

**FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ GYÓGYSZERBIZTONSÁGI
VIZSGÁLATTAL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓ**

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalens, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
A Vizsgálati terv verziószáma	v01
A Vizsgálati terv legutolsó verziójának dátuma	2019. május 28.
EU PAS regisztrációs szám	EUPAS29839
Aktív hatóanyag	<p>0,5 ml vakcina 6 µg hemagglutinint tartalmaz a következő influenza vírustörzsenként:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Influenza A H1N1 vírus, teljes vírus, inaktivált [A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-szerű törzs (A/Brisbane/02/2018, IVR-190)]¹ - Influenza A H3N2 vírus, teljes vírus, inaktivált [A/Kansas/14/2017 (H3N2)-szerű törzs (A/Kansas/14/2017, X-327)]¹ - Influenza B vírus, teljes vírus, inaktivált [B/Colorado/06/2017-szerű törzs (B/Maryland/15/2016, NYMC BX-69A)]¹ <p>¹A törzsek megfelelnek a Humán Alkalmazásra Szánt Gyógyszerek Bizottságának biológiai gyógyszerekkel foglalkozó munkacsoportjának eseti influenza munkacsoportja (BWP ad-hoc influenza Working Party of the CHMP) 2019/2020-as szezonra, északi féltekére, trivalens influenza vakcinákra vonatkozó ajánlásának. ATC kód: J07BB01</p>
Gyógyszer	3Fluart szuszpenziós injekció (influenza vakcina (teljes vírus, inaktivált, adjuvált) a 2019/2020-as szezonra (a későbbiekben 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina)
Referencia készítmény	-
A vizsgálat kódja	3Fluart-H-27
A forgalomba hozatali engedély jogosultja(i)	Fluart Innovative Vaccines Kft.
Közösen végzett forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálat	Nem

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalentis, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
A Vizsgálati terv verziószáma	v01
A Vizsgálati terv legutolsó verziójának dátuma	2019. május 28.
A vizsgálat célja és célkitűzése	<p>A beavatkozással nem járó vizsgálat célja, hogy a 2019/2020-as szezonra ajánlott influenza törzseket tartalmazó 3Fluart influenza vakcina aktív felügyeletének a részeként időben észleljük a termékkel kapcsolatos, az alkalmazási előíráshoz képest esetlegesen megnövekedett reaktogenitást és az allergiás reakciókat.</p> <p>Célkitűzések:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események értékelése a vizsgálatban résztvevő, beoltott személyeknél. - A korábbi, más törzseket tartalmazó vakcinák kapcsán már ismert vagy várt mellékhatások gyakoriságában és intenzitásában bekövetkező, a vizsgálatban résztvevő, beoltott személyeknél jelentkező minden, klinikailag jelentős változás gyors észlelése.
A vizsgálat lefolytatásának helye (ország)	Magyarország
Szerző	Dr. Gyurján Orsolya (PharmD) Magyarország-2040 Budaörs, Fodros u. 45/B E-mail: orsolya.gyurjan@fluart.hu Telefon: +36 20 419 7063

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja(i)	Fluart Innovative Vaccines Kft. Magyarország-2097 Pilisborosjenő, Fő u. 7. E-mail: info@fluart.hu Telefon: +36 26 336 597 Fax: +36 26 536 051
A forgalomba hozatali engedély jogultjának a kapcsolattartója	Dr. Gyurján Orsolya (PharmD) Magyarország-2040 Budaörs, Fodros u. 45/B E-mail: orsolya.gyurjan@fluart.hu Telefon: +36 20 419 7063

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK	4
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
3. FELELŐS SZEMÉLYEK	6
4. VIZSGÁLATI TERV RÖVID ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
5. MÓDOSÍTÁSOK ÉS FRISSÍTÉSEK	15
6. MÉRFÖLDKÖVEK, FONTOS IDŐPONTOK.....	16
7. JELENTŐSÉG ÉS HÁTTÉR	17
8. A VIZSGÁLAT CÉLJA ÉS CÉLKITŰZÉSEI	18
9. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK.....	19
9.1. A vizsgálat elrendezése	19
9.2. A vizsgálat lebonyolítása.....	19
9.2.1. Az oltás	20
9.2.2. A vizsgálati alanyok azonosítása.....	20
9.2.3. Utókövetés	20
9.3. Változók	21
9.4. Adatforrások.....	21
9.5. A vizsgálat mérete	21
9.6. Adatkezelés	22
9.7. Az adatok értékelése.....	22
9.8. Minőségellenőrzés.....	23
9.9. A vizsgálati módszerek korlátai	23
9.10. Egyéb szempontok	23
10. A VIZSGÁLATI ALANYOK EMBERI JOGAINAK VÉDELME	24
11. NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK/MELLÉKHATÁSOK KEZELÉSE ÉS JELENTÉSE.....	25
12. TERVEK A VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK KÖZZÉTÉTELÉRE ÉS KOMMUNIKÁCIÓJÁRA	27
13. HIVATKOZÁSOK	28
1. SZÁMÚ MELLÉKLET: ÖNÁLLÓ DOKUMENTUMOK LISTÁJA	29
2. SZÁMÚ MELLÉKLET: AZ ENCEPP VIZSGÁLATI TERVEKRE VONATKOZÓ ELLENŐRZŐ LISTÁJA.....	30
3. SZÁMÚ MELLÉKLET: TOVÁBBI INFORMÁCIÓ	36
3.1 HELSINKI NYILATKOZAT – AZ ORVOS VILÁGSZÖVETSÉG (WMA) – AZ EMBEREKEN VÉGZETT ORVOSI KUTATÁSOK ETIKAI ALAPELVEIRŐL	36

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Rövidítés	Fogalom
AE	Nemkívánatos Esemény (Adverse Event)
AEI	A vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért Nemkívánatos Esemény (Adverse Event of Interest)
ÁNTSZ	Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat
AR	Mellékhatás (Adverse Reaction)
ECDC	Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (European Centre for Disease Prevention and Control)
ETT-TUKEB	Egészségügyi Tudományos Tanács - Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (Ethics Committee)
GCP	Helyes Klinikai Gyakorlat (Good Clinical Practice)
HA	Hemagglutinin
MedDRA	Nemzetközi Orvosi Kifejezés-Gyűjtemény (Medical Dictionary for Regulatory Affairs)
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (National Institute of Pharmacy and Nutrition, Hungary)
PASS	Forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálat (Post Authorization Safety Study)
PRAC	Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottság (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PT	Preferált Megnevezés (Preferred Term)
SmPC	Alkalmazási Előírás (Summary of Product Characteristics)
SOC	Rendszer Szerv Osztály (System Organ Class)
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

3. FELELŐS SZEMÉLYEK

FELELŐS SZEMÉNYEK NYILATKOZATA A VIZSGÁLÓHELYEK RÉSZÉRŐL

CÍM: Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalens, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyerek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél.

Alulírottak nyilatkoznak, hogy betartják az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYEI) és az Etikai Bizottság (ETT-TUKEB) által jóváhagyott Vizsgálati tervet. A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozatban lefektetett elveknek, a helyi etikai és jogi követelményeknek megfelelően kerül lefolytatásra.

Vizsgálati Monitor:

Szabó Tímea

PRENET-ING Kft.

Magyarország-2040 Budaörs, Fodros u. 47/B.

Telefon: +36 20 419 7194

E-mail: timea.szabo@prenet-ing.hu

Dátum: 2019. 05. 28.

Aláírás: Szabó Tímea

Mint a vizsgálat Koordináló Vizsgálatvezetője nyilatkozom, hogy az 1. számú mellékletben, mint önálló dokumentumban felsorolt Vizsgálatvezetők (beleértve a személyzetet, mint a Vizsgálók és Nővérek) szakmailag felkészültek, a vizsgálohelyek a vizsgálat lefolytatására megfelelnek.

Koordináló Vizsgálatvezető:

Dr. Hacsek Gábor (MD, PhD)

Pedia-mix Egészségügyi, Oktatási és Szolgáltató Kft.

Magyarország-1025 Budapest, Zöldlomb u. 32-34.

Telefon: +36 30 973 4033

E-mail: hacsek.gabor@gmail.com

Dátum: 2019. 05. 28

Aláírás: Hacsek Gábor

FELELŐS SZEMÉLYEK NYILATKOZATA A SZPONZOR RÉSZÉRŐL

CÍM: Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalens, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyerek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél.

Alulírottak nyilatkoznak, hogy betartják az Országos Gyógyszerészeti és Élelmelemzés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) és az Etikai Bizottság (ETT-TUKEB) által jóváhagyott Vizsgálati tervet. A vizsgálat a Helsinki Nyilatkozatban lefektetett elveknek, a helyi etikai és jogi követelményeknek megfelelően kerül lefolytatásra.

Szponzor képviselője:

Horváth Gábor

Fluart Innovative Vaccines Kft.

Magyarország-2097 Pilisborosjenő, Fő u. 7.

Telefon: +36 20 419 7172

E-mail: gabor.horvath@fluart.hu

Dátum: 2019. május 28.Aláírás: **Szponzor Vizsgálatvezető / Gyógyszerbiztonsági Felelős / Farmakovigilancia Meghatalmazott Személy helyettese (QPPV helyettes):**

Dr. Gyurján Orsolya (PharmD)

Fluart Innovative Vaccines Kft.

Magyarország-2040 Budaörs, Fodros u. 45/B.

Telefon: +36 20 419 7063

E-mail: orsolya.gyurjan@fluart.hu

Dátum: 2019. május 28.Aláírás: **Farmakovigilancia Meghatalmazott Személy (QPPV):**

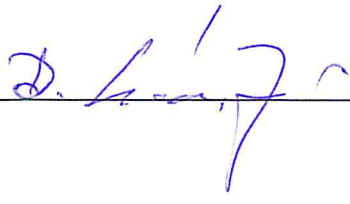
Dr. Gaál József (PhD)

Fluart Innovative Vaccines Kft.

