

Metodický pokyn ŠÚKL č. 102/2009

vedúceho služobného úradu a riaditeľa Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv

RD O6

HLÁSENIE NEŽIADUCICH UDALOSTÍ A ÚČINKOV Z KLINICKÉHO SKÚŠANIA LIEKOV

Reporting of adverse events and adverse reactions from clinical trials
2. revidované vydanie

Vypracoval	Schválil a overil:
Meno: MUDr. Pavol Gibala, CSc Funkcia: Vedúci sekcie bezpečnosti liečiv a klinického skúšania	Meno: PharmDr. Ivana Šidlíková Funkcia: úsek riadenia kvality
Dátum: 06.11.2009	Dátum: 16.11.2009
Podpis:	Podpis

Účinnosť: 1.12.2009
Verzia: 2

ŠÚKL RD-06

Obsah /Contents

Kap.	Podkap.	Názov	Strana	Celkový počet strán
1.		1. ÚVODNÉ USTANOVENIA / <i>Introductory provisions</i>	3	5
	1.1.	Autorské práva / <i>Copyright notice</i>	3	
	1.2.	Účel / <i>Purpose</i>	3	
	1.3.	Cieľ / <i>objectives</i>	3	
	1.4.	Platnosť / <i>Validity</i>	3	
	1.5.	Kompetencie / <i>Competencies</i>	4	
	1.6.	Použité pojmy / <i>Glossary</i>	4	
	1.7.	Zoznam skratiek / <i>Abbreviations</i>	6	
	1.8.	Súvisiace predpisy / <i>Relevant regulations</i>	7	
2.		2. Manažment nežiaducich udalostí a reakcií v klinickom skúšaní / <i>Management of adverse events and adverse reactions from clinical trials</i>	8	8
	2.1.	Povinnosti skúšajúceho / <i>Obligations of investigator</i>	8	
	2.2.	Povinnosti zadávateľa klinického skúšania / <i>Obligations of sponsor</i>	8	
	2.2.1.	Zodpovednosť zadávateľa / <i>Responsibility of sponsor</i>	8	
	2.2.2.	Spracovanie hlásenia nežiaducej udalosti získanej od skúšajúceho / <i>Management of reports from investigators</i>	8	
	2.2.3.	Hlásenie na ŠÚKL / <i>Reporting to competent authority</i>	10	
	2.2.4.	Hlásenie Etickej komisii / <i>Reporting to Ethics committees</i>	11	
	2.2.5.	Hlásenie Skúšajúcemu / <i>Reporting to Investigator</i>	11	
	2.3.	Zvláštne typy klinického skúšania / <i>Special types of clinical trials</i>	11	
	2.4.	Minimálne požiadavky na hlásenie / <i>Mininal reporting requirements</i>	12	
	2.5.	Lehoty na urýchlené hlásenie pri klinickom skúšaní / <i>Time limit for expetided reporting</i>	12	
	2.6.	Spôsob hlásenia / <i>Mode of reporting</i>	13	
	2.7.	Eudravigilance - modul pre klinické štúdie / <i>Eudravigialance - CT modul</i> . 13	13	
2.8.	Kontaktné adresy / <i>Contact addresses</i>	15		
3.		3. Prílohy / <i>Annexes</i>	16	1
		Príloha 1. Pomôcka na zaradenie klinického skúšania medzi neintervenčné klinické skúšanie.....	17	
		Príloha 2: Formulár CIOMS I.....	18	
		Príloha 3. Prehľad urýchleného hlásenia z klinického skúšania	21	
		Príloha 4. Prehľad požiadaviek na zasielanie informácii týkajúcich sa bezpečnosti na ŠÚKL a etické komisie	24	

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA / *Introductory provisions*

1.1. Autorské práva / *Copyright notice*

Tento dokument je majetkom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ďalej len štátny ústav), ktorý si vyhradzuje všetky práva. Bez písomného súhlasu vedúceho služobného úradu sa tento dokument nesmie v akejkoľvek forme rozmnožovať, kopírovať, reprodukovat'.

1.2. Účel / *Purpose*

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.

