



Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

Metodický pokyn ŠÚKL č. 2/2005
vedúceho služobného úradu a riaditeľa Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv

**HLÁSENIE NEŽIADUCICH UDALOSTÍ A ÚČINKOV
Z KLINICKÉHO SKÚŠANIA LIEČIV**

Reporting of adverse events and adverse reactions from clinical trials

Schválil:

Ing. Milan Rybár

.....

Vypracoval:

MUDr. Pavol Gibala, CSc.
Vedúci sekcie bezpečnosti liekov a
klinického skúšania

15.10.2005

meno, funkcia

dátum

podpis

Overil:

RNDr. Ivana Šidlíková.

Úsek riadenia kvality

dátum

podpis

JUDr. Genovéva Demovičová

Vedúca vnútornej sekcie

dátum

podpis

Autorské práva

Tento Metodický pokyn je majetkom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, ktorý si vyhradzuje všetky práva. Bez písomného súhlasu vedúceho služobného úradu sa tento dokument nesmie v akejkoľvek forme rozmnožovať, kopírovať a reprodukovovať.

Rozdeľovník

Výtlačok č.	Meno	Funkcia	Dátum a podpis
1	Ing. Milan Rybár	vedúci služobného úradu	
2	JUDr. G. Demovičová	ved. sekcie vnútornej	
3	PharmDr. I. Šidlíková	vedúca ÚRK	
4	A. Kovačičová	knižnica	
5	MUDr. Pavol Gibala, CSc.	ved. sekcie bezpečnosti liekov a klinického skúšania	
6	Bc. Dana Vyskočilová	odb. referent pre styk s verejnosťou	

Obsah /Contents

1. ÚVOD.....	5
2. DEFINÍCIE.....	5
3. ZOZNAM SKRATIEK	7
4. POVINNOSTI OSÔB HLÁSIACICH NEŽIADUCI ÚČINOK SKÚŠANÉHO PRODUKTU ..	8
4.1. Povinnosti skúšajúceho.....	8
4.2. Povinnosti zadávateľa klinického skúšania	8
4.2.1. Spracovanie hlásenia nežiaducej udalosti získanej od skúšajúceho	8
4.2.2. Hlásenie na ŠÚKL	9
5. ZVLÁŠTNE TYPY KLINICKÉHO SKÚŠANIA	11
6. MINIMÁLNE POŽIADAVKY NA HLÁSENIE	12
7. LEHOTY NA URÝCHLENÉ HLÁSENIE PRI KLINICKOM SKÚŠANÍ	12
8. SPÔSOB HLÁSENIA	13
9. EUDRAVIGILANCE - MODUL PRE KLINICKÉ ŠTÚDIE	13
10. KONTAKTNÉ ADRESY	14
11. SÚVISIACE PREDPISY NA HLÁSENIE NEŽIADUCICH ÚČINKOV	15
Príloha 1. Pomôcka na zaradenie klinického skúšania medzi neintervenčné klinické skúšanie	1
Príloha 2: Formulár CIOMS I.....	2
Príloha 3. Prehľad urýchljeného hlásenia z klinického skúšania.....	5

1. ÚVOD

Tento metodický pokyn je určený pre zadávateľov klinického skúšania (ďalej iba zadávateľ) a osobám zodpovedným za hlásenie závažných a neočakávaných nežiaducich účinkov z klinického skúšania. Týka sa základných požiadaviek na hlásenie podozrení na nežiaduce udalosti a nežiaduce účinky skúšaných produktov a skúšaných liekov z klinického skúšania. Jeho cieľom je zamedziť rozličným interpretáciám zákona opierajúcich sa o sémantický výklad, ktoré neberú do úvahy zámer zákona preberať právny poriadok EÚ. Nezahrňa požiadavky na hlásenia nežiaducich účinkov registrovaných liekov zo spontánneho hlásenia, z neintervenčných klinických štúdií, hlásenia nežiaducich účinkov a zlyhaní zdravotníckych pomôcok, hlásenia nežiaducich účinkov produktov z krvi, ktoré nie sú registrované a hlásenia chýb v medikácii.

