

KLH-21 verze 4 Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení

Tento pokyn nahrazuje s platností od 15.3.2009 pokyn KLH-21 verze 3 vydanou 1.11.2008 .

Tímto pokynem je vymezeno hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (SUSAR) léčivých přípravků používaných v rámci provádění klinických hodnocení ohlášených/ povolených na základě § 55 odst. 4 a 5 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů. Pokyn je určen zadavatelům, zkoušejícím a osobám s nimi spolupracujícím v rámci klinického hodnocení, držitelům rozhodnutí o registraci, pokud se podílí na provádění klinických hodnocení.

Smyslem neodkladných hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky je poskytovat nové a závažné informace do farmakovigilančního systému klinických hodnocení, zajišťujícího včasnou identifikaci signálů, které mohou představovat zdravotní riziko pro zařazené subjekty, případně mohou znamenat změnu bezpečnostního profilu klinicky hodnoceného přípravku (riziko převáží možný prospěch).

Funkční farmakovigilanční systém umožňuje dále vyhodnocování identifikovaných závažných signálů a v případě nutnosti i provedení opatření k minimalizaci rizika spojeného s používáním hodnocených přípravků pro zařazené subjekty hodnocení, včetně zajištění včasné informovanosti všech zúčastněných (zadavatelů, zkoušejících, zařazených subjektů, regulačních orgánů a členů etických komisí). Pokyn formou tabulky (viz příloha č.1) vymezuje „hlásící povinnosti“ všech, kteří se na systému podílejí, jejich rozsah a způsob provedení.

Požadavky na hlášení nežádoucích účinků vychází ze

- zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen zákon),
- příslušných prováděcích předpisů tohoto zákona - vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčiv (dále jen vyhláška) a vyhláška o registraci léčivých přípravků č. 228/2008 Sb.,
- pokynu Mezinárodní konference pro harmonizaci E6 o správné klinické praxi, vydaného EMEA jako pokyn CPMP/ICH/135/95 (International Conference on Harmonisation – E 6 – Good Clinical Practice: Consolidated Guideline),
- pokynů Evropské komise vydaných podle směrnice 2001/20/ES (Detailed guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions /Eudravigilance – Clinical Trial Module/, Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use – version 1, April 2004; Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use – revision 2, April, 2006).

Užité zkratky:

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

EK – etická komise

MEK – etická komise pro multicentrická hodnocení

LP - léčivý přípravek

hodnocený LP = rozumí se testovaný LP nebo srovnávací LP (viz definice zákona, § 51 odst. (2) písm. c))

KH – klinické hodnocení

IB – Investigator's Brochure = Soubor informací pro zkoušejícího

SPC – Souhrn informací o přípravku

PhV - farmakovigilance

GIT – gastrointestinální trakt

MAH – držitel rozhodnutí o registraci

SH – subjekt hodnocení

CRO – contract research organisation = smluvní výzkumná organizace

I. - VYMEZENÍ POJMŮ UŽÍVANÝCH VE FARMAKOVIGILANCI

Nežádoucí příhodou (Adverse Event) (zkratka **AE**) - se rozumí jakákoli nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjekt klinického hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem. (§ 3 odst. 5 zákona).

Pojem “nežádoucí příhoda” souhrnně označuje veškeré situace, kdy dojde k nepříznivé změně zdravotního stavu. Používá se jen do té doby, dokud nelze vyslovit alespoň podezření na to, že danou nepříznivou

změnu zdravotního stavu mohlo způsobit podání konkrétního léčivého přípravku či přípravků (včetně placeba). Protože takové podezření nelze vyslovit zejména v podmínkách zaslepeného klinického hodnocení (zkoušející neví, co pacient užívá), používá se pojem nežádoucí příhoda zdaleka nejčastěji právě v klinickém hodnocení.

Nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Adverse Drug Reaction) (zkratka ADR) – se rozumí nepříznivá a nezamýšlená odezva na jeho podání, která se dostaví po dávce běžně užívané k profylaxi, léčení či určení diagnózy onemocnění nebo k obnově, úpravě či jinému ovlivnění fyziologických funkcí; v případě klinického hodnocení léčivých přípravků jde o nepříznivou a nezamýšlenou odezvu po podání jakékoli dávky. (§ 3 odst. 4 zákona).

Nežádoucí účinek je pojem, který implikuje jistou míru kauzality. V klinickém hodnocení jde o nežádoucí příhodu, u které je možno vyslovit podezření na kauzální vztah k určitému léčivému přípravku či více přípravkům, jichž bylo ve studii použito. V zaslepeném klinickém hodnocení lze použít pojem nežádoucí účinek až po odslepení případu.

