

II

(Sdělení)

SDĚLENÍ ORGÁNŮ, INSTITUCÍ A JINÝCH SUBJEKTŮ EVROPSKÉ UNIE

EVROPSKÁ KOMISE

Sdělení Komise – Podrobné pokyny ke shromažďování, ověřování a předkládání hlášení o nežádoucích příhodách/účincích zjištěných při klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků („KLH-3“)

(2011/C 172/01)

1. ÚVOD**1.1 Právní základ**

1. Tyto podrobné pokyny jsou založeny na článku 18 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/20/ES ze dne 4. dubna 2001 o sbližování právních a správních předpisů členských států týkajících se uplatňování správné klinické praxe při provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků⁽¹⁾ (dále jen „směrnice 2001/20/ES“), ve kterém se stanoví, že:

„Komise po konzultaci s agenturou, členskými státy a zainteresovanými stranami vytvoří a zveřejní podrobné pokyny ke shromažďování, ověřování a předkládání zpráv o nežádoucích příhodách/účincích, společně s postupy pro dekódování při závažných neočekávaných nežádoucích účincích.“

2. Podle čl. 3 odst. 1 směrnice 2001/20/ES musí být všechna vnitrostátní ustanovení pro ochranu subjektů klinického hodnocení v souladu s postupy a lhůtami uvedenými ve směrnici 2001/20/ES včetně postupů a lhůt pro shromažďování, ověřování a předkládání zpráv o nežádoucích účincích zjištěných při klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků. Tento dokument obsahuje pokyny k těmto aspektům.

3. K těmto pokynům by měly při uplatňování směrnice 2001/20/ES přihlížet příslušné vnitrostátní orgány, etické komise členských států Evropské unie (dále jen „EU“)

a smluvních států Evropského hospodářského prostoru (dále jen „EHP“)⁽²⁾, zadavatelé, zkoušející a všechny osoby, jimž byly svěřeny úkoly a činnosti související s podáváním zpráv o bezpečnosti.

1.2 Oblast působnosti

4. Tyto podrobné pokyny se týkají shromažďování, ověřování a předkládání zpráv o nežádoucích příhodách a účincích, k nimž dochází při klinickém hodnocení spadajícím do oblasti působnosti směrnice 2001/20/ES, tj. klinickém hodnocení odpovídajícím definici uvedené v dané směrnici a prováděném nejméně v jednom členském státě EU.
5. Více informací o oblasti působnosti směrnice 2001/20/ES viz oddíl 1.2. Podrobných pokynů k žádosti příslušným orgánům o povolení klinického hodnocení humánního léčivého přípravku, oznámení zásadních změn a oznámení o ukončení hodnocení⁽³⁾ (dále jen „podrobné pokyny KLH-1“).

1.3 Definice

6. Definice uvedené ve směrnici 2001/20/ES, v jejích prováděcích aktech Komise a v příslušných pokynech Komise v aktuálním znění platí také pro tyto podrobné pokyny.
7. Pokud jde o výrazy „nežádoucí příhoda“, „nežádoucí účinek“, „podezření“, „neočekávané“ a „závažné“, odkazuje se na příslušné oddíly těchto podrobných pokynů.

⁽¹⁾ Úř. věst. L 121, 1.5.2001, s. 34.

⁽²⁾ Není-li uvedeno jinak, pro účely tohoto dokumentu se rozumí, že odkazy na EU, členské státy EU či členské státy zahrnují EHP nebo smluvní státy EHP.

⁽³⁾ Úř. věst. C 82, 30.3.2010, s. 1.

8. Pro účely těchto podrobných pokynů se „dotčeným členským státem“ rozumí členský stát, v němž bylo klinické hodnocení povoleno příslušným vnitrostátním orgánem a dostalo kladné stanovisko etické komise.

1.4 Souvislosti s jinými pokyny

9. Tyto podrobné pokyny je nutno vykládat zejména ve spojení s

— podrobnými pokyny KLH-1 a

— Pokyny pro správu údajů o klinické bezpečnosti: Definice a normy pro urychlené podávání zpráv (*Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting*)⁽⁴⁾ (dále jen „pokyny ICH E2A“).

10. V zájmu usnadnění uplatňování pravidel pro podávání zpráv o bezpečnosti tyto podrobné pokyny ve vhodných případech přejímají znění výše uvedených pokynů.

2. SOUVISLOSTI S PRAVIDLY FARMAKOVIGILANCE

11. Pravidla farmakovigilance stanovená směrnicí Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků⁽⁵⁾ (dále jen „směrnice 2001/83/ES“) a nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (dále jen „nařízení (ES) č. 726/2004“)⁽⁶⁾, se nevztahují na hodnocené léčivé přípravky a nehodnocené léčivé přípravky⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾.

12. Z toho vyplývá, že

— předkládání zpráv o bezpečnosti se řídí *bud'* směrnicí 2001/20/ES, *nebo* ustanoveními o farmakovigilanci uvedenými ve směrnici 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004. Nežádoucí účinky nemusí být hlášeny v rámci obou režimů, tj. směrnice 2001/20/ES a zároveň nařízení (ES) č. 726/2004 a směrnice 2001/83/ES,

— nežádoucí účinky hodnoceného léčivého přípravku nebo nehodnoceného léčivého přípravku, které se projeví při klinickém hodnocení, se hlásí nebo dále sledují pouze podle směrnice 2001/20/ES. Při použití uvedené směrnice by se mělo postupovat podle těchto podrobných pokynů.

13. Povinnosti zadavatelů a zkoušejících, pokud jde o předkládání zpráv o bezpečnosti, jsou tedy stanoveny pouze ve směrnici 2001/20/ES.

3. POVINNOSTI ZKOUŠEJÍCÍHO A ZADAVATELE, POKUD JDE O SLEDOVÁNÍ A PŘEDKLÁDÁNÍ ZPRÁV O BEZPEČNOSTI

14. Povinností zkoušejícího je

— hlásit závažné nežádoucí příhody zadavateli (viz oddíl 4),

— hlásit určité nezávažné nežádoucí příhody a/nebo laboratorní odchylky zadavateli (viz oddíl 5).

15. Povinností zadavatele je

— zaznamenávat nežádoucí příhody (viz oddíl 6),

— předkládat hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky příslušnému vnitrostátnímu orgánu (přímo či prostřednictvím modulu pro klinické hodnocení Eudravigilance, viz oddíl 7.4) a etické komisi (viz oddíl 80),

— informovat zkoušející (viz oddíl 7.10),

— předkládat každoroční zprávu o bezpečnosti příslušnému vnitrostátnímu orgánu a etické komisi (viz oddíl 8).

16. Zadavatel by měl neustále zvažovat předpokládané přínosy a rizika klinického hodnocení⁽⁹⁾ včetně průběžného hodnocení bezpečnosti hodnocených léčivých přípravků.

17. Zadavatel by měl zavést systémy a písemné standardní pracovní postupy, aby zajistil splnění nezbytných norem kvality v každé fázi dokumentování případu, shromažďování údajů, ověřování, hodnocení, archivace, předkládání zpráv a následných opatření.

⁽⁴⁾ CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

⁽⁵⁾ Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁽⁶⁾ Úř. věst. L 136, 30.4.2004, s. 1.

⁽⁷⁾ Pokyny k těmto výrazům viz Pokyny k hodnoceným léčivým přípravkům a nehodnoceným léčivým přípravkům (*Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and 'non investigational medicinal products' (NIMPs)*) (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽⁸⁾ Ustanovení čl. 3 odst. 3 směrnice 2001/83/ES, viz také čl. 107 odst. 1 třetí pododstavec směrnice 2001/83/ES ve znění směrnice 2010/84/EU ze dne 15. prosince 2010.

