

## KLH-21 verze 7

Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků.

**Tento pokyn nahrazuje KLH-21 verze 6 s platností od dne vydání 20.7.2018.**

Pokyn je vydáván na základě a v souladu s ustanovením § 56 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a změnách některých souvisejících zákonů, v aktuálním znění.

Pokyn je právně závazný.

Tímto pokynem je vymezeno hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky (dále jen „SUSAR“) léčivých přípravků používaných v rámci provádění klinických hodnocení ohlášených/povolených na základě § 55 odst. 4 a 5 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů. Pokyn je určen zadavatelům, zkoušejícím a osobám s nimi spolupracujícím v rámci klinického hodnocení, držitelům rozhodnutí o registraci, pokud se podílí na provádění klinických hodnocení. Smyslem neodkladných hlášení podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky v klinických hodnoceních je poskytovat nové a závažné informace do farmakovigilančního systému klinických hodnocení, zajišťujícího včasnou identifikaci signálů, které mohou představovat zdravotní riziko pro zařazené subjekty, případně mohou znamenat změnu bezpečnostního profilu klinicky hodnoceného přípravku (riziko převáží možný prospěch).

Funkční farmakovigilanční systém umožňuje dále vyhodnocování identifikovaných závažných signálů a v případě nutnosti i provedení opatření k minimalizaci rizika spojeného s používáním hodnocených přípravků pro zařazené subjekty hodnocení, včetně zajištění včasné informovanosti všech zúčastněných (zadavatelů, zkoušejících, zařazených subjektů, regulačních orgánů a členů etických komisí). Pokyn vymezuje „hlásící povinnosti“ všech, kteří se na systému podílejí, jejich rozsah a způsob provedení (viz přehledná tabulka na konci tohoto pokynu).

**Požadavky na hlášení nežádoucích účinků vychází ze:**

- zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“),
- příslušných prováděcích předpisů tohoto zákona – vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčiv (dále jen „vyhláška o SKP“) a vyhláška o registraci léčivých přípravků č. 228/2008 Sb.,
- pokynu Mezinárodní konference pro harmonizaci E6 o správné klinické praxi, vydaného Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) jako pokyn CPMP/ICH/135/95 (International Conference on Harmonisation – E 6 – Good Clinical Practice: Consolidated Guideline),
- pokynů Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) a Evropské komise vydaných podle směrnice 2001/20/ES (Guidelines on Good Pharmacovigilance Practice (GVP); Volume 10 – Clinical trials guidelines – Chapter II: Safety Reporting; Communication from the Commission: Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use (dále jen „CT-3“), červen 2011; ICH guideline E2F, Note for guidance on development safety update reports, září 2010

**Užité zkratky:**

**SÚKL** – Státní ústav pro kontrolu léčiv

**EK** – etická komise

**LEK** – místní etická komise

**MEK** – etická komise pro multicentrická hodnocení

**LP** – léčivý přípravek

**hodnocený LP** = rozumí se testovaný LP nebo srovnávací LP (viz definice zákona o léčivech, § 51 odst. (2) písm. c))

**KH** – klinické hodnocení

**IB** – Investigator's Brochure = Soubor informací pro zkoušejícího

**SmPC** – Souhrn informací o přípravku

**PhV** – farmakovigilance

**GIT** – gastrointestinální trakt  
**MAH** – držitel rozhodnutí o registraci  
**SH** – subjekt hodnocení  
**CRO** – contract research organisation = smluvní výzkumná organizace  
**RSI** – referenční bezpečnostní informace (Reference Safety Information)  
**AE** – nežádoucí příhoda (Adverse Event)  
**AR** – nežádoucí účinek (Adverse Reaction)  
**SAE** – závažná nežádoucí příhoda  
**SAR** – závažný nežádoucí účinek (Serious Adverse Reaction)  
**SUSAR** – Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)  
**DSUR** – vývojová zpráva o bezpečnosti (Development Safety Update Report)  
**DS** – datová schránka  
**DSMB** – nezávislá komise pro monitorování dat (Data Safety Monitoring Board)  
**MedDRA** – Medical Dictionary for Regulatory Activities

## I. Vymezení pojmů užívaných ve farmakovigilanci

**Nežádoucí příhodou** (Adverse Event, zkratka AE) - se rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující pacienta nebo subjektu hodnocení, který je příjemcem léčivého přípravku, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem. (§ 3 odst. (5) zákona o léčivech).