1.3 Ciel' / *Objectives*

Jeho cieľom je zamedziť rozličným interpretáciám zákona opierajúcich sa o sémantický výklad, ktoré neberú do úvahy zámer zákona preberať právny poriadok EÚ. Nezahŕňa 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.

1.4 Platnosť / *Validity*

Metodický pokyn je určený pre všetkých zadávateľov klinického skúšania humánných liekov a ich splnomocnených zástupcov.

1.5 Kompetencie / Competencies

Všetky činnosti a postupy súvisiace s klinickým skúšaním patria do kompetencie Sekcie bezpečnosti liekov a klinického skúšania ŠÚKL, Oddelenie klinického skúšania.

1.6 Použité pojmy / Glossary

Nežiaduca udalosť - Adverse event

Nežiaduca udalosť na účely klinického skúšania je každý škodlivý prejav u účastníka, ktorému sa podáva skúšaný produkt alebo skúšaný liek, 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 skúšaného lieku - Adverse Drug Reaction

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

Neočakávaná nežiaduca reakcia - Unexpected adverse reaction

Neočakávaný nežiaduci účinok je nežiaduci účinok, ktorého charakter alebo závažnosť nie je v zhode s informáciami vzťahujúcimi sa na skúšaný liek, uvedenými v príručke pre skúšajúceho, alebo v súhrne charakteristických vlastností lieku.

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 úchyľkou (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)

ŠÚKL RD-06

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liekov

Nežiaduca reakcia, ktorá je súčasne závažná a neočakávaná.

Skúšaný liek (investigational medicinal product) - je liečivo alebo placebo v liekovej forme skúšané alebo použité ako referenčná vzorka pri klinickom skúšaní, vrátane registrovaných liekov vyrobených alebo balených iným spôsobom ako bolo schválené, alebo použité pri iných indikáciách ako boli schválené alebo za účelom získania viac informácií o registrovanom lieku.

Poznámka: Zákon 140/1998 Z.z. považuje skúšaný liek za liek registrovaný, ktorý sa skúša v 4. fáze klinického skúšania. V ostatných prípadoch používa termín skúšaný produkt.

Placebo (placebo) – neaktívna látka v liekovej forme použitá ako referenčná vzorka pri klinickom skúšaní.

Referenčná vzorka (comparator) – skúšaný liek, registrovaný liek (aktívna kontrola alebo placebo, použité na porovnanie v klinickom skúšaní.

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 terapeutickej stratégie protokolom, ale vychádza z bežnej terapeutickej praxe,
- c) rozhodnutie lekára o predpísaní lieku zreteľne oddeľuje od rozhodnutia zaradiť chorého človeka do klinického skúšania,
- d) nemusí použiť doplňujúci 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 kompliance pacientov.

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

Zadávateľ klinického skúšania - **Sponzor**

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

Poznámka: Podľa zákona zadávateľ alebo jeho splnomocnený zástupca musí mať sídlo na EÚ. Zadávateľ môže poveriť iné osoby plnením jednotlivých povinností bez toho, že by sa zbavoval zodpovednosti za vedenie, financovanie a začatie klinického skúšania.

Brožúra pre skúšajúceho – Investigational Brochure - IB

Súbor klinických a neklinických údajov o skúšanom lieku alebo liekoch, ktoré sú významné pre skúšanie skúšaného lieku na subjektoch klinického skúšania.

Poznámka: Zákon v tejto súvislosti hovorí o „správe o výsledkoch farmaceutického skúšania a toxikologicko-farmakologického skúšania“ (§ 16 ods. 2 f).

1.7. Zoznam skratiek / Abbreviations

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

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liekov

MedDRA	- Jednotná zdravotnícka terminológia
MZ SR	- Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
SmPC	- Súhrn charakteristických vlastností lieku
SUSAR	- Suspektná neočakávaná závažná nežiaduca reakcia
ŠÚKL	- Štátny ústav pre kontrolu liečiv
xml	- eXtensible Markup Language
Z.z.	- Zbierka zákonov

1.8 Súvisiace predpisy / *Relevant regulations*

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 <https://eudract.emea.europa.eu/> alebo v Eudralexe volume 10 Clinical trials na adrese:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm

1. Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 140/1998 Z.z. v znení neskorších predpisov.
2. Metodický pokyn ŠÚKL č. 115/2009, Hlásenie nežiaducich účinkov registrovaných liekov.
http://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/Pokyny/MP_15_2009_NUL.pdf
3. Commission Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations a 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.
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_sk.pdf
4. 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 2, (2006),
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11.pdf
5. Detailed Guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance - Clinical trial module). ENTR /CT4, Revision 1, (2004)
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11.pdf
6. Pharmacovigilance, Eudralex volume 9a, http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9a_09-2008.pdf
7. Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Data Elements For Transmission Of Individual Case Safety Reports (CPMP/ICH/287/95)

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liekov

8. Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
9. Note for guidance on the electronic data interchange (edi) of individual case safety reports (icsrs)¹ and medicinal product reports (mprs) in pharmacovigilance during the pre-and postauthorisation phase in the european economic area (eea), (emea/115735/2004).
10. Note for guidance eudravigilance human version 7.0 processing of safety messages and individual case safety reports (icsrs) emea/h/20665/04/final

2. Manažment nežiaducich udalostí a reakcií v klinickom skúšaní / *Management of adverse events and adverse reactions from clinical trials*

2.1. Povinnosti skúšajúceho / *Obligations of investigator*

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 tlačivo určené na hlásenie, spôsob hlásenia a kontakty. 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 subjektov klinického skúšania.

2.2. Povinnosti zadávateľa klinického skúšania / *Obligations of sponsor*

2.2.1. Zodpovednosť zadávateľa / *Responsibility of sponsor*

Zadávateľ je zodpovedný za priebežné vyhodnocovanie bezpečnosti skúšaného produktu, za promptné oznámenie všetkých skutočností ovplyvňujúcich bezpečnosť subjektov v klinickom skúšaní štátnym orgánom a etickej komisii a za vypracovanie písomných postupov zabezpečujúcich štandard kvality pri získavaní údajov, ich validácii, vyhodnocovaní, archivácii a pri hlásení.

2.2.2. Spracovanie hlásenia nežiaducej udalosti získanej od skúšajúceho / *Management of reports from investigators*

Pri obdržaní správy o závažnej nežiaducej udalosti od skúšajúceho zadávateľ:

ŠÚKL RD-06

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liekov

- zhromažďuje všetky správy od skúšajúcich na jednom mieste,
- prideli jedinečný medzinárodný kód pre každú iniciálnu správu (Wordwide unique case identification number), ktorý má byť v tvare Kód krajiny + kód organizácie + ľubovoľný kód pridelený organizáciou,
- posúdi kauzalitu - odôvodneného kauzálneho vzťahu,
- posúdi neočakávanosť porovnaním s údajmi uvedenými v Brožúre pre skúšajúceho, u porovnávacej vzorky alebo u registrovaného lieku porovnaním s údajmi v Súhrne charakteristických vlastností lieku,
- pre účely zasielania hlásení štátnym orgánom je odslepí potrebné údaje, nakoľko zaslepené údaje strácajú svoj význam,
- v prípade závažného neočakávaného nežiaduceho účinku zašle urýchlené hlásenie
 - o ŠÚKL (pozri bod 2.2.3),
 - o etickej komisii (iba hlásenia zo Slovenska),
 - o do databanky Eudravigilance - klinického modulu (EV CT) (pozri prílohu 3).
- v prípade porovnávacej vzorky sa zašle ~~posiela~~ urýchlené hlásenie, ak po posúdení s údajmi v „Súhrne charakteristických vlastností“ spĺňa kritériá pre závažnosť a neočakávanosť,
- v prípade zisteného závažného nežiaduceho účinku na zložky placebo sa tiež je povinný poslať urýchlené hlásenie,
- 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 poisťovňa 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.

2.2.3. Hlásenie na ŠÚKL / *Reporting to competent authority*

Okrem toho, že zadávateľ zašle hlásenie do Eudraviglance, zašle aj hlásenie na ŠÚKL:

1. Závažné a neočakávané nežiaduce účinky (SUSAR) na skúšaný liek z daného klinického skúšania.
2. Závažné a neočakávané nežiaduce účinky (SUSAR) na referenčný liek z daného klinického skúšania.
3. Závažné a neočakávané nežiaduce účinky (SUSAR) na placebo z daného klinického skúšania.
4. Ročnú správu o priebehu klinického skúšania.