⁽⁹⁾ Oddíl 2.2. ICH E6 – Správná klinická praxe.

18. Pokud jde o klinické hodnocení hodnocených léčivých přípravků pro moderní terapii, konkrétní pokyny jsou uvedeny v Podrobných pokynech pro správnou klinickou praxi týkající se léčivých přípravků pro moderní terapii (*Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products*)⁽¹⁰⁾.

19. Svěření úkolů nezabývá zadavatele ani zkoušejícího definitivní odpovědnosti za to, že klinické hodnocení bude provedeno v souladu s příslušnými právními předpisy.

4. POVINNOST ZKOUŠEJÍCÍHO HLÁSIT ZÁVAŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY ZADAVATELI

4.1 Právní základ a účel

20. V čl. 16 odst. 1 směrnice 2001/20/ES se uvádí:

„Zkoušející hlásí neprodleně všechny závažné nežádoucí příhody zadavateli, s výjimkou těch, které protokol či soubor informací pro zkoušejícího určují jako příhody nevyžadující neprodlené hlášení. Po neprodleném hlášení následují podrobné písemné zprávy. V neprodlených a následných hlášeních jsou subjekty identifikovány pomocí jedinečných číselných kódů, které byly subjektům přiřazeny.“

21. Účelem této povinnosti je zajistit, aby měl zadavatel nezbytné informace pro průběžné posuzování přínosů a rizik klinického hodnocení v souladu s čl. 3 odst. 2 písm. a) směrnice 2001/20/ES.

4.2 „Závažná nežádoucí příhoda“

4.2.1 „Nežádoucí příhoda“

22. „Nežádoucí příhoda“ je v čl. 2 písm. m) směrnice 2001/20/ES vymezena takto:

„každá nepříznivá změna zdravotního stavu pacienta nebo subjektu klinického hodnocení, jemuž byl podán léčivý přípravek, i když není nezbytně v příčinné souvislosti s touto léčbou.“

23. Nežádoucí příhoda tedy může být jakýkoli nepříznivý a nechtěný projev (včetně například odchylky laboratorních výsledků), příznak nebo onemocnění probíhající současně s užíváním léčivého přípravku, ať už se má za to, že souvisí s léčivým přípravkem či nikoli⁽¹¹⁾.

4.2.2 „Závažná nežádoucí příhoda“

24. „Závažná nežádoucí příhoda“ je v čl. 2 písm. o) směrnice 2001/20/ES vymezena takto:

„nežádoucí příhoda či nežádoucí účinek, které při jakékoliv dávce zapříčiní smrt, ohrožují život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví či pracovní neschopnost, nebo jde o vrozenou anomálii či vrozenou vadu.“

25. K těmto charakteristikám/následkům je nutné přihlídnout ve chvíli, kdy k příhodě dojde. Například v případě příhody ohrožující život jde o příhodu, u které byl v době, kdy k ní došlo, život subjektu ohrožen; nejde tedy o příhodu, která hypoteticky mohla způsobit úmrtí, pokud by byl její průběh závažnější.

26. Některé zdravotní příhody mohou subjekt ohrozit nebo mohou vyžadovat zásah, který zabrání vzniku některé z výše uvedených charakteristik či některého z výše uvedených následků. Tyto příhody (dále jen „významné zdravotní příhody“) by se měly v souladu s definicí také považovat za „závažné“.

27. Rozhodnutí o tom, zda je konkrétní příhoda podle těchto kritérií „závažná“, je nutno přijímat na základě lékařského a vědeckého posouzení⁽¹²⁾.

4.3 Lhůty

28. Zkoušející musí neprodleně hlásit všechny závažné nežádoucí příhody zadavateli, s výjimkou těch, které protokol či soubor informací pro zkoušejícího určují jako příhody nevyžadující neprodlené hlášení⁽¹³⁾.

4.3.1 Neprodlené a následné hlášení

29. Neprodlené hlášení by mělo zadavateli umožnit přijmout odpovídající opatření proti potenciálním novým rizikům při klinickém hodnocení. Zkoušející by proto měl neprodlené hlášení vypracovat ve velmi krátkém časovém období, které by za žádných okolností nemělo překročit 24 hodin od zjištění závažné nežádoucí příhody.

30. Následné hlášení by mělo umožnit zadavateli, aby určil, zda závažná nežádoucí příhoda vyžaduje přehodnocení přínosů a rizik klinického hodnocení, pokud už příslušné informace nebyly dostupné a předložené v prvním hlášení.

4.3.2 Pozdější hlášení

31. V případech, kdy hlášení není vyžadováno neprodleně (viz výše oddíl 4.3), předkládá zkoušející hlášení v odpovídajícím časovém rámci, přičemž přihlídně ke specifickým hodnocení a dané závažné nežádoucí příhody a k případným pokynům uvedeným v protokolu či souboru informací pro zkoušejícího⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁰⁾ EudraLex, svazek 10.

⁽¹¹⁾ Oddíl 2.A.1. pokynů ICH E2A.

⁽¹²⁾ Příklady jsou uvedeny v oddíle 2.B. pokynů ICH E2A.

⁽¹³⁾ Viz také oddíly 2.5. a 2.6. podrobných pokynů K1H-1.

⁽¹⁴⁾ Viz poznámka pod čarou 13.

4.4 Počátek a konec hlášení závažných nežádoucích příhod zadavateli

32. Zkoušející odpovídá za to, že zadavateli nahlásí všechny závažné nežádoucí příhody vzniklé ve vztahu k subjektům, které podstupují léčbu v rámci jeho klinického hodnocení. Není-li v protokolu uvedeno jinak, nemusí zkoušející aktivně sledovat nežádoucí příhody u subjektů po ukončení hodnocení ⁽¹⁵⁾.
33. Pokud se zkoušející dozví o tom, že u subjektu po ukončení léčby došlo k závažným nežádoucím příhodám, měl by to nahlásit zadavateli ⁽¹⁶⁾.

5. POVINNOST ZKOUŠEJÍCÍHO HLÁSIT NEZÁVAŽNÉ NEŽÁDOUCÍ PŘÍHODY A/NEBO LABORATORNÍ ODCHYLKY ZADAVATELI

34. V čl. 16 odst. 2 směrnice 2001/20/ES se uvádí:

„Nežádoucí příhody a/nebo laboratorní odchylky vymezené protokolem jako rozhodující pro hodnocení bezpečnosti se zadavateli hlásí podle požadavků na hlášení a ve lhůtě stanovené protokolem.“

35. Pokud jde o definici nežádoucích příhody, odkazuje se na oddíl 4.2.1.

6. POVINNOST ZADAVATELE VÉST ZÁZNAMY

36. V čl. 16 odst. 4 první větě směrnice 2001/20/ES se uvádí:

„Zadavatel vede podrobné záznamy o všech nežádoucích příhodách, které mu zkoušející oznámí.“

7. POVINNOST ZADAVATELE HLÁSIT PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÉ NEOČEKÁVANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

7.1 Právní základ a účel

37. V čl. 17 odst. 1 písm. a), b) a d) směrnice 2001/20/ES se uvádí:

„Zadavatel zajistí, aby veškeré důležité informace o podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrožují život, byly zaznamenávány a hlášeny co nejrychleji příslušným orgánům ve všech dotčených členských státech a etické komisi, v každém případě nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy se zadavatel o takovém případě dozví, a aby byly poté důležité doplňující informace sděleny do dalších osmi dnů.“

Veškerá další podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky se hlásí příslušným orgánům a dotčené

etické komisi co nejdříve, nejpozději však do patnácti dnů ode dne, kdy se zadavatel o této skutečnosti poprvé dozví. [...]