Závažnou nežádoucí příhodou (Serious Adverse Event) (zkratka SAE) - se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku (§ 3 odst. 6 zákona).

Závažná nežádoucí příhoda je definována výčtem svých důsledků či projevů, které se explicitně považují za závažné.

Závažným nežádoucím účinkem (Serious Adverse Drug Reaction) (zkratka SADR) - se rozumí takový nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohroží život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení hospitalizace, má za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků (§ 3 odst. 4 písm. a) zákona).

Závažný nežádoucí účinek je definován výčtem svých důsledků či projevů, které se explicitně považují za závažné. Omezení schopností se řadí do skupiny “significant incapacity or disability” – v přiloženém překladu CIOMS formuláře jde o “závažné omezení aktivity”. Pokud však není omezení schopností posouzeno jako související s hodnoceným léčivým přípravkem, nejde o nežádoucí účinek tohoto přípravku vůbec.

Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku (Unexpected Adverse Drug Reaction) (zkratka UADR) - se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha nebo závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován (§ 3 odst. 4 písm. b) zákona).

Neočekávanost je vymezena zejména rozporem s údaji v IB, protokolu nebo SPC. K jejímu stanovení proto nestačí pouhý fakt, že uvedený nežádoucí účinek je nebo není uveden v IB, protokolu nebo SPC. Jde o hodnocení rozporu s informací uvedenou v IB, protokolu nebo SPC, a to v povaze, závažnosti, četnosti výskytu (vzácný versus častý), či důsledku.

Příklad: Pokud sekce 4.8 SPC obsahuje pojem “mírné alergické reakce”, lze anafylaktický šok s následkem smrti označit za závažný a neočekávaný nežádoucí účinek. Povaha reakce je sice alergická, avšak závažnost a důsledek je v rozporu s tím, co uvádí SPC.

Očekávanost či neočekávanost lze stanovit pouze u nežádoucího účinku. U nežádoucí příhody není určen podezřelý přípravek, proto ani nelze zjistit, dle jaké informace stanovit neočekávanost.

Závažný neočekávaný nežádoucí účinek (Unexpected Serious Adverse Reactions) – musí splňovat definici závažného a současně neočekávaného nežádoucího účinku.

Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) (zkratka SUSAR)

II. – LEGISLATIVNÍ POŽADAVKY NA HLÁŠENÍ V PRŮBĚHU KLINICKÉHO HODNOCENÍ

1. Povinnosti zkoušejícího

- Je povinen **neprodleně** hlásit **zadavateli** všechny **závažné nežádoucí příhody** s výjimkou těch příhod, které protokol či soubor informací pro zkoušejícího označují za příhody nevyžadující neprodlené hlášení (§ 58 odst. 1 zákona).

Pozn.: Neprodleně se rozumí nejpozději do 15 dnů od okamžiku, kdy se zkoušející o skutečnosti dozvěděl. O této nejzazší lhůtě lze uvažovat pouze v situacích, kdy protokolem není stanovena lhůta kratší.

Po prvním iniciálním hlášení případně doplní ve follow-up hlášení další informace. V hlášení je nezbytná identifikace subjektu hodnocení (přiděleným identifikačním kódem) a identifikace klinického hodnocení (např. číslo protokolu, EudraCT number).

- Oznamuje **zadavateli** podle požadavků a ve lhůtách stanovených v Protokolu **nežádoucí příhody a kritické laboratorní odchylky** (§ 58 odst. 1 zákona; § 10 odst. 2 vyhlášky).
- Je povinen v případě úmrtí subjektu poskytnout zadavateli a etické komisi (MEK a příslušné lokální EK) požadované doplňující informace (§ 58 odst. 2 zákona).

2. Povinnosti zadavatele

Zadavatel má plnou odpovědnost za provedení klinického hodnocení a za **bezpečnost subjektů** zařazených do klinického hodnocení. S cílem zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení se pro zadavatele pojí následující povinnosti:

- Je povinen zajistit, aby veškeré informace o **podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky**, které mají za následek **smrt** nebo **ohrožení subjektu hodnocení na životě**, byly zaznamenány a hlášeny **SÚKL** a příslušným **etickým komisím neprodleně**, nejpozději však **do 7 dnů** ode dne, kdy se zadavatel o této skutečnosti dozvěděl, a aby následné upřesňující informace, jsou-li třeba, byly poté předány do dalších **8 dnů** (§ 58 odst. 4 zákona). Jsou-li všechny požadované informace obsaženy v původním hlášení, doplňující hlášení již není třeba zasílat.
- U ostatních podezření na **závažné neočekávané nežádoucí účinky** zajistí nahlášení na **SÚKL** a příslušným **etickým komisím** nejpozději **do 15 dnů** ode dne, kdy se zadavatel o této skutečnosti dozvěděl (§ 58 odst. 5 zákona).