Metodický pokyn je potrebné aplikovať v súlade so zákonom o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 140/1998 Z.z. v znení neskorších prepisov, súvisiacej legislatívy (zákonov, nariadení vlády SR a vyhlášok) účinnej v Slovenskej republike a v súlade s právom Európskej únie. Okrem požiadaviek legislatívy Slovenskej republiky berie do úvahy aj postupy schválené Európskou komisiou vo vykonávacích smerniciach (Guidance). Nakoľko je táto oblasť v neustálom vývine, je potrebné danú problematiku priebežne sledovať.

2. DEFINÍCIE

Nežiaduca udalosť - Adverse event

Nežiaduca udalosť na účely klinického skúšania je každý škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva skúšaný produkt alebo skúšaný liek, a ktorý nie je nevyhnutne zapríčinený podávaním skúšaného produktu alebo skúšaného lieku.

Poznámka: Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach 140/1998 Z.z. definuje nežiaducu udalosť iba v súvislosti s klinickým skúšaním (§ 16f ods. 1).

Nežiaduca reakcia/nežiaduci účinok u skúšaného produktu alebo skúšaného lieku - Adverse Drug Reaction

Nežiaduci účinok na účely klinického skúšania je každá škodlivá a nechcená reakcia na skúšaný produkt alebo skúšaný liek bez ohľadu na podanú dávku.

Neočakávaná nežiaduca reakcia - Unexpected adverse reaction

Neočakávaný nežiaduci účinok na účely tohto zákona je nežiaduci účinok, ktorého charakter alebo závažnosť nie je v zhode s informáciami vzťahujúcimi sa na skúšaný produkt alebo na skúšaný liek,

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

uvedenými v príručke pre skúšajúceho, ak ide o skúšaný produkt, alebo v súhrne charakteristických vlastností lieku, ak ide o skúšaný liek.

Závažný nežiaduci účinok/ nežiaduca udalosť – Serious adverse drug reaction/event

Závažný nežiaduci účinok (závažná nežiaduca udalosť) je každý nežiaduci účinok lieku, ktorý spôsobuje smrť, ohrozuje život chorého, vyžaduje hospitalizáciu alebo jej predĺženie, vyvoláva zdravotné postihnutie alebo závažnú alebo trvalú neschopnosť pacienta, alebo sa prejavuje vrodenou úchylkou (kongenitálna anomália), alebo znetvorením (malformácia) (§42 ods.2).

Suspektná nežiaduca reakcia - Suspected adverse reaction

Reakcia je suspektná, ak hlásiaci skúšajúci alebo zadávateľ klinického skúšania predpokladá, že je možný kauzálny vzťah medzi udalosťou a podávaným liekom.

Suspektná závažná a neočakávaná nežiaduca reakcia - Suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR)

Nežiaduca reakcia, ktorá je súčasne závažná a neočakávaná.

Skúšaný produkt - Investigational Medicinal Product - IMP

Skúšaným produktom je účinná látka v liekovej forme alebo placebo v liekovej forme skúšané alebo použité ako referenčná vzorka pri klinickom skúšaní.

Skúšaný liek

Skúšaným liekom je registrovaný liek použitý v štvrtej fáze klinického skúšania na získanie rozsiahlejších informácií o registrovanom lieku.

Poznámka: Ak sa registrovaný liek používa v intervenčnom klinickom skúšaní, považuje sa za skúšaný produkt.

Neintervenčné klinické skúšanie - Non-Interventional Clinical Trial

Neintervenčné klinické skúšanie je sledovanie používania registrovaného lieku pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti.

Pri neintervenčnom klinickom skúšaní sa:

- a) liek predpisuje v súlade s podmienkami určenými v rozhodnutí o registrácii lieku,
- b) vopred neurčuje zaradenie chorého človeka do danej therapeutickej stratégie protokolom, ale vychádza z bežnej therapeutickej praxe,

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

- c) rozhodnutie lekára o predpísaní lieku zreteľne oddeľuje od rozhodnutia zaradiť chorého človeka do klinického skúšania,
- d) nemusí použiť doplnujúci diagnostický postup ani monitorovací postup na chorom človeku,
- e) použijú na analyzovanie získaných údajov epidemiologické metódy.

Požiadavky na klinické skúšanie a správnu klinickú prax uvedené v zákone o liekoch a zdravotníckych pomôckach (§ 15 - 18) sa nevzťahujú na neintervenčné klinické skúšanie.