Zadavatel také informuje ostatní zkoušející.“

38. V čl. 17 odst. 3 písm. a) směrnice 2001/20/ES se uvádí:

„Každý členský stát dohlédne, aby veškerá podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hodnoceného léčivého přípravku, o kterých se dozví, byla okamžitě zanesena do evropské databáze, k níž mají podle čl. 11 odst. 1 přístup pouze příslušné orgány členských států, agentura a Komise.“

39. „Evropskou databázi“ uvedenou v článku 17 směrnice 2001/20/ES je modul pro klinická hodnocení Eudravigilance (Eudravigilance Clinical Trials Module, dále jen „EVCTM“) ⁽¹⁷⁾.

40. Účelem ohlašovací povinnosti vůči příslušným vnitrostátním orgánům (ať už přímo nebo prostřednictvím EVCTM, viz oddíl 7.4) je, aby se příslušné vnitrostátní orgány dozvěděly o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a aby byly shromažďovány bezpečnostní informace o bezpečnostním profilu konkrétního hodnoceného léčivého přípravku. To má umožnit, aby dotčený příslušný vnitrostátní orgán mohl

— posoudit s ohledem na různá hlášená podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, zda konkrétní hodnocený léčivý přípravek představuje pro subjekt neznámé riziko, a

— v případě nutnosti přijmout opatření na ochranu bezpečnosti subjektů.

41. Účelem ohlašovací povinnosti vůči etické komisi (viz oddíl 80) je, aby se etická komise dozvěděla o podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která se vyskytla na území dotčeného členského státu.

42. Účelem povinnosti informovat zkoušejícího (viz oddíl 7.10) je, aby se zkoušející dozvěděli o bezpečnostních otázkách v souvislosti se zjištěnými podezřeními na závažné neočekávané nežádoucí účinky.

⁽¹⁵⁾ Pro léčivé přípravky pro moderní terapii platí zvláštní ustanovení uvedená v oddíle 8 Podrobných pokynů pro správnou klinickou praxi týkající se léčivých přípravků pro moderní terapii (*Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products*) (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁶⁾ Viz oddíl 3.E.3. pokynů ICH E2A.

⁽¹⁷⁾ <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02asp>

7.2 Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky

7.2.1 „Nežádoucí účinek“ – příčinná souvislost

43. „Nežádoucí účinek“ je v čl. 2 písm. n) směrnice 2001/20/ES vymezen takto:

„každá nepříznivá a nezamýšlená reakce na hodnocený léčivý přípravek při jakékoliv podané dávce.“

44. Definice zahrnuje také chyby při medikaci a způsoby užívání neuvedené v protokolu, včetně nesprávného použití nebo zneužití přípravku.
45. Z definice vyplývá přiměřená pravděpodobnost, že mezi příhodou a hodnoceným léčivým přípravkem existuje příčinná souvislost. To znamená, že existují fakta (důkazy) či argumenty, které svědčí o příčinném vztahu.
46. Nepříznivou a nezamýšlenou reakci na nehodnocený léčivý přípravek, která není výsledkem možné interakce s hodnoceným léčivým přípravkem, nelze z povahy věci označit za podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (viz také oddíl 7.6). Ohledně případných následných opatření se odkazuje na oddíl 7.11.3.

7.2.2 „Závažný“ nežádoucí účinek

47. Pokud jde o kritérium „závažnosti“, odkazuje se na oddíl 4.2.2.

7.2.3 „Neočekávaný“ nežádoucí účinek

7.2.3.1 Definice

48. V čl. 2 písm. p) směrnice 2001/20/ES je „neočekávaný nežádoucí účinek“ vymezen takto:

„nežádoucí účinek, jehož povaha či závažnost není v souladu s použitelnými informacemi o přípravku (např. se souborem informací pro zkoušejícího u neregistrovaného hodnoceného přípravku nebo souhrnem údajů o přípravku u registrovaného přípravku).“

49. Termín „závažnost“ je zde použit k popisu intenzity konkrétní příhody. Je třeba jej rozlišovat od termínu „závažný“⁽¹⁸⁾.
50. Hlášení, která dosavadní informace o známém, již zdokumentovaném závažném nežádoucím účinku významně doplní, pokud jde o specifičnost, zvýšení jeho výskytu či závažnost, představují neočekávané příhody⁽¹⁹⁾.

⁽¹⁸⁾ Příklady viz oddíl 2.B. pokynů ICH E2A.

⁽¹⁹⁾ Příklady viz oddíl 2.C.2. pokynů ICH E2A.

7.2.3.2 Referenční bezpečnostní informace

51. Očekávatelnost nepříznivého účinku stanovuje zadavatel v referenčních bezpečnostních informacích. Mělo by se tak dít s ohledem na dříve pozorované příhody, a nikoli na základě toho, co lze očekávat podle farmakologických vlastností daného léčivého přípravku⁽²⁰⁾.
52. Referenční bezpečnostní informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo v souboru informací pro zkoušejícího⁽²¹⁾. Průvodní dopis, který se spolu s žádostí předkládá příslušnému vnitrostátnímu orgánu, by měl na referenční bezpečnostní informace odkazovat⁽²²⁾.
53. Jestliže jsou referenční bezpečnostní informace obsaženy v souboru informací pro zkoušejícího, pak by jim v tomto souboru měl být věnován jasně označený oddíl. V tomto oddíle by měly být uvedeny informace o četnosti a povaze nežádoucích účinků.
54. Pokud je hodnocený léčivý přípravek registrován v několika členských státech, pro které platí různé souhrny údajů o přípravku, měl by zadavatel s ohledem na bezpečnost subjektů jako referenční bezpečnostní informace vybrat nejvhodnější souhrn údajů o přípravku⁽²³⁾.
55. Referenční bezpečnostní informace se mohou v průběhu provádění klinického hodnocení změnit. Obvykle jde o zásadní změnu⁽²⁴⁾. Pro účely hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky platí ta verze referenčních bezpečnostních informací, která byla aktuální v době vzniku podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky⁽²⁵⁾. Změna referenčních bezpečnostních informací tak má vliv na počet nežádoucích účinků, které budou nahlášeny jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky. Pokud jde o příslušné referenční bezpečnostní informace pro každoroční zprávy o bezpečnosti, viz oddíl 8.

7.3 Hodnocení závažnosti, příčinné souvislosti a očekávatelnosti

56. Zadavatel odpovídá za zajištění hlášení o všech nežádoucích příhodách, které jsou zároveň

— s přiměřenou pravděpodobností v příčinné souvislosti (viz oddíl 7.2.1.) s hodnoceným léčivým přípravkem,

⁽²⁰⁾ Viz oddíl 2.C. pokynů ICH E2A.

⁽²¹⁾ Podrobnosti viz oddíl 2.6. podrobných pokynů KLH-1.

⁽²²⁾ Podrobnosti viz oddíl 2.3. podrobných pokynů KLH-1.

⁽²³⁾ Viz poznámka pod čarou 21.

⁽²⁴⁾ Podrobnosti viz oddíly 3.3. a 3.4. podrobných pokynů KLH-1.

⁽²⁵⁾ Viz poznámka pod čarou 21.