Pozn.:

- hlášení v případě zaslepených klinických hodnocení **MUSÍ BÝT ODSLEPENÉ**

- příslušnými EK se v případě multicentrického klinického hodnocení rozumí MEK, která dala souhlas s provedením KH, a v níže uvedených případech i místní EK v místech, kde probíhá dané KH

- v případě elektronického hlášení, hlásí zadavatel do EudraVigilance databáze, pro SUSARy, ke kterým došlo na území ČR, hlásí do EudraVigilance databáze i na SÚKL (Sender's Comments) , u všech ostatních zasílá hlášení pouze do EU databáze.

- Informuje zkoušející o všech jemu oznámených **podezřeních na neočekávané závažné nežádoucí účinky** hodnoceného LP (§ 58 odst. 7 zákona; § 12 odst. 12 písm. d) vyhlášky).
- Vede podrobnou dokumentaci o všech nežádoucích příhodách, které mu byly hlášeny zkoušejícím nebo zkoušejícími. Na vyžádání tyto záznamy poskytne SÚKL (§ 58 odst. 3 zákona); rovněž na vyžádání tyto údaje poskytne příslušným orgánům členských států, na jejichž území klinické hodnocení také probíhá (§58 odst. 3 zákona).
- Ročně nebo na vyžádání předkládá SÚKL a etické komisi (v případě multicentrických KH MEK, v případě monocentrického KH EK, která k němu dala souhlas) **roční zprávu o bezpečnosti** (Annual safety report), která zohledňuje všechny nové dostupné informace získané v průběhu období, pro které je zpráva vypracována. Tato zpráva je stejná pro SÚKL i EK (v případě multicentrických KH MEK, v případě monocentrického KH EK, která k němu dala souhlas. (obsah dle osnovy uvedené v příloze č. 7 vyhlášky) . Předkládání této zprávy vychází z požadavků dokumentu Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use a z platné legislativy (§ 58 odst. 8 zákona; § 15 odst. 4 vyhlášky). Tato zpráva nemusí být na základě uvedeného dokumentu předkládána v intervalu jednoho roku od ohlášení/povolení daného klinického hodnocení v ČR. Interval jejího předkládání se odvíjí od zahájení klinického hodnocení ve Společenství a v průběhu KH se může změnit, a to v případě, že dojde k registraci testovaného LP. Pak lze interval vztáhnout k datu mezinárodních narozenin.
- V průběhu klinického hodnocení poskytuje SÚKL a etické komisi (v případě multicentrických KH MEK, v případě monocentrického KH EK, která k němu dala souhlas) každých 12 měsíců, a to

nejpozději do 60 dnů po ukončení této lhůty (začátek této lhůty se počítá od zahájení KH v ČR) **zprávu o průběhu klinického hodnocení** (Annual report) (§ 58 odst. 8 zákona; § 15, odst. 3 vyhlášky) v rozsahu stanoveném přílohou č. 6 vyhlášky.

Poznámky:

Po schválení klinického hodnocení před jeho zahájením na SÚKL neposílat ASR; hlášení SUSARů ze zahraničí pouze do EudraVigilance databáze, v případě, že zadavatel nehlásí elektronicky, v tomto období na SÚKL ze zahraničí SUSARy neposílá. Povinnost hlášení začíná zahájením KH v ČR.

Informace zasílané SÚKL, příslušným etickým komisím a zkoušejícím, kteří se daného klinického hodnocení zúčastnili, v případě pozastavení nebo po ukončení klinického hodnocení v ČR:

V případě pozastavení provádění klinického hodnocení v ČR jsou zasílány roční zprávy o bezpečnosti dle původního časového intervalu.

V případě ukončeného klinického hodnocení v ČR zadavatel informuje neprodleně, v případě neočekávaných bezpečnostních informací s návrhem potřebných opatření, jestliže tyto informace významně mění poměr rizika a přínosu pro pacienty a mohou mít dopad na subjekty, kteří se účastnili již ukončeného hodnocení. Po ukončení klinického hodnocení v ČR se již nepředkládají roční zprávy o bezpečnosti, a to ani v případě, že klinické hodnocení v zahraničí pokračuje.

