

PHV-4-ELEKTRONICKÁ HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Platnost od: 1. 5. 2005

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.

1.2 Seznam použitých zkratk

SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv

EMA – Evropská léková agentura

EV – EudraVigilance

KH – klinické hodnocení

EVMPD – 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

1.3 Legislativní a normativní základy pokynu

- Zákon č. 79/1997 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů – dále jen *zákon*
- Vyhláška č. 472/2000 Sb., ve znění pozdějších předpisů, a vyhláška č. 288/2004 Sb.
- 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
- Směrnice Evropského parlamentu a rady 2001/83/ES o kodexu společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů – dále jen *Směrnice 83*
- 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 9 Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství (Notice to Applicants)
- Normy Mezinárodní konference o harmonizaci ICH: M1, M2, E2B(M) (viz též Annex 4 v pravidlech EDI), které byly vydány také jako pokyny EMA
- EMA/H/11274/04: Note for Guidance on the Electronic Data Interchange of Individual Case Safety Reports and Medicinal Product Reports in Pharmacovigilance during the Pre-and Post-authorisation Phase in the European Economic Area (EEA) – dále jen *pravidla EDI*
- Pravidla EMA pro registraci do EudraVigilance
- Pokyn SÚKL PHV-1-Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků
- Pokyn SÚKL KLH-21-Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení
- EudraVigilance business rules - Technical Documentation – EudraVigilance Human Version 7.0 Processing of Safety Messages and ICSRs (Doc. Ref. EMA/H/20665/04)
- EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (Ref. EMA/H/10488/03)

Pokyn vychází z potřeby uvedené ve Směrnici 83, hl. IX, čl. 106 odst. 1 o stanovení technických požadavků na elektronickou výměnu farmakovigilančních informací. 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 EVMPD, 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, poskytli a průběžně aktualizovali data o všech svých léčivých přípravcích.

2. Upřesnění významu definic v oblasti elektronické výměny hlášení

viz též definice v pravidlech EDI

Systém EudraVigilance – systém pro elektronickou výměnu hlášení v rámci EEA, zřízený a spravovaný EMA (zkráceně EV)

Gateway – softwarový nástroj, který umožňuje zabezpečený přenos elektronických dat dle standardu ICH mezi dvěma gateway; 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 EVMPD

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)

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 – plánovaná databáze SÚKL, která bude integrovaná s gateway a schopna 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(M), jehož jednotlivé položky jsou popsány pokynem ICH M2 a upřesněny pokyny EMEA a SÚKL. Pokud pravidla pro vyplňování jednotlivých položek formátu E2B(M) elektronického hlášení, stanovená ICH, případně EMEA, nebudou zcela jednoznačná, SÚKL zveřejní tato upřesnění na svých webových stránkách (pododdíl EudraVigilance) ve formě Otázek a odpovědí (které budou průběžně aktualizovány). 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 E2B(M). Zaslání elektronického hlášení (viz zákon §52b odst. 2 až 5 a §38 odst. 11) 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).

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 oddělení farmakovigilance z České republiky dle pokynu SÚKL PHV-1), respektive přímo do EudraVigilance databáze v EMEA (týká se hlášení na oddělení farmakovigilance z třetích zemí a všech hlášení na oddělení klinického hodnocení – dle pokynu SÚKL PHV-1 a K LH-21).

3.2 Registrace do systému EudraVigilance

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

3.3 Zahájení elektronické komunikace NÚ se SÚKL

Pro zahájení elektronické výměny hlášení se SÚKL je nutno zaslat formální žádost o registraci EV partnera v papírové i elektronické podobě. 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 (vzor formuláře viz příloha 1):

- identifikaci žadatele (včetně 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 začne hlásit a co, kdy hlášení do EVMPD, do kdy zaslání backlog, kdy zahájí příjem hlášení ze SÚKL).

Veškeré změny údajů, uvedených v žádosti o registraci EV partnera, je třeba hlásit SÚKL (na e-mailovou adresu farmakovigilance@sukl.cz), aby bylo možno udržet plnou funkčnost systému elektronické výměny hlášení.

Na straně SÚKL v současné době platí identifikátory **CZSUKLWEB** pro veškerá hlášení zasílaná na oddělení farmakovigilance a **CZSUKLCT** pro veškerá hlášení zasílaná oddělení klinického hodnocení.

3.3.1 Testovací 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, přechodné testovací období, během něhož bude hlásící subjekt zasílat paralelně elektronická a neelektronická hlášení (viz též 3. Způsob a náležitosti hlášení). Délka přechodného období závisí na množství a kvalitě zaslaných hlášení. Ukončení testovací fáze a přechod na standardní elektronickou výměnu hlášení SÚKL oznámí e-mailem (osobě zodpovědné za elektronické hlášení, uvedené v žádosti o registraci EV partnera, a osobě, odpovědné za farmakovigilanci).