— „závažné“ (viz oddíl 7.2.2) a

— „neočekávané“ (viz oddíl 7.2.3).

7.3.1 „Závažnost“

57. Rozhodnutí ohledně toho, zda je konkrétní příhoda závažná, přijímá obvykle zkoušející předkládající zprávu (viz oddíl 4.2.2).

7.3.2 Příčinná souvislost

58. Posouzení toho, zda existuje přiměřená pravděpodobnost příčinné souvislosti, obvykle provádí zkoušející.

59. Pokud zkoušející předkládající zprávu neposkytne informace o příčinné souvislosti, měl by se na něj obrátit zadavatel a vyzvat ho, aby se k tomuto aspektu vyjádřil. Posouzení příčinné souvislosti poskytnuté zkoušejícím by zadavatel neměl zlehčovat. Pokud zadavatel s výsledkem posouzení příčinné souvislosti zkoušejícím nesouhlasí, ve zprávě by mělo být uvedeno jak stanovisko zkoušejícího, tak zadavatele.

7.3.3 „Očekávatelnost“

60. Posouzení očekávatelnosti obvykle provádí zadavatel.

61. „Očekávatelnost“ závažného nežádoucího účinku se posuzuje s přihlédnutím k referenčním bezpečnostním informacím (viz oddíl 7.2.3.2).

62. Pokud zkoušející předkládající hlášení poskytl informace o očekávatelnosti, zadavatel by je měl zohlednit.

7.4 Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hlášená příslušnému vnitrostátnímu orgánu (přímo či nepřímo prostřednictvím EVCTM)

7.4.1 Úvod

63. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky se musí hlásit příslušnému vnitrostátnímu orgánu dotčeného členského státu.

64. Tyto zprávy je navíc nutné zanést do EVCTM.

65. Aby se zjednodušily pracovní toky a zabránilo se dvojímu zanášení do EVCTM, hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky příslušnému vnitrostátnímu orgánu by mělo do budoucna u všech podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky probíhat prostřednictvím EVCTM. Za tímto účelem se v současné době zlepšuje kapacita modulu EVCTM v souladu s oddílem 9.3 tak, aby umožňoval využití „rozšířených funkcí“. Po zajištění těchto rozšířených funkcí platí „definitivní režim“ (viz oddíl 7.4.3). Než se tak stane, tj. v průběhu přechodného období, platí „přechodný režim“ (viz oddíl 7.4.2).

66. Datum, k němuž se přejde na definitivní režim, Komise stanoví společně s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (dále jen „agentura“) a příslušnými vnitrostátními orgány a veřejně jej oznámí.

67. Pokud jde o hlášení příslušnému vnitrostátnímu orgánu, je nutné rozlišovat mezi přímým a nepřímým hlášením:

— „Přímé hlášení“: zadavatel nahlásí podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky přímo příslušnému vnitrostátnímu orgánu příslušného členského státu ⁽²⁶⁾ v rámci zprávy o bezpečnosti pro jednotlivý případ,

— „Nepřímé hlášení“/„nepřímé hlášení prostřednictvím EVCTM“: zadavatel nahlásí podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v rámci zprávy o bezpečnosti pro jednotlivý případ příslušnému vnitrostátnímu orgánu příslušného členského státu ⁽²⁷⁾ prostřednictvím EVCTM.

7.4.2 Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která je třeba hlásit, a způsoby hlášení (přechodný režim)

68. Přechodný režim (viz oddíl 7.4.1) pro hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky příslušným vnitrostátním orgánům se řídí těmito pravidly:

7.4.2.1 Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která je třeba hlásit (přechodný režim)

69. Zadavatel klinického hodnocení, které se provádí alespoň v jednom členském státě, by měl hlásit tato podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky:

— všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou při daném klinickém hodnocení, a to nezávisle na tom, zda podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky vyvstalo v místě hodnocení v členském státě či v místě hodnocení v dotčené třetí zemi,

— všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky související se stejnou účinnou látkou (bez ohledu na lékovou formu, sílu či zkoumanou indikaci), která vyvstanou při klinickém hodnocení prováděném výhradně v třetí zemi nebo výhradně v jiném členském státě, pokud je klinické hodnocení

— zadáno stejným zadavatelem nebo

— zadáno jiným zadavatelem, který je buď součástí stejné mateřské společnosti nebo se podílí na společném vývoji léčivého přípravku na základě formální dohody s uvedeným jiným zadavatelem ⁽²⁸⁾.

⁽²⁶⁾ Podrobnosti o tom, který členský stát je „příslušný“, viz níže.

⁽²⁷⁾ Viz poznámka pod čarou 26.

⁽²⁸⁾ Poskytnutí hodnoceného léčivého přípravku nebo informací o bezpečnostních otázkách potenciálnímu budoucímu držiteli rozhodnutí o registraci by nemělo být považováno za společný vývoj.

7.4.2.2 Způsoby hlášení (přechodný režim)

70. V přechodném režimu existují tyto způsoby hlášení:

a) Hlášení příslušnému vnitrostátnímu orgánu ⁽²⁹⁾:

- podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky uvedené v oddíle 7.4.2.1 první odrážce se hlásí příslušnému vnitrostátnímu orgánu každého členského státu, ve kterém příslušný vnitrostátní orgán povolil klinické hodnocení,
- podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky uvedené v oddíle 7.4.2.1 druhé odrážce se hlásí příslušnému vnitrostátnímu orgánu každého členského státu, ve kterém příslušný vnitrostátní orgán povolil klinické hodnocení prováděné v EU.

71. Hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky příslušnému vnitrostátnímu orgánu začíná ve chvíli, kdy uvedený orgán vydá povolení ke klinickému hodnocení ⁽³⁰⁾. Hlášení končí s ukončením léčby všech subjektů, které se v daném členském státě do hodnocení zapojily.

b) Zanášení do EVCTM:

72. Členský stát, v němž vyvstalo podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, odpovídá za to, že podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hlášená tomuto členskému státu v souladu s tímto oddílem budou zanesena do EVCTM. Za tímto účelem může členský stát:

- pověřit zanášením do EVCTM příslušný vnitrostátní orgán,
- stanovit nepřímé hlášení nebo
- nechat na zadavateli, aby si zvolil mezi přímým a nepřímým hlášením. V tomto případě, pokud se zadavatel rozhodne pro přímé hlášení, je nutné zajistit, aby hlášení do EVCTM zanášel příslušný vnitrostátní orgán.

73. Pokud podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky vyvstane ve třetí zemi a klinické hodnocení probíhá i v EU, zadavatel by měl podávat hlášení nepřímou prostřednictvím EVCTM nebo si zvolit jakýkoli členský stát, ve kterém příslušný vnitrostátní orgán zanáší hlášení do EVCTM a kde příslušný vnitrostátní orgán povolil klinické hodnocení.

⁽²⁹⁾ Seznam adres a databází pro příslušné vnitrostátní orgány je dostupný zde: http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm

⁽³⁰⁾ Pokud jde o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou před vydáním povolení, viz oddíl 2.1.4.2. podrobných pokynů KLH-1.

74. Pokud se klinické hodnocení provádí výhradně ve třetí zemi a podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky je nahlášeno příslušnému vnitrostátnímu orgánu členského státu (viz oddíl 7.4.2.1 druhá odrážka), zadavatel by měl podat hlášení nepřímou prostřednictvím EVCTM nebo si zvolit jakýkoli členský stát, ve kterém příslušný vnitrostátní orgán zanáší hlášení do EVCTM a kde příslušný vnitrostátní orgán povolil klinické hodnocení, jež se provádí v EU.

75. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou po ukončení hodnocení ⁽³¹⁾, by také měla být nahlášena. Mělo by to být učiněno nepřímým hlášením prostřednictvím EVCTM.

7.4.3 Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která je třeba hlásit, a způsoby hlášení (definitivní režim)

76. Definitivní režim (viz oddíl 7.4.1) pro hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky se řídí těmito pravidly:

7.4.3.1 Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která je třeba hlásit (definitivní režim)

77. Zadavatel klinického hodnocení, které se provádí alespoň v jednom členském státě, by měl hlásit tato podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky:

- všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou při daném klinickém hodnocení, a to nezávisle na tom, zda podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky vyvstalo v místě hodnocení v členském státě či v dotčené třetí zemi, a

- všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky související se stejnou účinnou látkou (bez ohledu na lékovou formu, sílu či zkoumanou indikaci), která vyvstanou při klinickém hodnocení prováděném výhradně v třetí zemi, pokud je klinické hodnocení

- zadáno stejným zadavatelem nebo

- zadáno jiným zadavatelem, který je buď součástí stejné mateřské společnosti nebo se podílí na společném vývoji léčivého přípravku na základě formální dohody s uvedeným jiným zadavatelem ⁽³²⁾.

7.4.3.2 Způsoby hlášení (definitivní režim)

78. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která je třeba hlásit podle oddílu 7.4.3.1, se příslušným vnitrostátním orgánům všech dotčených členských států hlásí nepřímou prostřednictvím EVCTM.

⁽³¹⁾ Pojem „ukončení hodnocení“ viz oddíl 4 podrobných pokynů KLH-1.

⁽³²⁾ Viz poznámka pod čarou 28.

79. Může se stát, že zadavatelé nemají prostředky a zkušenosti potřebné pro nepřímé hlášení. Zadavatel proto může:

- využít přímého hlášení tam, kde tuto možnost poskytuje členský stát, ve kterém má být podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hlášeno,
- pověřit nepřímým hlášením jinou osobu. Například při účasti obchodního partnera (např. držitele rozhodnutí o registraci hodnoceného léčivého přípravku) by mohl být nepřímým hlášením pověřen tento partner⁽³³⁾.

80. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou po ukončení hodnocení⁽³⁴⁾, by také měla být nahlášena. Mělo by to být učiněno nepřímým hlášením prostřednictvím EVCTM.

7.5 Hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky etické komisi

81. Etické komise nemají přístup do EVCTM⁽³⁵⁾.

82. Zadavatelé by měli hlásit etické komisi, která vydává „jediné stanovisko“ v souladu s článkem 7 směrnice 2001/20/ES, všechna podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou při dotčeném klinickém hodnocení, pokud tato podezření vyvstala na území uvedeného členského státu.

83. Doporučuje se, aby etická komise a příslušný vnitrostátní orgán v případě potřeby v otázkách bezpečnosti subjektů úzce spolupracovaly.

7.6 Nežádoucí účinky, které se nehlásí jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky

84. V oddílech 7.4 a 7.5 je uveden vyčerpávající seznam podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která je třeba hlásit. Jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky nemusí zadavatel hlásit zejména:

- nežádoucí účinky nikoli na hodnocený léčivý přípravek, ale na nehodnocený léčivý přípravek, který subjekt užil, přičemž nedošlo k interakci s hodnoceným léčivým přípravkem (viz oddíl 7.2.1),
- podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, která vyvstanou při klinickém hodnocení prováděném (částečně nebo výhradně) v EU, pokud není zadavatelem tohoto hodnocení. Zadavatel se o těchto podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky

může dozvědět prostřednictvím jednotlivých zpráv, publikací (například z akademické literatury) nebo od regulačních orgánů⁽³⁶⁾,

- nežádoucí účinky, k nimž dojde ve třetí zemi mimo klinické hodnocení v souvislosti s léčivým přípravkem, který je v této zemi uváděn na trh, avšak který se v EU používá výhradně jako hodnocený léčivý přípravek.

85. Tyto případy se řeší jiným hlášením než hlášením podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky a prostřednictvím následných opatření (viz oddíly 7.11.3. a 7.11.4.).

86. Pravidla pro farmakovigilanci se na tyto případy nadále nevztahují (viz oddíl 2).

7.7 Lhůty pro hlášení důležitých informací o podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrožují život

7.7.1 Hlášení „důležitých informací“

87. Zadavatel musí hlásit všechny informace, které jsou „důležité“, tj. informace potřebné k tomu, aby bylo možné:

- ověřit, zda očekávané přínosy pro léčbu a pro veřejné zdraví stále odůvodňují předvídatelná rizika, a
- hlášení administrativně zpracovat.

88. To, které informace jsou důležité a které nejsou, by mělo být určeno na základě lékařského a vědeckého posouzení.

89. Za „důležité“ se považují zejména nové správné informace, které mohou mít vliv na správu případů. Příkladem může být informace, která může pomoci zjistit možné duplicity (např. pokud zadavatel zjistil nové identifikační kódy případů, které mohly být použity při předchozích přenosech).

90. Po prvním hlášení může vyjít najevo, že příhoda nepředstavuje podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, například proto, že nesplňuje kritérium příčinné souvislosti, závažnosti nebo očekávatelnosti (dále jen „snížení závažnosti“). Snížení závažnosti by měla být považována za důležitou informaci.

91. Příkladem informací, které nejsou důležité, jsou nepodstatné změny dat nebo opravy překlepů v dřívější verzi případu.

⁽³³⁾ Viz oddíl 5.1. žádosti o povolení klinického hodnocení (Clinical Trials Application Form) (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁴⁾ Viz poznámka pod čarou 31.

⁽³⁵⁾ Ustanovení čl. 17 odst. 3 písm. a) směrnice 2001/20/ES.

⁽³⁶⁾ Nahlášení těchto podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky by vedlo k dvojímu zadání, protože při správném fungování systému by tato podezření stejně byla nahlášena.

7.7.2 Lhůty, začátek hlášení

92. Při uplatňování pravidel pro hlášení důležitých informací v určených lhůtách by mělo platit toto:
93. Lhůta pro první urychlené hlášení (den 0 = Di 0) začíná běžet ve chvíli, kdy zadavatel obdrží informace, které obsahují minimální kritéria pro hlášení ⁽³⁷⁾.
94. V případě podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrožují život, by měl zadavatel nahlásit alespoň minimální informace co nejdříve, v každém případě nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy se o takovém případě dozví.
95. Pokud je první hlášení neúplné, např. pokud zadavatel nedodal všechny informace/posudky do sedmi dnů, musí zadavatel předložit doplněné hlášení založené na původních informacích do dalších osmi dnů. V tomto případě by datum přijetí nemělo být změněno oproti datu prvního hlášení ⁽³⁸⁾.
96. Pokud zadavatel obdrží zásadní nové informace o již ohlášeném případě, lhůta počíná běžet opět dnem 0, tj. datem přijetí nové informace. Tyto informace by měly být nahlášeny jako následné hlášení do 15 dnů ⁽³⁹⁾.
97. Minimální informace zahrnují alespoň všechny tyto body:
- platné číslo EudraCT (v příslušném případě) ⁽⁴⁰⁾,
 - číslo studie zadavatele ⁽⁴¹⁾,
 - jeden identifikovatelný subjekt opatřený kódem ⁽⁴²⁾,
 - jedna identifikovatelná osoba podávající hlášení ⁽⁴³⁾,
- jedno podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky ⁽⁴⁴⁾,
- jeden podezřelý hodnocený léčivý přípravek (včetně názvu-kódu účinné látky) ⁽⁴⁵⁾,
- posouzení příčinné souvislosti ⁽⁴⁶⁾.
98. V zájmu řádného elektronického zpracování hlášení by měly být navíc dodány tyto správní informace:
- jedinečný identifikační kód zprávy o bezpečnosti (případu) odesílatele ⁽⁴⁷⁾,
 - datum přijetí původní informace z primárního zdroje ⁽⁴⁸⁾,
 - datum přijetí nejnovější informace ⁽⁴⁹⁾,
 - celosvětové jedinečné identifikační číslo případu ⁽⁵⁰⁾,
 - identifikační kód odesílatele ⁽⁵¹⁾.
99. Formát a struktura informací viz oddíl 7.9.