Spontánne hlásenie - Spontaneous reporting

Spoločnosťou, kompetentnou autoritou alebo inou organizáciou nevyžiadané hlásenie, ktoré opisuje nežiaducu reakciu u pacienta, ktorému bol podaný jeden alebo viac liekov, a ktoré nepochádza zo štúdie alebo akéhokoľvek organizovaného zberu údajov.

Urýchlené hlásenie - Expedited reporting

Povinnosť zaslať na príslušný úrad správu o nežiaducom účinku do stanoveného termínu.

Vyžiadané hlásenie - Solicited reporting

Vyžiadané hlásenia sú správy pochádzajúce z organizovaných systémov získavania údajov, ktoré zahŕňujú neintervenčné klinické skúšanie, registre pacientov, programy výdaja lieku na meno pacienta, podporné programy dostupnosti lieku pre vyhradených pacientov alebo vyhradené ochorenia, prieskum pacientov alebo zdravotníckych pracovníkov alebo získavanie údajov o účinnosti alebo compliance pacientov.

Poznámka: Správy z intervenčných klinických štúdií sa nepovažujú za vyžiadané.

Zadávatel' klinického skúšania - Sponzor

Je fyzická osoba alebo právnická osoba zodpovedná za začatie, vedenie a financovanie klinického skúšania.

Poznámka: Zadávateľ môže poveriť iné osoby plnením jednotlivých povinností bez toho, že by sa zbavoval zodpovednosti za vedenie, financovanie a začatie klinického skúšania.

3. ZOZNAM SKRATIEK

- ADR - Nežiaduca reakcia lieku
- CPMP/CHMP- Výbor pre humánne lieky EMEA
- EC, EK - Etická komisia
- EMA - Európska lieková agentúra v Londýne

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

EÚ	- Európska únia
EudraVigilance	- Európska databanka nežiaducich účinkov
EV CT	- Európska databanka nežiaducich účinkov - modul pre klinické skúšanie
EV PM	- Európska databanka nežiaducich účinkov - modul pre spontánne hlásenie
ICH	- Internationa Conference of Harmonisation
IMP	- Skúšaný produkt (Investigational Medicinal Product)
MedDRA	- Jednotná zdravotnícka terminológia
MZ SR	- Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
SPC	- Súhrn charakteristických vlastností lieku
SUSAR	- Suspektná neočakávaná závažná nežiaduca reakcia
ŠÚKL	- Štátny ústav pre kontrolu liečiv
xml	- eXtensible Markup Language
Z.z.	- Zbierka zákonov

4. POVINNOSTI OSÔB HLÁSIACICH NEŽIADUCI ÚČINOK SKÚŠANÉHO PRODUKTU

4.1. Povinnosti skúšajúceho

Počas klinického skúšania skúšajúci zaznamenáva všetky nežiaduce udalosti do zdravotnej dokumentácie a do záznamovej dokumentácie, a bezodkladne zasiela hlásenie závažnej nežiaducej udalosti zadávateľovi klinického skúšania. Týka sa to všetkých subjektov, ktorí boli zaradení do štúdie (t.j. podpísali informovaný súhlas) bez ohľadu, či im bola alebo nebola podaná prvá dávka skúšaného produktu. Tak isto sa zasielajú všetky doplňujúce informácie ihneď, ako sa ich skúšajúci dozvie.

Postupuje pritom podľa protokolu klinického skúšania, ktorý obsahuje na to určené tlačivo. V protokole môže byť uvedené, ktoré závažné nežiaduce udalosti nie je potrebné bezodkladne hlásiť. Naopak, môže byť uvedená požiadavka hlásenia nežiaducich udalostí, ktoré nie sú závažné, ak je to potrebné a nevyhnutné pre účely hodnotenia bezpečnosti.

Poznámka: V zákone o liekoch a zdravotníckych pomôckach je navyše uvedené zasielanie hlásenia nežiaducej udalosti aj na ŠÚKL, ktoré Európsky právny poriadok nevyžaduje. Miesto toho sa vyžaduje hlásenie nežiaducej reakcie, ktorú realizuje zadávateľ.

