

Tento pokyn nahrazuje pokyn PHV-4 verze 5 s platností od 5. 12. 2017.

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 91 odst. 4 a § 93a zákona č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů

Pokyn je právně závazný.

Změny v tomto pokynu reflektují změny v systému EudraVigilance a nová pravidla pro hlášení nežádoucích účinků v EU (centralizovaný reporting ICSR). Tato verze pokynu PHV-4 ruší následující povinnosti držitelů rozhodnutí o registraci:

- registraci pro elektronickou výměnu hlášení se SÚKL,
- testování pro elektronickou výměnu hlášení se SÚKL,
- aktualizaci registračních formulářů,
- zasílání hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků na SÚKL.

1. Úvod a obecná ustanovení

1.1 Určení pokynu

Pokyn upřesňuje pravidla pro elektronickou výměnu hlášení nežádoucích účinků humánních léčiv s využitím systému EudraVigilance (EV). Obsah a obecná pravidla pro hlášení se řídí příslušnými právními předpisy a pokyny SÚKL a EMA.

1.2 Seznam použitých zkratk

SÚKL Státní ústav pro kontrolu léčiv

EMA Evropská agentura pro léčivé přípravky

EV EudraVigilance

KH klinické hodnocení

ICSRs Individual Case Safety Reports

CIOMS form I Suspect Adverse Reaction Report Form – standardizovaný formulář pro neelektronická hlášení organizace Council for International Organization of Medical Sciences

ICH International Conference on Harmonization

ID identifikátor v systému EudraVigilance

EEA Evropský ekonomický prostor

GVP Guideline on good pharmacovigilance practices

NÚ nežádoucí účinek po užití léčivého přípravku

FU follow-up ke hlášení

QPPV Qualified Person for Pharmacovigilance – osoba odpovědná za farmakovigilanci

ACK acknowledgement – potvrzující zpráva o přijetí hlášení NÚ, odeslaná příjemcem hlášení odesílateli

ISO International Organization for Standardization

CDNÚ Centrální databáze nežádoucích účinků – databáze NÚ provozovaná SÚKL

XEVMPD Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary – databáze léčivých přípravků registrovaných na území EEA, spravovaná EMA

EVPM EudraVigilance Post-Authorisation Module

EVCTM EudraVigilance Clinical Trial Module

1.3 Prameny včetně legislativních základů pokynu

Zákon č. 378/2007 Sb., zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon“ nebo „zákon o léčivech“)

Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů
Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci a dozor nad humánními a veterinárními léčivými přípravky a kterým se zakládá Evropská léková agentura
Směrnice 2001/20/ES (Clinical Trial Directive)
Guideline on good pharmacovigilance practices: Annex 1 - Definitions
Guideline on good pharmacovigilance practices Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products
Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs) včetně dalších EU pokynů a ICH norem (zejm. E2B, M1 a M2)
ICH Harmonised Tripartite Guideline Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R2)
Implementation Guide for Electronic Transmission of Individual Case Safety Reports (ICSRs): E2B(R3) Data Elements and Message Specification
EU Individual Case Safety Report (ICSR) Implementation Guide
Pokyn SÚKL KLH-21 verze 6 - Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků
Další upřesnění lze nalézt v příslušných průběžně vydávaných Q&A dokumentech zveřejněných na webové stránce EMA.

2. Upřesnění významu definic v oblasti elektronické výměny hlášení

EudraVigilance – databáze a systém pro elektronickou výměnu hlášení v rámci EEA, zřízeno a spravováno EMA

Hlášení NÚ – ICSR (anglicky Individual Case Safety Report) – hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku

Potvrzující hlášení – **ACK** (anglicky acknowledgement) ichicsrack zpráva ve formátu xml – hlášení zasílané příjemcem hlášení NÚ odesílateli, potvrzující úspěšné zpracování hlášení (kód 01 pro formát R2, AA – CA pro formát R3) nebo informující o chybách, které brání zpracování tohoto hlášení (kód 02, příp. 03 pro formát R2 a AE – CR případně AR pro formát R3)

