

EMA CTIS - MODUL 1

Područje primjene Uredbe (EU) br. 536/2014 i novosti

Uredba (EU) br. 536/2014

- stupila na snagu u svibnju 2014.
- preuzeta u hrvatsko zakonodavstvo 2018. Zakonom o provedbi Uredbe (EU) br. 536/2014 Europskog parlamenta i vijeća od 16. travnja 2014. o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ (NN 14/19)
- **dan početka primjene Uredbe i Zakona: 31. siječnja 2022.!!**
(šest mjeseci nakon objave obavijesti Europske komisije o punoj funkcionalnosti portala EU-a i baze podataka EU-a)

Uredba donosi novi koncept i definicije

Klinička studija (clinical study) uključuje:

1. Kliničko ispitivanje (clinical trial)
 - 1.a Kliničko ispitivanje niskog rizika (low-intervention clinical trial)
2. Neintervencijska studija (non-interventional study)

Klinička studija

Klinička studija je svako ispitivanje u vezi s ljudima namijenjeno:

- (a) otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednog ili više lijekova;
 - (b) utvrđivanju bilo kakvih nuspojava na jedan ili više lijekova; ili
 - (c) proučavanju apsorpcije, distribucije, metabolizma i izlučivanja jednog ili više lijekova;
- s ciljem utvrđivanja sigurnosti i/ili učinkovitosti tih lijekova.

Kliničko ispitivanje (clinical trial)

Klinička studija koja ispunjava **bilo koji** od navedenih sljedećih uvjeta:

- (a) o **raspoređivanju ispitanika** u određeni terapijski protokol **odlučuje se unaprijed** i nije obuhvaćeno uobičajenom kliničkom praksom dotične države članice;
- (b) **odluka o propisivanju ispitivanih lijekova** donosi se **zajedno s odlukom o uključivanju ispitanika** u kliničku studiju; ili
- (c) **dodatni dijagnostički postupci ili postupci praćenja**, uz uobičajenu kliničku praksu, **primjenjuju se** na ispitanike.

Neintervencijska studija (non-interventional study)

Klinička studija koja nije kliničko ispitivanje:

- (a) o raspoređivanju ispitanika u određeni terapijski protokol **nije unaprijed odlučeno** planom ispitivanja;
- (b) **propisivanje ispitivanih lijekova neovisno o odluci o uključivanju** bolesnika u studiju; ili
- (c) dodatni dijagnostički postupci ili postupci praćenja **ne provode se**, nego se koriste epidemiološke metode za analizu prikupljenih podataka.

Kliničko ispitivanje niskog rizika (low-intervention clinical trial)

Kliničko ispitivanje koje ispunjava **sve** sljedeće uvjete:

- (a) ispitivani lijekovi imaju **odobrenje za stavljanje u promet**;
- (b) ispitivani lijekovi se koriste **u skladu s uvjetima odobrenja** za stavljanje lijeka u promet ili se upotreba ispitivanih lijekova temelji na objavljenim **znanstvenim dokazima**; i
- (c) dodatni dijagnostički postupci ili postupci praćenja ne predstavljaju više nego **minimalni dodatni rizik** ili opterećenje za sigurnost ispitanika.

Klinička ispitivanja prema kategorijama rizika (OECD)

1. **A** – ispitivanje odobrenog lijeka u skladu s danim odobrenjem
2. **B(1)** – ispitivanje odobrenog lijeka koje nije u skladu s danim odobrenjem, ali postoje znanstveni dokazi koji podupiru tu primjenu
3. **B(2)** – ispitivanje odobrenog lijeka koje nije u skladu s danim odobrenjem, pritom ne postoje objavljeni znanstveni dokazi koji podupiru tu primjenu
4. **C** – ispitivanje neodobrenog lijeka.

