

PHV- 4 verze 1-ELEKTRONICKÁ HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Tento pokyn nahrazuje pokyn PHV 4 s platností od 16. 9. 2008.

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) mezi SÚKL a držiteli rozhodnutí o registraci nebo zadavateli klinických hodnocení léčiv. Obsah a obecná pravidla pro hlášení se řídí příslušnými právními předpisy a pokyny SÚKL a agentury.

1.2 Seznam použitých zkratk

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

EMA – Evropská léková agentura, dále též jako agentura

EV – EudraVigilance

KH – klinické hodnocení

EV MPD – EudraVigilance Medicinal Product Dictionary

ichicsr – označení (typ hlášení v položce M.1.1) pro elektronické hlášení NÚ

ichicsrack – označení (typ hlášení v položce M.1.1) pro elektronické potvrzující hlášení

EDI - Electronic Data Interchange

ICSRs – Individual Case Safety Reports

MPRs – Medicinal Product Reports

ICH – International Conference on Harmonization

ID – Identifikátor v systému EudraVigilance

EEA – Evropský ekonomický prostor

MedDRA – The Medical Dictionary for Regulatory Activities

NÚ – nežádoucí účinky

1.3 Legislativní a normativní základy 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*
- Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků a vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků
- Směrnice 2001/20/ES a navazující pokyny: 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
- Svazek 10 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství (Clinical trials guidelines)
- 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
- Svazek 9A Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství (Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use), včetně dalších EU pokynů uvedených v dodatku 3 (zejm. 3.1.1 *Pravidla EDI* a 3.1.2 *Technická dokumentace EV*) a ICH norem, uvedených v dodatku 4 (zejm. E2B, M1 a M2).
- Pravidla EMA pro registraci do EudraVigilance a technická specifikace EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (viz <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>).
- Pokyn SÚKL KLH-21 verze 1- Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení

Svazek 9A kromě jiného shrnuje pokyny vydané Komisí a agenturou týkající se elektronického hlášení podezření na nežádoucí účinky. Tyto pokyny jsou odkazovány v § 92 zákona. Obdobně pro hlášení nežádoucích příhod a účinků dle § 58 odst. 4 zákona platí pokyny vydané Komisí a agenturou ve Svazku 10 a navazující na Směrnici 2001/20/ES. Další upřesnění lze nalézt v příslušných průběžně vydávaných Q&A dokumentech zveřejněných na webové stránce agentury.

K účelu elektronické výměny hlášení NÚ byl EMA vytvořen systém EudraVigilance, založený na mezinárodních pokynech ICH a mezinárodně uznané lékařské terminologii MedDRA. Nedílnou součástí systému EV je databáze EV MPD, která by měla obsahovat nezbytné aktuální informace o všech léčivých přípravcích, jichž se týká povinnost elektronického hlášení. Pro správnou funkci systému je tedy nutné, aby

všichni držitelé a zadavatelé, využívající systém EV ke splnění své zákonné povinnosti o hlášení NÚ, poskytl a průběžně aktualizovali data o všech svých léčivých přípravcích.

2. Upřesnění významu definic v oblasti elektronické výměny hlášení

(viz též definice v pravidlech EDI a Svazcích 9A a 10)

EudraVigilance – databáze a systém pro elektronickou výměnu hlášení v rámci EEA, zřízený a spravovaný EMEA

Gateway – softwarový nástroj, který umožňuje zabezpečený přenos elektronických dat dle standardu ICH mezi dvěma partnery; v rámci systému EudraVigilance každý gateway uživatel komunikuje s gateway EMEA, který dále předává přenášená data ostatním EudraVigilance uživatelům

Webtrader – webový softwarový systém EMEA, umožňující vytváření a zabezpečený přenos dat v rámci systému EudraVigilance i uživatelům bez vlastního gateway

xml – elektronický datový formát, používaný k přenosu standardizovaných dat (např. zasílání dat do databáze); definován jako podmnožina datového formátu SGML, s nímž je plně kompatibilní

Mezinárodně uznaná lékařská terminologie – terminologie podle normy ICH M1, tj. MedDRA