Magyarország-2040 Budaörs, Fodros u. 45/B.

Telefon: +36 30 950 0374

E-mail: gaal3248@ella.hu

Dátum: 2019. máj 28Aláírás: 

4. VIZSGÁLATI TERV RÖVID ÖSSZEFOGLALÓ

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalens, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
Verzió	v01
Dátum	2019. május 28.
A szerző neve és beosztása	Dr. Gyurján Orsolya (PharmD) Szponzor Vizsgálatvezető / Gyógyszerbiztonsági Felelős / Farmakovigilancia Meghatalmazott Személy helyettese (QPPV helyettes) Fluart Innovative Vaccines Kft.
Jelentőség, háttér	<p>A szezonális influenza vakcinák számos értelemben kihívást jelentenek farmakovigilanciái szempontból: minden évben egy fixen meghatározott, rövid időintervallumban viszonylag nagy populáció immunizálása és követése; a szezononként változó tényezők (háttérbetegségek hatása az oltásra); továbbá a szezonális vakcinák sokfélesége termék-specifikus felügyelet szükségességét vonja maga után.</p> <p>A 3Fluart influenza vakcina tekintetében az <i>Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU</i> (EMA/PRAC/222346/2014) Európai Gyógyszerügynökség által meghatározott ajánlásnak megfelelően jelen beavatkozással nem járó vizsgálat keretén belül kerül sor az előírt termék-specifikus aktív felügyelet lebonyolítására, közvetlenül a vakcina piacra kerülését követően.</p> <p>A csökkentett hatóanyag tartalmú, tojáson szaporított, inaktivált és adjuvált vakcina a 2019/2020-as szezonban kerül ötödször forgalomba, hatásossága és biztonságossága a 2015/2016-os, a 2016/2017-es, a 2017/2018-as és a 2018/2019-es influenza szezonban, valamint a lebonyolított klinikai vizsgálatokban széles körben igazolást nyert. A készítmény A/H1N1, A/H3N2 és B influenza vírustörzsenként 6µg hemagglutinint tartalmaz, gyártási technológiája a 15µg hemagglutinint tartalmazó Fluval AB influenza vakcina gyártási technológiájával megegyezik.</p>

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalentis, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
Verzió	v01
Dátum	2019. május 28.

A vizsgálat célja, célkitűzése	<p>A beavatkozással nem járó vizsgálat – melyre közvetlenül a 3Fluart vakcina 2019/2020-as influenza szezonra történő forgalomba hozatalát követően kerül sor – célja az oltást követő mellékhatások gyakoriságbeli változásának, a gyakoriság esetleges növekedésének megfigyelése és dokumentálása annak érdekében, hogy a vakcina alkalmazásával kapcsolatos kockázatok megelőzhetővé, csökkenthetővé váljanak. A vizsgálati alanyok által észlelt a vizsgálat szempontjából különös figyelemmel kísért nemkívánatos események, valamint az egyéb nemkívánatos események előfordulási gyakorisága kerül meghatározásra, továbbá az oltással összefüggő mellékhatások a vakcina tekintetében ismert adatokkal kerülnek összehasonlításra az események előfordulási gyakoriságának és intenzitásának vonatkozásában.</p>
A vizsgálat elrendezése	<p>A forgalomba hozatalt követő biztonságossági vizsgálat gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyek meghatározott populációit célozza meg. A vizsgálati alanyok utókövetése hét (7) nappal az oltást követően valósul meg a reaktogenitási végpontként meghatározott a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események megfigyelése és ismert adatokkal való összehasonlítása céljából, azok gyakoriságának és intenzitásának vonatkozásában.</p> <p>Az alkalmazási előírás szerinti oltást követően a beoltott személyek betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat aláírásával kifejezett részvételi szándék teljesítése estén a vizsgálatba bevonásra kerülnek. A vizsgálatban való részvétel a magyar és nemzetközi szabályozásnak és gyakorlatnak megfelelően történik. A vizsgálati alanyok utókövetése és a nemkívánatos eseményekkel kapcsolatos szükséges információ gyűjtése telefon kontaktus révén valósul meg a vakcinációt követő hetedik (7.) napon.</p> <p>A vizsgálat hét (7) napig tart minden vizsgálati alany esetében. A vizsgálat több magyarországi vizsgálohelyen kerül lebonyolításra.</p>

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalentis, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
Verzió	v01
Dátum	2019. május 28.
Vizsgálati populáció	<p>A vizsgálatban résztvevő, 3Fluart influenza vakcinával az alkalmazási előírásnak megfelelően beoltott személyek (férfiak és nők egyaránt) tervezett minimális és maximális száma a következő értékek között alakul: száz (100) – százhusz (120) 3-12 éves gyermek, száz (100) – százhusz (120) 13-17 éves serdülő, százötven (150) – száznyolcvan (180) 18-65 éves felnőtt, százötven (150) – száznyolcvan (180) 65 év feletti időskorú személy annak érdekében, hogy összesen minimum ötszáz (500), maximum hatszáz (600) vizsgálati alany értékelhető adata rendelkezésre álljon. A vizsgálatban való részvétel a magyar és európai uniós szabályozásnak és gyakorlatnak megfelelően történik.</p>

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalentis, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
Verzió	v01
Dátum	2019. május 28.

Változók	<p>A vizsgálatban reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából különös figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események gyakorisága kerül meghatározásra. Reaktogenitási végpontok:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Helyi fájdalom - Helyi bőrpír - Helyi duzzanat - Helyi induráció - Helyi haematoma - Urticaria - Bőrpír - Fejfájás - Hőemelkedés/láz - Rossz közérzet - Hidegrázás - Fáradékonyság - Verejtékezés - Sápadság - Szédülés - Zsibbadás - Rekedtség - Hányinger - Izomfájdalom - Ízületi fájdalom - Végtagfájdalom - Hiperszenzitivitási reakciók, beleértve a szemészeti tüneteket - Vény nélkül kapható gyógyszer alkalmazása a fájdalom és láz csökkentésére
Adatforrás	A vizsgálati alanyok vizsgálat keretén belül gyűjtött adatai Követő lapokon kerülnek dokumentálásra. A vizsgálati alanyok további adatai az orvosi forrásdokumentációban szerepelnek.

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalentis, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
Verzió	v01
Dátum	2019. május 28.

A vizsgálat mérete	<p>A vizsgálatba tervezetten maximum hatszáz (600), minimum ötszáz (500) személy (férfiak és nők) kerül bevonásra a 2019/2020-as influenza vírustörzseket tartalmazó, alkalmazási előírás szerint alkalmazott 3Fluart influenza vakcinával való oltást követően. A korcsoportonkénti eloszlás a következő tervezett értékek szerint alakul:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3-12 éves gyermekek: száz (100) – százhusz (120) fő; - 13-17 éves serdülők: száz (100) – százhusz (120) fő; - 18-65 éves felnőttek: százötven (150) – száznyolcvan (180) fő; - 65 év feletti időskorúak: százötven (150) száznyolcvan (180) fő.
---------------------------	--

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalentis, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
Verzió	v01
Dátum	2019. május 28.

Adatok értékelése	<p>Minden vizsgálati alany adata rögzítésre, listázásra kerül. Minden beoltott személy adata statisztikai elemzés tárgyát képezi, mely statisztikai terven alapul. A nemkívánatos események rögzítése a MedDRA orvosi szótár szerint történik, SOC (rendszer szerv osztály) és PT (preferált kifejezés) szerint.</p> <p>A biztonságosság és tolerabilitás értékelésének alapja a 3Fluart influenza vakcina ismert adataival való összehasonlítás, a következők szerint:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából különös figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események előfordulási gyakoriságának meghatározása. A gyakoriság a nemkívánatos események intenzitása és azok korcsoportonkénti eloszlása szerint egyaránt szemléltetésre kerül. A vizsgálatban észlelt mellékhatások eloszlásának és előfordulási gyakoriságának értékelése a vizsgálatban felhasznált gyártási tételek között is megtörténik. - Az oltással összefüggő mellékhatások vakcina tekintetében ismert adatokkal való összehasonlítása az események előfordulási gyakoriságának és intenzitásának vonatkozásában. Az összehasonlítás a vizsgálatban megfigyelt mellékhatások és a 3Fluart influenza vakcina legutolsó, lezárt forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatában megfigyelt mellékhatások, valamint a vizsgálatban megfigyelt mellékhatások és a 3Fluart influenza vakcina alkalmazási előírásában listázott mellékhatások között történik.
--------------------------	---

Cím	Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz vizsgálat a trivalens, szezonális 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina alkalmazása biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél
Verzió	v01
Dátum	2019. május 28.
Mérföldkövek, fontosabb időpontok	EU PAS regisztráció dátuma: 2019. május 23. Tervezett időpontok: Adatgyűjtés kezdete: Az első 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcinával beoltott személy vizsgálatba történő bevonásának időpontja az oltási szezon elején. Adatgyűjtés vége: A tervezett betegszám teljesítésének időpontja. Heti jelentések (Weekly Summary Safety Report) benyújtása: A vizsgálati alanyok utókövetési periódusa alatt heti rendszerességgel. Gyorsított összefoglaló jelentés (Expedited Summary Safety Report) benyújtása: Az adatgyűjtés kezdetét követő egy (1) hónapon belül. Végő jelentés (Final Study Report) benyújtása: Az adatgyűjtés végét követő hat (6) hónapon belül.

5. MÓDOSÍTÁSOK ÉS FRISSÍTÉSEK

Nem értelmezhető.