Follow-up k hlášení – doplnění informací do původního hlášení NÚ

Databáze podle Art.57 (část XEVMPD) – databáze EMA, ve které jsou sbírány informace o léčivých přípravcích registrovaných na území EEA (XEVMPD); informace jsou do databáze hlášeny držiteli; obsahuje i data, která jsou vyžadována na základě požadavků Článku 52(2) Nařízení EK č. 726/2004

Centrální databáze NÚ – **CDNÚ** – databáze SÚKL integrovaná s gateway, je schopna plně automatizované elektronické výměny hlášení se všemi subjekty registrovanými v systému EudraVigilance (po registraci EV partnera)

Registrace do systému EudraVigilance – registrační proces v EMA, nezbytný pro umožnění přístupu do systému EudraVigilance

Zadavatel – fyzická nebo právnická osoba, která přebírá odpovědnost za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení

Držitel – držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku

Re-routing hlášení – automatický proces přeposlání hlášení NÚ, které držitelé poslali do EV databáze, příslušným regulačním autoritám (SÚKL) podle země hlásitele

3. Způsob a náležitosti hlášení NÚ

Elektronickým hlášením se rozumí hlášení nežádoucího účinku ve formátech ISO ICH E2B(R2) a ISO ICH E2B(R3), jejichž jednotlivé položky jsou popsány a upřesněny pokyny ICH ICSR M2 Specification Document a E2B(R3) Implementation Guide.

Hlášení, která nesplňují tuto definici, se pro potřeby tohoto pokynu nazývají **hlášeními neelektronickými**, i když byla zaslána elektronickým způsobem (např. e-mailem ve formátu CIOMS).

Zaslání elektronického hlášení je definováno jako přenos ichicsr zprávy ve formátu xml mezi odesílatelem a příjemcem pomocí systému EudraVigilance a následný přenos potvrzujícího hlášení (ACK) od příjemce k odesílateli. Formát ACK je též definován pokynem ICH M2 a E2B(R3) IG. Zaslání elektronického hlášení je považováno za úspěšné a završené pouze v případě, že odesílatel zprávy, resp. hlášení, obdrží ACK ve správném formátu s hodnotou 01 pro zprávu odeslanou ve formátu E2B(R2) a AA – CA pro zprávu ve formátu E2B(R3) v příslušných položkách.

SÚKL ode dne **22.11.2017** (den zprovoznění nového systému EudraVigilance) **posílá** všechna hlášení od zdravotnických pracovníků a pacientů z produkčního ID CZSUKL do databáze EudraVigilance podle pravidel daných zákonem o léčivech § 93c odst(3) takto:

Všechna závažná CZ hlášení	Do 15 dnů po jejich obdržení
Všechna nezávažná CZ hlášení	Do 90 dnů po jejich obdržení

Od 22.11.2017 SÚKL **nepřeposílá** držitelům žádná hlášení přijatá od zdravotnických pracovníků nebo pacientů. Tato hlášení budou pro držitele k dispozici v databázi EudraVigilance v míře dané přístupovou politikou EV (EudraVigilance access policy).

Zároveň SÚKL od 22.11.2017 **nepřijímá** žádná hlášení od držitelů, držitelé tato hlášení budou v rámci centralizovaného reportingu posílat přímo do databáze EV (na ID EVHUMAN pro hlášení do modulu EVPM a na ID EVCTMPROD pro hlášení do modulu EVCTM). SÚKL obdrží tato hlášení NÚ s využitím funkce re-routingu EMA.

V rámci zpracování hlášení z území ČR zaslaných podle §93a odst. 2 zákona o léčivech do evropské databáze, bude SÚKL uplatňovat všechna pravidla pro jejich zpracování a posouzení kvality zadaných dat tak, jak je uvedeno v GVP Module VI - v aktuálně platné verzi dokumentu.

Všechna hlášení pocházející z klinických hodnocení budou také hlášena pouze přímo do databáze EudraVigilance (do modulu EVCTM). Pravidla pro hlášení z klinických hodnocení se řídí pokynem K LH-21 verze 6 a směrnicí 2001/20/EC (Clinical Trial Directive) transponovanou do zákona.