4.2. Povinnosti zadávateľa klinického skúšania

4.2.1. Spracovanie hlásenia nežiaducej udalosti získanej od skúšajúceho

Zadávateľ je zodpovedný za priebežné vyhodnocovanie bezpečnosti skúšaného produktu, za promptné oznámenie všetkých skutočností ovplyvňujúcich bezpečnosť subjektov v klinickom skúšaní štátnym

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

orgánom a etickej komisii a za vypracovanie písomných postupov zabezpečujúcich štandard kvality pri získavaní údajov, ich validácii, vyhodnocovaní, archivácii a pri hlásení.

Pri obdržaní správy o závažnej nežiaducej udalosti vyplýva pre zadávateľa niekoľko povinností:

- zhromažďovanie všetkých správ od skúšajúcich na jednom mieste,
- pridelenie jedinečného medzinárodného kódu pre každú iniciálnu správu (Wordwide unique case identification number), ktorý má byť v tvare Kód krajiny + kód organizácie + ľubovoľný kód pridelený organizáciou,
- posúdenie kauzality - odôvodneného kauzálneho vzťahu,
- posúdenie neočakávanosti porovnaním s údajmi uvedenými v Brožúre pre skúšajúceho,
- urýchlené hlásenie v prípade závažného neočakávaného nežiaduceho účinku ŠÚKL, etickej komisii (iba hlásenia z danej krajiny) a jej hlásenie do databanky Eudravigilance - klinického modulu (EV CT),
- doplnenie chýbajúcich údajov a ich hlásenie (follow-up),
- priebežné hodnotenie nežiaducich účinkov, ak je to stanovené v protokole (predovšetkým pri dlhotrvajúcich placebom kontrolovaných klinických štúdiách).
- zhodnotenie všetkých nežiaducich účinkov v záverečnej správe z klinického skúšania,
- raz ročne zaslať všetky závažné nežiaduce účinky (reakcie) za dané obdobie spolu s tabuľkou rozdelenia podľa orgánových tried a správou o bezpečnosti subjektov v klinickom skúšaní na ŠÚKL,
- Na požiadanie ŠÚKL a/alebo etickej komisie (§ 16f ods. 6), zadávateľ zasiela tiež výpis z databanky nežiaducich udalostí.
- Podľa zákona o liekoch a zdravotných pomôckach na požiadanie zdravotnej poisťovne zasiela tiež výpis z databanky nežiaducich udalostí (§ 16f ods. 6) a nežiaduce účinky vzťahujúce sa na poistenca zdravotnej poisťovne (§ 16g ods. 5),

V prípade, ak zadávateľ nepovažuje vzťah medzi podaným liekom a pozorovanou nežiaducou udalosťou, ktorá mu bola oznámená skúšajúcim za kauzálny, hlásenie má tiež poslať, ak lekár (skúšajúci), ktorý ho oznámil považuje tento vzťah za možný.

4.2.2. Hlásenie na ŠÚKL

Zadávateľ má hlásiť na ŠÚKL:

1. Závažné a neočakávané nežiaduce účinky (SUSAR) z daného klinického skúšania.
2. SUSAR z iných štúdií s daným skúšaným produktom, ktoré organizuje zadávateľ v členskom štáte EÚ alebo mimo EÚ.
3. Spontánne hlásenia (SUSAR), ak skúšaný produkt je registrovaný v niektorej krajine mimo EÚ.

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

Pri klinickom skúšaní môže mať zadávateľ rôzne postavenie:

- Zadávateľ klinického skúšania a skúšajúci sú rozdielne osoby (Zadávateľ). Pritom zadávateľ nie je držiteľom registračného rozhodnutia lieku. V tomto prípade hlási nežiaduce účinky uvedené v bode 1. a v bode 2.
- Zadávateľ a skúšajúci je tá istá osoba (Zadávateľ-skúšajúci). V tomto prípade hlási zadávateľ-skúšajúci iba nežiaduce účinky uvedené v bode 1.
- Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku je súčasne zadávateľom klinického skúšania skúšaného produktu, čo značí, že registrovaný liek sa skúša spravidla v iných indikáciách alebo v inom dávkovom režime, ako je schválené (Zadávateľ-držiteľ). V takomto prípade spravidla poverí inú organizáciu vykonávaním klinického skúšania. Vtedy je potrebné rozlišovať hlásenia, ktoré sa týkajú registrovaného lieku (spontánne alebo vyžiadané) od hlásení nežiaducich účinkov z klinického skúšania:
 - o Z klinického skúšania sa hlásia závažné neočakávané nežiaduce reakcie (SUSAR) v lehote do 7/15 dní (pozri časť 6).
 - o U registrovaných liekov sa zasielajú spontánne a vyžiadané hlásenia závažných nežiaducich účinkov lehote do 15 dní (zo Slovenska) a neočakávané závažné nežiaduce účinky (SUSAR) v lehote do 15 dní (z krajín mimo EÚ).