III. - ZAZNAMENÁVÁNÍ, HODNOCENÍ A HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD A NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Zadavatel je odpovědný za vytvoření systému pro zaznamenávání, sběr dat, vyhodnocování, uchovávání a hlášení všech typů AE a ADR vytvořením standardních operačních postupů, a to v písemné formě.

Zadavatel vyhodnocuje záznamy o všech **nežádoucích příhodách** z pohledu závažnosti a kauzality (dle výše uvedených definic).

Všechny **nežádoucí příhody** posouzené zkoušejícím nebo zadavatelem jako podezřelé z kauzality k hodnocenému LP jsou vyhodnocovány jako **nežádoucí účinky**. Hodnocení kauzality dané zkoušejícím nesmí být zpochybňováno zadavatelem; pokud v hodnocení kauzality zadavatel nesouhlasí se zkoušejícím, je třeba v hlášení uvést oba názory.

Očekávanost nežádoucích účinků musí být vymezena zadavatelem v protokolu, IB nebo SPC s ohledem na dostupné informace o přípravku. V případě rozdílných SPC v jednotlivých státech u stejného hodnoceného LP vybere zadavatel jedno SPC (určeno v protokolu) jako referenční a podle něj se stanovuje očekávanost. Při hodnocení **neočekávanosti nežádoucího účinku** jde o hodnocení rozporu s informací uvedenou v IB, protokolu nebo SPC, a to v povaze, závažnosti, četnosti výskytu (vzácný versus častý), či důsledku (viz výše definice UADR).

1) KOMU, KDO a CO MUSÍ HLÁSIT

SÚKL - hlásí zadavatel

- hlásí pouze **SUSARy**, tj. podezření odvozená od **odslepených** údajů

NEPRODLENĚ

- **SUSAR hodnoceného LP** (registrované i neregistrované v ČR) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území ČR a který má za následek smrt nebo ohrožení SH na životě do 7 dnů + doplňující hlášení do dalších 8 dnů (pokud byly všechny informace uvedeny v primárním hlášení, doplňující hlášení se znovu neposílá); ostatní SUSARy z ČR do 15 dnů
 - *pro registrované i neregistrované LP v ČR hlásit na oddělení klinického hodnocení SÚKL.*
- **SUSAR hodnoceného LP** (registrované i neregistrované v ČR) z daného klinického hodnocení probíhajícího na území ČR, ke kterému došlo v zahraničí (na území EU či ve 3. zemi) a který má za následek smrt do 7 dnů + doplňující hlášení do dalších 8 dnů (pokud byly všechny informace uvedeny v primárním hlášení, doplňující hlášení se znovu neposílá); ostatní SUSARy do 15 dnů
 - *pokud zadavatel hlásí elektronicky do EudraVigilance databáze, je tím splněna povinnost hlásit SÚKL (samostatně již na SÚKL hlášení nezasílá), v případě jiných než elektronických hlášení (např. CIOMS) hlásit na oddělení KH*

Doplňující poznámka:

SUSAR testovaného LP (registrovaného i neregistrovaného v EU) z jiného klinického hodnocení, ke kterému došlo v ČR nebo na území EU či ve 3. zemi se u KH se stejným testovaným přípravkem samostatně nehlásí, hlásí do EudraVigilance databáze.

- Jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení se uvádějí neprodleně, ve lhůtách zohledňujících předpokládanou míru závažnosti informace a rizika pro pacienty.

DALŠÍ HLÁŠENÍ

- **Roční zprávy o bezpečnosti** – zadavatel předkládá 1x ročně zprávu o bezpečnosti, která zohledňuje všechny nové dostupné informace získané v průběhu období, kterého se zpráva týká. Obsah zprávy dle přílohy č.7 vyhlášky; zprávy zasílat pouze v elektronické podobě.
- **SUSARy získané ze spontánních hlášení nebo literatury** – zadavatel uvádí v rámci Roční zprávy o bezpečnosti nebo je-li třeba dříve, jako mimořádné hlášení bezpečnosti
- **Aktualizovaná verze IB** - a to nejméně 1x ročně (§ 56 odst. 4 zákona).
- **Line listing – verze pro EK – pouze na vyžádání**

EK – hlásí zadavatel

- hlásí pouze **SUSARy**, tj. podezření odvozená od odslepených údajů

NEPRODLENĚ

- **SUSAR** hodnoceného (registrovaného či neregistrovaného LP) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území ČR a který má za následek smrt nebo ohrožení SH na životě do 7 dnů + doplňující hlášení do dalších 8 dnů (pokud byly všechny informace uvedeny v primárním hlášení, doplňující hlášení se znovu neposílá); ostatní SUSARy, ke kterým došlo na území ČR, hlásí do 15 dnů. Zadavatel informuje MEK a LEK v místě, kde k SUSARu došlo.
Pozn.: Pro etické komise zadavatel posílá jednotlivá hlášení, pokud možno při follow-up doplněná o stručný popis s vyhodnocením předpokládané kauzality a s uvedením případných potřebných opatření či naopak rozvahy, proč není třeba opatření dělat.
- Neprodleně oznamuje jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení, včetně takto vyhodnocených hlášení SUSARů ze zahraničí.