Z důvodu zavedení centralizovaného zasílání hlášení se tímto pokynem ruší tyto dosavadní povinnosti držitelů:

- zasílat hlášení NÚ z ČR na SÚKL
- registrovat se pro elektronickou výměnu hlášení se SÚKL
- testovat se SÚKL
- aktualizovat registrační formuláře

Držitel je povinen poskytnout SÚKL informace o (lokální) kontaktní osobě zodpovědné za odesílání hlášení, informace o této osobě s uvedením e-mailu a telefonu se zasílají na adresu farmakovigilance@sukl.cz.

4. Specifické požadavky pro hlášení z ČR

4.1. Case narrative v národním jazyce

Pro hlášení zasílaná v novém formátu E2B (R3) SÚKL požaduje v případě, kdy držitel má k dispozici popis případu a popis reakcí v originálním jazyce hlásitele, aby tyto informace byly v hlášení vyplněny. Vyplněny budou formou doslovného textu dle zdrojové dokumentace do příslušných polí formátu E2B (R3) (pole H.5.r.1a pro Case Summary and Reporter's Comments a pole E.i.1.1a pro Reaction/Event as reported by the Primary Source in Native Language). K oběma polím je pak třeba doplnit i kódy jazyka – H.5.r.1b a E.i.1.1a.

Tento požadavek vychází z dokumentu EU ICSR Implementation Guide ***I.C.3.4 Use of local Language in Reaction/Event section and Case Summary section***

4.2 Zasílání literárních článků na SÚKL

Pro hlášení z literatury v novém formátu E2B (R3) se předpokládá připojení souboru literárního článku přímo k hlášení NÚ odesílaného do EV.

Pro literární hlášení ve formátu E2B (R2) jsou literární články předávány držiteli do EV literature repository a nejsou EMA přeposílány na SÚKL.

Z tohoto důvodu v těchto případech držitelé předají související literární článek k hlášení NÚ, který byl poslán do modulu EVPM, také na SÚKL, pokud jde o hlášení z ČR.

Články mají být zasílány na e-mailovou adresu farmakovigilance@sukl.cz ve formátu pdf s názvem souboru shodným s unikátním číslem hlášení. Články budou předkládány v českém, slovenském nebo anglickém jazyce, zpravidla do 5 pracovních dnů od odeslání hlášení do EVPM (ideálně souběžně s přeposláním článku do EV).

4.3 Žádost o follow-up

Žádosti držitelů o follow-up k hlášením, která do EV systému byla zaslána ze SÚKL, musí být vždy opodstatněné, SÚKL s odvoláním na GVP Module VI nebude akceptovat žádosti o rutinní follow-upy.

Důvody pro provedení follow-up k hlášení zahrnují tyto situace:

- doplnění informace nevyhnutelné a důležité pro vyhodnocení, resp. rekongiliaci případu
- objasnění nekonzistentních údajů v hlášení
- získání dalších informací k hlášení v souvislosti s procesem validace FV signálu, vyhodnocení bezpečnostního problému apod.

Žádost o follow-up bude odeslána e-mailem na adresu farmakovigilance@sukl.cz. Žádost musí obsahovat světové unikátní číslo hlášení, o jehož follow-up držitel žádá, musí mít formu jasně formulovaných dotazů, nesmí obsahovat opakovaně dotazy na fakta, která jsou v hlášení hlásitelem už uvedena. Po získání požadovaných informací od hlásitele SÚKL vypracuje follow-up k hlášení, který bude odeslán elektronicky jen do EV databáze a bude takto k dispozici držitelům. Žadateli o follow-up bude nakonec odeslán e-mail se získanými odpověďmi od hlásitele, SÚKL nebude přeposílat žadateli příslušné hlášení.

SÚKL na druhé straně může požádat držitele o provedení follow-up k hlášením, která byla držitelem odeslána do EV databáze, v odůvodněných případech, popsaných výše.

SÚKL bude za tímto účelem e-mailem kontaktovat lokální kontaktní osobu na území CZ nebo QPPV držitele uvedenou v databázi podle Art 57. Vypracovaný FU k takovému hlášení držitel odešle přímo do EV databáze, FU bude na SÚKL zaslán cestou re-routingu z EMA.