Pri klinickom skúšaní môže mať zadávateľ rôzne postavenie:

- Zadávatel' klinického skúšania a skúšajúci sú rozdielne osoby (Zadávatel'). Pritom zadávateľ nie je držiteľom registračného rozhodnutia lieku. V tomto prípade hlási nežiaduce účinky uvedené v bode 1. a v bode 2.
- Zadávatel' a skúšajúci je tá istá osoba (Zadávatel'-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 lieku, čo značí, že registrovaný liek sa skúša spravidla v iných indikáciách alebo v inom dávkovom režime, ako je schválené (Zadávatel'-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). Podrobnosti sú uvedené v Metodickom pokyne ŠÚKL.

Okrem toho je potrebné zasielať na ŠÚKL:

- Popísané prípady z publikácií (ak ich má zadávateľ k dispozícii).
- Hlásenia, ktoré zadávateľ dostane od iných liekových agentúr.
- Očakávané nežiaduce účinky s neočakávanými následkami.
- Zvýšenie frekvencie známych nežiaducich účinkov aj keď nie sú závažné.
- SUSAR, ktorý vznikol po ukončení KS.
- Závažné nežiaduce účinky na postupy použité v klinickom skúšaní.

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liekov

- Hazard pre subjekty KS (napr. nedostatok účinku).
- Dôležité výsledky zo štúdií na zvieratách (napr. karcinogenita), ak prinášajú dôležité informácie o riziku.

2.2.4 Hlásenie Etickej komisii /Reporting to Ethics committees

Príslušnej etickej komisii zadávateľ zasiela:

- Urýchlené hlásenie SUSAR z daného klinického skúšania iba z danej krajiny.
- SUSAR z ostatných členských krajín a z tretích krajín z daného klinického skúšania aspoň 6 mesiacov ako zoznam a krátku správu.
- Zvýšenie rizika pre účastníkov KS (max. do 15 dní).

2.2.5 Hlásenie Skúšajúcemu /Reporting to Investigator

Zadávateľ zasiela skúšajúcemu všetky 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 zadávateľ povinný oboznamovať skúšajúcich so všetkými dôležitými informáciami o bezpečnosti, ktoré sa vyskytli v priebehu klinického skúšania.

2.3. Zvláštne typy klinického skúšania / Special types of clinical trials

2.3.1 NEINTERVENČNÉ KLINICKÉ ŠTÚDIE

Pri hláseniach z neintervenčných štúdií je potrebné postupovať ako pri spontánnych hláseniach. Táto kategória zahŕňa aj všetky aktivity, ktoré nespadajú 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).

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

2.3.2 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.

2.4. Minimálne požiadavky na hlásenie / *Mininal reporting requirements*

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

- názov skúšaného produktu, porovnávacieho produktu alebo placebo 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.

2.5. Lehoty na urýchlené hlásenie pri klinickom skúšaní / *Time limit for expetided reporting*

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.

ŠÚKL RD-06

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liekov

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.

2. 6. Spôsob hlásenia / *Mode of reporting*

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. Podrobnosti ohľadne elektronického hlásenia nežiaducich účinkov sú v Metodickom pokyne ŠÚKL.

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.

Odporúčané náležitosti sprievodného listu:

1. Názov zasielajúcej spoločnosti (napr. zadávateľ).
2. Typ správy (rozdeliť spontánne hlásenia od hlásení nežiaducich udalostí z klinického skúšania).
3. Jedinečný medzinárodný kód správy (Wordwide unique case identification number).
4. Štát, v ktorom sa nežiaduci účinok vyskytol.
5. EudraCT číslo klinického skúšania, v prípade, ak štúdia nemá toto číslo tak kód, pridelený zadávateľom.
6. Údaj, či sa jedná o počiatočnú správu alebo poradové číslo následných hlásení (follow-up).

2.7. Eudravigilance - modul pre klinické štúdie / *Eudravigilance - CT modul*

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 neintervencijských 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.