DALŠÍ HLÁŠENÍ

- **„Line listing“** spolu s průvodním dopisem, kde je zhodnocení bezpečnostní situace, je-li třeba provést bezpečnostní opatření, v případě, že ano, tak jaká včetně zdůvodnění. Line listing obsahuje hlášení SUSARů hodnoceného LP (registrované v ČR i neregistrované v ČR) z daného klinického hodnocení probíhajícího na území ČR, ke kterým došlo v zahraničí (na území EU či ve 3. zemi). Je zasílán zadavatelem á 6 měsíců, a to pouze MEK. Line listing by měl být poslán ve lhůtě 30 dnů od data ukončení období sběru dat za dané období.
- **Roční zprávy o bezpečnosti** – zadavatel předkládá 1x ročně zprávu o bezpečnosti, která zohledňuje všechny nové dostupné informace získané v průběhu období, kterého se zpráva týká. Obsah zprávy dle přílohy č.7 vyhlášky. Termíny zasílání jsou shodné s termíny zasílání roční zprávy o bezpečnosti na SÚKL (viz výše). Zasílat pouze v elektronické podobě.
- **SUSARy získané ze spontánních hlášení nebo literatury** – zadavatel uvádí v rámci roční zprávy o bezpečnosti nebo, je-li třeba dříve, jako mimořádné hlášení bezpečnosti.
Pozn.: Žádné jiné SUSARy zadavatel EK nehlásí.

ZKOUŠEJÍCÍM – hlásí zadavatel

- hlásí **SUSARy**, tj. podezření odvozená od odslepených údajů, ale neuvádí se identifikace subjektů (tzn. bez identifikačního kódu SH) a neuvádí se informace o LP a nebo zaslepená hlášení
- **SUSAR** hodnoceného LP (registrovaného či neregistrovaného v ČR) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území ČR do 15 dnů, odslepené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu – bez celé identifikace subjektu a bez identifikace LP.
- **SUSAR** hodnoceného LP (registrovaného či neregistrovaného v ČR) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území EU či ve 3. zemi hlásí dle nastavených pravidel zadavatele:
 - **bud'** do 15 dnů, odslepené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu – bez celé identifikace subjektu a bez identifikace LP.
 - **nebo** je zasílá á 6 měsíců formou Line listing bez uvedení identifikačních kódů subjektů i bez identifikace LP
- **„Line listing“** - SUSARů testovaného LP (registrované i neregistrované v EU) z jiného klinického hodnocení se stejným testovaným LP probíhajícího na území ČR, ke kterému došlo na území ČR nebo SUSARů z jiného klinického hodnocení se stejným testovaným LP probíhajícího na území ČR, ke kterému došlo na území EU či ve 3. zemi. Je zasílán zadavatelem á 6 měsíců, avšak opět bez uvedení identifikačních kódů subjektů i bez identifikace LP.

2) CO SE NEHLÁSÍ

- účinky závažné, ale očekávané
- účinky nezávažné, bez ohledu na očekávanost

- příhody vyhodnocené bez kauzality k hodnocenému LP
- *neposílají se neodslepená hlášení*

3) **DOPORUČENÍ PRO ODSLEPOVÁNÍ**

Základním pravidlem hlášení SUSARů SÚKL a EK je odslepení před hlášením. Protože je ale žádoucí uchovávat zaslepení pro všechny pacienty před závěrečnou analýzou, doporučuje se, aby odslepení bylo provedeno zadavatelem pouze pro daného pacienta. Zadavatel by se měl snažit zvolit takový postup monitoringu a zpracovávání bezpečnostních dat, aby udržel zaslepení pro osoby odpovědné za analýzu údajů a interpretaci výsledků v závěrech studie. Odslepení jednotlivých případů zkoušejícími v průběhu studie by mělo být provedeno pouze ve vztahu k bezpečnosti subjektu – pouze výjimečné kritické situace v souladu s protokolem.