Hlášení NÚ (anglicky ICSR) – hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku

Hlášení LP – hlášení informací o registrovaném nebo testovaném léčivém přípravku do EV MPD

Potvrzující hlášení (anglicky acknowledgement) – hlášení zasílané příjemcem hlášení NÚ nebo LP odesílateli, potvrzující úspěšné zpracování původního hlášení (kód 01) nebo informující o chybách, které zpracování tohoto hlášení brání (kód 02, příp. 03)

Hlášení (anglicky report) – v rámci systému EudraVigilance rozlišujeme tyto typy hlášení: hlášení NÚ, hlášení LP a potvrzující hlášení; typy hlášení jsou definovány v položce M.1.1 zprávy

Zpráva (anglicky message) – elektronický soubor ve formátu xml, který může obsahovat jedno nebo více hlášení jednoho typu

Backlog – skupina případů podezření na nežádoucí účinky zaznamenané od 1. května 2004, které dosud nebyly zaslány do EV ve formátu xml

Centrální databáze NÚ – databáze SÚKL integrovaná s gateway a schopná plně automatizované elektronické výměny hlášení se všemi subjekty registrovanými v systému EudraVigilance (po registraci EV partnera)

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

Registrace EV partnera – registrační proces v SÚKL, který jednoznačně identifikuje partnera pro elektronickou výměnu hlášení z hlediska SÚKL

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

Držitel – držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku

3. Způsob a náležitosti hlášení

Elektronickým hlášením se rozumí hlášení nežádoucího účinku ve formátu definovaném pokynem ICH E2B(R2), jehož jednotlivé položky jsou popsány pokynem ICH M2 a upřesněny pokyny EMEA. Hlášení, která nesplňují tuto definici, se pro potřeby tohoto pokynu nazývají **hlášeními neelektronickými**, i když byly zaslány 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 (ichicsrack zpráva ve formátu xml) od příjemce k odesílateli. Formát potvrzujícího hlášení je též definován pokynem ICH M2. Zaslání elektronického hlášení (viz zákon § 92 odst. 1 až 6 a § 58 odst. 4) je platné pouze v případě, že odesílatel zprávy, resp. hlášení obdrží potvrzující zprávu s hodnotou 01 v příslušných položkách (A.1.6, resp. B.1.8).

K elektronické výměně hlášení se SÚKL je nutno používat pouze ID **CZSUKL**, které je propojeno s databází NÚ SÚKL a umožňuje automatické generování resp. přijímání potvrzujících hlášení (ichicsrack zpráva ve formátu xml). Registrovaný partner na své straně používá ID, které uvedl v aktuální verzi registračního formuláře (viz oddíl 3.3.1). Na toto ID bude SÚKL zasílat hlášení dle § 93, odstavec 2 zákona. V tom případě musí držitel dle pokynů Komise a agentury potvrdit přijetí této zprávy zasláním potvrzujícího hlášení (ichicsrack zpráva ve formátu xml).

Na ID CZSUKL se hlásí všechna hlášení pocházející z České republiky a dále hlášení, pro něž je to uvedeno v příloze 6 Svazku 9A (viz zákon § 92 odst. 1 až 6 a §58 odst. 4). Hlášení pocházející ze třetích zemí a všechna hlášení pocházející z klinických hodnocení se hlásí do databáze EudraVigilance v EMEA dle pravidel uvedených ve Svazcích 9A a 10, detailní pravidla pro hlášení z klinických hodnocení jsou též vysvětlena v pokynu KLH-21. Hlášení pocházející současně z klinických hodnocení a z České republiky se tedy hlásí paralelně jak na SÚKL tak do EMEA.

3.1 Backlog

Vzhledem ke vzniku zákonné povinnosti zadávat údaje z hlášení NÚ do evropské databáze k 1. květnu 2004 požaduje SÚKL dodatečné zaslání všech hlášení, která od tohoto data byla zaslána SÚKL (tzv. backlog, viz též registrace EV partnera), v elektronické podobě na SÚKL (týká se hlášení na registrované přípravky z České republiky, viz též Svazek 9A kap. III.11.4), respektive přímo do EudraVigilance databáze v EMEA (týká se hlášení na registrované přípravky ze třetích zemí a všech hlášení z klinických hodnocení).