6. MÉRFÖLDKÖVEK, FONTOS IDŐPONTOK

Mérföldkő	Időpont
EU PAS regisztráció	2019. május 23.
Mérföldkő	Tervezett időpont
Az adatgyűjtés kezdete	Az első 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcinával beoltott személy vizsgálatba történő bevonásának időpontja az oltási szezon elején.
Az adatgyűjtés vége	A tervezett betegszám teljesítésének időpontja.
Heti jelentések (Weekly Summary Safety Report) benyújtása	A vizsgálati alanyok utókövetési periódusa alatt heti rendszerességgel.
Gyorsított összefoglaló jelentés (Expedited Summary Safety Report) benyújtása	Az adatgyűjtés kezdetét követő egy (1) hónapon belül.
Végső jelentés (Final Study Report) benyújtása	Az adatgyűjtés végét követő hat (6) hónapon belül.

7. JELENTŐSÉG ÉS HÁTTÉR

Az influenza egy vírusos fertőző betegség, mely főleg az orrot, a torkot, a hörgőket és esetenként a tüdőket érinti. A betegség általában körülbelül egy hétig tart, és hirtelen jelentkező magas láz, izomfájdalom, fejfájás, súlyos rossz közérzet, nem produktív köhögés, torokfájdalom és ornyálkahártyagyulladás jellemzi. A legtöbb beteg egy vagy két héten belül orvosi kezelés nélkül meggyógyul. Az ÁNTSZ és az Európai Betegségmegelőzési és Járványvédelmi Központ (ECDC) a súlyos szövődmények szempontjából magas rizikójú népességcsoportok évenkénti influenza elleni oltását javasolja.

A szezonális influenza vakcinák számos speciális kihívást jelentenek farmakovigilanciái szempontból: minden évben egy fixen meghatározott, rövid időintervallumban viszonylag nagy populáció immunizálása és követése; a szezononként változó tényezők (háttérbetegségek hatása az oltásra); továbbá a szezonális vakcinák sokfélesége termék-specifikus felügyelet szükségességét vonja maga után. A termék életciklusa során a gyártási folyamat változása miatt a termékekre (vagy a gyártási tételre) jellemző minőségi specifikációkban történő változásokra is vannak példák, melyek nem várt reaktogenitáshoz vagy más nem kívánt immunreakcióhoz vezettek. Ezen kihívások miatt az influenza vakcinák farmakovigilancia rendszereinek minden influenza szezonban képesnek kell lenniük a lehetséges biztonsági kockázatok gyors észlelésére és értékelésére. A cél, hogy a kockázatokat még az oltási szezon csúcspontja előtt (legalább egy hónapon belül az oltás megkezdése után) minimalizáljuk.

A 3Fluart influenza vakcina tekintetében az *Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU* (EMA/PRAC/222346/2014) Európai Gyógyszerügynökség által meghatározottaknak megfelelően jelen beavatkozással nem járó vizsgálat keretén belül kerül sor az előírt termék-specifikus aktív felügyelet lebonyolítására, közvetlenül a vakcina piacra kerülését követően.

A csökkentett hatóanyag tartalmú, tojásan szaporított, inaktivált és adjuvált vakcina a 2019/2010-as szezonban kerül ötödször forgalomba, hatásossága és biztonságossága a 2015/2016-os, a 2016/2017-es, a 2017/2018-as és a 2018/2019-es influenza szezonban, valamint a lebonyolított klinikai vizsgálatokban széles körben igazolást nyert. A készítmény A/H1N1, A/H3N2 és B influenza vírustörzsenként 6 µg hemagglutinint tartalmaz, gyártási technológiája a 15 µg hemagglutinint tartalmazó Fluval AB influenza vakcina gyártási technológiájával megegyezik.

8. A VIZSGÁLAT CÉLJA ÉS CÉLKITŰZÉSEI

A beavatkozással nem járó vizsgálat - melyre közvetlenül a 3Fluart influenza vakcina 2019/2020-as influenza szezonra történő forgalomba hozatalát követően kerül sor - célja az oltást követő mellékhatások gyakoriságbeli változásának, a gyakoriság esetleges növekedésének megfigyelése és dokumentálása annak érdekében, hogy a vakcina alkalmazásával kapcsolatos kockázatok megelőzhetővé, csökkenthetővé váljanak.

Célkitűzések:

- Reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események gyakoriságának értékelése a vizsgálat során beoltott vizsgálati alanyoknál.
- A korábbi vakcinák ismert mellékhatás gyakoriságához és intenzitásához képest bekövetkező, klinikailag jelentős változások gyors észlelése a vizsgálat során beoltott vizsgálati alanyoknál.

9. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

9.1. A vizsgálat elrendezése

Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorsz, nem randomizált, nyílt vizsgálat.

Az oltás célja, hogy a szezonális influenzafertőzéssel összefüggő megbetegedéseket csökkentse. A 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina egy dóziséval beoltott meghatározott gyermek és felnőtt csoportok aktív utókövetésére kerül sor hét (7) nappal az oltást követően, reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események, illetve ezek gyakoriságában és intenzitásában bekövetkezett változások meghatározása céljából.

9.2. A vizsgálat lebonyolítása

Az *Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU* Európai Gyógyszerügynökség által meghatározott ajánlás illetve a korábbi években lebonyolított forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatok (3Fluart-H-22, 3Fluart-H-20, 3Fluart-H-19, 3Fluart-H-18, FluvalAB-H-17) tervezett mérete alapján a vizsgálatba maximum hatszáz (600), minimum ötszáz (500), a 2019/2020-as influenza szezonra ajánlott influenza vírustörzseket tartalmazó, az alkalmazási előírás szerint alkalmazott 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcina egy dóziséval beoltott személy kerül bevonásra. A korcsoportonkénti eloszlás a következő tervezett értékek szerint alakul:

- 3-12 éves gyermekek: száz (100) – százhusz (120) fő;
- 13-17 éves serdülők: száz (100) – százhusz (120) fő;
- 18-65 éves felnőttek: százötven (150) – száznyolcvan (180) fő;
- 65 év feletti időszerűak: százötven (150) – száznyolcvan (180) fő.

A terv szerint a vizsgálat közvetlenül a 3Fluart szuszpenziós injekció piacra kerülését követően kezdődik.

A vizsgálati alanyok oltása az alkalmazási előírás szerint történik a magyar nemzeti oltáspolitikai döntéseknek és az oltási gyakorlatnak megfelelően, majd a vizsgálatba való bevonásuk a résztvevői tájékoztató és beleegyező nyilatkozat aláírásával valósul meg.

A nemkívánatos eseményekről a releváns információ hét (7) nappal az oltást követő telefonos utókövetés során kerül összegyűjtésre, valamint dokumentálásra a Követő lapokon.

A vizsgálati alanyok hét (7) napig vesznek részt a vizsgálatban. A heti jelentések (Weekly Summary Safety Report) a heti utókövetési adatok alapján kerülnek benyújtásra. A későbbiekben az összefoglaló jelentések (gyorsított összefoglaló jelentés (Expedited Summary Safety Report) és végső jelentés (Final Study Report)) az összesített biztonságossági adatok leíró és összehasonlító statisztikai értékelése után kerül benyújtásra.

A vizsgálat Magyarországon, több vizsgálóhelyen kerül lefolytatásra, melyek a „Vizsgálati helyszínek, Vizsgálatvezetők felsorolása” című önálló dokumentumban kerülnek megnevezésre.

9.2.1. Az oltás

A vizsgálati alanyok vizsgálatba való bevonása a magyar nemzeti vakcinációs politikai döntéseknek és oltási gyakorlatnak megfelelően történik. A bevonási kritériumok a következők:

- azon személyek, akiket az alkalmazási előírás szerint a 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcinával beoltottak;
- azon személyek, akik a 3Fluart 2019/2020-as influenza vakcinával történt oltás után a vizsgálatban való részvételi szándékukat a résztvevői tájékoztató és a beleegyező nyilatkozat aláírásával kifejezik.

9.2.2. A vizsgálati alanyok azonosítása

A vizsgálatba való bevonást követően a vizsgálati alanyok résztvevői kódot kapnak, ami a vizsgálati alanyok egyértelmű azonosíthatóságát biztosítja a vizsgálat folyamán.

A résztvevői kód képzése az alábbiak szerint történik: *H27-VV-A-NNN*

H27: a vizsgálat rövidített kódja;

VV: a Vizsgálatvezető azonosítója (felsorolásuk a “Vizsgálati helyszínek, Vizsgálatvezetők felsorolása” című dokumentumban (1. számú melléklet) található);

A: a korcsoport azonosítója:

- 3-12 éves gyermekek: 1
- 13-17 éves serdülők: 2
- 18-65 éves felnőttek: 3
- 65 év feletti időskorúak: 4;

NNN: résztvevőhöz rendelt sorszám. Vizsgálatvezetőnként, korcsoportonként a számozás 001-gyel kezdődik (pl. H27-AA-1-001).

9.2.3. Utókövetés

A vizsgálati alanyok utókövetése a reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események tekintetében az oltás után hét (7) nappal telefonos kapcsolatfelvétel által valósul meg. Minden nemkívánatos esemény jelentkezése és intenzitása a Követő lapon kerül dokumentálásra.

A vizsgálati alanyok vizsgálatból való esetleges kiesése a Követő lapon világosan és tömören indoklásra kerül. A vizsgálatból való kieséssel kapcsolatos összes adatot meg kell őrizni.

