

EMA CTIS - Modul 6

Ocjena zahtjeva za kliničko ispitivanje

Sadržaj Modula 6

1. Vrste zahtjeva
2. Proces ocjene inicijalnog zahtjeva i zajednički aspekti za različite zahtjeve
3. Odabir države članice izvjestiteljice
4. Potvrđivanje zahtjeva za inicijalni zahtjev

Zahtjev za kliničko ispitivanje CTA (Clinical Trial Application)

- a) Mononacionalni zahtjev – predan jednoj državi Europskog gospodarskog prostora (EEA)
- b) Multinacionalni zahtjev – predan u više država EEA

MSC (Member State Concerned) = **dotična država članica** je svaka ona kojoj je predan zahtjev za odobrenje provođenja kliničkog ispitivanja; u slučaju mononacionalnog ispitivanja dotična država članica je istovremeno i država članica izvjestiteljica

RMS (Reporting Member State) = u slučaju predaje zahtjeva istovremeno u više država EEA, **država članica izvjestiteljica** je ona koja predvodi ocjenu zahtjeva za kliničko ispitivanje i vodeća je država u svim aspektima za vrijeme cijelog životnog ciklusa kliničkog ispitivanja

Vrste zahtjeva 1

1) Inicijalni zahtjev (IA – Initial Application)

- sadrži sveobuhvatne podatke o planu ispitivanja i ispitivanom lijeku
- može obuhvatiti dio I. + dio II. ili samo dio I.
- sadržaj zahtjeva detaljno opisan u Prilogu I. Uredbe

2) Zahtjev za značajnu izmjenu (SM – Substantial Modification)

- zahtjevi podneseni nakon obavijesti o odluci o inicijalnom zahtjevu, koji se odnose na izmjene u kliničkom ispitivanju koje mogu imati značajan utjecaj na sigurnost/prava ispitanika i pouzdanost/kvalitetu dobivenih podataka
- može obuhvatiti dio I., dio II. ili oba dijela
- sadržaj zahtjeva detaljno opisan u Prilogu II. Uredbe

Vrste zahtjeva 2

3) Zahtjev za dodatnu dotičnu državu članicu (AM – Addition of an MSC)

- zahtjev sponzora da već odobreno ispitivanje proširi na dodatnu državu članicu
- dodatna MSC ima pravo podnijeti svoja razmatranja vezano uz ocjenu dijela I., što potencijalno može dovesti do upućivanja RFI od strane RMS
- postupak opisan u čl. 14. Uredbe

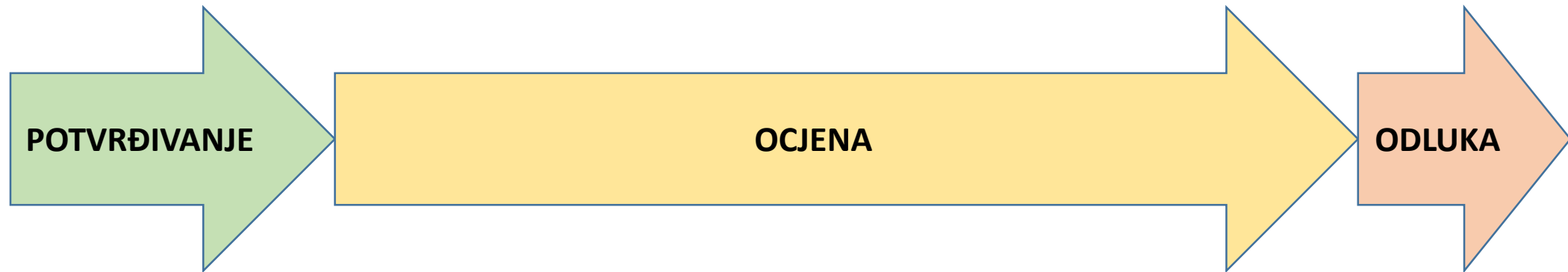
* Neznačajne izmjene (non-SM)

- nisu zahtjev za kliničko ispitivanje i nisu podložni ocjeni država članica

Proces ocjene inicijalnog zahtjeva

Sastoji se od tri različite faze:

- 1) Potvrđivanje zahtjeva
- 2) Ocjena zahtjeva
- 3) Odluka o zahtjevu



Inicijalni zahtjev

Ukupno 60 dana

10 dana

45 dana

5 dana

Potvrđivanje
zahtjeva

Ocjena dijela I.

Odluka

Ocjena dijela II.