Pravila transparentnosti

Uredba zahtijeva da su **svi podaci** pohranjeni u bazi podataka **javno dostupni**, osim ako nisu izuzeti u skladu s člankom 81. točkom 4. Uredbe radi zaštite:

1. osobnih podataka;
2. poslovno povjerljivih informacija, posebno statusa odobrenja za stavljanje lijeka u promet, osim ako postoji prevladavajući javni interes;
3. povjerljive komunikacije između država članica u pripremi njihove ocjene;
4. nadzora kliničkih ispitivanja od strane država članica.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-disclosure-rules-functional-specifications-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf

Obavijesti o tijeku ispitivanja

Naručitelj ispitivanja obavješćuje preko EU portala **u roku od 15 dana** svaku dotičnu državu članicu o:

1. Početku kliničkog ispitivanja u toj državi članici
2. Prvom posjetu prvog ispitanika u toj državi članici
3. Završetku uključivanja ispitanika u toj državi članici
4. Završetku kliničkog ispitivanja u toj državi članici
5. Završetku kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama
6. Završetku kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama i svim dotičnim trećim zemljama
7. Privremenoj obustavi kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama
8. Ponovnom pokretanju privremeno obustavljenog kliničkog ispitivanja

Definicije

Početak kliničkog ispitivanja = prvi čin uključivanja potencijalnog ispitanika u određeno kliničko ispitivanje, ako u protokolu nije drugačije definirano

Datum prvog posjeta prvog ispitanika = datum kada prvi ispitanik ili njegov/njezin zakonski zastupnik potpiše svoj prvi informirani pristanak

Privremena obustava kliničkog ispitivanja = prekid provođenja ispitivanja koji nije predviđen u protokolu kliničkog ispitivanja od strane sponzora, s namjerom sponzora da nastavi provođenje kliničkog ispitivanja

Suspenzija kliničkog ispitivanja = prekid provođenja kliničkog ispitivanja koji izvršava država članica

Prijevremeni završetak = prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja iz bilo kojeg razloga prije nego što se ispune uvjeti navedeni u protokolu

Završetak kliničkog ispitivanja = zadnji posjet zadnjeg ispitanika ili u kasnijem trenutku kako je definirano u protokolu

Razlozi koji utječu na sigurnost ispitanika (čl. 38)

- Obavijest o privremenoj obustavi ili prijevremenom završetku kliničkog ispitivanja iz **razloga koji utječu na ravnotežu između koristi i rizika** naručitelj ispitivanja dostavlja dotičnim državama članicama preko EU portala bez odgode i najkasnije u roku 15 dana
- **Ponovno pokretanje** ispitivanja nakon takve privremene obustave smatra se **značajnom izmjenom** podložnom postupku odobrenja

Predaja rezultata kliničkog ispitivanja

1. Naručitelj ispitivanja predaje **Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja (Summary of the Results)**, u roku od jedne godine od završetka ispitivanja u svim dotičnim državama članicama (Prilog IV. Uredbe), kao i **Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja za laike** (Prilog V. Uredbe)
2. Podnositelj zahtjeva za odobrenje za stavljanje lijeka u promet predaje **Izvješće o kliničkom ispitivanju (Clinical Study Report)**, u roku od 30 dana nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili završetka postupka odobrenja ili povlačenja zahtjeva za odobrenje, u slučaju kada se kliničko ispitivanje namjeravalo koristiti za dobivanje odobrenja za stavljanje ispitivanog lijeka u promet.

Informacijski sustav kliničkih ispitivanja, Clinical Trial Information System, CTIS

- Postat će jedinstvena (jedina) ulazna točka unutar Europske unije za podnošenje podataka o kliničkim ispitivanjima
- Pojednostavit će postupak podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom za odobrenje kliničkog ispitivanja
- Pružit će podršku svakodnevnim poslovnim procesima država članica i sponzorima
- Omogućit će koordiniran postupak ocjene kliničkog ispitivanja od strane dotičnih država članica
- Poboljšat će suradnju između država članica i sponzora, kao i među državama članicama