Při hlášení backlogu z České republiky na SÚKL se v položce M.1.1 ponechá text „ichicrs“.

3.2 Registrace do systému EudraVigilance

Přístup do systému EudraVigilance je možný pouze prostřednictvím registrace v EMEA (podrobnosti viz <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/index.asp>).

3.3 Zahájení elektronické výměny hlášení NÚ se SÚKL

3.3.1 Registrace EV partnera

Pro zahájení elektronické výměny hlášení se SÚKL je nutno zaslat formální žádost o registraci EV partnera v papírové i elektronické podobě. K tomu je nutno použít registrační formulář ve formátu MS Excel, který je součástí tohoto pokynu a je též k dispozici na www.sukl.cz v oddíle farmakovigilance v české a anglické verzi. Papírová verze formuláře musí být podepsána statutárním zástupcem držitele nebo zadavatele, který zodpovídá za zajištění hlášení NÚ dle zákona, a to i v případě změny smluvního partnera při externím zajištění elektronické výměny hlášení. Na základě této žádosti SÚKL provede registraci EV partnera a zahájí testovací fázi. Cílem této registrace je zajistit jednoznačné přiřazení identifikátorů systému EudraVigilance konkrétním subjektům (držitelům rozhodnutí o registraci nebo zadavatelům klinického hodnocení), a v případě více EV identifikátorů (v production environment = „ostrá“ ID) u jednoho subjektu jednoznačně definovat, která část agendy přísluší kterému identifikátoru (např. hlášení ze třetích zemí z centrály, hlášení ze studií z regionálního centra, příjem hlášení národní pobočkou, apod.).

Žádost o registraci EV partnera musí obsahovat zejména:

- identifikaci žadatele (včetně všech registračních čísel léčivých přípravků nebo čísel protokolů klinických hodnocení, případně EudraCT čísla)
- všechna relevantní EV ID, datum registrace v EMEA, případně k čemu slouží (pokud je více „ostrých“ ID)
- kontaktní údaje odpovědných osob, včetně kontaktních osob pro řešení problémů, které se mohou v souvislosti s elektronickou výměnou hlášení vyskytnout, a osoby odpovědné za farmakovigilanci
- harmonogram (kdy partner začne hlásit a co, do kdy provede hlášení do EV MPD, kdy zahájí a ukončí zaslání backlogu, kdy bude zahájen příjem hlášení ze SÚKL).

Veškeré změny údajů, uvedených v žádosti o registraci EV partnera, je třeba hlásit SÚKL v elektronické podobě pomocí aktualizované verze registračního formuláře na e-mailovou adresu el.icsr@sukl.cz, aby bylo možno udržet plnou funkčnost systému elektronické výměny hlášení. Verze formuláře se označí zvýšením čísla v názvu souboru o jednotku oproti předchozí verzi (viz též vysvětlující text k Příloze 1).

3.3.2 Testovací fáze

Testovací fáze slouží k prověření technické kompatibility systémů pro elektronickou výměnu hlášení. Pro každý systém je potřeba provést testování kompatibility formátu vyměňovaných dat oběma směry. Cílem testování je vyzkoušet správné rozpoznávání vyměňovaných dat ve všech položkách (včetně potvrzujících hlášení), aby se předešlo technickým problémům s elektronickou výměnou hlášení v reálném provozu. Pokud systém používá více ID, je potřeba provést základní testování se všemi ID. Držitelé a zadavatelé, kteří společně používají jeden systém s jedním ID provedou testování pouze jednou. V případě, že již registrovaný gateway uživatel významným způsobem změní svůj systém (např. přechod na novou verzi Technické dokumentace EV), je potřeba po případném otestování s EMEA provést nové testování i se SÚKL s ohledem na položky, u nichž došlo ke změně. V tom případě partner požádá o nové testování s oznámením povahy změn, ke kterým došlo.