Odluka

Potvrđivanje zahtjeva (validation)

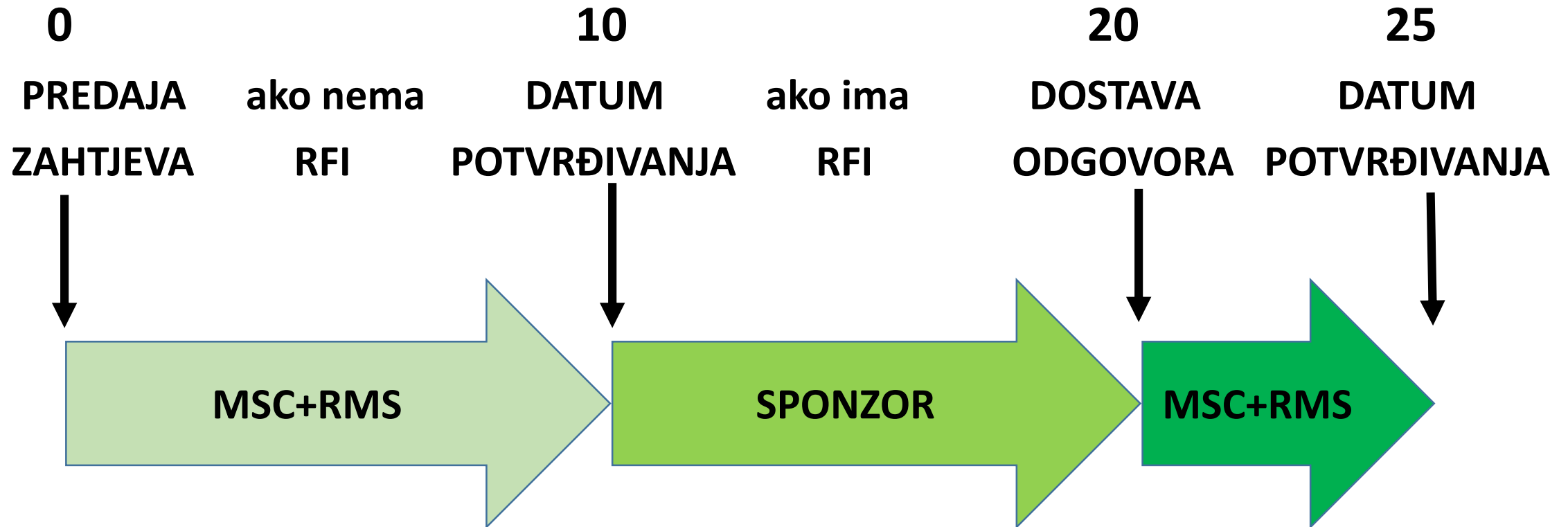
Uključuje reviziju predanog dosjea zahtjeva, odnosno provjeru:

- a) da li kliničko ispitivanje spada u **područje primjene Uredbe** i
- b) da li je **dokumentacija potpuna**

* faza potvrđivanja zahtjeva ne postoji kod zahtjeva za odobrenje dodatne dotične države članice

U slučaju multinacionalnih zahtjeva za kliničko ispitivanje, paralelno s potvrđivanjem zahtjeva odvija se izbor države članice izvjestiteljice (RMS)

Rokovi za potvrđivanje zahtjeva (max.!) Datum potvrđivanja (validation date)



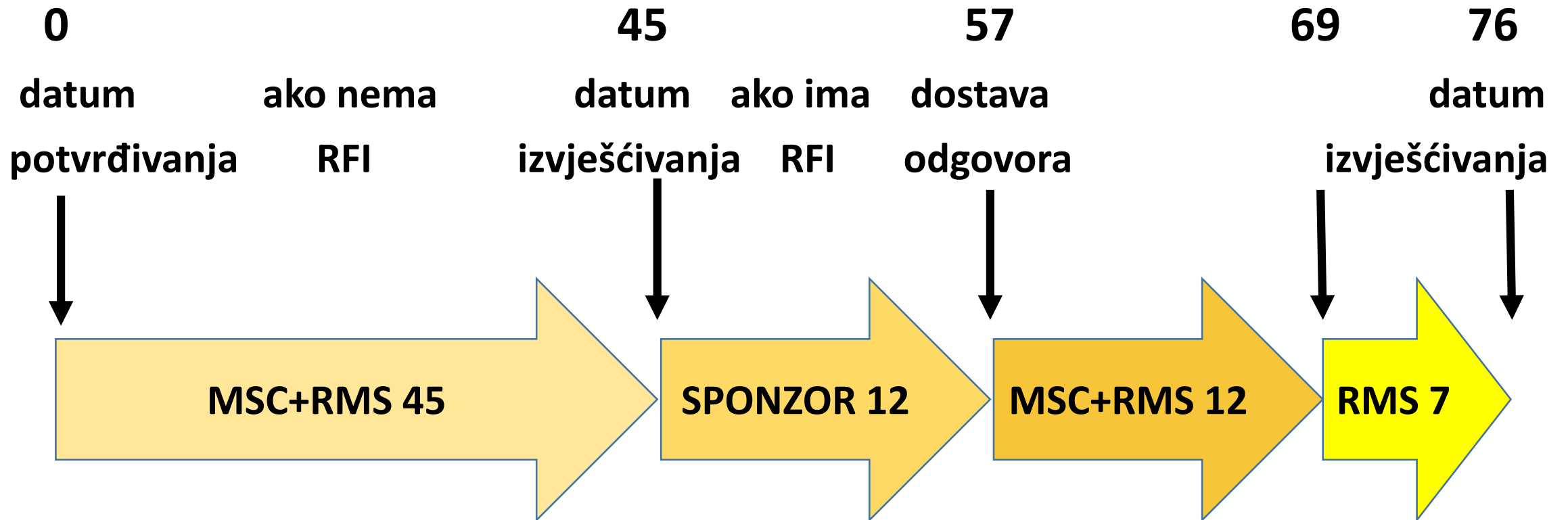
Ocjena zahtjeva (assessment)