9.3. Változók

A vizsgálatban reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események gyakorisága kerül meghatározásra. Reaktogenitási végpontok:

- Helyi fájdalom
- Helyi bőrpír
- Helyi duzzanat
- Helyi induráció
- Helyi haematoma
- Urticaria
- Bőrpír
- Fejfájás
- Hőemelkedés/láz
- Rossz közérzet
- Hidegrázás
- Fáradékonyság
- Verejtékezés
- Sápadság
- Szédülés
- Zsibbadás
- Rekedtség
- Hányinger
- Izomfájdalom
- Ízületi fájdalom
- Végtagfájdalom
- Hiperszenzitivitási reakciók, beleértve a szemészeti tüneteket
- Vény nélkül kapható gyógyszer alkalmazása a fájdalom és láz csökkentésére

9.4. Adatforrások

Az adatok dokumentálása a Követő lapokon történik. A vizsgálati alanyokhoz tartozó forrásdokumentumok a vizsgálati alanyokat egyértelműen azonosítják, emellett biztosítják a vizsgálati adatok sértetlenségét. A vizsgálat elsődleges adatgyűjtésen alapul.

9.5. A vizsgálat mérete

A vizsgálat elemszáma az *Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU* Európai Gyógyszerügynökség által meghatározott ajánlásnak megfelelően került meghatározásra, miszerint korcsoportonként összesen legalább száz (100) beoltott férfi és nő bevonása szükséges az értékeléshez, valamint a vizsgálat mérete megegyezik a korábbi évek (a 2018/2019-es 3Fluart-H-22, a 2017/2018-as 3Fluart-H-20, a 2016/2017-as 3Fluart-H-19, a 2015/2016-os 3Fluart-H-18 és a 2014/2015-ös FluvalAB-H-17) forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatainak gyakorlatával is. Körülbelül 20 %-os kiesési arányt figyelembe véve maximum hatszáz (600), minimum ötszáz (500), 2019/2020-as influenza vírustörzseket tartalmazó, az alkalmazási előírás szerint alkalmazott 3Fluart influenza vakcinával beoltott férfi és nő kerül bevonásra. A korcsoportonkénti eloszlás a következő tervezett értékek szerint alakul:

- 3-12 éves gyermekek: száz (100) – százhusz (120) fő;
- 13-17 éves serdülők: száz (100) – százhusz (120) fő;
- 18-65 éves felnőttek: százötven (150) – száznyolcvan (180) fő;
- 65 év feletti idős korúak: százötven (150) – száznyolcvan (180) fő.

9.6. Adatkezelés

A vizsgálat lefolytatása alatt a Vizsgálatvezetők a nemkívánatos eseményeket telefonos utókövetés során dokumentálják. Az összes résztvevőtől származó minden adat összegyűjtésre, és a Követő lapokon dokumentálásra kerül. A Vizsgálatvezető felelős annak biztosításáért, hogy a Követő lap adatai teljesek és pontosak legyenek, a forrásadatoknak megfelelő adattartalommal kerüljenek kitöltésre. A Követő lapok áttekintését, a forrásadatokkal teljesség és egyezőség tekintetében történő ellenőrzését a Vizsgálati Monitor végzi.

A vizsgálat befejezését követően az adatbázis adatainak ismételt ellenőrzése történik. A statisztikai értékelés és jelentés tiszta adatokból készül.

A Követő lapok célja annak a biztosítása, hogy a Szponzor tudomására jusson a reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események gyakorisága és intenzitása. A dokumentált események további feldolgozását (beleértve a további adatgyűjtést és utókövetést) a 3Fluart influenza vakcina forgalomba hozatali engedély jogosultjának farmakovigilancia rendszere végzi a vizsgálat keretein kívül.

9.7. Az adatok értékelése

A vizsgálatban összegyűjtött nemkívánatos események a MedDRA utolsó jóváhagyott verziójának használatával kerülnek kódolásra. A reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események életkor és nem szerint stratifikálásra kerülnek; rendszer szerv osztály (SOC) és preferált kifejezés (PT) szerint összegzésre kerülnek; az összefüggő nemkívánatos események (mellékhatások) várság szerint összehasonlításra kerülnek abból a célból, hogy a 3Fluart influenza vakcinával végzett oltáshoz kapcsolódó, az ismerthez képes esetlegesen megnövekedett kockázat értékelése megtörténjen.

Minden vizsgálati alany adata rögzítésre kerül. Minden beoltott személy adata statisztikai elemzés tárgyát képezi. Leíró és összehasonlító statisztikai elemzés történik. Az értékelés az alábbi szempontok alapján történik:

- A reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események előfordulási gyakorisága a beoltott résztvevők között. A nemkívánatos események előfordulási gyakorisága korcsoportok és intenzitás szerint kerül leírásra. A vizsgálatban észlelt mellékhatások eloszlásának és előfordulási gyakoriságának értékelése a vizsgálatban felhasznált gyártási tételek között is meghatározásra kerül.
- A mellékhatások gyakoriságában vagy intenzitásában bekövetkezett bármilyen, a korábbi vakcinaösszetétel kapcsán ismerthez vagy várthoz képest klinikailag szignifikáns változás gyors észlelése a beoltott résztvevők között. A vizsgálat során jelentkezett mellékhatások

összehasonlítása az utolsó forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálat mellékhatásaival, illetve a 3Fluart influenza vakcina alkalmazási előírásával történik.

9.8. Minőségellenőrzés

A Követő lapok teljességének, sértetlenségének ellenőrzését, valamint a forrásadatokkal történő összevetését a Vizsgálati Monitor végzi. A Fluart Innovative Vaccines Kft., mint a vizsgálat Szponzora felelős a vizsgálat protokollban foglaltaknak megfelelő lefolytatásáért és a Követő lapokon dokumentált adatok hitelességéért. Jelen vizsgálatához a Fluart Innovative Vaccines Kft-nek Vizsgálati Monitort kell kijelölnie. A Vizsgálati Monitor feladata, hogy a Vizsgálatvezetőt segítse a teljes, pontos, olvasható és könnyen visszanyerhető adatok létrehozásában. A Vizsgálati Monitor biztosítja továbbá, hogy a Vizsgálatvezető megértse a vizsgálattal kapcsolatos szabályozásokat. A Vizsgálatvezető jóváhagyja, hogy a fenti célok érdekében a Vizsgálati Monitor közvetlenül hozzáférhessen a vizsgálatban résztvevők adataihoz és segíti a Vizsgálati Monitort ezen tevékenységek elvégzésében. A Vizsgálatvezető elfogadja, hogy a Vizsgálati Monitor a monitori vizitek alkalmával látogatja a vizsgálati helyszínt annak érdekében, hogy áttekintse és hitelesítse az összegyűjtött adatokat. A Vizsgálati monitor köteles minden, tudomására jutott információt szigorúan bizalmasan kezelni.

9.9. A vizsgálati módszerek korlátai

A vizsgálat lehetséges korlátja a szezonális influenza vakcinával beoltott gyermekek és serdülők átlagosan alacsony száma Magyarországon.

9.10. Egyéb szempontok

Nem értelmezhető.

10. A VIZSGÁLATI ALANYOK EMBERI JOGAINAK VÉDELME

A vizsgálat az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (OGYÉI) és a magyarországi Etikai Bizottság (ETT-TUKEB) jóváhagyásával kerül lefolytatásra.

A vizsgálatba való bevonást követően minden résztvevő egyéni azonosítót kap (résztvevői kód), ami biztosítja a vizsgálati alany egyértelmű azonosíthatóságát a vizsgálat folyamán. A résztvevői kód nem tartalmaz semmilyen személyes adatot, vagy olyan adatot, amelyből a résztvevők azonosíthatóak.

A vizsgálat lefolytatása a Helsinkai Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően történik.

Továbbá minden, a vizsgálat során összegyűjtött adat kezelése a Magyarországon hatályos jogszabályok betartásával történik (*1997. évi XLVII. törvény az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről, 2011. évi CXII. törvény az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról, 2016/679 Európai Parlament és a Tanács rendelete a természetes személyeknek a személyes adatok kezelése tekintetében történő védelméről és az ilyen adatok szabad áramlásáról (GDPR)*).

11. NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEK/MELLÉKHATÁSOK KEZELÉSE ÉS JELENTÉSE

A Követő lapok célja, hogy biztosítsák, hogy a Szponzor tudomására jusson a reaktogenitási végpontként meghatározott, a vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események gyakorisága és intenzitása.

A dokumentált események további feldolgozását (beleértve a további adatgyűjtést és utókövetést) a 3Fluart influenza vakcina forgalomba hozatal engedély jogosultjának farmakovigilancia rendszere végzi a vizsgálat keretein kívül.

A nemkívánatos események (Adverse Events-AEs) meghatározása

Nemkívánatos eseménynek nevezünk bármely orvosilag kedvezőtlen jelenséget, amely olyan bevont személynél jelentkezik, aki 3Fluart influenza vakcinát kapott, és amely nem áll feltétlenül ok-okozati összefüggésben az oltással. Nemkívánatos esemény lehet tehát bármilyen kedvezőtlen, nem szándékosan előidézett jel, tünet vagy betegség, amely a szer alkalmazásával időben egybe esik, függetlenül attól, hogy az okozta-e. Ide tartozik minden olyan jelenség, amelynek a megjelenése új, a kiindulási állapothoz képest súlyosbodott/romlott.

Diagnosztikus vizsgálatok során észlelt kóros eredményeket (beleértve a laboratóriumi vizsgálati eltéréseket) az alábbi esetekben tekintjük nemkívánatos eseményeknek:

- a vizsgálatból való kilépést eredményez;
- kezelést vagy egyéb terápiás beavatkozást igényel;
- további diagnosztikus értékelést igényel (kivéve ugyanazon vizsgálat megismétlését a kóros eredmény megerősítése céljából);
- olyan klinikai jelekkel vagy tünetekkel társul, amelyet a Vizsgálatvezető klinikailag relevánsnak ítél.

A vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események meghatározása (Adverse Events of Interest-AEIs)

Az vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események az alábbi, előre meghatározott reaktogenitási végpontjai a vizsgálatnak: helyi fájdalom, helyi bőrpír, helyi duzzanat, helyi induráció, helyi haematoma, urticaria, bőrpír, fejfájás, hőemelkedés/láz, rossz közérzet, hidegrázás, fáradékonyság, verejtékezés, sápadtság, szédülés, zsibbadás, rekedtség, hányinger, izomfájdalom, ízületi fájdalom, végtagfájdalom, hiperszenzitivitási reakció, beleértve a szemészeti tüneteket, vény nélkül kapható gyógyszer alkalmazása a fájdalom és láz csökkentésére (az Európai Gyógyszerügynökség EMA/PRAC/222346/2014 előírásának 2.4.1.-ben meghatározottaknak megfelelően).

Az intenzitás meghatározása

- Enyhe: átmeneti vagy enyhe diszkomfort érzés, nincs aktivitásbeli korlátozottság, nincs szükség segítségkérésre, orvosi beavatkozás/kezelés nem szükséges, nincs szükség kórházi ápolásra.
- Közepes: enyhe, illetve mérsékelt aktivitásbeli korlátozottság, némi segítségkérésre szükség lehet, nem vagy minimális orvosi beavatkozás/kezelés szükséges, nincs szükség kórházi ápolásra.
- Súlyos: kifejezett aktivitásbeli korlátozottság, segítség kérése általában szükséges, orvosi beavatkozás/kezelés szükséges, kórházi ápolás lehetséges.
- Életveszélyes: extrém aktivitásbeli korlátozottság, segítség kérése kifejezetten szükséges, jelentős orvosi beavatkozás/kezelés szükséges, kórházi ápolás valószínű.

A "vény nélkül kapható gyógyszer alkalmazása a fájdalom és láz csökkentésére" vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos esemény intenzitásának meghatározása során a fájdalom és láz intenzitása a meghatározandó, melyek kezelésére az adott vény nélkül kapható gyógyszer alkalmazva lett.

A korcsoportok meghatározása

Az életkor szerinti korcsoportba sorolás a következők szerint történik:

- 3-12 éves gyermekek: A résztvevő 3-12 éves korcsoportba tartozik, amennyiben a 3. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 13. életévét a bevonás napján.
- 13-17 éves serdülők: A résztvevő 13-17 éves korcsoportba tartozik, amennyiben a 13. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 18. életévét a bevonás napján.
- 18-65 éves felnőttek: A résztvevő 18-65 éves korcsoportba tartozik, amennyiben a 18. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 66. életévét a bevonás napján.
- 65 év feletti időszerűek: A résztvevő 65 év feletti korcsoportba tartozik, amennyiben a 66. életévét már betöltötte a bevonás napján.

12. TERVEK A VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK KÖZZÉTÉTELÉRE ÉS KOMMUNIKÁCIÓJÁRA

A vizsgált gyógyszerrel, a betegen való alkalmazásokkal, folyamatokkal kapcsolatos, nem publikált tudományos adatok és egyéb információk szigorúan bizalmasak és a Fluart Innovative Vaccines Kft. tulajdonát képezik. Részletek csak a vizsgálat engedélyezésében és lefolytatásában résztvevő személyek számára felfedhetőek. A Vizsgálatvezető csak a vizsgálat céljára használhatja ezt az információt. A Vizsgálatvezető megértette, hogy a Szponzor az információt, melyet a vizsgálatból nyert a vakcina fejlesztésére használja, ezért felfedi ezen információkat, amennyiben szükségessé válik más Vizsgálatvezetők vagy a hatóságok által. A Vizsgálatvezető megérti, hogy kötelessége biztosítani a Szponzornak minden a vizsgálatból származó adatot azért, hogy a vizsgálatból származó adatok felhasználásra kerülhessenek.

A vizsgálat szempontjából kiemelt figyelemmel kísért nemkívánatos események és egyéb nemkívánatos események gyakoriságát és intenzitását érintő információ minden héten heti jelentésként benyújtásra kerül az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi (OGYÉI) felé. Az adatok a gyorsított jelentésben és a végső jelentésben összegzésre kerülnek.

A heti jelentések és a gyorsított jelentés adatai az *Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU (EMA/PRAC/222346/2014)*-ben meghatározott formátumban és tartalommal kerülnek bemutatásra. A végső jelentés a *Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorization safety studies (EMA/48663/2013)* ajánlásainak megfelelően kerülnek bemutatásra.

A vizsgálat az EU PAS Register-ben regisztrálásra került, melynek adatait a Koordináló Vizsgálatvezető folyamatosan frissíti a vizsgálat aktuális állapotának megfelelően az új információk tekintetében.

A nemkívánatos események jelentése az illetékes hatóságok felé a magyar és az európai uniós szabályozásának megfelelően történik, a spontán jelentések gyakorlata szerint.

13. HIVATKOZÁSOK

1. 2005. évi XCV. Törvény - az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról
2. 1997. évi XLVII. törvény az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről
3. 2011. évi CXII. törvény az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról
4. 1997. évi törvény az egészségügyről
5. 52/2005. (XI. 18) EüM rendelet – az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról
6. 23/2002. (V.9.) EüM rendelet – az embereken végzett orvostudományi kutatásokról
7. 235/2009. (X. 20.) Korm. rendelet az emberen végzett orvostudományi kutatások, az emberi felhasználásra kerülő vizsgálati készítmények klinikai vizsgálata, valamint az emberen történő alkalmazásra szolgáló, klinikai vizsgálatra szánt orvostechnikai eszközök klinikai vizsgálata engedélyezési eljárásának szabályairól
8. 2016/679 Európai Parlament és a Tanács rendelete – a természetes személyeknek a személyes adatok kezelése tekintetében történő védelméről és az ilyen adatok szabad áramlásáról (GDPR)
9. Council Regulation (EEC) 2309/93 – laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Amended by Commission Regulation (EC) 649/98, amending the Annex to Council Regulation (EEC) No 2309/93. The Council of the European Communities. 1993 July
10. EMA/838713/2011 Rev 2* (2017). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V. Risk management systems (Rev 2)*. European Medicines Agency, EMA. 2017 March
11. EMA/PRAC/222346/2014 (2014). *Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU*. European Medicines Agency, EMA. 2014 April
12. EMA/488220/2012 Corr* (2013). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product. or Population-Specific Considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases*. European Medicines Agency, EMA. 2013 December
13. EMA/813938/2011 Rev 3 (2017). *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII. Post- authorization safety studies (Rev 3)*. European Medicines Agency, EMA. 2017 October
14. EMA/623947/2012 (2012). *Guidance on the format and content of the protocol of non-interventional post-authorization safety studies*. European Medicines Agency, EMA. 2012 September
15. EMA/48663/2013 (2013). *Guidance for the format and content of the final study report of non-interventional post-authorization safety studies*. European Medicines Agency, EMA. 2013 July
16. WMA. (2013). *WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013.

1. SZÁMÚ MELLÉKLET: ÖNÁLLÓ DOKUMENTUMOK LISTÁJA

Szám	A dokumentum hivatkozási száma	Dátum	Cím¹
1.	Vizsgálati helyszínek, Vizsgálatvezetők felsorolása v01	2019. május 28.	Vizsgálati helyszínek, Vizsgálatvezetők felsorolása
2.	3Fluart-H-27 Követő lap v01	2019. május 28.	Követő lap
3.	3Fluart-H-27 Betegtájékoztató 3-6 éves vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Betegtájékoztató
4.	3Fluart-H-27 Betegtájékoztató 7-13 éves vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Betegtájékoztató
5.	3Fluart-H-27 Betegtájékoztató 14-17 éves vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Betegtájékoztató
6.	3Fluart-H-27 Betegtájékoztató nyilatkozattételre jogosultak részére v01	2019. május 28.	Betegtájékoztató
7.	3Fluart-H-27 Betegtájékoztató 18 évnél idősebb vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Betegtájékoztató
8.	3Fluart-H-27 Beleegyező nyilatkozat 3-6 éves vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Beleegyező nyilatkozat
9.	3Fluart-H-27 Beleegyező nyilatkozat 7-13 éves vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Beleegyező nyilatkozat
10.	3Fluart-H-27 Beleegyező nyilatkozat 14-17 éves vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Beleegyező nyilatkozat
11.	3Fluart-H-27 Beleegyező nyilatkozat nyilatkozattételre jogosultak részére v01	2019. május 28.	Beleegyező nyilatkozat
12.	3Fluart-H-27 Beleegyező nyilatkozat 18 évnél idősebb vizsgálati alanyok részére v01	2019. május 28.	Beleegyező nyilatkozat

¹ Dokumentumok, melyek nem képezik a Vizsgálati terv részét, a vizsgálati engedélykérelemben különálló dokumentumként szerepelnek

2. SZÁMÚ MELLÉKLET: AZ ENCEPP VIZSGÁLATI TERVEKRE VONATKOZÓ ELLENŐRZŐ LISTÁJA



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Doc.Ref. EMA/540136/2009

European Network of Centres for
Pharmacoepidemiology and
Pharmacovigilance

ENCePP Checklist for Study Protocols (Revision 4)

Adopted by the ENCePP Steering Group on 15/10/2018

The [European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance \(ENCePP\)](#) welcomes innovative designs and new methods of research. This Checklist has been developed by ENCePP to stimulate consideration of important principles when designing and writing a pharmacoepidemiological or pharmacovigilance study protocol. The Checklist is intended to promote the quality of such studies, not their uniformity. The user is also referred to the [ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology](#), which reviews and gives direct electronic access to guidance for research in pharmacoepidemiology and pharmacovigilance.