V případě zaslepené studie se doporučuje posoudit závažnost, očekávanost a možný kauzální vztah SADR/SAE k hodnoceným LP z pohledu jejich možných účinků. Pokud se pak případ jeví jako SUSAR, je třeba odslepit. V takovém případě je před hlášením třeba zvážit znovu očekávanost a z ní vyplývající způsob hlášení již ve vztahu ke konkrétnímu přípravku (testovaný, srovnávací vs. registrovaný, neregistrovaný vs. informace v protokolu, IB, SPC).

V klinických hodnoceních s onemocněními s vysokou morbiditou a/nebo mortalitou, kde cílovými parametry hodnocení účinnosti mohou být právě fatální či jiné závažné stavy, by odslepením došlo k porušení integrity studie. Proto se v těchto zvláštních případech doporučuje zařadit do protokolu modifikaci ve způsobu hlášení USAR tak, aby závažné stavy, které lze považovat za související s onemocněním, nemusely být hlášeny systémem neprodleného odslepeného hlášení. SÚKL tuto modifikaci odsouhlasí v rámci posouzení a schválení protokolu daného KH. Pokud ale dojde k USAR, který není cílovým parametrem, musí být hlášen obvyklým způsobem. Zároveň se zadavateli doporučuje ustavit „nezávislou komisi pro monitorování dat“, která by v předem stanovených intervalech data vyhodnocovala a na základě výsledků bezpečnostní analýzy mohla doporučit zadavateli, je-li možné v KH pokračovat beze změn, je-li třeba provést opatření či změny nebo doporučila studii ukončit.

4) **FORMA HLÁŠENÍ**

Na SÚKL zadavatel zasílá hlášení v elektronické formě (na ID pro elektronické hlášení CZSUKL) ve formátu stanoveném doporučením **ENTR-6101** *Detailed Guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance-Clinical Trial Module)* a to tak, že uvede SÚKL jako *spoluadresáta*.

Pokud zadavatel hlásil SÚKL SUSARy na formuláři CIOMS, musí si být vědom, že stále platí povinnost nahlásit tato hlášení zpětně od data **1.5.2004** do Eudravigilance databáze, do databáze SÚKL CDNU hlášení zpětně nejsou vyžadována. Tato povinnost se nevztahuje na zadavatele, za nimiž nestojí farmaceutické společnosti, tzn. grantové studie předkládané lékaři či odbornými společnostmi.

V případě elektronického hlášení je EudraCT číslo nutno zadat na začátek položky A.2.3.1, od vlastního názvu studie se oddělí znakem #.

Pokud se hlášení nezasílají elektronicky dle PHV-4, zasílají se pouze elektronickou poštou na adresu: klinsekret@sukl.cz

Pro zaslání zpráv je možno použít archivačních formátů zip a rar. Z bezpečnostních důvodů SÚKL neakceptuje samorozbalovací archivy s příponou exe apod.

Ostatní bezpečnostní informace podléhající neprodlenému hlášení se oznamují dopisem jako hlášení týkající se bezpečnosti s uvedením EudraCT number, čísla protokolu a případně čísla jednacího/identifikační znak SÚKL studie, ke které se vztahují. Dopis by měl obsahovat stručné informace o problému a návrh řešení či popis, jak bude zadavatel postupovat v řešení tohoto problému.

Forma elektronického hlášení je blíže upřesněna pokynem PHV-4.

5) **MINIMÁLNÍ OBSAH HLÁŠENÍ**

a) Oznámení závažné nežádoucí příhody zkoušejícím zadavateli obsahuje alespoň (§ 10 odst. 1 vyhlášky):

- údaj o místě hodnocení,
- název či jméno zadavatele,
- název klinického hodnocení a číslo protokolu,
- identifikaci pacienta,
- popis příhody,
- názvy všech léčivých přípravků, které subjekt užívá, včetně podávané dávky a způsobu podání,
- hodnocení kauzality mezi AE a hodnocenými LP.