- 1) Ocjena **dijela I.** odnosi se na ocjenu **znanstvene dokumentacije** (kao što je plan ispitivanja, IB, IMPD)
- 2) Ocjena **dijela II.** odnosi se na ocjenu **dokumentacije specifičnu za svaku MSC** (kao što je Informirani pristanak, ustanove, ispitivači, polica osiguranja)

Vezano uz ocjenu inicijalnog zahtjeva, sponzor može predati:

- a) Zahtjev za dio I. + dio II.
- b) Zahtjev za dio I. (čl. 11. Uredbe)

Rokovi za ocjenu zahtjeva (max.!) Datum izvješćivanja (reporting date)

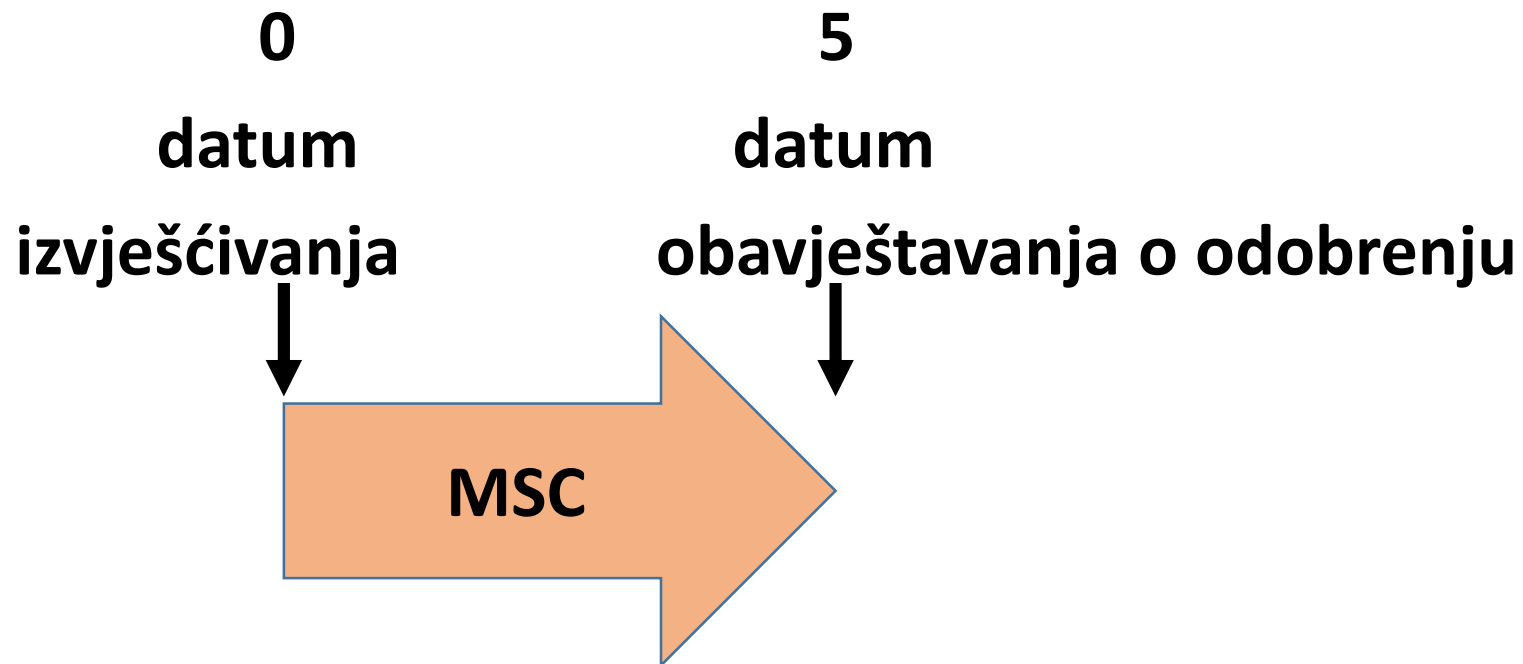


Ocjena dijela I. može se produžiti za dodatnih max. 50 dana ako se radi o ATMP-u koji zahtjeva dodatne konzultacije sa stručnjacima

Odluka o zahtjevu (decision)

Datum obavješćavanja o odobrenju (notification date of the authorisation)

Obavijest o **odobravanju, uvjetnom odobravanju ili neodobravanju** kliničkog ispitivanja koja se putem EU portala šalje sponzoru



Odabir države članice izvjestiteljice (RMS)