For each question of the Checklist, the investigator should indicate whether or not it has been addressed in the study protocol. If the answer is "Yes", the section number of the protocol where this issue has been discussed should be specified. It is possible that some questions do not apply to a particular study (for example, in the case of an innovative study design). In this case, the answer 'N/A' (Not Applicable) can be checked and the "Comments" field included for each section should be used to explain why. The "Comments" field can also be used to elaborate on a "No" answer.

This Checklist should be included as an Annex by marketing authorisation holders when submitting the protocol of a non-interventional post-authorisation safety study (PASS) to a regulatory authority (see the [Guidance on the format and content of the protocol of non-interventional post-authorisation safety studies](#)). The Checklist is a supporting document and does not replace the format of the protocol for PASS presented in the Guidance and Module VIII of the Good pharmacovigilance practices (GVP).

Study title:

Prospective non-interventional cohort study to assess safety and tolerability of 3Fluart 2019/2020 trivalent seasonal influenza vaccine in children, adolescents, adults and elderly subjects

EU PAS Register® number:

Study reference number (if applicable): 3Fluart-H-27

Section 1: Milestones	Yes	No	N/A	Section Number
1.1 Does the protocol specify timelines for				
1.1.1 Start of data collection ¹	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 6.
1.1.2 End of data collection ²	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 6.
1.1.3 Progress report(s)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 6.

¹ Date from which information on the first study is first recorded in the study dataset or, in the case of secondary use of data, the date from which data extraction starts.

² Date from which the analytical dataset is completely available.

Section 1: Milestones	Yes	No	N/A	Section Number
1.1.4 Interim report(s)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 6.
1.1.5 Registration in the EU PAS Register®	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 6.
1.1.6 Final report of study results.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 6.

Comments:

--

Section 2: Research question	Yes	No	N/A	Section Number
2.1 Does the formulation of the research question and objectives clearly explain:				
2.1.1 Why the study is conducted? (e.g. to address an important public health concern, a risk identified in the risk management plan, an emerging safety issue)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 7.
2.1.2 The objective(s) of the study?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 8.
2.1.3 The target population? (i.e. population or subgroup to whom the study results are intended to be generalised)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.2.
2.1.4 Which hypothesis(-es) is (are) to be tested?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
2.1.5 If applicable, that there is no <i>a priori</i> hypothesis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comments:

--

Section 3: Study design	Yes	No	N/A	Section Number
3.1 Is the study design described? (e.g. cohort, case-control, cross-sectional, other design)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.1.
3.2 Does the protocol specify whether the study is based on primary, secondary or combined data collection?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.4
3.3 Does the protocol specify measures of occurrence? (e.g., rate, risk, prevalence)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.7.
3.4 Does the protocol specify measure(s) of association? (e.g. risk, odds ratio, excess risk, rate ratio, hazard ratio, risk/rate difference, number needed to harm (NNH))	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
3.5 Does the protocol describe the approach for the collection and reporting of adverse events/adverse reactions? (e.g. adverse events that will not be collected in case of primary data collection)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 11.

Comments:

--

Section 4: Source and study populations	Yes	No	N/A	Section Number
4.1 Is the source population described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.2.
4.2 Is the planned study population defined in terms of:				

<u>Section 4: Source and study populations</u>	Yes	No	N/A	Section Number
4.2.1 Study time period	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.2.
4.2.2 Age and sex	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.2.
4.2.3 Country of origin	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.2.
4.2.4 Disease/indication	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 7.
4.2.5 Duration of follow-up	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.2.3
4.3 Does the protocol define how the study population will be sampled from the source population? (e.g. event or inclusion/exclusion criteria)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, 9.2.1.

Comments:

--

<u>Section 5: Exposure definition and measurement</u>	Yes	No	N/A	Section Number
5.1 Does the protocol describe how the study exposure is defined and measured? (e.g. operational details for defining and categorising exposure, measurement of dose and duration of drug exposure)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2.
5.2 Does the protocol address the validity of the exposure measurement? (e.g. precision, accuracy, use of validation sub-study)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
5.3 Is exposure categorised according to time windows?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2.
5.4 Is intensity of exposure addressed? (e.g. dose, duration)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, 9.2.1.
5.5 Is exposure categorised based on biological mechanism of action and taking into account the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
5.6 Is (are) (an) appropriate comparator(s) identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comments:

--

<u>Section 6: Outcome definition and measurement</u>	Yes	No	N/A	Section Number
6.1 Does the protocol specify the primary and secondary (if applicable) outcome(s) to be investigated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 8.
6.2 Does the protocol describe how the outcomes are defined and measured?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 11.
6.3 Does the protocol address the validity of outcome measurement? (e.g. precision, accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value, use of validation sub-study)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
6.4 Does the protocol describe specific outcomes relevant for Health Technology Assessment? (e.g. HRQoL, QALYs, DALYS, health care services utilisation, burden of disease or treatment, compliance, disease management)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comments:

--

<u>Section 7: Bias</u>	Yes	No	N/A	Section Number
7.1 Does the protocol address ways to measure confounding? (e.g. confounding by indication)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
7.2 Does the protocol address selection bias? (e.g. healthy user/adherer bias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
7.3 Does the protocol address information bias? (e.g. misclassification of exposure and outcomes, time-related bias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comments:

--

<u>Section 8: Effect measure modification</u>	Yes	No	N/A	Section Number
8.1 Does the protocol address effect modifiers? (e.g. collection of data on known effect modifiers, sub-group analyses, anticipated direction of effect)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comments:

--

<u>Section 9: Data sources</u>	Yes	No	N/A	Section Number
9.1 Does the protocol describe the data source(s) used in the study for the ascertainment of:				
9.1.1 Exposure? (e.g. pharmacy dispensing, general practice prescribing, claims data, self-report, face-to-face interview)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2.
9.1.2 Outcomes? (e.g. clinical records, laboratory markers or values, claims data, self-report, patient interview including scales and questionnaires, vital statistics)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.3.
9.1.3 Covariates and other characteristics?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.3.
9.2 Does the protocol describe the information available from the data source(s) on:				
9.2.1 Exposure? (e.g. date of dispensing, drug quantity, dose, number of days of supply prescription, daily dosage, prescriber)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2.
9.2.2 Outcomes? (e.g. date of occurrence, multiple event, severity measures related to event)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	11.
9.2.3 Covariates and other characteristics? (e.g. age, sex, clinical and drug use history, co-morbidity, co-medications, lifestyle)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.4.
9.3 Is a coding system described for:				
9.3.1 Exposure? (e.g. WHO Drug Dictionary, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
9.3.2 Outcomes? (e.g. International Classification of Diseases (ICD), Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA))	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7.
9.3.3 Covariates and other characteristics?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7.

<u>Section 9: Data sources</u>	Yes	No	N/A	Section Number
9.4 Is a linkage method between data sources described? (e.g. based on a unique identifier or other)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2.2.

Comments:

--

<u>Section 10: Analysis plan</u>	Yes	No	N/A	Section Number
10.1 Are the statistical methods and the reason for their choice described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7.
10.2 Is study size and/or statistical precision estimated?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4., 9.2, 9.5.
10.3 Are descriptive analyses included?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7.
10.4 Are stratified analyses included?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.7.
10.5 Does the plan describe methods for analytic control of confounding?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
10.6 Does the plan describe methods for analytic control of outcome misclassification?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
10.7 Does the plan describe methods for handling missing data?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.5.
10.8 Are relevant sensitivity analyses described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Comments:

--

<u>Section 11: Data management and quality control</u>	Yes	No	N/A	Section Number
11.1 Does the protocol provide information on data storage? (e.g. software and IT environment, database maintenance and anti-fraud protection, archiving)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.6.
11.2 Are methods of quality assurance described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.8.
11.3 Is there a system in place for independent review of study results?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3., 9.8.

Comments:

--

<u>Section 12: Limitations</u>	Yes	No	N/A	Section Number
12.1 Does the protocol discuss the impact on the study results of:				
12.1.1 Selection bias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
12.1.2 Information bias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
12.1.3 Residual/unmeasured confounding? (e.g. anticipated direction and magnitude of such biases, validation sub-study, use of validation and external data, analytical methods).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

<u>Section 12: Limitations</u>	Yes	No	N/A	Section Number
12.2 Does the protocol discuss study feasibility? (e.g. study size, anticipated exposure uptake, duration of follow-up in a cohort study, patient recruitment, precision of the estimates)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	9.2, 9.9.

Comments:

--

<u>Section 13: Ethical/data protection issues</u>	Yes	No	N/A	Section Number
13.1 Have requirements of Ethics Committee/ Institutional Review Board been described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10.
13.2 Has any outcome of an ethical review procedure been addressed?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10.
13.3 Have data protection requirements been described?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10.

Comments:

--

<u>Section 14: Amendments and deviations</u>	Yes	No	N/A	Section Number
14.1 Does the protocol include a section to document amendments and deviations?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5.

Comments:

--

<u>Section 15: Plans for communication of study results</u>	Yes	No	N/A	Section Number
15.1 Are plans described for communicating study results (e.g. to regulatory authorities)?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12.
15.2 Are plans described for disseminating study results externally, including publication?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12.