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.

*Pojem "nežádoucí příhoda" souhrnně označuje veškeré situace, kdy dojde k nepříznivé změně zdravotního stavu. Používá se jen do té doby, dokud nelze vyslovit alespoň podezření na to, že danou nepříznivou změnu zdravotního stavu mohlo způsobit podání konkrétního léčivého přípravku či přípravků (včetně placeba). Protože takové podezření nelze vyslovit zejména v podmínkách zaslepeného klinického hodnocení (zkoušející neví, co pacient užívá), používá se pojem nežádoucí příhoda zdaleka nejčastěji právě v klinickém hodnocení.*

**Nežádoucím účinkem léčivého přípravku** (Adverse Reaction, zkratka AR) – se rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená. (§ 3 odst. (4) zákona o léčivech)

S ohledem na hodnocené léčivé přípravky definice zahrnuje také chyby při medikaci a způsoby užívání neuvedené v protokolu, včetně nesprávného použití nebo zneužití přípravku, a to bez ohledu na dávku léčivého přípravku. 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.

*Nežádoucí účinek je pojem, který implikuje jistou míru kauzality. V klinickém hodnocení jde o nežádoucí příhodu, u které je možno vyslovit podezření na kauzální vztah k určitému léčivému přípravku či více přípravkům, jichž bylo ve studii použito. **Závažnou nežádoucí příhodou** (Serious Adverse Event, zkratka SAE) - se rozumí taková nežádoucí příhoda, která má za následek smrt, ohrozí život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za následek trvalé nebo významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie nebo vrozená vada u potomků, a to bez ohledu na použitou dávku léčivého přípravku. (§ 3 odst. (6) zákona o léčivech)*

K těmto charakteristikám/následkům je nutné přihlédnout 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. 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“. Rozhodnutí o tom, zda je konkrétní příhoda podle těchto kritérií „závažná“, je nutno přijímat na základě lékařského a vědeckého posouzení.

**Závažným nežádoucím účinkem** (Serious Adverse Reaction, SAR) se rozumí takový nežádoucí účinek, který má za následek smrt, ohrozí život, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, má za

následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená vada u potomků. (§ 3 odst. (4) písm. a) zákona o léčivech)

**Neočekávaným nežádoucím účinkem léčivého přípravku** (Unexpected Adverse Drug Reaction) se rozumí takový nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek je v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného přípravku, který není registrován, nebo se souhrnem údajů o přípravku u registrovaného přípravku. (§ 3 odst. (4) písm. b) zákona o léčivech)

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.

*Očekávatelnost nepříznivého účinku stanovuje zadavatel v referenčních bezpečnostních informacích (RSI). 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. RSI jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku nebo v souboru informací pro zkoušejícího (pokyny k RSI jsou rozvedeny v sekci 7.2.3.2 pokynu Evropské komise CT-3).*

**Závažný neočekávaný nežádoucí účinek** (Unexpected Serious Adverse Reaction) – musí splňovat definici závažného a současně neočekávaného nežádoucího účinku.

**Podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek** (Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction) (zkratka **SUSAR**) – výskyt závažného neočekávaného nežádoucího účinku je v příčinné souvislosti s hodnoceným léčivým přípravkem. Posouzení toho, zda existuje přiměřená pravděpodobnost příčinné souvislosti, obvykle provádí zkoušející. 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 degradovat. Pokud zadavatel s výsledkem posouzení příčinné souvislosti zkoušejícího nesouhlasí, ve zprávě by mělo být uvedeno jak stanovisko zkoušejícího, tak zadavatele.

