” lub „nieocenione”, w odniesieniu do których Badacz nie może podjąć decyzji w sprawie powiązania z IMP, zgodnie z wytycznymi Komisji Europejskiej CT-3, Sponsor powinien skonsultować się z Badaczem zgłaszającym i zachęcić go do wyrażenia opinii.
     2. Sponsor nie powinien obniżać oceny związku przyczynowego podanej przez Badacza.
     3. Jeśli Sponsor nie zgadza się z oceną przyczynowości podaną przez Badacza, raport powinien zawierać opinię zarówno Badacza, jak i Sponsora.
     4. Jeżeli (pomimo wszystkich wysiłków) nie można dokonać oceny związku przyczynowego, te SAE należy uznać za powiązane z IMP i zgłaszać jako podejrzewane niespodziewane ciężkie (poważne) działania niepożądane,   
        jeśli nie są wymienione jako oczekiwane SAR (serious adverse reaction) w RSI (Reference Safety Information). Zasadniczo SAE z „nieznaną przyczynowością” lub „przyczynowością nieocenioną” nie będą akceptowane w celu poparcia włączenia oczekiwanych SAR do RSI.
     5. Badacz, który poweźmie podejrzenie o wystąpieniu SUSAR zgłasza   
        to Sponsorowi.
     6. Opis niespodziewanego ciężkiego (poważnego) niepożądanego działania produktu leczniczego Badacz przytacza w oryginalnym brzmieniu podanym przez osobę zgłaszającą.
     7. Sponsor a dokładnie jednostka organizacyjna odpowiedzialna za pharmacovigilance jest odpowiedzialna za zgłoszenie za pośrednictwemsystemu Eudravigilanceciężkiego (poważnego) i jednocześnie niespodziewanego działania niepożądanego **(SUSAR) w ciągu 7 dni** (śmiertelnego lub zagrażającego życiu)i **15 dni** (nieśmiertelnego lub niezagrażającego życiu) od uzyskania przez Sponsora pierwszej informacji na ich temat.
     8. Zgłoszenie niespodziewanego ciężkiego (poważnego) niepożądanego działania produktu leczniczego Sponsor sporządza na formularzu CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) zgodnie z obowiązującym rozporządzeniem Ministra Zdrowia.
     9. Zasady raportowania określa art. 37aa ustawy Prawo farmaceutyczne. Raport powinien zawierać: dane identyfikacyjne pacjenta, w tym inicjały, płeć i wiek; dane identyfikacyjne sponsora lub badacza (jeżeli raport składa badacz będący jednocześnie sponsorem badania); nazwę lub symbol produktu leczniczego, którego stosowanie spowodowało podejrzenie niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania; opis niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania; pieczęć i podpis lekarza (jeżeli dotyczy); numer protokołu badania klinicznego; numer pod którym dokonano wpisu badania do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych.
     10. Do dnia 30 stycznia 2025 r. przyjąć należy niniejszy sposób raportowania:
* Dla badań złożonych zgodnie z przepisami rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE (Dz. Urz. UE L 158 z 27.05.2014, str. 1, z późn. zm.), zwanego dalej „rozporządzeniem 536/2014” – a zatem za pośrednictwem portalu CTIS – roczne raporty dotyczące bezpieczeństwa pacjentów oraz zgłoszenia niespodziewanych ciężkich niepożądanych działań produktów leczniczych należy składać zgodnie z tym rozporządzeniem, tj. raporty roczne dotyczące bezpieczeństwa uczestników (ASR) do ASR EudraVigilance Module w portalu CTIS, a zgłoszenia niespodziewanych ciężkich niepożądanych działań (SUSAR) bezpośrednio do EudraVigilance Clinical Trial Module. W odniesieniu do badań prowadzonych zgodnie z rozporządzeniem 536/2014 nie jest wymagane składanie raportów z zakresu bezpieczeństwa bezpośrednio do Prezesa Urzędu.
* Dla badań złożonych zgodnie z przepisami ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, na podstawie art. 37aa ust. 1 i 6 ww. ustawy,   
  w brzmieniu dotychczasowym, w związku z art. 90 ustawy z dnia 9 marca 2023 r. o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi,   
  oraz biorąc pod uwagę treść Komunikatu Komisji Europejskiej – Szczegółowe wytyczne dotyczące zbierania, weryfikowania i prezentowania sprawozdań   
  z niepożądanych zdarzeń i działań występujących w badaniach klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi („CT-3”) (Dz. Urz. UE C 172 z 11.06.2011, str.1), zgłoszenia niespodziewanych ciężkich niepożądanych działań (SUSAR) należy składać za pośrednictwem bazy EudraVigilance (EVCTM).
  + 1. W przypadku badań prowadzonych zgodnie z ww. przepisami, składanie rocznych raportów dotyczących bezpieczeństwa uczestników (ASR) powinno odbywać się zależnie od statusu substancji badanej. Jeżeli dla tej samej substancji badanej co najmniej jedno badanie kliniczne jest prowadzone zgodnie z rozporządzeniem 536/2014, podczas gdy inne są objęte ustawą z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, ASR należy złożyć za pośrednictwem bazy danych określonej w rozporządzeniu 536/2014. Sponsor może wskazać wszystkie zainteresowane państwa członkowskie dla wszystkich trwających badań w UE/EOG- niezależnie od tego, czy są one prowadzone na podstawie przepisów dotychczasowych, czy też na podstawie przepisów nowych. Dla substancji czynnych niewystępujących dotąd w CTIS, roczne raporty dotyczące bezpieczeństwa uczestników należy składać do Prezesa Urzędu drogą elektroniczną za pośrednictwem ePUAP lub poprzez wysłanie wiadomości zawierającej EudraLink na adres [urpl@urpl.gov.pl](mailto:urpl@urpl.gov.pl).
    2. Raportowanie powinno rozpocząć się w momencie zarejestrowania danego badania klinicznego na terenie Polski, a kończyć wraz z przesłaniem informacji   
       o zakończeniu badania klinicznego na terytorium Polski.
    3. W każdym roku prowadzenia badania klinicznego Sponsor przedkłada Prezesowi Urzędu oraz Komisji Bioetycznej, która opiniowała badanie wykaz zawierający wszystkie podejrzenia o wystąpieniu ciężkich niepożądanych działań, które wystąpiły w danym roku oraz roczny raport na temat bezpieczeństwa pacjentów.
    4. Badacz powinien rejestrować i dokumentować wszystkie zdarzenia niepożądane oraz zgłaszać wszystkie SAE sponsorowi, chyba że protokół stanowi inaczej. Zgłaszanie SAE sponsorowi musi odbywać się bez zbędnej zwłoki, ale nie później niż w ciągu 24 godzin od uzyskania wiedzy o zdarzeniach, chyba że w przypadku niektórych SAE protokół przewiduje, że natychmiastowe zgłoszenie nie jest wymagane.
    5. Poszczególne SAE, z wyjątkiem SUSAR (patrz SUSAR), nie muszą być zgłaszane w CTIS lub Eudravigilance. Sponsor zamieszcza zagregowaną tabelę ze wszystkimi SAE w rocznym raporcie bezpieczeństwa (Annual Safety Report - ASR), który należy przesłać do CTIS.
    6. Raport taki jest przygotowywany przez Sponsora badania i ma na celu przegląd, ocenę i uaktualnienie profilu bezpieczeństwa badanego produktu leczniczego. Jego zakres powinien być ograniczony do badanego produktu leczniczego   
       lub do danego badania klinicznego. Raporty należy przygotowywać w formacie DSUR (Development Safety Update Raport). DSUR należy tworzyć w ciągu całego cyklu życia badanego produktu leczniczego.
    7. Raport DSUR powinien obejmować wszystkie badania kliniczne, jakie były prowadzone w raportowanym okresie. Sponsorzy są zobowiązani   
       do przedłożenia DSUR w ciągu jednego roku od Development International Birth Date (DIBD - data pierwszego zezwolenia na badanie kliniczne w dowolnym kraju na świecie) i corocznego przedkładania DSUR do momentu zakończenia wszystkich otwartych badań klinicznych (zakończenia ostatniego badania klinicznego i przedłożenia raportu z badania).
    8. DSUR powinien zawierać między innymi: wykaz wszystkich ciężkich niepożądanych działań, które wystąpiły w danym roku oraz wykaz wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w danym roku. W związku z tym nie ma powodu składać oddzielnego wykazu wszystkich ciężkich niepożądanych działań (tzw. line listingów) jeśli są one już zawarte w składanym raporcie DSUR.