Hlásenie nežiaducich udalostí a účinkov z klinického skúšania liekov

Pre činnosť zadávateľa platia tieto zásady:

- Všetky SUSAR pochádzajúce z intervenčného klinického skúšania v Európskej únii sa zasielajú do EV CT modulu.
- Zadávateľ sa v žiadosti zaväzuje, že bude hlásiť SUSAR do Eudravigilance.
- Zadávateľ 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 duplicitě údajov v databanke, hlásenia, ktoré dostali kompetentné orgány tieto nezadávajú do databanky.
- Zadávateľ začína posielat' hlásenia od prvého dňa schválenia klinického skúšania v ktoromkoľvek členskom štáte EÚ.
- 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-držiteľa platia tieto požiadavky:
 - Spontánne hlásenia sa zadávajú do EV PM modulu.
 - Hlásenia z neintervenčných klinických štúdií a všetky vyžiadané hlásenia (solicited) sa zasielajú do EV PM modulu.
- Pri zadávaní údajov do Eudravigilance je dôležité dodržať stanovené pravidlá.
 - Pre intervenčné klinické skúšanie (idú do modulu EV CT) má byť uvedené:
 - `<reporttype>2</reporttype>`
 - `<observestudytype>1</observestudytype>`
 - Pre neintervečné klinické skúšanie a všetky typy vyžiadanych hlásení (idú do modulu EV PM) má byť uvedené:
 - `<reporttype>2</reporttype>`
 - `<observestudytype>2</observestudytype>` alebo `<observestudytype>3</observestudytype>`

2.8. Kontaktné adresy / *Contact addresses*

ŠÚKL

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

Osobný kontakt: ŠÚKL, Kvetná 11, 2. poschodie, Bratislava
Úradné hodiny: denne od 9.⁰⁰ - 12.00 hod a 13.⁰⁰ - 15.⁰⁰ hod

Tel./ Fax: +421 2 507 01 209

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

3. Prílohy / Annexes

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
4. Prehľad požiadaviek na zasielanie informácií týkajúcich sa bezpečnosti na ŠÚKL a etické komisie

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

Podobný spôsob je možné nájsť v dokumente Notice to applicants. Questions and answers (8).

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 vlastností?
6. Použije sa liek v neterapeuticky (nemá priamy prospech pre fyzické alebo psychické zdravie účastníka výskumu)?
7. Je zaradenie pacienta do skupiny vopred dané v pláne skúšania?
8. Budú pacienti randomizovaní (náhodne zaradení) do skupín?
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:

1. Termín "neintervenčné klinické skúšanie" sa týka iba registrovaných liekov (bez ohľadu na pôvod - chemický rastlinný alebo biologický) iba prospektívne výskumné metódy. Nezahŕňa skúšanie krvi, krvných elementov, plazmy, tkanív (okrem somatickej bunkovej terapie), kozmetiky, potravinových doplnkov a zdravotníckych pomôcok.
2. Neintervenčné klinické skúšanie je podmienené registráciou lieku, preto sa vždy jedná o klinické skúšanie vo 4 fáze.
3. Metódy výskumu neintervenčného klinického skúšania môžu byť retrospektívne alebo prospektívne. V podstate sa kryje s termínom pozorovacie (observačné) klinické štúdie (deskriptívne alebo analytické).
4. Definícia klinického skúšania je uvedená v § 15 odsek 1 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach.
5. 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 terapeutickej stratégie protokolom, ale vychádza z bežnej terapeutickej 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.

CIOMS I

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS	1a. COUNTRY	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE	3. SEX	4-6. REACTION ONSET			8-11 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION <input type="checkbox"/> PATIENT DIED INVOLVED OR <input type="checkbox"/> PROLONGED INVOLVED HOSPITALIZATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OF SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATING
		D	M	Y			D	M	Y	
7+13. DESCRIBE REACTION(S) <i>(Including relevant test laboratory data)</i>										

II. SUSPECT DRUG INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) <i>(include generic name)</i>		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRUG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> UNKNOWN
15. DAILY DOSE	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	
17. INDICATIONS(S) FOR USE		21. DID REACTION REAPPEAR AFTER REINTRODUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> N/A <input type="checkbox"/> UNKNOWN
18. THERAPY DATES <i>(From/To)</i>	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY <i>(Exclude those used to treat reaction)</i>
23. OTHER RELEVANT HISTORY <i>(e.g. diagnosis, allergies, pregnancy with last month of period, etc.)</i>