V prípade potreby je okrem toho potrebné zasielať na ŠÚKL:

- Popísané prípady z publikácií (ak ich má zadávateľ k dispozícii).
- Hlásenia, ktoré sponzor dostane od iných agentúr.
- Očakávané nežiaduce účinky s neočakávanými následkami.
- Zvýšenie frekvencie známych nežiaducich účinkov.
- SUSAR, ktorý vznikol po ukončení KS.
- Závažné nežiaduce účinky na postupy použité v klinickom skúšaní.
- Hazard pre subjekty KS (napr. nedostatok účinku).
- Dôležité výsledky zo štúdií na zvieratách (napr. karcinogenita).

HLÁSENIE ETICKEJ KOMISII

Príslušnej etickej komisii sa zasiela:

- Urýchlené hlásenie SUSAR iba z danej krajiny.

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

- SUSAR z ostatných členských krajín a z tretích krajín aspoň ¼ ročne ako zoznam a krátka správa.
- Zvýšenie rizika pre účastníkov KS (max. do 15 dní).

HLÁSENIE SKÚŠAJÚCEMU

Skúšajúcemu sa zasielajú zistenia, ktoré nežiaduco ovplyvňujú bezpečnosť účastníkov v klinickom skúšaní. Spravidla sa zasielajú tabuľky s hlásenými SUSAR v časových intervaloch, ktoré závisia od povahy klinického skúšania a množstva hlásených SUSAR. Okrem toho je potrebné oboznamovať skúšajúcich so všetkými dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré sa vyskytli v priebehu klinického skúšania.

5. ZVLÁŠTNE TYPY KLINICKÉHO SKÚŠANIA

NEINTERVENČNÉ KLINICKÉ ŠTÚDIE

Pri hláseniach z neintervenčných štúdií je potrebné postupovať ako pri spontánných hláseniach. Táto kategória zahŕňa aj všetky aktivity, ktoré nespádajú pod intervenčné klinické skúšanie, akými sú rôzne databanky pacientov, podporné programy, utilizačné štúdie apod.

Protokol (plán) takýchto štúdií má zahrňovať aj postup činností pri výskyte nežiaducej udalosti a/alebo nežiaduceho účinku sledovaného produktu. Lekár by mal správu o výskyte nežiaducej udalosti zaslať organizátorovi štúdie, ktorý ju má zaslať osobe zodpovednej za farmakobdelosť. Na ŠÚKL sa zasielajú hlásenia v prípade, ak spĺňajú vyššie uvedené požiadavky na urýchlené hlásenie. Nezávažné nežiaduce účinky sa uvádzajú v Periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR). Podrobnosti sú uvedené v Metodickom pokyne ŠÚKL 15/2004.

Ak zadávateľom neintervenčnej štúdie je skúšajúci lekár, hlásenie závažného nežiaduceho účinku zašle na ŠÚKL skúšajúci daného pracoviska so sídlom na Slovensku.

KLINICKÉ SKÚŠANIE ORGANIZOVANÉ NEKOMERČNÝMI ORGANIZÁCIAMI

Na základe novej definície klinického skúšania (§15 ods. 1 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach) vzniká povinnosť postupovať podľa požiadaviek zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach rovnako pre všetky (prospektívne) klinické skúšania, bez ohľadu na to, kto ich organizuje. V súčasnej dobe nie je možné aplikovať zvláštne prístupy pre jednotlivých zadávateľov, akými sú úľavy na správnych poplatkoch, úľavy v kvalite predložených dokumentov, úľavy od zásad správnej klinickej praxe (napr. monitoring) a pod.