* 1. **Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report – PSUR)** jest to dokument, który zawiera streszczenie danych dot. korzyści i ryzyka   
     dla produktu leczniczego, w tym wyników wszystkich badań z uwzględnieniem ich ewentualnego wpływu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ocenę naukową równowagi ryzyko - korzyść dla produktu leczniczego, wszystkie dane dot. wielkości sprzedaży produktu leczniczego i wszelkie dane, jakimi dysponuje podmiot odpowiedzialny, związane z liczbą wydawanych recept, w tym szacunki dot. ludności narażonej na działanie danego produktu leczniczego.
     1. Od 13 czerwca 2016 roku podmioty odpowiedzialne w obrębie Europejskiego Obszaru Gospodarczego (ang. European Economic Area, EEA) mają obowiązek składać raporty PSUR dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi bezpośrednio do Repozytorium PSUR. Repozytorium PSUR jest obowiązkowe, zarówno dla leków dopuszczonych w ramach procedury centralnej,   
        jak i narodowej, bez względu na to czy podlegają procedurze wspólnej oceny PSUR (PSUSA), czy tylko ocenie narodowej.
     2. Składanie raportów PSUR zazwyczaj nie jest wymagane dla następujących rodzajów produktów leczniczych:
* leki odtwórcze (dopuszczone na podstawie art. 10(1) dyrektywy 2001/83/WE)
* leki o ugruntowanym zastosowaniu medycznym (dopuszczone na podstawie art. 10a dyrektywy 2001/83/WE),
* tradycyjne leki roślinne (dopuszczone na podstawie art. 16a dyrektywy 2001/83/WE),
* leki homeopatyczne bez wskazań i w odpowiednim rozcieńczeniu (dopuszczone na podstawie art. 14 dyrektywy 2001/83/WE).
  + 1. Częstotliwość składania okresowych raportów o bezpieczeństwie może być określona w:
* pozwoleniu,
* liście PSUR Worksharing (substancje stopniowo przenoszone na listę EURD),
* liście EURD (European Union Reference Dates).