- ❑ RMS ima **vodeću ulogu u kliničkom ispitivanju** vezano uz ocjenu zahtjeva, pripremu i objedinjavanje razmatranja tijekom faze potvrđivanja i ocjene zahtjeva te pripreme Zaključka o dijelu I.
- ❑ Izbor RMS otpočinje predajom inicijalnog zahtjeva i traje **max. 6 dana**
- ❑ U slučaju predaje mononacionalnog zahtjeva, RMS je ona država članica kojoj je zahtjev predan
- ❑ Za multinacionalne zahtjeve **sponzor** treba prilikom predaje inicijalnog zahtjeva **predložiti koja MSC bi bila RMS (Proposed RMS)**

Izbor RMS za multinacionalne zahtjeve

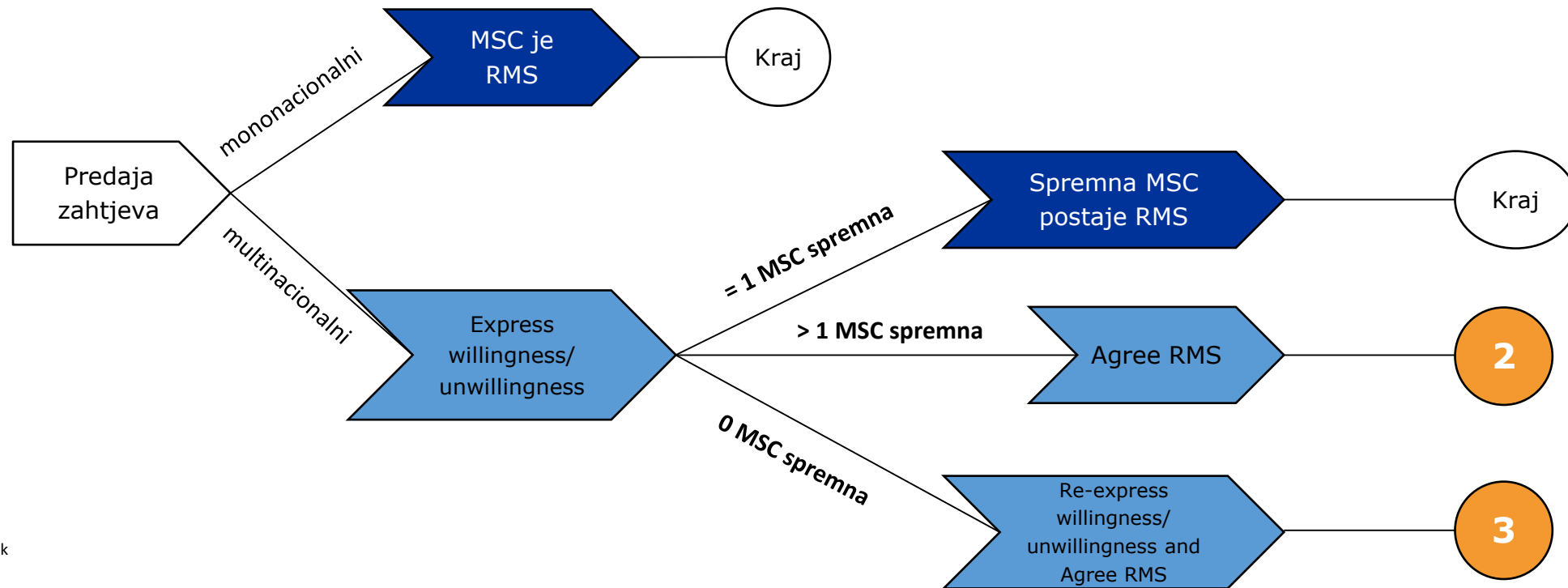
U slučaju predaje multinacionalnog zahtjeva više je mogućih scenarija vezano uz spremnost/nespremnost dotičnih država članica:

- a) **samo jedna MSC je spremna** – tada ta MSC postaje RMS i proces izbora RMS završava
- b) **više od jedne MSC je spremno**
- c) **nijedna MSC nije spremna biti RMS** (uključujući onu predloženu od sponzora)

Izražavanje spremnosti/nespremnosti

- Sve dotične države članice (MSC), uključujući i onu koja je predložena RMS, trebaju izraziti **spremnost/nespremnost (willingness /unwillingness)** da budu RMS u roku **3 dana** od predaje inicijalnog zahtjeva (> **Share** > **Complete** > **Confirm**)
- Ukoliko MSC koja je **predložena** da bude RMS to **nije spremna** biti, tada **opravdanje** za to mora unijeti u sustav; razlog će biti vidljiv samo MSCs, a ne i sponzoru
- Premda se i za sve ostale MSC preporuča da unesu svoje opravdanje za nespremnost, za njih to nije obavezno
- Ako MSC u roku od 3 dana **ne izraze** spremnost/nespremnost, sustav će smatrati da su **nespremne**

Izbor RMS – mogući scenariji



- Stanje
- Zadatak
- Ishod
- Scenarij

Spremnost više MSC 1

Sustav automatski određuje **državu članicu procjenitelja (Assignor)**, a to je između spremnih MSC ona **s najmanjim udjelom posla**

Postotak udjela u radu računa se na sljedeći način:

$$\frac{\text{broj multinacionalnih kliničkih ispitivanja u kojima je MSC ujedno i RMS}}{\text{broj multinacionalnih kliničkih ispitivanja u kojima MSC sudjeluje}} \times 100$$