## II. Legislativní požadavky na hlášení v průběhu klinického hodnocení

### 1. Povinnosti zkoušejícího

- Je povinen hlásit neprodleně všechny závažné nežádoucí příhody (SAE) 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. V hlášení je nezbytné uvést identifikaci klinického hodnocení nejlépe EudraCT číslem. *Pozn.: Neprodleně se rozumí nejpozději do 24 hodin od okamžiku, kdy se zkoušející o skutečnosti dozvěděl.*

- Oznamuje zadavateli podle požadavků na hlášení a ve lhůtě stanovené protokolem nežádoucí příhody a/nebo laboratorní odchylky vymezené protokolem.

- Je povinen v případě úmrtí subjektu poskytnout zadavateli a etické komisi (MEK a příslušné LEK) požadované doplňující informace.

### 2. Povinnosti zadavatele

Zadavatel má plnou odpovědnost za provedení klinického hodnocení a za bezpečnost subjektů zařazených do klinického hodnocení. S cílem zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení se pro zadavatele pojí následující povinnosti:

- Je povinen zajistit, aby veškeré informace o podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, které mají za následek smrt nebo ohrožení subjektu hodnocení na životě, byly zaznamenány a hlášeny SÚKL (prostřednictvím EudraVigilance databáze) a příslušným etickým komisím neprodleně, nejpozději však do 7 dnů ode dne, kdy se zadavatel o této skutečnosti dozvěděl, a aby následné upřesňující informace, jsou-li třeba, byly poté předány do dalších 8 dnů. Jsou-li všechny požadované informace obsaženy v původním hlášení, doplňující hlášení již není třeba zasílat.
- U ostatních podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky zajistí nahlášení na SÚKL (prostřednictvím EudraVigilance databáze) a příslušným etickým komisím nejpozději do 15 dnů ode dne, kdy se zadavatel o této skutečnosti dozvěděl.

- Pozn.: hlášení SUSAR je podáváno  **pouze elektronicky**, zadavatel hlásí SUSAR (včetně těch, ke kterým došlo na území ČR) přímo do EudraVigilance databáze do modulu EVCTM. U zadavatelů, kteří nemají přístup k elektronické výměně SUSAR s EudraVigilance databází - tj. zejména zadavatelé grantových klinických hodnocení, za nimiž nestojí farmaceutické společnosti, tzn. grantové studie předkládané lékaři či odbornými společnostmi je možné SÚKL požádat písemnou žádostí, aby za ně zadával do EudraVigilance databáze. Po vyřešení žádosti jsou SUSARy zasílány na SÚKL pomocí elektronického formuláře dostupného na webu SÚKL (<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>). Do komentáře je nutno uvést poznámku „Z klinického hodnocení“ a uvést pro identifikaci EudraCT číslo a zkrácený název studie. Bez těchto 2 údajů nemůže SÚKL SUSAR za zadavatele nahlásit. Tato možnost se netýká zadavatelů, za kterými stojí farmaceutické společnosti.
- Informuje zkoušející o všech jemu oznámených podezřeních na neočekávané závažné nežádoucí účinky hodnoceného LP.
- Vede podrobnou dokumentaci o všech nežádoucích příhodách, které mu byly nahlášený zkoušejícím nebo zkoušejícími. Na vyžádání tyto záznamy poskytne SÚKL (§ 58 odst. 3 zákona o léčivech); rovněž na vyžádání tyto údaje poskytne příslušným orgánům členských států, na jejichž území klinické hodnocení také probíhá (§58 odst. 3 zákona o léčivech).
- Ročně nebo na vyžádání předkládá SÚKL a etické komisi (v případě multicentrických KH MEK, v případě monocentrického KH LEK, která k němu dala souhlas) **vývojovou zprávu o bezpečnosti (DSUR)**, která zohledňuje všechny nové dostupné informace získané v průběhu období, pro které je zpráva vypracována. Tato zpráva je stejná pro SÚKL i EK (v případě multicentrických KH MEK, v případě monocentrického KH LEK), ve struktuře a rozsahu, který uvádí pokyn ICH guideline E2F, Note for guidance on development safety update reports, září 2010. DSUR se předkládá pro KH běžící v ČR (pro období od data schválení KH SÚKLelem do jeho ukončení, pozn. ukončení KH je definováno protokolem KH. Na SÚKL musí být předložen DSUR pokrývající celé toto období).
- V průběhu klinického hodnocení poskytuje SÚKL a etické komisi (v případě multicentrických KH MEK, v případě monocentrického KH LEK, která k němu dala souhlas) každých 12 měsíců, a to nejpozději do 60 dnů po ukončení této lhůty (začátek této lhůty se počítá od zahájení KH v ČR) **zprávu o průběhu klinického hodnocení** (Annual report, § 58 odst. 8 zákona o léčivech; § 15, odst. 3 vyhlášky SKP) v rozsahu stanoveném přílohou č. 6 vyhlášky o správné klinické praxi.