6. MINIMÁLNE POŽIADAVKY NA HLÁSENIE

Hlásenie má obsahovať čo najviac informácií, ktoré sú známe. Každé hlásenie musí obsahovať najmenej tieto informácie:

- *názov skúšaného produktu, porovnávacieho produktu alebo placeba podaného osobe zúčastnenej na klinickom skúšaní,*
- *identifikácia osoby (aspoň jeden z nasledujúcich údajov – iniciály, dátum narodenia alebo vek, pohlavie, jej kódové označenie),*
- *identifikácia oznamovateľa (meno a priezvisko, adresa a kvalifikácia),*
- *identifikácia klinického skúšania, (EudraCT kód alebo pri klinickom skúšaní mimo EÚ kód štúdie pridelený zadávateľovi),*
- *popis nežiaduceho účinku (aspoň jeden nežiaduci účinok), ktorý musí byť závažný, neočakávaný s odôvodneným kauzálnym vzťahom),*
- *identifikačné číslo prípadu, zadané sponzorom.*

Poznámka: Tieto požiadavky sú odlišné od požiadaviek pre hlásenie NÚ zo spontánneho hlásenia. Ak správa neobsahuje tieto minimálne informácie, nemôže byť hodnotená a zaradená do databanky nežiaducich účinkov. Preto je dôležité doplniť a spresniť všetky chýbajúce informácie. Týka sa to hlavne zaslepenia klinického skúšania, nakoľko pri neznámom podanom lieku nie je možné zadať správu do databanky.

7. LEHOTY NA URÝCHLENÉ HLÁSENIE PRI KLINICKOM SKÚŠANÍ

Ak správa spĺňa kritériá na urýchlené hlásenie (t.j. závažnosť a neočakávanosť), zadávateľ ju zasiela na ŠÚKL v termíne do 15 pracovných dní od vtedy, kedy sa o nej dozvedel. Dátum obdržania správy sa považuje za 0 deň.

V prípade úmrtia alebo ohrozenia života subjektu v klinickom skúšaní sa zasiela predbežné oznámenie o nežiaducom účinku do 7 pracovných dní od vtedy, kedy sa o ňom dozvedel. Kompletné iniciálne hlásenie (nejedná sa o follow up!!) je potrebné poslať na ŠÚKL do ďalších 8 pracovných dní (spolu 15 dní na zaslanie kompletnej správy).

Lehoty na zaslanie doplňujúcich údajov (Follow Up) nie sú stanovené, je vhodné ich však zasielať tiež do 15 dní odvtedy, keď sa zadávateľ o nich dozvedel.

Poznámka: Formát oznámenia úmrtia alebo ohrozenia života subjektu štátnym orgánom nie je stanovený.

8. SPÔSOB HLÁSENIA

Hlásenia nežiaducich účinkov a udalostí sa majú vykonávať elektronickou formou v xml formáte podľa požiadaviek zákonov SR, nariadení a odporúčaní EÚ. Takýto prenos je možné vykonávať jedine na základe dohody jednotlivých partnerov, alebo prostredníctvom tzv. Eudravigilance Gateway, ktorú spravuje EMEA. Používať ju pre nežiaduce účinky z klinického skúšania možno od 1.5.2004.

Prechodne, do zavedenia prenosu údajov u niektorého z partnerov je možné používať tlačенý dokument, akým je napr. CIOMS I. formulár. Tento typ prenosu je možné použiť aj v tom prípade, ak zlyhá komunikácia elektronickou formou.

9. EUDRAVIGILANCE - MODUL PRE KLINICKÉ ŠTÚDIE

Eudravigilance je európska databanka nežiaducich účinkov, ktorú prevádzkuje Európska lieková agentúra (EMA). Jej úloha je zhromaždiť všetky informácie o závažných neočakávaných nežiaducich účinkoch z klinických štúdií prebiehajúcich v Európskej únii a údajov o nežiaducich účinkov registrovaných liekov. Pozostáva z dvoch modulov:

- EV CT určený pre hlásenia SUSAR z klinických štúdií (od 1.5.2004).
- EV PM modul (od decembra 2001) určený pre nežiaduce účinky spontánne a vyžiadané, vrátane hlásení z neintervenčných štúdií.

Zadávať údaje do tejto databanky je možné jedine elektronickou formou. Súčasťou databanky je aj slovník medicínskych výrazov (tzv. MedDRA) a databanka registrovaných liekov a skúšaných produktov.