Ako više MSC ima jednaki postotak, u tom slučaju CTIS određuje procjenitelja nasumično

Spremnost više MSC 2

MSC procjenitelj, nakon diskusije sa spremnim MSC, izabire **RMS kandidata (Candidate RMS)**

MSC procjenitelj ne mora podnijeti razlog zašto bira neku MSC za RMS kandidata, ali izbor bi trebao biti temeljen na diskusiji između MSC i na taj način dokumentiran u sustavu

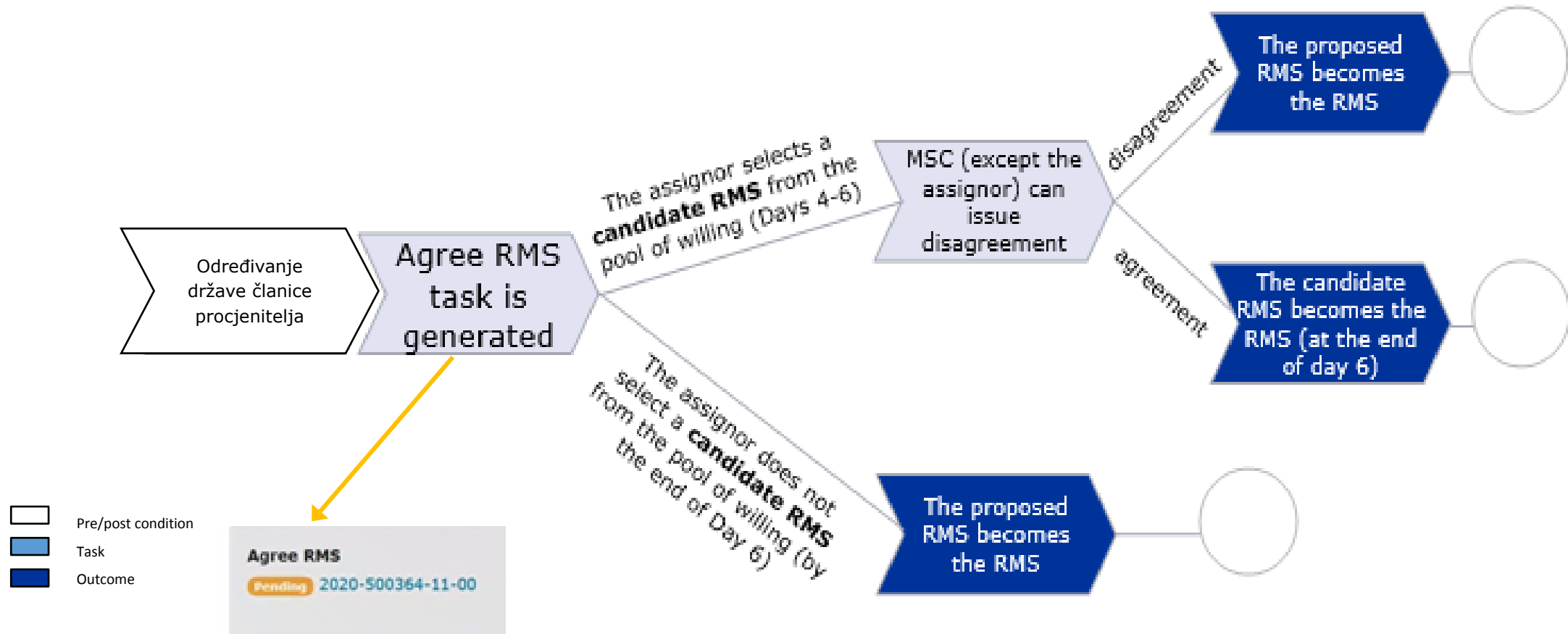
Ako MSC procjenitelj **u roku od 6 dana** od predaje inicijalnog zahtjeva **ne izabere** MSC koja će biti RMS kandidat, tada **RMS postaje MSC koju je predložio sponzor**

Spremnost više MSC 3

Ako MSC procjenitelj od 4. do 6. dana izabere između spremnih MSC kandidata, ostale MSC se mogu:

- a) **ne složiti** s izborom i za to dati obrazloženje – u tom slučaju **RMS postaje MSC koju je predložio sponzor**
- b) **složiti** s izborom procjenitelja – u tom slučaju **RMS postaje RMS kandidat**
- c) ako sve MSC (uključujući i onu koja je RMS kandidat) **ne izraze svoje slaganje/neslaganje (agree/disagree)** s izborom RMS kandidata - u tom slučaju **RMS postaje RMS kandidat**

Izbor RMS – Scenarij 2



Nespремnost svih MSC 1

Pošto nijedna MSC nije spremna, sustav određuje **MSC predloženu za RMS od strane sponzora za MSC procjenitelja**

Sustav generira **novi zadatak** i MSC trebaju **ponovno izraziti spremnost/nespremnost** i to trebaju učiniti barem jedan dan prije isteka roka za izbor RMS (do 5. dana od predaje zahtjeva)