### **3. Informace zasílané SÚKL, příslušným etickým komisím a zkoušejícím, kteří se daného klinického hodnocení zúčastnili, v případě pozastavení nebo po ukončení klinického hodnocení v ČR:**

V případě pozastavení provádění klinického hodnocení v ČR jsou zasílány **roční zprávy o bezpečnosti** dle původního časového intervalu.

V případě ukončeného klinického hodnocení v ČR zadavatel informuje neprodleně, v případě neočekávaných bezpečnostních informací s návrhem potřebných opatření, jestliže tyto informace významně mění poměr rizika a přínosu pro pacienty a mohou mít dopad na subjekty, kteří se účastnili již ukončeného hodnocení. Po ukončení klinického hodnocení v ČR se již nepředkládají roční zprávy o bezpečnosti, a to ani v případě, že klinické hodnocení v zahraničí pokračuje.

### **III. ZAZNAMENÁVÁNÍ, HODNOCENÍ A HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH PŘÍHOD A NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ**

Zadavatel je odpovědný za vytvoření systému pro zaznamenávání, sběr dat, vyhodnocování, uchovávání a hlášení všech typů AE a AR vytvořením standardních operačních postupů, a to v písemné formě.

Zadavatel vyhodnocuje záznamy o všech **nežádoucích příhodách** z pohledu závažnosti a kauzality (*dle výše uvedených definic*).

Všechny **nežádoucí příhody** posouzené zkoušejícím nebo zadavatelem jako podezřelé z kauzality k hodnocenému LP jsou vyhodnocovány jako **nežádoucí účinky**. Hodnocení kauzality dané zkoušejícím nesmí být zpochybňováno zadavatelem; pokud v hodnocení kauzality zadavatel nesouhlasí se zkoušejícím, je třeba v hlášení uvést oba názory.

**Očekávanost nežádoucích účinků** musí být vymezena zadavatelem v protokolu a RSI (IB nebo SPC) s ohledem na dostupné informace o přípravku. V případě rozdílných SmPC v jednotlivých státech u stejného

hodnoceného LP vybere zadavatel jedno SmPC (určeno v protokolu) jako referenční a podle něj se stanovuje očekávanost. Při hodnocení **neočekávanosti nežádoucího účinku** jde o hodnocení rozporu s informací uvedenou v IB, protokolu nebo SmPC, a to v povaze, závažnosti, četnosti výskytu (vzácný versus častý), či důsledku (viz výše definice UADR).

## 1. KOMU, KDO a CO MUSÍ HLÁSIT

### 1.1 HLÁŠENÍ PRO SÚKL

**SÚKL** hlásí **zadavatel** prostřednictvím elektronického hlášení do EudraVigilance databáze, modulu EVCTM: pouze **SUSARy**, tj. podezření odvozená od **odslepených** údajů, o SUSAR se tedy jedná tehdy, pokud je splněna současně závažnost a neočekávanost, nežádoucí účinky, které jsou uvedeny v RSI nejsou neočekávané a nejsou tedy SUSARy. Hlášení, která nejsou SUSARy, jsou součástí DSUR.

#### NEPRODLENĚ

- **SUSAR hodnoceného LP** z daného klinického hodnocení, který má za následek smrt nebo ohrožení SH na životě **do 7 dnů + doplňující hlášení do dalších 8 dnů** (pokud byly všechny informace uvedeny v primárním hlášení, doplňující hlášení se znovu neposílá);
- **ostatní SUSARy** (tj. ty, které nemají za následek smrt nebo ohrožení života) **do 15 dnů**
- Jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení se uvádějí neprodleně, ve lhůtách zohledňujících předpokládanou míru závažnosti informace a rizika pro pacienty.