Pozn. Výše uvedené požadavky zohledňují minimální obsah hlášení, avšak ke správnému posouzení kauzality je vhodné doplnit další podstatné informace, např. další souběžnou léčbu jinými léčivými přípravky nebo různými doplňky stravy, které by se mohly na vyvolané příhodě podílet. Podrobné vymezení rozsahu a způsobu hlášení by mělo být součástí protokolu každé studie. Místo názvu léčivého přípravku lze uvést název léčivé látky či kód léčiva.

b) Oznámení podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek zadavatelem obsahuje alespoň:

- název či jméno zadavatele,
- název klinického hodnocení a číslo protokolu, EudraCT (má-li ho přiděleno) nebo jiný kód pro snadné vyhledávání (např. č.j. či identifikační kód SÚKL),
- identifikaci zdroje hlášení (místa hodnocení), neuvádět u hlášení zkoušejícím,
- identifikaci pacienta (*pozn.: postačuje jakákoliv identifikace, např. kódem*), neuvádět u hlášení zkoušejícím,
- popis nežádoucího účinku (*pozn.: s využitím terminologie MedDRA*),
- název léčivého přípravku vyvolávajícího nežádoucí účinek, včetně podávané dávky a způsobu podání, neuvádět u hlášení zkoušejícím,
- vyhodnocení příčinné souvislosti nežádoucího účinku s podáním léčivého přípravku.

c) Line listing (seznam) je opatřený identifikačním číslem, datem a časem sepsání a **obsahuje** následující informace o každém SUSAR, zejména:

- identifikace klinického hodnocení (číslo protokolu nebo EudraCT number),
- identifikační číslo subjektu ve studii (*neuvádět u hlášení zkoušejícím*),
- referenční číslo případu (Case-ID-Number) v databázi zadavatele,
- zemi, kde k případu došlo,
- věk a pohlaví subjektu,
- denní dávku hodnoceného LP (pokud možno i lékovou formu a způsob podání), neuvádět u hlášení zkoušejícím,
- datum nástupu AR (není-li k dispozici, odhad dle zahájení léčby),
- doba léčby (není-li k dispozici, odhad doby trvání léčby),
- popis nežádoucího účinku (příznaky, symptomy, pokud možno v terminologii MedDRA),
- zhodnocení konečného stavu subjektu (např. zlepšen, zotaven, fatální, s následkem...),
- zhodnocení kauzality (je-li rozdílné u zkoušejícího a zadavatele, uvedeno oboje) a očekávanosti.

PŘÍLOHY

Příloha 1 – Tabulka pro farmakovigilanční hlášení v klinických hodnoceních

TABULKA PRO FARMAKOVIGILANČNÍ HLÁŠENÍ V KLINICKÝCH HODNOCENÍCH

SUSAR - z KH, které probíhá na území ČR – zadavatel hlásí: SUSARy k hodnoceným LP (testované i srovnávací, včetně placeba, je-li aplikovatelné)		
	LP REGISTROVANÉ v ČR	LP NEREGISTROVANÉ v ČR
Hlášení z ČR	systém A (na KH)	systém A (na KH)
Hlášení ze zahraničí – EU nebo 3.země	systém B	systém B
SUSAR – jiné KH, ale stejný testovaný LP – zadavatel hlásí: SUSARy- k testovaným LP, pro srovnávací LP nepožadujeme (a to z důvodu, že nemusí být pro různá KH stejné)		
	REGISTROVANÉ v EU (<i>patří sem i reg. v ČR</i>)	NEREGISTROVANÉ v EU
Hlášení z ČR	systém C	systém C
Hlášení ze zahraničí – EU nebo 3.země	systém D	systém E
spontánní hlášení a/nebo literatura	systém F	systém F

Pokud zadavatel není MAH, musí hlásit SUSARy u reg. hodnocených LP z KH a rovněž je hlásí držiteli rozhodnutí o registraci MAH; hlásí odslepené jednotlivé SUSARy.

A)

Na **SÚKL** (v elektronické podobě do CDNÚ nebo v písemné podobě e-mailem odd. KH) - pouze odslepené; ta, co mají za následek smrt nebo ohrožení života 7+ 8 dnů, ostatní do 15 dnů,

- zároveň průběžně monitorovat a vyhodnocovat, v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat SÚKL (je třeba opatření, jaká a proč)

Příslušným EK (MEK a LEK v místě, kde k SUSARu došlo)

- pouze odslepené; ta, co mají za následek smrt nebo ohrožení života 7+ 8 dnů, ostatní do 15 dnů,

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat MEK (je třeba opatření, jaká a proč)

Ostatním zkoušejícím, kteří se podílí na daném KH

- zaslepené nebo odslepené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu a bez uvedení LP, nejpozději do 15 dnů

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat všechny zkoušející (je třeba opatření, jaká a proč)

B)

Na SÚKL (na odd. KH)

- *pokud zadavatel hlásí elektronicky do EudraVigilance databáze, je tím splněna povinnost hlásit SÚKL (samostatně již na SÚKL hlášení nezasílá);* - v případě, že nehlásí elektronicky, zasílá pouze odslepená hlášení; ta, co mají za následek smrt nebo ohrožení života 7+ 8 dnů, ostatní do 15 dnů,