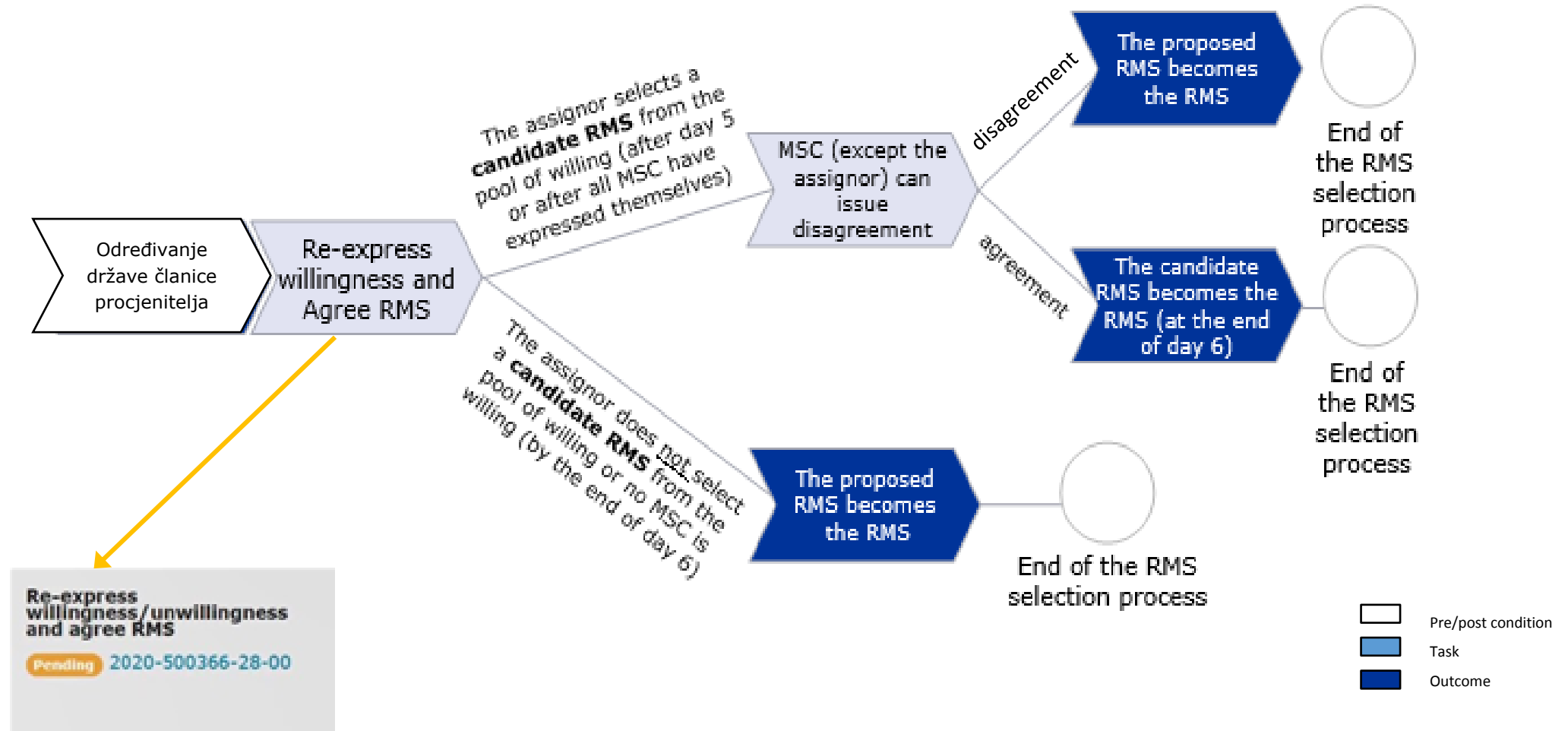
Ako je jedna ili više MSC sada spremna biti RMS, MSC procjenitelj će **izabrati RMS kandidata**

Ako nijedna MSC do kraja dana 5 **ne izrazi** ponovno svoju spremnost/nespremnost, sustav će smatrati da su **nespremne**

Nespремnost svih MSC 2

- a) ako ponovno **nijedna MSC nije spremna** biti RMS - u tom slučaju **RMS postaje MSC koju je predložio sponsor**
- b) ako procjenitelj između spremnih MSC **nije izabrao RMS kandidata** - u tom slučaju **RMS postaje MSC koju je predložio sponsor**
- c) ako MSC procjenitelj izabere RMS kandidata, ostale MSC se mogu **složiti s izborom** - u tom slučaju **RMS postaje RMS kandidat**
- d) ako MSC procjenitelj izabere RMS kandidata, a ostale MSC se **ne slože s izborom** - u tom slučaju **RMS postaje MSC koju je predložio sponsor**

Izbor RMS – Scenarij 3



Zadaci (tasks) koje sustav generira vezano uz izbor RMS

- **Express willingness/unwillingness** – odmah po predaji inicijalnog zahtjeva
- **Agree RMS** – po isteku max. 3 dana od predaje inicijalnog zahtjeva ako je više MSC spremno biti RMS
- **Re-express willingness/unwillingness and agree RMS** – po isteku max. 3 dana od predaje inicijalnog zahtjeva ako nijedna MSC nije spremna biti RMS