#### DALŠÍ HLÁŠENÍ

- **DSUR** – zadavatel předkládá 1x ročně vývojovou zprávu o bezpečnosti, která zohledňuje všechny nové dostupné informace získané v průběhu období, kterého se zpráva týká. Obsah zprávy dle pokynu ICH guideline E2F, Note for guidance on development safety update reports, září 2010. DSURy se zasílají pouze elektronicky ve formátu pdf do datové schránky (DS) nebo e-mailem na [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz) (tento způsob je preferován) nebo na nosiči (CD) poštou, spolu s průvodním dopisem, ve kterém by měla být uvedena identifikace všech KH (EudraCT number anebo spisová značka SÚKL, event. doplněno o číslo protokolu), kterých se DSUR týká a kontakt na pověřenou osobu pro případ zaslání připomínek či dalších dotazů.
- **Aktualizovaná verze IB** – a to nejméně 1x ročně (§ 56 odst. 4 zákona o léčivech).
- **Informace o jakémkoliv úmrtí subjektu v KH v ČR** – do 7 dnů ve formě průvodního dopisu (pokud úmrtí subjektu naplňuje definici SUSAR, je samozřejmě hlášeno způsobem určeným pro hlášení SUSAR) s uvedením identifikace klinického hodnocení, zkoušejícího lékaře a stručným popisem případu. V případě, že v klinickém hodnocení je předpoklad vysoké mortality, je možno tuto informaci předložit jako součást roční průběžné zprávy o klinickém hodnocení, v případě, že chce zadavatel využít této možnosti, měl by předložit žádost o výjimku z této povinnosti současně s předložením žádosti o klinické hodnocení.
- Neprodlené oznámení jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení, včetně takto vyhodnocených hlášení SUSARů ze zahraničí (tzv. Urgent Safety Restriction nebo Urgent Safety Measure).

### 1.2 HLÁŠENÍ PRO MEK

Zadavatel hlásí pouze **SUSARy**, tj. podezření odvozená od **odslepených** údajů.

#### NEPRODLENĚ

**SUSAR hodnoceného** (registrovaného či neregistrovaného LP) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území ČR a který má za následek smrt nebo ohrožení SH na životě do 7 dnů + doplňující hlášení do dalších 8 dnů (pokud byly všechny informace uvedeny v primárním hlášení, doplňující hlášení se znovu neposílá); ostatní SUSARy, ke kterým došlo na území ČR, hlásí do 15 dnů. Zadavatel informuje MEK a LEK v místě, kde k SUSARu došlo.

*Pozn.: Pro **etické komise** zadavatel posílá jednotlivá hlášení, pokud možno při follow-up doplněná o stručný popis s vyhodnocením předpokládané kauzality a s uvedením případných potřebných opatření či naopak rozvahu, proč není třeba opatření dělat.*

Neprodleně oznamuje jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení, včetně takto vyhodnocených hlášení SUSARů ze zahraničí.

#### DALŠÍ HLÁŠENÍ

- „**Line listing**“ spolu s průvodním dopisem, kde je zhodnocení bezpečnostní situace, je-li třeba provést bezpečnostní opatření, v případě, že ano, tak jaká včetně zdůvodnění. Line listing obsahuje hlášení SUSARů hodnoceného LP (registrované v ČR i neregistrované v ČR) z daného klinického hodnocení probíhajícího na území ČR, ke kterým došlo v ČR nebo v zahraničí (na území EU či ve 3. zemi). Je zasílán zadavatelem á 6 měsíců, a to pouze MEK. Line listing by měl být poslán ve lhůtě 60 dnů od data ukončení období sběru dat za dané období.
- **DSUR** – zadavatel předkládá 1x ročně DSUR (respektive pro MEK je dostačující zaslat souhrn DSUR v případě, že MEK nepožaduje předložení kompletní DSUR)

### 1.3 HLÁŠENÍ PRO LEK

v místě provádění daného KH – hlásí zadavatel

Zadavatel informuje LEK v místě, kde k SUSARu došlo.