- zároveň průběžně monitorovat a vyhodnocovat, v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat SÚKL (je třeba opatření, jaká a proč)

- „Line listing“ + průvodní dopis se zhodnocením bezpečnostní situace zadavatelem (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč) – pouze na vyžádání SÚKL

Příslušné MEK

- každých 6 měsíců - formou „Line listing“ + průvodní dopis se zhodnocením bezpečnostní situace zadavatelem (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč)

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně, nejpozději do 15 dnů (je třeba opatření, jaká a proč)

Ostatním zkoušejícím, kteří se podílí na daném KH

- expedovaně zaslepené nebo odslepené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu a bez uvedení LP, nejpozději do 15 dnů nebo á 6 měsíců - formou „Line listing“ – dle nastavení systému hlášení zadavatele

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně, nejpozději do 15 dnů informovat všechny zkoušející (je třeba opatření, jaká a proč)

C)

Na SÚKL (na odd. KH) – není třeba, je hlášen u původního KH – a u původního klinického hodnocení jen připsat identifikaci všech KH se stejným testovaným LP, v případě elektronického hlášení napsat do „**Sender's Comments** „

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně, nejpozději do 15 dnů (je třeba opatření, jaká a proč)

Příslušným MEK

- jednotlivá hlášení se nehlásí

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat MEK (je třeba opatření, jaká a proč)

Ostatním zkoušejícím, kteří se podílí na daném KH

- každých 6 měsíců - formou „Line listing“- hodnocení SUSAR se stejným přípravkem, ale bez identifikace SH a léčivého přípravku + průvodní dopis se zhodnocením bezpečnostní situace zadavatelem (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč)

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat všechny zkoušející (je třeba opatření, jaká a proč)

D)

Na SÚKL

- není třeba jednotlivá hlášení, je v databázi EudraVigilance (pokud by v rámci ukládání dat v databázi bylo vyhodnoceno jako dostatečný signál k řešení opatření – bude prováděno v rámci Evropy */Pharmacovigilance Working Party PhVWP/*;

- pouze v případě, že zadavatel sám vyhodnotí tato hlášení jako dostatečný signál pro bezpečnostní opatření – zašle aktuálně jako novou informaci o bezpečnosti přípravku i s návrhem opatření, v tom případě informuje SÚKL neprodleně po vyhodnocení takové situace

Příslušným MEK – neposílá jednotlivá hlášení, zašle v rámci vyhodnocení formou „Annual Safety Report“ nejméně 1x ročně **nebo** je-li třeba dříve jako mimořádné hlášení bezpečnosti - zpracováno a vyhodnoceno (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč)

Ostatním zkoušejícím, kteří se podílí na daném KH

- každých 6 měsíců- formou „Line listing“ (bez uvedení identifikace SH a léčivého přípravku); tento Line listing bude obsahovat všechny SUSARs z příslušných hodnocení (i.e. hodnocení se stejným přípravkem) + průvodní dopis se zhodnocením bezpečnostní situace zadavatelem (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč)

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat všechny zkoušející (je třeba opatření, jaká a proč)

E)

Na SÚKL

- *pokud zadavatel hlásí elektronicky do EudraVigilance databáze, je tím splněna povinnost hlásit SÚKL samostatně na SÚKL nehlásí*

Příslušným MEK – neposílá jednotlivá hlášení, zašle v rámci vyhodnocení formou „Annual Safety Report“ = roční zprávy o bezpečnosti nejméně 1x ročně **nebo** je-li třeba dříve jako mimořádné hlášení bezpečnosti - zpracováno a vyhodnoceno (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč)

Ostatním zkoušejícím, kteří se podílí na daném KH

- každých 6 měsíců- formou „Line listing“ (bez uvedení identifikace SH a léčivého přípravku); tento Line listing bude obsahovat všechny SUSARs z příslušných hodnocení (i.e. hodnocení se stejným přípravkem) + průvodní dopis se zhodnocením bezpečnostní situace zadavatelem (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč)

- v případě vyhodnocení nutnosti bezpečnostních opatření neprodleně informovat (je třeba opatření, jaká a proč)

F)

Na SÚKL (na odd. KH), příslušným EK, ostatním zkoušejícím neposílá jednotlivá hlášení (zdůvodnění: spontánní hlášení a/nebo hlášení z literatury je uvedeno v ASR - Annual Safety Report) **nebo** je-li třeba dříve jako mimořádné hlášení bezpečnosti - zpracováno a vyhodnoceno (je třeba opatření a jaká, není třeba opatření, proč)