Pre činnosť zadávateľa platia tieto zásady:

- Všetky SUSAR pochádzajúce z intervenčného klinického skúšania v Európskej únii sa zasielajú do EV CT modulu.
- Zadávatel sa v žiadosti zaväzuje, že bude hlásiť SUSAR do Eudravigilance.
- Zadávatel určuje jedného alebo viac užívateľov, ktorí zadávajú údaje do systému. Povinnosť zadávania údajov môže byť prenesená na tretiu osobu bez zbavenia sa zodpovednosti za požadované hlásenie.
- Aby nedošlo k duplicite údajov v databanke, hlásenia, ktoré dostali kompetentné orgány tieto nezadávajú do databanky.
- Zadávatel začína posielat hlásenia od prvého dňa schválenia klinického skúšania v ktoromkoľvek členskom štáte EÚ.
- Súčasne s hlásením SUSAR je potrebné do databanky liekov uviesť aj všetky náležitosti pre skúšaný liek.

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

- Používať sa má posledná verzia MedDRA, pričom sa majú použiť termíny nižšej úrovne (Low Level Terms - LLT).
- Pre klinické štúdie, ktoré boli v EÚ začaté pred 1.5.2004:
 - hlásenia sa mali začať posielat' od 1.5.2004,
 - SUSAR, ktoré vznikli pred 1.5.2004 sa do databanky nezadávajú,
 - nie je potrebné žiadať o EudraCT kód pre klinickú štúdiu.
- Pre zadávateľa-držiťa platia tieto požiadavky:
 - Spontánne hlásenia sa zadávajú do EV PM modulu.
 - Hlásenia z neintervenčných klinických štúdií sa zasielajú do EV PM modulu.

ŠÚKL v súčasnej dobe sa využíva program EMEA na prípravu elektronickej správy v xml formáte EV WEB TRADER. Hlásenia závažných nežiaducich účinkov, ktoré dostane ŠÚKL sa zasielajú do Eudravigilance databázy. Ak držiteľ registračného rozhodnutia je registrovaným partnerom Eudravigilance hlásenie sa zašle sa zašle aj jemu.

Registrovaní partneri Eudravigilance, nám môžu zasielať hlásenia týmto spôsobom. Identifikátor ŠÚKL je **SUKLSK** pre produktovú verziu, pre testovanie **SUKLSKT**. Testovanie prenosu, ktoré je súčasťou Eudravigilance sa nepredpokladá.

10. KONTAKTNÉ ADRESY

ŠÚKL

Poštová adresa: Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania
Kvetná 11
825 08 Bratislava 26

Tel./: +421 2 507 01 206 (SUSAR)

Tel: +421 2 507 01 209 (žiadosti o klinické skúšanie)

email: trial-sukl@sukl.sk

Poznámka: Táto adresa je odlišná od adresy pre nežiaduce účinky zo spontánneho hlásenia.

internet: www.sukl.sk

TVORBA PRÁVNÝCH PREDPISOV

Ministerstvo zdravotníctva SR

Limbová 2

p.o.Box 52

837 52 Bratislava 37

tel: 02 59373 111 - ústredňa

RNDr. Jozef Slaný, CSc. - 02 59373 135

www.health.gov.sk

11. SÚVISIACE PREDPISY NA HLÁSENIE NEŽIADUCICH ÚČINKOV

Požiadavky na hlásenie nežiaducich udalostí a nežiaducich účinkov, sú uvedené v týchto dokumentoch (uvádzané sú iba hlavné smernice, ich aktuálny zoznam je možné získať na internetovej stránke EMEA www.emea.eu.int alebo <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/>):

1. Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 140/1998 Z.z. v znení neskorších predpisov.
2. Commission Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
3. Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, ENTR /CT3, Revision 1, (2004)
4. Detailed Guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance - Clinical trial module). ENTR /CT4, Revision 1, (2004)
5. Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Data Elements For Transmission Of Individual Case Safety Reports (CPMP/ICH/287/95)
6. Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
7. Note for guidance on the electronic data interchange (edi) of individual case safety reports (icsrs) and medicinal product reports (mprs) in pharmacovigilance during the pre-and postauthorisation phase in the european economic area (eea), (emea/115735/2004).
8. Note for guidance eudravigilance human version 7.0 processing of safety messages and individual case safety reports (icsrs) emea/h/20665/04/final

12. PRÍLOHY

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liečiv

1. Pomôcka na zaradenie klinického skúšania medzi neintervenčné klinické skúšanie
2. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku lieku podľa CIOMS I.
3. Prehľad urýchleného hlásenia z klinického skúšania