Comments:

--

Name of the main author of the protocol: Orsolya Gyurján PharmD

Date: 28/May/2019

Signature: 

3. SZÁMÚ MELLÉKLET: TOVÁBBI INFORMÁCIÓ

3.1 HELSINKI NYILATKOZAT – AZ ORVOS VILÁGSZÖVETSÉG (WMA) – AZ EMBEREKEN VÉGZETT ORVOSI KUTATÁSOK ETIKAI ALAPELVEIRŐL

(A WMA 18. közgyűlésén, Helsinkiben (Finnország), 1964. júniusában fogadták el, és a WMA 29. közgyűlésén, Tokióban (Japán), 1975. októberben a WMA 35. közgyűlésén, Velencében (Olaszország), 1983. októberben a WMA 41. közgyűlésén, Hongkongban, 1989. szeptemberben a WMA 48. közgyűlésén, Somerset Westben (Dél-afrikai Köztársaság), 1996. októberben a WMA 52. közgyűlésén, Edinburghban (Skócia), 2000. októberben a WMA 55. közgyűlésén, Tokióban (Japán), 2004. októberben a WMA 59. közgyűlésén, Szöulban (Dél-Korea), 2008. októberben a WMA 64. közgyűlésén, Fortalezában (Brazília) 2013. októberben módosították.

Preambulum

1. Az Orvos Világszövetség által létrehozott Helsink-i Nyilatkozat az embereken végzett orvosi kutatások etikai alapelveit rögzíti, beleértve ebbe az azonosítható emberi eredetű anyagokon és adatokon végzett kutatásokat is. A Nyilatkozat egységes egészként olvasandó, egyes paragrafusait nem lehet alkalmazni az összes többi releváns paragrafus figyelembevételével.
2. Az Orvos Világszövetség mandátumának megfelelően a Nyilatkozat elsődleges címzettjei az orvosok, az Orvos Világszövetség mindemellett arra ösztönzi az orvosi kutatások más résztvevőit is, hogy vegyék figyelembe ezeket az alapelveket.

Általános elvek

3. Az Orvos Világszövetség Genfi Nyilatkozata az alábbi szavakkal fejezi ki az orvosok kötelezettségét: „A betegem egészsége számomra a legfontosabb” és az Orvosi Etika Nemzetközi Kódexe kimondja, hogy „A betegellátás során az orvos betegek legjobb érdekei szerint kell, hogy cselekedjen.”
4. Az orvos kötelessége, hogy előmozdítsa és oltalmazza a betegek egészségét, azokat is, akik épp orvosi kutatásban vesznek részt. Az orvos tudását és lelkiismeretét e feladat teljesítésének köteles szentelni.
5. Az orvostudomány haladása kutatáson alapul, amely végső soron szükségessé teszi emberek kutatásba történő bevonását.
6. Az embereken végzett orvosi kutatás elsődleges célja a betegségek okának, kialakulásának és hatásának megértése, valamint a preventív, diagnosztikai és terápiás beavatkozások (módszerek, eljárások és kezelések) javítása. Még a legjobbnak bizonyult beavatkozásokat is folyamatosan szükséges értékelni, azok biztonságosságát, hatékonyságát, hozzáférhetőségét és minőségét vizsgáló kutatások alapján.
7. Az orvosi kutatás etikai elvárásoknak van alávetve, amelyek előmozdítják az összes kutatási alany számára kijáró tiszteletet, valamint egészségüket és jogukat is védik.
8. Jóllehet az orvosi kutatás elsődleges célja az új tudás előállítása, de a kutatási alanyok jogaival és érdekeivel szemben ez a cél soha nem élvezhet elsőbbséget.

9. Az orvosi kutatásban részt vevő orvos kötelessége, hogy a kutatás alanyainak életét, egészségét, emberi méltóságát, épségét, önrendelkezéshez, magánélethez és titoktartáshoz fűződő jogát megvédje. A kutatási alanyok védelméért a felelősséget mindig az orvos vagy más egészségügyi szakember köteles viselni és soha nem hárítható a kutatási alanyokra, jóllehet a részvételhez beleegyezésüket adták.
10. Az orvosoknak figyelembe kell venniük az emberen végzett kutatásoknak a saját országukban érvényes etikai, jogi és egyéb szabályozó normáit és elvárásait, mindemellett a nemzetközi normáknak és elvárásoknak is meg kell felelniük. Semmiféle nemzeti vagy nemzetközi etikai, jogi vagy más szabályozásban lefektetett követelmény sem gyengítheti, illetve mellőzheti a kutatás alanyait megillető védelem jelen Nyilatkozatban közzétett rendelkezéseit.
11. Az orvosi kutatást oly módon kell végezni, hogy a lehetséges környezeti károk minimális szintre csökkenjenek.
12. Embereken végzett orvosi kutatást csakis megfelelő etikai és tudományos képzettséggel és minősítéssel rendelkező személyek végezhetnek. A betegek és egészséges önkénteseken végzett kutatásokhoz mindig szükséges hozzáértő és megfelelően képzett orvos vagy más egészségügyi szakember felügyelete.
13. Az orvosi kutatásokban alacsony részvételt mutató csoportok számára a kutatásokban való közreműködéshez megfelelő hozzáférést kell biztosítani.
14. Azok az orvosok, akik összekapcsolják a klinikai kutatást a beteggondozással, betegüket csak oly mértékben vonhatják be kutatásaikba, amennyire részvételük igazolható annak lehetséges preventív, diagnosztikai vagy terápiás értéke alapján, és ha az orvosnak jó oka van azt feltételezni, hogy a kutatási alanyként bevont betegek egészségére nem fog hátrányosan hatni a kutatási vizsgálatban való részvétel.
15. Biztosítani kell a kutatásban való részvétel következtében kárt szenvedő alanyok kártalanítását és gyógykezelését.

Kockázatok, terhek és előnyök

16. Az orvosi gyakorlatban és az orvosi kutatásban a legtöbb beavatkozás kockázatokkal és terhekkel jár.

Embereken végzett orvosi kutatás csak abban az esetben végezhető, ha ennek célja oly mértékben fontos, hogy az meghaladja a kutatás alanyaira háruló - a kutatás lényegéből következő - kockázatok és terhelések mértékét.

17. Minden emberen végzett orvosi kutatást megelőzően gondosan értékelni kell azt, hogy a kutatásban részt vevő személyeket és csoportokat milyen előre látható kockázatok és terhelések érinthetik, összevetve az őket érintő előre látható előnyökkel, és a vizsgált egészségügyi problémában érintett más egyének vagy csoportok számára előre látható előnyökkel.

Végre kell hajtani mindazokat az intézkedéseket, melyekkel a kockázatok minimálisra csökkenthetők. A kockázatok folyamatosan ellenőrizni, értékelni és dokumentálni kell.

18. Orvosok mindaddig nem vehetnek részt embereken végzett kutatásokban, amíg nem bizonyosodtak meg arról, hogy az ezzel járó kockázatokat kellőképpen felmérték és azok elháríthatónak, megfelelően kezelhetőnek bizonyultak.

Abban az esetben, ha a kockázatok meghaladják a lehetséges kedvező hatás mértékét, vagy ha már meggyőző bizonyítékkal rendelkeznek a kutatás pontos kimeneteléről, az orvosoknak mérlegelniük kell, hogy a kutatást folytassák, módosítsák, vagy azonnal leállítsák.

Sérülékeny csoportok és egyének

19. Bizonyos kutatásba bevont csoportok vagy egyének különösen sérülékenyek és nagyobb valószínűséggel szenvedhetnek el igazságtalanságot vagy többletkárokat.

Minden sérülékeny csoport és egyén számára különösen átgondolt védelmet kell biztosítani.

20. Sérülékeny csoporton végzett orvosi kutatás csak akkor igazolható, ha a kutatás fogékonyságot mutat az adott csoport egészségügyi szükségleteivel és prioritásaival szemben, és a kutatás nem végezhető el nem sérülékeny csoporton. Továbbá, ennek a csoportnak részesülnie kell az ismeretek, eljárások, beavatkozások hasznából, melyek a kutatás eredményeképp állnak elő.

Tudományos követelmények és kutatási protokollok

21. Az embereken végzett orvosi kutatásnak az általánosan elfogadott tudományos elvekkel összhangban kell lennie, valamint a tudományos irodalom alapos ismeretén, más lényeges információforráson és megfelelő laboratóriumi, vagy ha szükséges állatkísérleti adatokon kell alapulnia. A kutatási céllal használt állatok jólétét tiszteletben kell tartani.

22. Minden egyes emberen végzendő kutatási vizsgálat tervezetét és kivitelezését világosan le kell írni és indokolni kell a kutatási protokollban.

A kutatási protokollnak tartalmaznia kell a kutatással kapcsolatos etikai megfontolásokról szóló nyilatkozatot és ki kell térni arra, hogy a Helsinki Nyilatkozat alapelveit hogyan alkalmazták. A protokollnak tartalmaznia kell információkat a kutatás finanszírozására, a szponzorokra, az intézményi hovatartozásra, a lehetséges érdekkonfliktusokra, az alanyoknak felajánlott ösztönzőkre, valamint azokra az intézkedésekre vonatkozó információt, melyek biztosítják a kutatásban való részvétel következtében sérülést szenvedő alanyoknak a gyógykezelését és/vagy kártérítését.

A klinikai kutatások esetén a protokollnak ki kell térnie a kutatás utáni ellátások megfelelő biztosítására.

Kutatásetikai bizottságok

23. A kutatási protokollt, a kutatás kezdetét megelőzően, be kell nyújtani az illetékes kutatásetikai bizottsághoz, hogy az áttekinthesse, észrevétellel, tanáccsal lássa el, és engedélyezze. A bizottság működésének átláthatónak kell lennie, függetlennek kell lennie a kutatóktól, a kutatás szponzorától és bármely más illetéktelen befolyástól, valamint kellő képzettséggel kell rendelkeznie. A bizottságnak figyelembe kell venni annak az országnak, vagy országoknak a jogszabályait, rendelkezéseit, amelyben, vagy amelyekben a kutatás zajlik, valamint az alkalmazandó nemzetközi normákat és standardokat, de ezek egyike sem gyengítheti, illetve mellőzheti a kutatás alanyait megillető védelem jelen Nyilatkozatban közzétett rendelkezéseit.