Pro testování 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, zaslaných oddělení farmakovigilance.

V každém případě subjekty, které tuto možnost nevyužijí nebo nezašlou elektronicky všechna hlášení po 1. květnu 2004, musí před ukončením testovací fáze dohodnout závazný termín, do kdy tento tzv. backlog vypořádají.

Současně musí dohodnout závazný termín, do kdy zašlou úplnou (aktuální) informaci do EVMPD (pokud tak již nečinili dříve).

Pro EV partnery, kteří chtějí hlásit pouze na oddělení klinického hodnocení, testovací období nepředpokládáme vzhledem k povinnosti hlásit vše též přímo do EMEA, která má vlastní pravidla pro testování. Nicméně tito EV partneři musí se SÚKL dohodnout závazný termín pro backlog a zaslání všech informací do EVMPD.

3.3.2 Hlášení SÚKL držitelům

SÚKL nepředpokládá speciální testování elektronického hlášení ve směru hlášení ze SÚKL ke třetím subjektům (vyjma testování odesílání jiným gateway uživateli z centrální databáze hlášení NÚ – po jejím zprovoznění). V případě, že nám držitel rozhodnutí o registraci závazně oznámí schopnost přijímat hlášení, zahájí SÚKL zasílání elektronických hlášení NÚ (expedovaných) od nejbližšího hlášení, které ještě nebylo zasláno v neelektronické formě.

Možnost vyzkoušení funkčnosti systému v tomto směru je tak omezena pouze na případy, že si držitel požádá o výpis z naší databáze (viz odkaz na www.sukl.cz) a vyznačí požadavek elektronického zaslání ve formě **xml** pro hlášení obdržaná SÚKL po 1. květnu 2004 (to však pouze za předpokladu existence takových hlášení).

V případě, že již registrovaný gateway uživatel významným způsobem změní svůj systém, doporučuje se, po provedení testování s EMEA, otestovat technickou kompatibilitu i se SÚKL (platí též po zprovoznění centrální databáze hlášení NÚ).

3.3.3 Přechodná období

Po přechodu na centrální databázi hlášení NÚ bude zprovozněn identifikátor **CZSUKL**. Pro všechny gateway uživatele (i již zaregistrované) bude nejprve nutno provést testování kompatibility, což bude upřesněno zvláštním oznámením. Do zprovoznění centrální databáze hlášení NÚ SÚKL nebudou prováděny žádné testy technické kompatibility elektronických hlášení (viz výše).

V případě potřeby testování mohou registrovaní partneři EV, po dohodě se SÚKL, použít identifikátory **CZSUKLWEBT**, **CZSUKLCTT**, **CZSUKLT**, které slouží pouze pro testování technických parametrů zasílaných hlášení. Hlášení zasláná v testovacím prostředí neslouží k plnění zákonných povinností.

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 (EMA). Na hlášení z České republiky a hlášení na oddělení klinického hodnocení (viz pokyn *KLH-21*) se toto ustanovení nevztahuje.

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 „nekomerčních akademických studií“ – pro každou studii nutno dohodnout s oddělením klinického hodnocení.

- V případě selhání systému EudraVigilance (viz pravidla EDI), zůstává však povinnost zaslat hlášení elektronicky po znovuzprovoznění systému.

3.6 Pravidla a časové limity pro zasílání potvrzujícího hlášení

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

ZPRUŠENO

Příloha 1

Vzor formuláře pro registraci EudraVigilance partnera pro elektronickou výměnu hlášení NÚ:

Žadatel					Typ žadatele (lze obojí):	
Adresa					☐ držitel ☐ zadavatel	
Registrované přípravky ¹ :						
Neukončená klinická hodnocení ¹ :						
Registrace v EMEA	ID		testovací ID		Datum	
v případě více ID (mimo testovacích) specifikujte jejich účel						
Odpovědné osoby	funkce pro EV	adresa	telefon	e-mail		
krok implementačního plánu	specifikace kroku ²		datum zahájení ³		odpovědná osoba	
zasílání hlášení SÚKL						
příjem hlášení ze SÚKL						
hlášení do EV MPD						
zaslání backlog						

Datum žádosti:

podpis statutárního zástupce žadatele

Poznámky:

- ¹ U registrovaných přípravků uveďte registrační číslo, u klinických hodnocení číslo protokolu, příp. EudraCT number.
- ² V případě, že krok implementačního plánu má více fází, rozepište na více řádek a upřesněte ve sloupci specifikace kroku, čeho se datum a odpovědná osoba týkají (např. hlášení ze 3. zemí, hlášení z klinických hodnocení z ČR, apod.), jinak vyplňte „všechna hlášení“.
- ³ Datum zahájení je po dohodě se SÚKL považováno za závazné. Pro backlog uveďte i datum ukončení.

V případě změn jakýchkoliv údajů uvedených v žádosti hlase prosím neprodleně na SÚKL, pokud možno na obdobném formuláři.