Zahtjev

RMS

Mononacionalni					→ MSC
Multinacionalni	1 MSC spremna				→ Spremna MSC
Multinacionalni	> MSC spremno	nije izabrana RMS kandidat			→ Predložena MSC
Multinacionalni	> MSC spremno	izabrana RMS kandidat	neslaganje MSC		→ Predložena MSC
Multinacionalni	> MSC spremno	izabrana RMS kandidat	slaganje MSC		→ RMS kandidat
Multinacionalni	> MSC spremno	izabrana RMS kandidat	MSC ne izraze slaganje/neslaganje		→ RMS kandidat
Multinacionalni	0 MSC spremno	MSC nisu izrazile spremnost/nespremnost			→ Predložena MSC
Multinacionalni	0 MSC spremno	0 MSC spremno			→ Predložena MSC
Multinacionalni	0 MSC spremno	1 ili > MSC spremna	nije izabrana RMS kandidat		→ Predložena MSC
Multinacionalni	0 MSC spremno	1 ili > MSC spremna	izabrana RMS kandidat	neslaganje MSC	→ Predložena MSC
Multinacionalni	0 MSC spremno	1 ili > MSC spremna	izabrana RMS kandidat	slaganje MSC	→ RMS kandidat

Potvrđivanje zahtjeva

- ❑ Faza potvrđivanja zahtjeva otpočinje pripremom i bilježenjem razmatranja MSC u roku od max **7 dana** od dana predaje inicijalnog zahtjeva
- ❑ Razmatranja mogu kreirati i predstavnici nadležnih regulatornih tijela i predstavnici etičkih povjerenstava ako imaju adekvatnu ulogu
- ❑ Unos razmatranja: +New > **Save** > **Share**
- ❑ Kad se na zadatku **Document considerations for validation** klikne na „Complete“ to je znak RMS da smo završili validaciju; naknadno razmatranje može se poslije dodati u sustav, ali će se smatrati da je zakašnjelo i RMS ga ne mora uključiti u objedinjavanje (ali i može ovisno o svojoj odluci)

Faza potvrđivanja zahtjeva – evidentiranje razmatranja

Document Considerations for Validation		RMS:	Application and Non-SM type:	Sponsor/Co-sponsors:	Evaluation process:	Created:	Due:	Remaining days:
Pending	2020-500364-11-00	BULGARIA	INITIAL	Org. 1	Validation	31/07/2020	10/08/2020	10

Form
MSCs
Part I
Part II
Evaluation
Timetable

Evaluation

RMS **RMS BULGARIA**

Validation

Considerations

1 **+ New** 3 **Share**

Number MSC Application parts



Document considerations

Evaluation process: Validation Consideration number:

Application section parts: Part I

Application section and document: Protocol

Part I considerations: Statistical

Consideration: Consideration 1 from Bulgaria

2 **Save**

Nakon spremanja razmatranja u sustavu (save), korisnici trebaju kliknuti na dijeljenje (share) kako bi razmatranja bila vidljiva RMS

Konsolidacija razmatranja

RMS vrši konsolidaciju razmatranja putem 4 podizbornika:

- **Not included** – RMS odbacuje razmatranje radi neadekvatnosti
- **Adapt** – RMS uređuje i dopunjava razmatranja podnesena od strane MSC
- **Merge** – RMS spaja dva ili više sličnih razmatranja u jedno i uređuje ga
- **Accept** – RMS prihvaća razmatranje bez izmjena

Kada RMS objedini sva razmatranja, ona ih dijeli s ostalim MSC klikom na „**Share**“

Prije nego podjeli objedinjena razmatranja s ostalim MSC, RMS ih može ukloniti klikom na „**Undo**“, ali nakon što ih podijeli ta opcija više ne postoji

Rokovi potvrđivanja za različite zahtjeve



RFI u fazi potvrđivanja zahtjeva 1

- U slučaju kada RMS smatra da je potrebno zatražiti od sponzora dodatne informacije ili dokumente, klikom na „**Create RFI**“ može pripremiti RFI i uputiti ih sponzoru u roku od max **10 dana** od dana predaje inicijalnog zahtjeva
- Traženje RFI nije obvezno unatoč predanim razmatranjima ostalih MSC, **RMS odlučuje o slanju RFI**
- Pri kreiranju RFI RMS odabire razuman rok u kojem sponzor mora dostaviti odgovor, navodi razlog za RFI (ispitivanje nije područje primjene Uredbe ili nepotpuna dokumentacija), kao i dokumentaciju koju sponzor treba podnijeti (ako je primjenjivo)