**Uwaga:** Wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny regularnie sprawdzać listę EURD,  
czy wymagane jest składanie raportów PSUR dla produktów dopuszczonych na podstawie  
art. 10(1), 10a, 14 i 16a dyrektywy 2001/83/WE.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie powinny być składane zgodnie z wytyczną **CMDh: „CMDh SOP on the processing of PSUR single assessment for nationally authorised products”.**

1. **WYKAZ DOKUMENTÓW POWIĄZANYCH**

Formularz zgłoszenia SAE w języku polskim i angielskim jest dostępny pod linkiem:

<https://abm.gov.pl/download/1/7002/ZalacznikdoWzoruprotokolu-SAEformCIOMS.pdf>

1. **ZAŁĄCZNIKI**

**Załącznik nr 1 -** Serious Adverse Event Report Form (SAE Report) - Formularz CIOM „Zalacznik\_do\_Wzoru\_protokolu\_-\_SAE\_form\_\_CIOMS”

1. **HISTORIA ZMIAN**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Historia zmian** | | | | |
| **Numer wersji** | **Autor zmiany** | **Data wejścia w życie** | **Zakres zmian** | **Osoba zatwierdzająca zmianę** |
|  |  |  |  |  |

1. Definicja zaczerpnięta z: Zharmonizowane zasady ICH - Zintegrowany dodatek do wersji ICH E6(R1): Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej E6(R2), w: MIĘDZYNARODOWA RADA HARMONIZACJI WYMAGAŃ TECHNICZNYCH DLA REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI (ICH) [↑](#footnote-ref-1)
2. Definicja zaczerpnięta z: Zharmonizowane zasady ICH - Zintegrowany dodatek do wersji ICH E6(R1): Zasady Dobrej Praktyki Klinicznej E6(R2), w: MIĘDZYNARODOWA RADA HARMONIZACJI WYMAGAŃ TECHNICZNYCH DLA REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH STOSOWANYCH U LUDZI (ICH) [↑](#footnote-ref-2)