Vlastní testovací fáze je obdobou testování s EMEA, o detailních požadavcích na testování budou partneři informováni zároveň s úspěšným ukončením registrace EV partnera.

3.3.3 Pilotní fáze

V rámci prověření obsahové kvality (zejména u položek, u kterých je možno informace zadávat více způsoby), proběhne u každého nově registrovaného EV partnera, který chce hlásit na oddělení farmakovigilance, přechodná pilotní fáze, během které bude hlásící subjekt zasílat paralelně elektronická a neelektronická hlášení (viz též kapitola 3. Způsob a náležitosti hlášení). Při paralelním zasílání hlášení je potřeba zaslat obě formy hlášení současně, s maximálním odstupem 2 dnů. Číslo uvedené v neelektronickém hlášení musí být shodné s celosvětově jednoznačným číslem elektronického hlášení.

Délka přechodného období záleží na množství a kvalitě zaslaných hlášení. Ukončení pilotní fáze a přechod na standardní elektronickou výměnu hlášení SÚKL oznámí e-mailem (osobě zodpovědné za elektronické hlášení a osobě odpovědné za farmakovigilanci, uvedených v žádosti o registraci EV partnera).

Pro pilotní fázi lze využít i hlášení, zasláná SÚKL v neelektronické podobě po 1. květnu 2004, zde je nutno zaslat přesný seznam hlášení, obsahující minimálně datum odeslání neelektronického hlášení, případně další údaje potřebné k jednoznačné identifikaci hlášení. Toto je možné pouze u hlášení z České republiky, zasláných oddělení farmakovigilance.

V každém případě subjektům, kteří nezašlou elektronicky všechna hlášení z České republiky po 1. květnu 2004, nebude pilotní fáze ukončena. Současně musí dohodnout závazný termín, do kdy zašlou úplnou (aktuální) informaci do EVMPD (pokud tak již neučinili dříve) a vypořádat backlog s EMEA pro hlášení ze 3. zemí.

Pilotní fáze se netýká hlášení z klinického hodnocení vzhledem k povinnosti hlásit vše též přímo do EMEA. Pro EV partnery, kteří chtějí hlásit pouze na oddělení klinického hodnocení, pilotní fázi nepředpokládáme. Nicméně tyto EV partneři musí se SÚKL dohodnout vypořádání backlogu a závazný termín pro zaslání všech informací do EV MPD.

V případě domluveného společného postupu zemí EU k zajištění obsahové kvality dat v systému EudraVigilance si SÚKL vyhraduje upravit pravidla pro pilotní fázi tak, aby byla v souladu s dohodnutými principy. Současně se předpokládá, že zjištěné nedostatky budou poskytnuty EMEA a regulačním autoritám zemí EEA.

3.3.4 Hlášení SÚKL držitelům

K zajištění povinností dle § 93 odstavec 2 zákona jsou držitelé povinni zabezpečit elektronický příjem hlášení včetně zaslání potvrzujících hlášení dle pravidel EDI. Držitelům, kteří nejsou dočasně schopni hlášení elektronicky přijímat, budou hlášení zasílána náhradním způsobem (faxem) s oznámením celosvětově jednoznačného čísla hlášení, pod kterým byla hlášení zaslána do databáze EudraVigilance. Dle pokynů Komise a Agentury toto číslo nesmí být nahrazeno jiným číslem a musí být používáno v následné výměně hlášení. Pokud držitel nedisponuje dalšími relevantními údaji k tomuto hlášení (follow-up v souvislosti s paralelním získáním hlášení od zdravotnického pracovníka), toto hlášení na SÚKL již neposílá.

3.4 Ustanovení o způsobech plnění některých zákonných povinností

Pro hlášení ze třetích zemí na oddělení farmakovigilance se považuje za splnění povinnosti hlásit NÚ, pokud je hlášení zasláno do databáze EudraVigilance v EMEA, s výjimkou hlášení, kde je pro podezřelý přípravek Česká republika referenčním členským státem pro MRP (viz dodatek 6.1 Svazku 9A). V tomto případě se na SÚKL zasílají všechna hlášení, tj. i pocházející z území ostatních členských zemí EEA (hlášení se zasílají paralelně se zasláním do příslušné členské země). Pravidla pro hlášení z klinických hodnocení se řídí pokynem KLH-21 verze 1 a Svazkem 10.

