

Tento pokyn nahrazuje pokyn PHV-4 verze 8 s platností od 1. 9. 2023

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 se týká hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků v jejich peregistračním období, tedy těch zasílaných do modulu EVPM databáze EudraVigilance. Hlášení NÚ z klinických hodnocení (SUSAR) zasílané do modulu EVCTM databáze EudraVigilance se řídí příslušnými pokyny EMA a OKH SÚKL.

Pokyn je právně závazný.

Změny v tomto pokynu:

- upřesňují skupinu hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků, kterých se pokyn týká
- ruší informace o již neplatném formátu R2 pro hlášení nežádoucích účinků
- upravují proces zasílání literárních článků
- upřesňují podmínky pro žádosti o Follow-up

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); je určen držitelům rozhodnutí o registraci, případně organizacím zabezpečujícím elektronické nahlášení nežádoucích účinků (ve formátu E2B (R3)) jménem držitelů. Obsah a obecná pravidla pro hlášení se řídí příslušnými právními předpisy a pokyny SÚKL a EMA.

1.2 Seznam použitých zkratk

ACK	acknowledgement – potvrzující zpráva o přijetí hlášení NÚ, odeslaná příjemcem hlášení odesílateli
EEA	Evropský ekonomický prostor
EMA	Evropská agentura pro léčivé přípravky
EV	EudraVigilance
EVCTM	EudraVigilance Clinical Trial Module
EVPM	EudraVigilance Post-Authorisation Module
FU	follow-up ke hlášení
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
ICH	International Conference on Harmonization
ICSRs	Individual Case Safety Reports
ID	identifikátor v systému EudraVigilance
ISO	International Organization for Standardization
NÚ	nežádoucí účinek po užití léčivého přípravku
OKH	Odbor klinického hodnocení
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction – hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (v klinickém hodnocení)

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

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)

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

Announcement of the EMA Management Board – Confirmation of the mandatory use of the ISO Individual Case Report standard based on ICH E2B(R3) modalities and related ISO standard terminology, EMA/561671/2019

Mandatory use of ISO ICSR/ICH E2B(R3) and EDQM terminology for Dosage Forms (DF) and Routes of Administration (RoA), EMA/580321/2021 Rev 1

Pokyn SÚKL PHV-6 - Požadavky SÚKL k hlášení změn PSMF, ke jmenování kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci a kontaktní osoby pro otázky farmakovigilance v ČR

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 AA – CA) nebo informující o chybách, které brání zpracování tohoto hlášení (AE – CR případně AR)

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

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 formátu 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).

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 AA – CA.

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 **nepře**posílá držitelům žádná hlášení přijatá od zdravotnických pracovníků nebo pacientů. Tato hlášení jsou 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 v rámci centralizovaného reportingu posílají 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.

Dle pokynu PHV-6 je každý držitel povinen jmenovat kontaktní osobu pro otázky farmakovigilance. Její základní funkcí je komunikace se SÚKL, a to i v rámci oblasti týkající se hlášení NÚ, a je primárním kontaktem pro řešení otázek týkajících se hlášení z České republiky (řešení kvality dat v hlášení, technické problémy, žádost o FU ze strany SÚKL).

4. Specifické požadavky pro hlášení z ČR

4.1 Case narrative v národním jazyce

Pro hlášení z ČR zasílaná do databáze EudraVigilance požaduje SÚKL 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.1.1b.

Povinnost vyplňovat popis případu v originálním jazyce hlásitele (pole H.5.r.1a Case Summary and Reporter's Comments) se nevztahuje na hlášení pocházející z literatury. Za popis případu v originálním jazyce je v tomto případě považován literární článek, není potřeba jej nebo jeho souhrn vkládat do hlášení. Povinnost vyplnit reakce dle hlásitele (pole E.i.1.1a Reaction/Event) v originálním jazyce hlásitele ale nadále platí i pro hlášení z literatury.

Tento požadavek vychází z dokumentu EU ICSR Implementation Guide ***1.C.3.4 Use of local Language in Reaction/Event section and Case Summary section***

4.2 Zasílání literárních článků na SÚKL

V souladu s GVP Module VI může být držitel rozhodnutí o registraci, který zaslal do databáze EudraVigilance iniciální hlášení pocházející z odborné literatury (kde země výskytu nežádoucí reakce, resp. země hlavního hlásitele je Česká republika), požádán SÚKL o poskytnutí kopie zdrojového literárního článku.

Článek je zasílán žadateli o zaslání článku ve formátu dostupném držiteli, jako příloha e-mailu, a v kopii na adresu farmakovigilance@sukl.cz.

4.3 Žádost o follow-up

SÚKL přijímá žádosti o follow-up od držitelů k hlášením, která do EV systému byla zaslána ze SÚKL. Žádosti 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 nezbytné 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 obsahovat zdůvodnění této žádosti, musí mít formu jasně formulovaných dotazů. Žádost nesmí obsahovat opakovaně dotazy na fakta, která jsou v hlášení už uvedena, a také nejsou akceptovány žádosti ve formě dotazníku. 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.

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

SÚKL bude za tímto účelem e-mailem kontaktovat Kontaktní osobu pro otázky farmakovigilance. Vypracovaný FU k takovému hlášení držitel odešle přímo do EV databáze, FU bude na SÚKL zaslán cestou re-routingu z EMA.