**ПРИЛОГ 6.**

**Садржај документа Годишњи извештај о безбедности**

Годишњи извештај о безбедности (Annual Safety Report) за клиничко испитивање састоји се од следећа три дела:

- I део: Анализа безбедности испитаника у предметном клиничком испитивању,

- II део: Приказ у виду Line Listing-а свих озбиљних нежељених реакција (укључујући и све озбиљне неочекиване нежељене реакције) које су се јавиле у предметном клиничком испитивању, укључујући и оне које су се јавиле у свету,

- III део: Сумарни табеларни приказ свих озбиљних нежељених реакција које су се јавиле у предметном испитивању.

Први део: Анализа безбедности испитаника у предметном клиничком испитивању

У овом делу је дат сажет приказ и анализа са аспекта безбедности свих важних података који би могли имати значајан утицај на испитанике и процену односа користи и ризика у предметном клиничком испитивању. Овај део на сажети начин описује све нове и важне податке до којих је дошао спонзор, а који су повезани са безбедношћу испитаника у предметном клиничком испитивању, што укључује све нове податке у вези са безбедношћу примене испитиваног лека или друге терапије која се користи у клиничком испитивању, као и све остале податке који се односе на поступке у испитивању. Нови податак о испитиваном леку се односи на информацију која није наведена у важећем референтном документу (Брошура за истраживача или сажетак карактеристика лека) на почетку временског периода на који се извештај односи. Закључци, односно препоруке независне комисије за праћење података (Data Monitoring Committee) се разматрају и прилажу извештају.

Овај део садржи анализу безбедносног профила лека који се испитује узимајући у обзир све доступне безбедносне податке, укључујући и искључење испитаника из испитивања из безбедносних разлога. У овом делу разматрају се следећа питања:

- однос са дозом, дужином примене и временским током третмана,

- реверзибилност,

- докази дотад непознатог токсичног деловања у испитаника,

- повећана учесталост токсичног деловања,

- предозирање и терапија предозирања,

- интеракције или други удружени фактори ризика,

- специфична безбедносна питања која су у вези са применом лека у специфичној популацији, као што су старији, деца или друга ризична група,

- позитивна и негативна искуства током трудноће и/или лактације,

- злоупотреба,

- ризици који би могу бити у вези са лабораторијским испитивањем или дијагностичким поступком који се користи у клиничком испитивању,

- ризици који би могли бити повезани с неодговарајућом каквоћом испитиваног лијека.

У извештају треба размотрити и резултате претклиничких испитивања и других искустава са испитиваним леком за које је вероватно да могу утицати на безбедност испитаника.

Извештај треба да садржи и анализу могућег утицаја нових безбедносних података на популацију испитаника, као што су:

- претходно или тренутно предложене мере за минимизацију идентификованог ризика,

- детаљно образложење о потреби увођења измена и додатака плану испитивања, информисаном пристанку и брошурама за испитивача.

На крају првог дела збирног годишњег извештаја о безбедности потребно је дати поновну процену односа ризика и користи.

Други део: Линеарни приказ свих сумњи на озбиљне нежељене реакције

Треба да садржи приказ свих сумњи на озбиљне нежељене реакције које су биле пријављене са свих истраживачких места клиничког испитивања током периода на који се односи извештај.

Линеарни приказ пружа кључне информације, али не нужно и све прикупљене информације о појединачним случајевима.

У линеарном приказу сваког испитаника треба укључити само једанпут, без обзира на број пријављених нежељених реакција. У случају када је пријављено више од једне нежељене реакције, наводе се све нежељене реакције, али се случај води према реакцији која се сматра најозбиљнијом према процени спонзора.

Могуће је да се за истог испитаника забележи више нежељених реакција у различитим временским интервалима. У том случају, појединачна пријава сматра се појединачним случајем. Стога се може догодити да исти испитаник у линеарном приказу буде заступљен више пута и тада се препоручује повезивање тих случајева (cross-reference).

Случајеви морају бити приказани према класама система органа MedDRA-e (SOC).

Најчешће се израђује један линеарни приказ за свако испитивање, али посебни линеарни прикази могу се израдити и за контролни лек или плацебо, ако је то потребно или релевантно, као што је случај са испитивањима различитих формулација лека, индикација, или начина примене испитиваног лека и слично. Очекиваност озбиљних нежељених реакција у тренутку њиховог настанка оцењује се у односу на референтни документ који је био актуелан на почетку временског периода на који се односи годишњи извештај о безбедности.

Трећи део: Сажети табеларни приказ свих сумњи на озбиљне нежељене реакције

Сажети табеларни приказ свих озбиљних нежељених реакција које су забележене у клиничком испитивању даје преглед испитивања. У табеларном приказу требало би навести знакове, симптоме, односно дијагнозе озбиљних нежељених реакција за све испитанике. Из наведеног разлога табеларни прикази најчешће садрже већи број знакова, симптома, односно дијагноза него испитаника. Када је број забележених нежељених реакција мали, прикладније је дати кратак описни преглед.

У табеларном приказу треба навести укупан број пријава класификујући их према следећим критеријумима:

- органски систем,

- нежељена реакција,

- за сваку терапијску групу ако је примењиво (лек који се испитује, компаратор или плацебо, слепа терапија).

Неочекиване нежељене реакције морају се јасно означити у табеларном приказу.

У случају када спонзор спроводи више испитивања са истим леком у Републици Србији, односно Европској унији, обавезан је да припреми један заједнички годишњи извештај о безбедности које обухвата сва испитивања. У наведеном случају извештај треба да садржи:

- сажету глобалну анализу безбедносног профила лека који се испитује, узимајући у обзир све нове и важне податке повезане с применом лека који се испитује и анализу могућег утицаја тих података на популацију испитаника укључену у клиничка испитивања,

- годишње извјештаје о безбедности за свако појединачно клиничко испитивање.