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER <i>(Include Zip Code)</i>		Reporter of this event: Name: Address: Country:
24b. MFR. CONTROL NO.		
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <i>(Check all that apply)</i> <input type="checkbox"/> Study <input type="checkbox"/> Literature <input type="checkbox"/> Health Professional <input type="checkbox"/> Registry	
25. DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOW-UP	

PREPARER OF REPORT

Signature day .. month year

--	--

Príloha 3. Prehľad urýchleného hlásenia z klinického skúšania

Podľa Tabuľky č. 1 a 3

Detailed Guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance - Clinical trial module). ENTR /CT4, Revision 1, (2004) http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11.pdf

Zdroj hlásenia	Registračný status skúšaného lieku v EÚ	Pôvod hlásenia	Miesto určenia (cieľ zasielania)	Lehota	Formát	Zodpovedný oznamovateľ ¹	Referencie
<i>Hlásenia pôvodom z prebiehajúcich klinických skúšaní, kde minimálne jedno centrum klinického skúšania je lokalizované v EEA (EÚ):</i>							
Klinické skúšanie	pred ²	EEA ⁴	EV CT ⁶	7/15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	Dir. 2001/20/EC
Klinické skúšanie	po ³	EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	Dir. 2001/20/EC
Klinické skúšanie	pred	mimo EEA ⁵	EV CT	7/15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	Dir. 2001/20/EC
Klinické skúšanie	po	mimo EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	Dir. 2001/20/EC
<i>Hlásenia pôvodom z prebiehajúcich klinických skúšaní, kde ani jedno centrum klinického skúšania nie je lokalizované v EEA, ale skúšaný produkt/liek sa používa v inom klinickom skúšaní s minimálne jedným centrom v EEA:</i>							
Klinické skúšanie	pred	mimo EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	Dir. 2001/20/EC
Klinické skúšanie	po	mimo EEA	EV CT	7/15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	Dir. 2001/20/EC EudraLex Vol. 9
<i>Hlásenia pôvodom z klinických skúšaní mimo EEA 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)	DRR ⁷ v EÚ	Dir. 2001/83/EC EudraLex Vol. 9

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

Zdroj hlásenia	Registračný status skúšaného lieku v EÚ	Pôvod hlásenia	Miesto určenia (cieľ zasielania)	Lehota	Formát	Zodpovedný oznamovateľ	Referencie
<i>Hlásenia pôvodom z prebiehajúcich klinických skúšaní, kde minimálne jedno centrum klinického skúšania je lokalizované v EEA (EÚ):</i>							
Klinické skúšanie	pred	EEA	EV PM	15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	Podľa definície v ICH E2D. Iba keď IMP sa študuje v EEA a EEA zadávateľ má o tom vedomosť.
Klinické skúšanie	pred	mimo EEA ⁵	EV PM	15 dní	E2B(M)	EEA zadávateľ	
Klinické skúšanie	po	EEA	EV PM	15 dní	E2B(M)	EEA držiteľ Reg. rozhodnutia	Podľa definície v ICH E2D. Hlásenie podľa EudraLex Vol. 9a
Klinické skúšanie	po	mimo EEA	EV PM	15 dní	E2B(M)	EEA držiteľ Reg. rozhodnutia	

Príloha 4. Prehľad požiadaviek na zasielanie informácií týkajúcich sa bezpečnosti na ŠÚKL a etické komisie / Summary of requirements of reporting to ŠÚKL and ethics committees

SUSAR	na ŠÚKL	na Etické komisie	Poznámka
SUSAR z daného skúšania z danej krajiny (Slovensko)	áno	áno	Na ŠÚKL elektronicky
SUSAR z daného skúšania (mimo Slovensko)	áno	nie	Na ŠÚKL elektronicky
Štvrťročná správa (Quarterly SUSAR report)	nie	nie	
Polročná správa (Six monthly SUSAR report)	nie	áno	
Ročná správa (Annual safety report)	áno	áno	