Príloha 1. Pomôcka na zaradenie klinického skúšania medzi neintervenčné klinické skúšanie

Otázky:

1. Liek nie je registrovaný v Slovenskej republike - áno - nie?
2. Je indikácia lieku iná, než je uvedené v Súhrne charakteristických vlastností?
3. Je dávkovanie iné, než je uvedené v Súhrne charakteristických vlastností?
4. Použije sa liek za stavu, ktorý je uvádzaný ako kontraindikácia?
5. Použije sa liek u chorých iného veku, než je uvedené v Súhrne charakteristických vlastnosti?
6. Použije sa liek v neterapeutickej indikácii?
7. Je zaradenie pacienta do skupiny vopred dané v pláne skúšania?
8. Budú pacienti randomizovaní?
9. Použijú sa diagnostické metódy, ktoré sa u týchto pacientov bežne nepoužívajú?
10. Je liek bezplatne poskytovaný zadávateľom?

Vyhodnotenie:

Ak je na niektorú otázku kladná odpoveď, nejedná sa o neintervenčné klinické skúšanie.

Poznámky:

Legislatíva pokrýva iba prospektívne výskumné metódy.

Definícia klinického skúšania je uvedená v § 15 odsek 1 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach.

Definícia neintervenčného klinického skúšania je v § 18a zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach:

(1) Neintervenčné klinické skúšanie je sledovanie používania registrovaného lieku pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti.

(2) Pri neintervenčnom klinickom skúšaní sa

- a) liek predpisuje v súlade s podmienkami určenými v rozhodnutí o registrácii lieku,
- b) vopred neurčuje zaradenie chorého človeka do danej therapeutickej stratégie protokolom, ale vychádza z bežnej therapeutickej praxe,
- c) rozhodnutie lekára o predpísaní lieku zreteľne oddeľuje od rozhodnutia zaradiť chorého človeka do klinického skúšania,
- d) nemusí použiť doplnujúci diagnostický postup ani monitorovací postup na chorom človeku,
- e) použijú na analyzovanie získaných údajov epidemiologické metódy.

Príloha 2: Formulár CIOMS I.

Príloha 3. Prehľad urýchleného hlásenia z klinického skúšania

Zdroj hlásenia	Registračný status skúšaného lieku v EÚ	Pôvod hlásenia	Miesto určenia (cieľ zasielania)	Lehota	Formát
<i>Hlásenia pôvodom z prebiehajúcich klinických skúšaní, kde minimálne jedno centrum klinického skúšania je lokálne</i>					
Klinické skúšanie	pred ²	EEA ⁴	EV CT ⁶	7/15 dní	E2B(M)
Klinické skúšanie	po ³	EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)
Klinické skúšanie	pred	mimo EEA ⁵	EV CT	7/15 dní	E2B(M)
Klinické skúšanie	po	mimo EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)
<i>Hlásenia pôvodom z prebiehajúcich klinických skúšaní, kde ani jedno centrum klinického skúšania nie je lokálne a produkt/liek sa používa <u>v inom klinickom skúšaní s minimálne jedným centrom v EEA:</u></i>					
Klinické skúšanie	pred	mimo EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)
Klinické skúšanie	po	mimo EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)
<i>Hlásenia pôvodom z klinických skúšaní <u>mimo EEA</u> a ani skúšaný produkt/liek sa v EEA nepoužíva v inom klinickom skúšaní</i>					
Klinické skúšanie	pred	mimo EEA	nehlási sa	-	-
Klinické skúšanie	po	mimo EEA	EV CT	15 dní	E2B(M)

¹ Zodpovedný oznamovateľ - osoba/organizácia zodpovedná za zabezpečenie zadávania údajov do Eudravigilance a ich posielania členským štátom, ktorých sa to týka

² pred - liek nie je registrovaný, ³ po - liek je registrovaný

⁴ EEA - SUSAR hlásenie, ktoré sa vyskytlo v EÚ, ⁵ mimo EEA - SUSAR hlásenie, ktoré sa vyskytlo mimo EÚ

⁶ EV CT - EudraVigilance Clinical Trial Modul

⁷ DRR - Držiteľ Rozhodnutia o Registrácii