3.5 Výjimky

Kdy se nemusí hlásit elektronicky (lze hlásit alternativním způsobem, např. pomocí formuláře CIOMS):

- V případě spontánních hlášení zdravotnickými pracovníky přímo SÚKL (nevztahuje se na předávání hlášení držitelem).
- V případě hlášení z klinických hodnocení dle § 14 odstavec 8 vyhlášky č. 226/2008 Sb. – pro každou studii nutno dohodnout s oddělením klinického hodnocení.
- Ve výjimečných a řádně oddůvodněných případech dle kapitoly 3.7.
- V případě selhání systému EudraVigilance (viz pravidla EDI), zůstává však povinnost zaslat hlášení elektronicky po znovuzprovoznění systému.

3.6 Pravidla a časové limity pro zaslání potvrzujícího hlášení

Pro elektronickou výměnu hlášení závazně platí pravidla EDI, včetně časových limitů pro zaslání potvrzujícího hlášení.

Vzhledem k těmto limitům se doporučuje odesílat elektronická hlášení s dostatečným předstihem, aby hlášení proběhlo dle definice zaslání elektronického hlášení. Pokud odesílatel neobdrží potvrzující hlášení před vypršením časového limitu dle zákona, musí použít náhradní řešení, aby splnil svoji zákonnou povinnost.

3.7 Podmínky pro neelektronické hlášení NÚ držitelem

Dle § 92 odstavec 1 zákona o léčivech může SÚKL umožnit hlášení NÚ neelektronicky na základě žádosti držitele. Součástí žádosti musí být zdůvodnění žádosti, seznam všech registrovaných přípravků včetně registračních čísel a doby registrace a přehled nežádoucích účinků pro všechny registrované přípravky za posledních pět let.

Držitel musí splnit následující podmínky:

- Všechny registrované léčivé přípravky tohoto držitele jsou registrovány **pouze** v České republice. Nemůže tedy nastat případ, že se vyskytnou hlášení mimo území České republiky, která dle platných pravidel Komise a agentury hlásí držitel příslušnému EEA státu případně přímo do databáze EudraVigilance (hlášení ze třetích zemí). V případě registrace těchto přípravků v další členské zemi EEA je možno výjimku udělit v případě, že obdobná výjimka bude udělena i v této členské zemi (v tomto případě musí být součástí

žádosti též prohlášení o potenciálním udělení výjimky včetně kontaktní osoby v regulační autoritě, zodpovědné za udělení výjimky).

- Počet hlášení NÚ na všechny registrované přípravky za předchozí období (5 let, pokud průměrná době registrace těchto přípravků není menší, v tom případě bude průměr vypočten za odpovídající kratší období) nepřesáhl v průměru 2 hlášení ročně. V případě výrazného nárůstu počtu hlášení NÚ ročně (např. opakovaně více než 5 hlášení ročně) si SÚKL vyhrazuje právo platnost výjimky ukončit.

Držitel dále musí zajistit zaslání informací o registrovaných přípravcích do EV MPD dle požadavků EMEA a spolupracovat při případném vypořádání backlogu.

Příloha 1

Elektronická verze MS Excel formuláře pro registraci EudraVigilance partnera pro elektronickou výměnu hlášení NÚ v české (Reg-Company-C01.xls) a anglické verzi (Reg-Company-C01.xls). V názvu zaslaného souboru je nutno nahradit text „Company“ označením registrující se společnosti. Při zasílání aktualizované verze registračního formuláře zaměňte znaky „01“ pořadovým číslem verze (1. aktualizace registračního formuláře po ukončení registrace je verze „02“ apod., znaky „00“ lze použít pro neoficiální verzi formuláře, kterou zašlete spolu s případným dotazem, pokud potřebujete blíže vysvětlit vyplňování některých položek registračního formuláře).