A bizottságnak rendelkeznie kell azzal a joggal, mely lehetővé teszi, hogy a folyamatban lévő kutatási vizsgálatokat ellenőrizhesse. A kutató köteles biztosítani az ellenőrzéshez szükséges információkat a bizottság számára, különösen a súlyos kedvezőtlen eseményekkel kapcsolatosan. A bizottság véleményezése és engedélye nélkül nem lehet a protokollt módosítani. A kutatás befejezését követően a kutatóknak be kell nyújtani a bizottsághoz egy zárójelentést, mely összefoglalja a kutatás eredményeit és konklúzióját.

Magánélet és titoktartás

24. Minden intézkedést meg kell tenni annak érdekében, hogy a kutatási alanyok magánéletéhez való joga és a személyes információk bizalmassága védelemben részesüljön.

Tájékozott beleegyezés

25. A tájékozott beleegyezésre képes egyének orvosi kutatásban való részvételének önkéntességen kell alapulnia. Bár olykor szükséges lehet a családtagokkal vagy közösségi vezetőkkel történő konzultáció, a tájékozott beleegyezésre képes egyén nem vehető fel kutatásba, ha ehhez szabad egyetértését nem adja.

26. Döntési képességgel rendelkező egyénekén végzett orvosi kutatásokban, a kutatás valamennyi lehetséges alanyát megfelelően tájékoztatni kell a kutatás céljairól, módszereiről, a kutatás anyagi támogatóiról, mindennemű lehetséges érdekkonfliktusról, a kutató intézményi hovatartozásáról, továbbá a kutatás várható tudományos hasznáról és a kutatás előre látható kockázatairól, valamint a részt vevő alanyok által elszenvedő lehetséges kellemetlenségekről, a kutatás utáni ellátásokról és bármely más releváns szempontokról. A kutatás lehetséges alanyát tájékoztatni kell arról, hogy joga van a tanulmányban való részvételt visszautasítani, és a részvételhez adott beleegyezését bármikor szankciók nélkül visszavonhatja. Különleges figyelmet kell szentelni a lehetséges kutatási alanyok speciális információs igényeire, valamint az információ átadására alkalmazott módszerekre.

Miután az orvos vagy más megfelelően képzett szakember meggyőződött arról, hogy a lehetséges alany teljesen megértette a tájékoztatást, kérnie kell - lehetőleg írásban rögzítve - a lehetséges alany szabadon adott, tájékozott beleegyezését. Amennyiben a beleegyezés írásban történő dokumentálása nem lehetséges, a szóban történő beleegyezést szükséges tanúkkal hitelesítve formálisan is dokumentálni.

Az orvosi kutatás minden alanyának meg kell adni a lehetőséget, hogy a kutatás általános kimeneteléről és eredményeiről tájékoztatást kapjon.

27. Amikor a kutatási vizsgálatban való részvételhez szükséges tájékozott beleegyezést kéri az orvos, különös gonddal járjon el, ha a kutatás alanya az orvossal szemben függő, alárendelt viszonyban áll, vagy ha a beleegyezés kényszerítés hatásának lehet kitéve. Ilyen esetben a beleegyezést egy megfelelően képzett, ettől a helyzettől teljesen független egyén kérje.

28. Abban az esetben, ha a kutatás lehetséges alanya nem képes tájékozott beleegyezést adni, az orvos a tájékozott beleegyezést a betegnek a jog által felhatalmazott képviselőjétől kell, hogy beszeresse. Az ilyen egyéneket nem lehet bevonni olyan kutatásokba, melyek valószínűsíthetően nem hasznosak számukra, kivéve, ha a kutatás szándéka a lehetséges alany által képviselt populáció egészségének a fejlesztése, és a kutatás nem végezhető el döntési képességgel rendelkező egyénekén, valamint a kutatás minimális kockázatot, minimális terhelést ró rájuk.

29. Ha egy lehetséges kutatási alany nem képes tájékozott beleegyezést adni, de képes arra, hogy a kutatásba történő bevonásához jóváhagyását adja, az orvosnak kötelessége a jóváhagyás kérése, azon túl, hogy a beleegyezést a törvényes képviselőtől is beszerzi. Amennyiben a lehetséges alany eltérő véleményen van, akkor azt tiszteletben kell tartani.

30. Olyan személyeken történő kutatás, akik fizikailag és szellemileg képtelenek beleegyezésüket adni, például az eszméletlen betegek, csak abban az esetben végezhető, ha az adott testi/ szellemi állapot - mely lehetetlenné teszi a beleegyezés megadását - e kutatási

csoport szükséges jellemzője. Ilyen körülmények között az orvosnak a hozzájárulást a törvényesen felhatalmazott képviselőjétől kell kérnie. Ha nincs ilyen képviselő és a kutatást nem lehet elhalasztani, a kutatási vizsgálat azzal a feltétellel folytatódhat az alanyok tájékozott beleegyezése nélkül, ha a kutatási protokollban külön indoklásra került, hogy olyan alanyokon végeznek kutatást, akik állapotuk miatt nem képesek tájékozott beleegyezést adni, és a kutatási etikai bizottság ehhez jóváhagyását adta. Az alany kutatásban való részvételének fenntartásához a hiányzó beleegyezést a lehető leghamarabb meg kell szerezni, vagy magától a kutatási alanytól, vagy annak törvény által felhatalmazott képviselőjétől.

31. Az orvosnak teljes felvilágosítást kell nyújtania betegeinek arról, hogy az általa nyújtott ellátás mely része kapcsolódik a kutatáshoz. A betegnek a kutatásban való részvételt elutasító döntése, vagy a vizsgálatból való kilépése semmiképpen nem zavarhatja meg az orvos-beteg kapcsolatot.

32. Beazonosítható személytől származó humán eredetű mintákat vagy adatokat felhasználó orvosi kutatások esetén, például a biobankokban vagy hasonló gyűjteményekben tárolt adatokon vagy mintákon végzett kutatásoknál, az orvosoknak az alanyok által adott beleegyezést be kell szerezniük. Előállhatnak olyan kivételes helyzetek, amikor a beleegyezés megszerzése lehetetlen vagy kivitelezhetetlen. Ilyen esetben a kutatást csak a kutatási etikai bizottság mérlegelését és jóváhagyását követően lehet elvégezni.

A placebo használata

33. Az új beavatkozás előnyeit, kockázatait, terheléseit és a hatékonyságát a jelenleg bizonyítottan legjobb beavatkozással összehasonlítva kell vizsgálni, kivéve az alábbi esetekben:

Ha nem létezik bizonyított beavatkozás, a placebo használata vagy a kezelés nélküli csoport alkalmazása elfogadható; vagy

Ha nagyon meggyőző és tudományosan megbízható módszertani okok miatt a legjobb kezeléshez képest kevésbé hatékony kezelést kapó csoport, a placebót kapó csoport, vagy a kezelés nélküli csoport használata mindenképp szükséges ahhoz, hogy egy beavatkozás hatásfokát vagy biztonságosságát meghatározzák, és a legjobb kezeléshez képest kevésbé hatékony kezelést, a placebót, vagy kezelés nélküli ellátást kapó betegek nem lesznek kitéve semmilyen komoly vagy visszafordíthatatlan ártalom kockázatának.

Rendkívüli gondossággal kell eljárni, hogy elkerüljék az ezzel a lehetőséggel való visszaélést.

A kutatás utáni ellátások

34. A klinikai kutatást megelőzően a szponzoroknak, a kutatóknak, és a befogadó országok kormányainak olyan rendelkezéseket kell hozniuk, melyek biztosítják a kutatás befejezését követően is kezelésre szoruló résztvevők számára a kutatás során előnyösnek bizonyult beavatkozásokhoz való hozzáférést.

A kutatás regisztrációja, publikációja és az eredmények terjesztése

35. Már az első kutatási alany toborzását megelőzően, minden klinikai kutatási vizsgálatot regisztrálni kell egy nyilvánosan elérhető adatbázisban.

36. A szerzőknek, szerkesztőknek és kiadóknak egyaránt etikai kötelezettségei vannak a kutatási eredmények publikálásáról. A szerzők kötelessége, hogy nyilvánosan elérhetővé tegyék az embereken végzett kutatásaik eredményét, és felelősek beszámolóik

teljességéért és hitelességéért. Minden félnek be kell tartani a beszámolók elfogadott etikai irányelveit. A negatív és nem bizonyító erejű eredményeket is publikálni kell, vagy más módon nyilvánosan elérhetővé kell tenni, csakúgy, mint a pozitív eredményeket. Az anyagi támogatás forrásait, az intézményi hovatartozásokat és az érdekkonfliktusokat a publikációban fel kell tüntetni. Azokat a kutatási beszámolókat, melyek nem egyeztethetők össze a Nyilatkozat alapelveivel, nem szabad publikálásra elfogadni.

Nem bizonyított beavatkozások a klinikai gyakorlatban

37. Az olyan beteg kezelése során, amikor semmilyen igazolt beavatkozás még nem létezik, vagy az eddigiek hatástalanoknak bizonyultak, az orvos, miután szakértői véleményt kért - betegének vagy annak törvényes képviselőjének beleegyezése megszerzése után -, az esetben alkalmazhat eddig még nem igazolt beavatkozást, ha az orvos megítélése szerint az új, általa alkalmazandó módszer az élet megőrzésének, az egészség helyreállításának, vagy a szenvedés mérséklésének a reményét hordozza. Amennyiben lehetséges, ezt a beavatkozást a kutatás tárgyává kell tenni, kiértékelve a beavatkozás biztonságát és hatásosságát is. Minden esetben az új ismeretekről szóló adatokat gondosan fel kell jegyezni, és ha megfelelőnek tűnnek, nyilvánosan elérhetővé tenni.