7.8 Lhůty pro hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které neměly za následek smrt a neohrožují život

100. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které neměly za následek smrt a neohrožují život, je třeba nahlásit do 15 dnů.
101. Mohou nastat případy, kdy se ukáže, že závažné neočekávané nežádoucí účinky původně považované za účinky, které neměly za následek smrt a neohrožují život, nakonec mají za následek smrt nebo ohrožují život. Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které neměly za následek smrt ani neohrožují život, je třeba hlásit co nejdříve, avšak ve lhůtě 15 dnů. Následné hlášení o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které měly za následek smrt nebo ohrožují život, by mělo být podáno co nejdříve, avšak nejpozději do sedmi dnů ode dne, kdy vyšlo najevo, že účinky měly za následek smrt nebo ohrožují život. Informace o následném hlášení viz oddíl 7.7.2.

⁽³⁷⁾ Pokud byla tímto úkolem pověřena jiná osoba, lhůta začíná běžet ve chvíli, kdy informace obdrží tato jiná osoba.

⁽³⁸⁾ V případě elektronického přenosu zprávy o bezpečnosti pro jednotlivý případ to znamená, že datum uvedené v ICH E2B(R2) pod položkou A.1.6. „Datum přijetí“ by mělo být totožné s datem uvedeným v ICH E2B(R2) pod položkou A.1.7. „Datum přijetí“.

⁽³⁹⁾ V případě elektronického přenosu zprávy o bezpečnosti pro jednotlivý případ to znamená, že datum uvedené v ICH E2B(R2) pod položkou A.1.6. „Datum přijetí“ by mělo být totožné s datem, kdy bylo přijato první hlášení. V ICH E2B(R2) by pod položkou A.1.7. „Datum přijetí“ mělo být uvedeno datum, kdy zadavatel obdržel nové zásadní informace o případu.

⁽⁴⁰⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) pod položkou A.2.3.1.

⁽⁴¹⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) pod položkou A.2.3.2.

⁽⁴²⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) v oddíle B.1.

⁽⁴³⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) v oddíle A.2.

⁽⁴⁴⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) v oddíle B.2.

⁽⁴⁵⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) v oddíle B.4.

⁽⁴⁶⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) v oddíle B.4.k.18.

⁽⁴⁷⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) pod položkou A.1.0.1.

⁽⁴⁸⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) pod položkou A.1.6.

⁽⁴⁹⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) pod položkou A.1.7.

⁽⁵⁰⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) pod položkou A.1.10.

⁽⁵¹⁾ Při elektronickém přenosu se uvádí v ICH E2B(R2) pod položkou A.3.1.2.

102. V případech podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky původně považované za účinky, které neměly za následek smrt a neohrožují život, kdy se nakonec ukáže, že uvedené účinky mají za následek smrt nebo ohrožují život, přičemž první hlášení dosud nebylo podáno, by mělo být vypracováno kombinované hlášení.

7.9 Formát hlášení

7.9.1 V případě nepřímého hlášení

103. Pokud jde o podrobnosti ohledně podávání zprávy o bezpečnosti pro jednotlivý případ prostřednictvím EVCTM, odkazuje se na tyto dokumenty:

— Aktuální verze pokynů ICH E2B *Správa údajů o klinické bezpečnosti: Položky pro přenos zpráv o bezpečnosti pro jednotlivý případ (Clinical Safety Data Management: Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports)* (dále jen „ICH E2B (R2)“) ⁽⁵²⁾, a

— aktuální verze pokynů Eudravigilance pro humánní léčivé přípravky – zpracovávání bezpečnostních hlášení a zpráv o bezpečnosti pro jednotlivý případ (*EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs)*) ⁽⁵³⁾.

104. Je třeba zdůraznit, že:

— než zadavatel vyplní žádost o povolení klinického hodnocení ⁽⁵⁴⁾, měl by dodat informace o hodnoceném léčivém přípravku do slovníku léčivých přípravků EudraVigilance (*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary*, dále jen „EVMPD“) ⁽⁵⁵⁾, ⁽⁵⁶⁾,

— údaje do polí pro volný text by měly být zadávány v angličtině,

— do EVCTM jsou přijímána pouze hlášení, která splňují pravidla ověřování ⁽⁵⁷⁾,

— údaje v polích opatřených kódy by měly obsahovat mezinárodně dohodnutou terminologii a být v souladu s formáty a normami pro výkon farmakovigilance.

⁽⁵²⁾ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

⁽⁵³⁾ Dok. č. EMA/H/20665/04/ v konečném znění, 2. revize ze dne 15. října 2010 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3).

⁽⁵⁴⁾ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽⁵⁵⁾ V zájmu standardizace informací v žádosti o povolení klinického hodnocení a souvisejících podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky hlášených příslušným orgánům bude na veřejné doméně zpřístupněn seznam všech účinných látek zadaných do slovníku léčivých přípravků EudraVigilance včetně vyvíjených látek a jejich kódů. Tyto informace poslouží při vyplňování odpovídajících polí žádosti o povolení klinického hodnocení v EudraCT.

⁽⁵⁶⁾ Pro zadavatele, kteří budou mít potíže s přístupem nebo zadáváním informací do EVMPD, připraví agentura funkci „náповěda“.

⁽⁵⁷⁾ Viz pokyny *Eudravigilance pro humánní léčivé přípravky – zpracovávání bezpečnostních hlášení a zpráv o bezpečnosti pro jednotlivý případ (EudraVigilance Human — Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs))*, dok. č. EMA/H/20665/04/ v konečném znění, 2. revize ze dne 15. října 2010.

105. Pokud jde o iniciály nebo jména osob, v případě, že odesílatel tyto údaje zná, ale kvůli ochraně osobních údajů je nemůže nahlásit, mělo by hlášení na tento fakt upozornit ⁽⁵⁸⁾.

7.9.2 V případě přímého hlášení

106. Informace by měly být strukturovány stejně jako u nepřímého hlášení, aby je příslušný vnitrostátní orgán mohl zanést do EVCTM.

107. To by mělo platit i při přechodném režimu uvedeném v oddíle 7.4.2.

7.10 Informování zkoušejícího

108. V čl. 17 odst. 1 písm. d) směrnice 2001/20/ES se uvádí, že „zadavatel také informuje ostatní zkoušející“.

109. Poskytované informace by měly být stručné a praktické. Proto by měly být informace o podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky pokud možno sloučeny do seznamu (line listing) podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, a to v časových úsecích v závislosti na povaze výzkumného projektu / klinického vývojového projektu a počtu vyvstalých podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky. K tomuto seznamu by mělo být přiloženo stručné shrnutí vývoje bezpečnostního profilu hodnoceného léčivého přípravku.