#### NEPRODLENĚ

- **SUSAR hodnoceného** (registrovaného či neregistrovaného LP) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území ČR a který má za následek smrt nebo ohrožení SH na životě do 7 dnů + doplňující hlášení do dalších 8 dnů (pokud byly všechny informace uvedeny v primárním hlášení, doplňující hlášení se znovu neposílá); ostatní SUSARy, ke kterým došlo na území ČR, hlásí do 15 dnů, odslepené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu – bez celé identifikace subjektu a bez identifikace LP. Zadavatel informuje MEK a LEK v místě, kde k SUSARu došlo.

*Pozn.: Pro **etické komise** zadavatel posílá jednotlivá hlášení, pokud možno při follow-up doplněná o stručný popis s vyhodnocením předpokládané kauzality a s uvedením případných potřebných opatření či naopak rozvahu, proč není třeba opatření dělat.*

- Neprodleně oznamuje jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení, včetně takto vyhodnocených hlášení SUSARů ze zahraničí.

DALŠÍ HLÁŠENÍ pouze na vyžádání příslušné LEK

### 1.4 HLÁŠENÍ ZKOUŠEJÍCÍM – hlásí zadavatel

hlásí **SUSARy**, tj. podezření odvozená od odslepených údajů, ale neuvádí se identifikace subjektů (tzn. bez identifikačního kódu SH) a neuvádí se informace o LP anebo zaslepená hlášení

- **SUSAR** hodnoceného LP (registrovaného či neregistrovaného v ČR) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území ČR do 15 dnů, odslepené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu – bez celé identifikace subjektu a bez identifikace LP.
- **SUSAR** hodnoceného LP (registrovaného či neregistrovaného v ČR) z daného klinického hodnocení, ke kterému došlo na území EU či ve 3. zemi hlásí dle nastavených pravidel zadavatele:
  - o buď do 15 dnů, odslepené, ale bez uvedení identifikačního čísla subjektu – bez celé identifikace subjektu a bez identifikace LP.
  - o nebo je zasílá á 6 měsíců formou Line listing bez uvedení identifikačních kódů subjektů i bez identifikace LP
  - o „**Line listing**“ - SUSARů testovaného LP (registrované i neregistrované v EU) z jiného klinického hodnocení se stejným testovaným LP probíhajícího na území ČR, ke kterému došlo na území ČR nebo SUSARů z jiného klinického hodnocení se stejným testovaným LP probíhajícího na území ČR, ke kterému došlo na území EU či ve 3. zemi. Je zasílán zadavatelem á 6 měsíců, avšak opět bez uvedení identifikačních kódů subjektů i bez identifikace LP.
  - o Neprodleně oznamuje jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení, včetně takto vyhodnocených hlášení SUSARů ze zahraničí (např. formou Dear Investigator Letter).

## 2. CO SE NEHLÁSÍ

- účinky závažné, ale očekávané (tj. uvedeny v RSI)
- účinky nezávažné, bez ohledu na očekávanost
- příhody vyhodnocené bez kauzality k hodnocenému LP (kauzalitu hodnotí zkoušející lékař), bez zhodnocení kauzality není hlášení do systému EudraVigilance přijato; pro zhodnocení kauzality je nutno hlášení odslepit. *neposílají se neodslepená hlášení*

## 3. DOPORUČENÍ PRO ODSLEPOVÁNÍ

Základním pravidlem hlášení SUSARů je odslepení před hlášením. Protože je ale žádoucí uchovávat zaslepení pro všechny pacienty před závěrečnou analýzou, doporučuje se, aby odslepení bylo provedeno zadavatelem pouze pro daného pacienta. Zadavatel by se měl snažit zvolit takový postup monitoringu a zpracovávání bezpečnostních dat, aby udržel zaslepení pro osoby odpovědné za analýzu údajů a interpretaci výsledků v závěrech studie. Odslepení jednotlivých případů zkoušejícími v průběhu studie by mělo být provedeno pouze ve vztahu k bezpečnosti subjektu – pouze výjimečné kritické situace v souladu s protokolem. Zkoušející musí mít vždy možnost odslepení v případě situace ohrožení bezpečnosti subjektu (v případě ohrožení života, kdy je informace o použitém LP důležitá k zajištění poskytnutí lékařské péče = bezpečnosti pacienta).