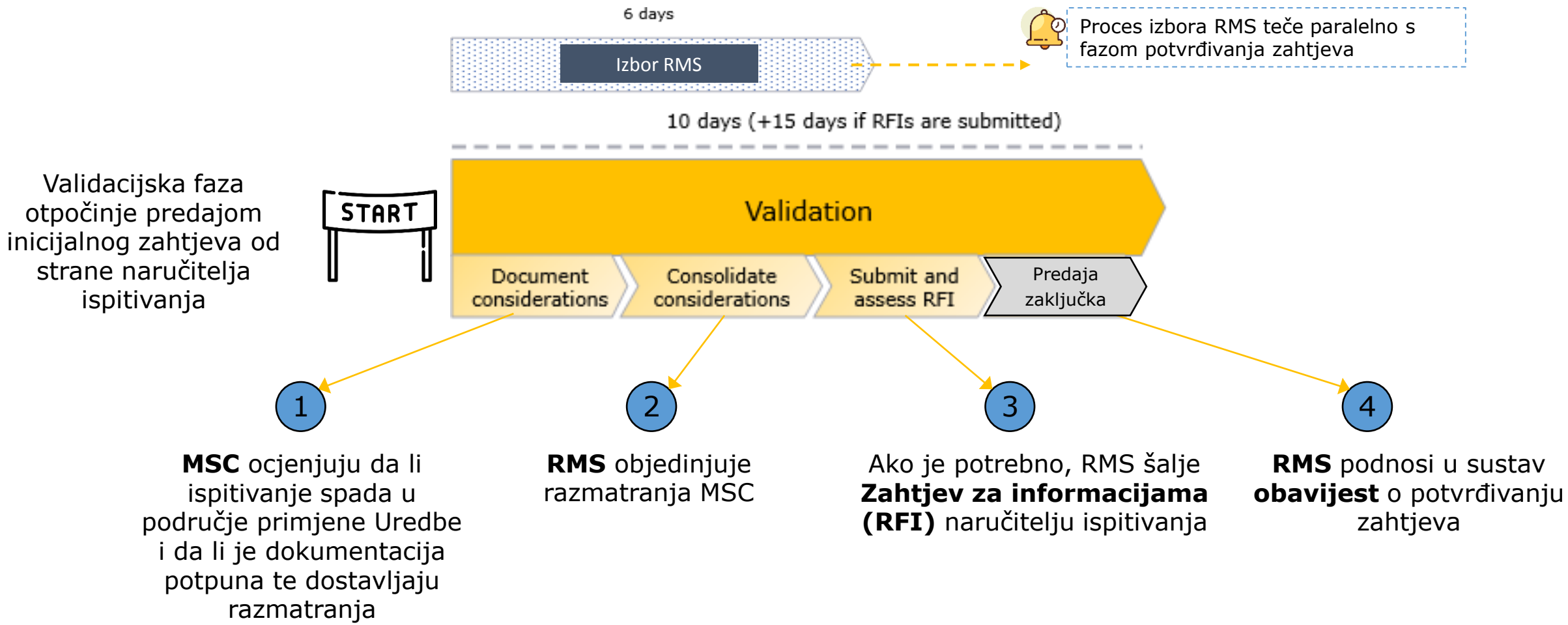
RFI u fazi potvrđivanja zahtjeva 2

- ❑ Poslani RFI vidljiv je i sponzoru i ostalim MSC na stranici zahtjeva kliničkog ispitivanja pod odsjekom „**Evaluation**“
- ❑ Kada sponzor preda odgovor na RFI, sve MSC bi ga trebale ponovno pregledati, a sustav im generira zadatak „**Assess RFI response**“
- ❑ MSC i RMS imaju prostor u sustavu unutar kojeg mogu međusobno komunicirati vezano uz zaprimljeni odgovor sponzora
- ❑ Ako je odgovor sponzora adekvatan i dovoljan, MSC trebaju kliknuti na zadatak „**Complete**“ (soft task)

RFI u fazi potvrđivanja zahtjeva 3

- ❑ Ako odgovor sponzora nije adekvatan i dovoljan, u tom slučaju mogu nastati nova razmatranja MSC te će biti potrebno poslati drugi RFI
- ❑ Nema ograničenja vezano uz broj RFI-a koji se može podnijeti tijekom jedne faze ocjene zahtjeva, međutim, **produženje roka za pojedinu fazu moguće je samo jednom**; stoga se kao dobra praksa **preporuča slanje samo jednog RFI-a po jednoj fazi ocjene**, a samo iznimno eventualno još jedan

Faza potvrđivanja zahtjeva



Završetak faze potvrđivanja zahtjeva

- ❑ RMS podnosi u sustav **zaključak/obavijest** o tome je li kliničko ispitivanje obuhvaćeno područjem primjene Uredbe ili ne (**in scope**) i o tome je li dokumentacija potpuna ili ne (**complete**)
- ❑ Datum na koji se obavijest o potvrđivanju zahtjeva podnese u sustav je **datum potvrđivanja (validation date)**
- ❑ Ako RMS ne preda u sustav obavijest o potvrđivanju zahtjeva u roku max. 10 (+15) dana, sustav će smatrati da je zahtjev valjan, odnosno primjenjuje se **prešutno odobrenje (tacit approval)**

Zadaci (tasks) koje sustav generira vezano uz potvrđivanje zahtjeva

- **Document consideration for validation** – odmah po predaji inicijalnog zahtjeva
- **Assess RFI response** – po predaji odgovora sponzora
- **Submit validation decision** – odmah po predaji inicijalnog zahtjeva