110. Informace o zaslepeném nasazování léčby viz oddíl 7.11.1.

7.11 Další otázky

7.11.1 Odslepení nasazování léčby ⁽⁵⁹⁾

111. Platí obecné pravidlo, podle kterého by měl zadavatel hlásit příslušnému vnitrostátnímu orgánu (ať už přímo nebo nepřímo prostřednictvím EVCTM, viz oddíl 7.4) a etické komisi (viz oddíl 7.5) pouze ta podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, při nichž je nasazování léčby subjektu odslepeno.

112. Pokud není poskytnutí odslepených informací z bezpečnostních důvodů považováno za nutné, zkoušející (viz oddíl 7.10) by měli dostávat pouze zaslepené informace ⁽⁶⁰⁾.

113. Zkoušející by měl nasazování léčby v rámci probíhajícího klinického hodnocení odslepit pouze v případě, že je to důležité pro bezpečnost subjektu.

⁽⁵⁸⁾ Pokud jde o položky v ICH E2B, do pole je třeba uvést „PRIVACY“.

⁽⁵⁹⁾ Viz také oddíl 3.D. pokynů ICH E2A.

⁽⁶⁰⁾ Více informací viz oddíl 3.D. pokynů ICH E2A.

114. Zadavatel by měl v případě, že konkrétní příhoda může představovat podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, odslepit pouze údaj u daného subjektu. Zaslepení by mělo být zachováno pro osoby odpovědné za průběh studie (vedení, monitoři, zkoušející) a osoby odpovědné za analýzu údajů a výklad výsledků po skončení studie, jako například personál pracující v oblasti biometrie. K odslepeným informacím by měly mít přístup pouze osoby, které pracují na zprávách o bezpečnosti podávaných příslušným vnitrostátním orgánům (ať přímo nebo nepřímo prostřednictvím EVCTM), etickým komisím a monitorovacím výborům pro bezpečnost údajů⁽⁶¹⁾, nebo osoby, jež v průběhu hodnocení provádí průběžné hodnocení bezpečnosti.

115. Pokud však jde o hodnocení zaměřená na onemocnění s vysokou nemocností nebo vysokou úmrtností, jejichž cílem účinnosti mohou být také podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, nebo v případě, kdy úmrtnost či jiný „závažný“ následek (který by mohl být potenciálně hlášen jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky) je cílem účinnosti klinického hodnocení, může systematické porušování zaslepení poškodit důvěryhodnost klinického hodnocení. Za těchto a podobných okolností by se měl zadavatel v procesu povolování dohodnout na tom, které závažné příhody budou považovány za příhody související s onemocněním a nebudou předmětem systematického porušování zaslepení a urychleného hlášení⁽⁶²⁾.

116. U těchto hodnocení se zadavatelům důrazně doporučuje, aby jmenovali nezávislý monitorovací výbor pro bezpečnost údajů, který bude pravidelně přezkoumávat bezpečnostní údaje související s probíhajícím hodnocením a v případě potřeby zadavateli doporučí, zda je vhodné v hodnocení pokračovat, upravit je nebo ukončit. Složení a fungování monitorovacího výboru pro bezpečnost údajů by mělo být popsáno v protokolu.

117. V každém případě platí, že pokud se po odslepení ukáže, že příhoda představuje podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (například pokud jde o očekávatelnost), je nutné se řídit pravidly hlášení, která se vztahují na podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (viz oddíly výše). V případech, kdy podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky vyvstane teprve po ukončení hodnocení, odkazuje se na oddíl 7.4.

7.11.2 Podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v souvislosti s aktivním komparátorem nebo placebem

118. Komparátory a placeba jsou hodnocenými léčivými přípravky⁽⁶³⁾. Proto se podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky související s komparátory řídí stejnými požadavky na hlášení jako hodnocené léčivé přípravky, které jsou předmětem testu. Příhody související s placebem obvykle kritéria pro podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, a tím pádem také pro

urychlené hlášení nesplňují. Nicméně v případech, kdy vyvstane podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v souvislosti s placebem (např. reakce způsobená pomocnou látkou či nečistotou), zadavatel by o tom měl podat hlášení⁽⁶⁴⁾.

7.11.3 Nežádoucí účinky související s nehodnocenými léčivými přípravky

119. Závažné nežádoucí účinky, které nevyvolal hodnocený léčivý přípravek, ale nehodnocený léčivý přípravek, nejsou podezřeními na závažné neočekávané nežádoucí účinky ani se jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky nehlásí (viz oddíl 7.2.1).

120. Ačkoli zákonné povinnosti obsažené v pravidlech farmakovigilance stanovených ve směrnici 2001/83/ES a v nařízení (ES) č. 726/2004 se na nežádoucí účinky hodnocených ani nehodnocených léčivých přípravků nevztahují (viz oddíl 2), v případech, kdy je nehodnocený léčivý přípravek registrovaný, zkoušející a zadavatelé jsou vyzýváni k tomu, aby podezření na nežádoucí účinky nehodnoceného léčivého přípravku hlásili příslušným vnitrostátním orgánům nebo držiteli rozhodnutí o registraci.

7.11.4 Bezpečnostní otázky, které neodpovídají definici podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky – další opatření

121. V průběhu klinického hodnocení může dojít k příhodám, které neodpovídají definici podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, a proto nepodléhají ohlašovací povinnosti, která se vztahuje na podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, ačkoli mohou být důležité, pokud jde o bezpečnost subjektů. Příkladem⁽⁶⁵⁾ jsou:

— nové příhody související s prováděním hodnocení nebo vývojem hodnoceného léčivého přípravku, u kterých je pravděpodobné, že budou mít vliv na bezpečnost subjektů, například:

— závažná nežádoucí příhoda, kterou lze spojovat s postupy hodnocení a která by mohla změnit průběh hodnocení,

— významné riziko pro subjekty, jako například neúčinnost hodnoceného léčivého přípravku používaného k léčbě onemocnění ohrožujícího život,

— významný objev v oblasti bezpečnosti získaný při právě dokončené studii na zvířatech (například karcinogenita),

— dočasné přerušení hodnocení z bezpečnostních důvodů v případě, že stejný zadavatel provádí hodnocení stejného hodnoceného léčivého přípravku v jiné zemi,

⁽⁶¹⁾ Informace o monitorovacích výborech pro bezpečnost údajů viz také pokyny EMA o výborech pro sledování údajů (Guideline on Data Monitoring Committees), dok. č. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

⁽⁶²⁾ Viz oddíl 2.5, podrobných pokynů K LH-1.

⁽⁶³⁾ Ustanovení čl. 2 písm. d) směrnice 2001/20/ES.

⁽⁶⁴⁾ Složka placeba, která je předmětem podezření, by měla být uvedena v ICH E2B(R2) pod položkou B.4.k.2.2. „Název účinné látky“.

⁽⁶⁵⁾ Příklady viz oddíl 3.A.2 pokynů ICH E2A.