V případě zaslepené studie se doporučuje posoudit závažnost, očekávanost a možný kauzální vztah SAR/SAE k hodnoceným LP z pohledu jejich možných účinků. Pokud se pak případ jeví jako SUSAR, je třeba odslepit. V takovém případě je před hlášením třeba zvážit znovu očekávanost a z ní vyplývající způsob hlášení již ve vztahu ke konkrétnímu přípravku (testovaný, srovnávací vs. registrovaný, neregistrovaný vs. informace v protokolu, RSI).

V klinických hodnoceních s onemocněními s vysokou morbiditou a/nebo mortalitou, kde cílovými parametry hodnocení účinnosti mohou být právě fatální či jiné závažné stavy, by odslepením došlo k porušení integrity studie. Proto se v těchto zvláštních případech doporučuje zařadit do protokolu modifikaci ve způsobu hlášení nežádoucích účinků tak, aby závažné stavy, které lze považovat za související s onemocněním, nemusely být hlášeny systémem neprodleného odslepeného hlášení. SÚKL tuto modifikaci odsouhlasil v rámci posouzení a schválení protokolu daného KH. Pokud ale dojde k nežádoucímu účinku, který není cílovým parametrem, musí být hlášen obvyklým způsobem. Zároveň se zadavatelům doporučuje ustavit „nezávislou komisi pro monitorování dat“ (DSMB), která by v předem stanovených intervalech data vyhodnocovala a na základě výsledků bezpečnostní analýzy mohla doporučit zadavateli, je-li možné v KH pokračovat beze změn, je-li třeba provést opatření či změny nebo doporučila studii ukončit.

## 4. FORMA HLÁŠENÍ

Všechna hlášení SUSAR jsou hlášena přímo do databáze EudraVigilance.

Pouze zadavatelé nekomerčních studií z ČR, za nimiž nestojí žádná farmaceutická společnost či jiný komerční subjekt mohou požádat, aby za ně SÚKL hlásil do systému EudraVigilance (na základě písemné žádosti). Po vyřízení žádosti jsou SUSARy zasílány na SÚKL pomocí elektronického formuláře dostupného na webu SÚKL (<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>). Do komentáře je nutno uvést poznámku „Z klinického hodnocení“ a uvést pro identifikaci EudraCT číslo a zkrácený název studie. Bez těchto 2 údajů nemůže SÚKL SUSAR za zadavatele nahlásit.

DSUR se zasílají pouze v elektronické podobě (do DS, na nosiči (CD) nebo e-mailem na adresu [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz), případně zabezpečeným zasláním (např. EudraLink). Pro zaslání DSUR je možno použít archivačních formátů zip a rar. Z bezpečnostních důvodů SÚKL neakceptuje samorozbalovací archivy s příponou exe apod.

Ostatní bezpečnostní informace podléhající neprodlenému hlášení se oznamují dopisem jako hlášení týkající se bezpečnosti s uvedením EudraCT čísla, čísla protokolu a případně čísla jednáho/identifikační znak SÚKL studie, ke které se vztahují. Dopis by měl obsahovat stručné informace o problému a návrh řešení či popis, jak bude zadavatel postupovat v řešení tohoto problému.

## 5. MINIMÁLNÍ OBSAH HLÁŠENÍ

**5.1 Oznámení závažné nežádoucí příhody zkoušejícím zadavatelem obsahuje alespoň** (§ 10 odst. 1 vyhlášky): údaj o místě hodnocení, název či jméno zadavatele, název klinického hodnocení a číslo protokolu, identifikaci pacienta, popis příhody, názvy všech léčivých přípravků, které subjekt užívá, včetně podávané dávky a způsobu podání, hodnocení kauzality mezi AE a hodnocenými LP. *Pozn. Výše uvedené požadavky zohledňují minimální obsah hlášení, avšak ke správnému posouzení kauzality je vhodné doplnit další podstatné informace, např. další souběžnou léčbu jinými léčivými přípravky nebo různými doplňky stravy, které by se mohly na vyvolané příhodě podílet. Podrobné vymezení rozsahu a způsobu hlášení by mělo být součástí protokolu každé studie. Místo názvu léčivého přípravku lze uvést název léčivé látky či kód léčiva.*

**5.2 Oznámení podezření na závažný neočekávaný nežádoucí účinek zadavatelem obsahuje alespoň:** platné číslo EudraCT a zkrácený název studie, číslo studie zadavatele, jeden identifikovatelný subjekt opatřený kódem, jedna identifikovatelná osoba podávající hlášení, jedno podezření na závažné neočekávané nežádoucí účinky, jeden podezřelý hodnocený léčivý přípravek (včetně názvu-kódu účinné látky), posouzení příčinné souvislosti

**5.3 Line listing** (seznam) je opatřený identifikačním číslem, datem a časem sepsání a **obsahuje** následující informace o každém SUSAR, zejména: identifikace klinického hodnocení (číslo protokolu nebo EudraCT číslo), identifikační číslo subjektu ve studii (*neuvádět u hlášení zkoušejícím*), referenční číslo případu (Case-ID-Number) v databázi zadavatele, zemi, kde k případu došlo, věk a pohlaví subjektu, denní dávku hodnoceného LP (pokud možno i lékovou formu a způsob podání), neuvádět u hlášení zkoušejícím, datum nástupu AR (není-li k dispozici, odhad dle zahájení léčby), doba léčby (není-li k dispozici, odhad doby trvání léčby), popis nežádoucího účinku (příznaky, symptomy, pokud možno v terminologii MedDRA), zhodnocení konečného stavu subjektu (např. zlepšen, zotaven, fatální, s následkem...), zhodnocení kauzality (je-li rozdílné u zkoušejícího a zadavatele, uvedeno oboje) a očekávanosti.

**Příloha 1** – Tabulka pro farmakovigilanční hlášení v klinických hodnoceních



**Příloha 1**

**TABULKA PRO FARMAKOVIGILANČNÍ HLÁŠENÍ V KLINICKÝCH HODNOCENÍCH**

Hlásí	do EVCTM	na SÚKL	etické komisi	zkoušejícímu
<b>A. SUSARy, jejichž následkem je smrt nebo ohrožení života</b> (dále 1-4)	7+8 dnů	NE	7+8 dnů	do 15 dnů
<b>B. SUSARy jiná závažnost než A</b> (dále dle původu SUSAR možnosti níže 1-4)	do 15 dnů	NE	do 15 dnů	do 15 dnů
1. SUSAR z ČR	ANO	NE	ANO (MEK + LEK v místě)	ANO
2. SUSAR v EU, mimo ČR / KH probíhá v ČR	ANO	NE	samostatně NE, ale jako 6 m line listing <sup>1</sup>	ANO <b>nebo</b> jako 6 m line listing
3. SUSAR mimo EU / KH probíhá v EU	ANO	NE	NE	ANO <b>nebo</b> jako 6 měsíční line listing
4. SUSAR mimo EU / KH probíhá mimo EU ( <i>zadavatel provádí KH se stejnou účinnou látkou v EU</i> )	ANO	NE	NE	6 měsíční line listing
<b>C. DSUR</b>	NE	1x ročně	1x ročně (jako souhrn DSUR pouze MEK)	NE
<b>D. line listing</b>	NE	pouze na vyžádání	á 6 měsíců (pouze MEK)	á 6 měsíců
<b>E. ostatní bezpečnostní informace</b> (oznámení jakékoli změny zvyšující riziko subjektů a nové informace, které mohou mít nežádoucí vliv na bezpečnost subjektů nebo na vedení klinického hodnocení (tzv. Urgent Safety Restriction nebo Urgent Safety Measure))	NE	neprodleně	neprodleně	neprodleně