- případná doporučení monitorovacího výboru pro bezpečnost údajů důležitá pro bezpečnost subjektů,
 - v případě hodnocených léčivých přípravků pro moderní terapii důležité informace o bezpečnosti související s odběrem nebo dárcem.
122. Tyto příhody/tato pozorování se nehlásí jako podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, ale mohou vyžadovat jiná opatření, například:
- neodkladná bezpečnostní opatření a jejich oznámení (čl. 10 písm. b) směrnice 2001/20/ES, viz také oddíl 3.9. podrobných pokynů KLH-1),
 - zásadní změny (čl. 10 písm. a) směrnice 2001/20/ES, viz také oddíl 3.7. podrobných pokynů KLH-1), nebo
 - předčasné ukončení hodnocení (čl. 10 písm. c) směrnice 2001/20/ES, viz také oddíl 4.2.2. podrobných pokynů KLH-1).
123. Dále se doporučuje, aby zadavatel informoval příslušný vnitrostátní orgán a etickou komisi o bezpečnostních otázkách, které by mohly podstatným způsobem změnit posuzování přínosů a rizik hodnoceného léčivého přípravku a které nespádají mezi výše uvedená opatření.

8. POVINNOST ZADAVATELE PŘEDKLÁDAT KAŽDOROČNÍ ZPRÁVU O BEZPEČNOSTI PŘÍSLUŠNÉMU VNITROSTÁTNÍMU ORGÁNU A ETICKÉ KOMISI

124. V čl. 17 odst. 2 směrnice 2001/20/ES se uvádí:
- „Po dobu trvání klinického hodnocení zadavatel jednou ročně poskytuje členským státům, na jejichž území je klinické hodnocení prováděno, a etické komisi výčet všech podezření na závažné nežádoucí účinky, která se v tomto období vyskytla, a zprávu o bezpečnosti subjektů hodnocení.“
125. Zpráva se předkládá příslušnému vnitrostátnímu orgánu a etické komisi dotčeného členského státu.
126. Zprávu příslušnému vnitrostátnímu orgánu a etické komisi je třeba předložit pouze v případě, že léčba subjektů v dotčeném členském státě nadále probíhá⁽⁶⁶⁾.
127. Podrobnosti o předkládání každoročních zpráv o bezpečnosti včetně pravidel pro odslepečování viz pokyny ICH téma E2F – Aktualizační zpráva o bezpečnosti při

vývoji (ICH Topic E2F — *Development Safety Update Report*)⁽⁶⁷⁾ (dále jen „pokyny ICH E2F“). Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků (dále jen „ICH“) zveřejnila „vzorové aktualizací zprávy o bezpečnosti při vývoji“. Tyto „vzorové aktualizací zprávy o bezpečnosti při vývoji“ přihlížejí k rozdílným znalostem o léčivém přípravku v závislosti na tom, zda je zadavatel držitelem rozhodnutí o registraci, či nikoli⁽⁶⁸⁾.

128. V příloze zprávy by měly být uvedeny referenční bezpečnostní informace platné na počátku oznamovacího období (viz oddíl 7.2.3.2; viz také oddíly 2.6. a 3.20 pokynů ICH E2F).
129. Referenční bezpečnostní informace platné na počátku oznamovacího období slouží jako referenční bezpečnostní informace v průběhu oznamovacího období⁽⁶⁹⁾.
130. Pokud v průběhu oznamovacího období dojde k významným změnám referenčních bezpečnostních informací, měly by být uvedeny v každoroční zprávě o bezpečnosti⁽⁷⁰⁾,⁽⁷¹⁾. Revidované referenční bezpečnostní informace by navíc měly být předloženy v příloze zprávy⁽⁷²⁾ spolu s referenčními bezpečnostními informacemi platnými na počátku oznamovacího období (viz výše). I když dojde ke změně referenčních bezpečnostních informací, referenční bezpečnostní informace platné na počátku oznamovacího období slouží jako referenční bezpečnostní informace v průběhu oznamovacího období⁽⁷³⁾.

9. FUNKCE EVCTM

9.1 Úvod

131. EVCTM slouží k těmto účelům:

- Poskytuje přehled podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky důležitých pro dohled nad klinickými hodnoceními v EU jako celku i v jednotlivých členských státech.
- Usnadňuje podávání hlášení příslušným vnitrostátním orgánům pomocí nepřímého hlášení, zejména v případě hodnocení probíhajících v několika zemích.
- Usnadňuje komunikaci o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky mezi příslušnými vnitrostátními orgány, Komisí a agenturou.

⁽⁶⁷⁾ http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽⁶⁸⁾ <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

⁽⁶⁹⁾ Viz oddíl 2.6. pokynů ICH E2F.

⁽⁷⁰⁾ Viz oddíl 3.4. pokynů ICH E2F.

⁽⁷¹⁾ Obvykle jde také o podstatné změny, viz oddíl 3.4.3.b. podrobných pokynů KLH-1.

⁽⁷²⁾ Viz poznámka pod čarou 69.

⁽⁷³⁾ To znamená, že referenční bezpečnostní informace, z nichž vychází každoroční zpráva, se nemusí zcela shodovat s vývojem referenčních bezpečnostních informací, na nichž je založeno hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (viz oddíl 7.2.3.2.)

⁽⁶⁶⁾ Viz oddíl 2.3. pokynů ICH E2F.

132. Údaje uvedené v EVCTM jsou přístupné pouze příslušným vnitrostátním orgánům, agentuře a Komisi ⁽⁷⁴⁾.
133. EVCTM funguje na bázi rozevíracích seznamů, roletových menu a slovníků nebo automaticky generovaných kódů či textu. Je nasnadě, že ne všechny slovníky budou dostupné ve všech úředních jazycích, zpočátku možná budou pouze v angličtině. Překlady slovníků budou použity pouze v případech, kdy autoři slovníků poskytnou úplné a aktuální verze.

9.2 Základní funkce

134. Základní funkce EVCTM umožňují:

- podávat nepřímé hlášení založené na aktuální verzi mezinárodně dohodnutých formátů,
- vytvářet konkrétní hlášení využívající statistických metod získávání signálů s možností primárního filtrování podle země původu, druhu hlášení, charakteristiky léčivého přípravku, čísla v evropské databázi klinických hodnocení EudraCT (číslo EudraCT), odesílajících organizací (příslušných vnitrostátních orgánů, zadavatelů), data hlášení,
- dotazovat se na
 - počet hlášených podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky jednoho či více zvolených hodnocených léčivých přípravků nebo účinných látek,
 - počet hlášených podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky podle věkových skupin nebo indikací (pokud byly nahlášeny) jednoho či více zvolených hodnocených léčivých přípravků nebo účinných látek,

— počet hlášených podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky u zvoleného klinického hodnocení na základě jednoho či více čísel EudraCT,

— seznamy (line listings), pro jednotlivé případy, účinků seřazené na kterékoli úrovni hierarchie MedDRA u jednoho či více zvolených léčivých přípravků nebo účinných látek,

— sledovat statické účinky jednoho či více zvolených léčivých přípravků nebo účinných látek.

9.3 Rozšířené funkce

135. Po skončení přechodného režimu (oddíl 7.4.1) bude EVCTM disponovat rozšířenými funkcemi v kombinaci s EudraCT, které umožní příslušným vnitrostátním orgánům přijímat

— pravidelné zprávy o nových podezřeních na závažné neočekávané nežádoucí účinky u všech příslušných hodnocených léčivých přípravků / klinických hodnocení,

— upozornění na podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které se týkají členských států, pokud jde o různé druhy účinků, hodnocení nebo populací či hodnocených léčivých přípravků, jež jsou předmětem zájmu, a

— hlášení založená na rozmanitých polích ICH E2B a EudraCT.

136. Podrobnosti o technických požadavcích a plán zavedení rozšířených funkcí budou zveřejněny v samostatném dokumentu.

⁽⁷⁴⁾ Viz čl. 17 odst. 3 písm. a) směrnice 2001/20/ES.