

Informacije za naručitelje kliničkih ispitivanja o dokumentaciji koju je potrebno podnijeti Ministarstvu zdravstva putem Informatičkog sustava za klinička ispitivanja (*Clinical Trials Information System*, CTIS) vezano uz zahtjeve za odobrenje provođenja kliničkih ispitivanja lijekova sukladno regulatornom okviru 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

Sukladno Uredbi (EU) br. 536/2014 o kliničkim ispitivanjima lijekova, nacionalna regulatorna tijela u državama članicama Europske unije i Europskog gospodarskog prostora od 31. siječnja 2022. koriste Informatički sustav za klinička ispitivanja (CTIS) za izvršavanje svojih zakonskih odgovornosti u ocjenjivanju i nadzoru kliničkih ispitivanja. U prvom dijelu prijelaznog perioda, do 30. siječnja 2023., naručitelji kliničkih ispitivanja mogu koristiti CTIS za podnošenje zahtjeva za provođenje kliničkog ispitivanja sukladno regulatornom okviru Uredbe ili mogu izabrati podnijeti zahtjev za provođenje kliničkog ispitivanja sukladno regulatornom okviru Direktive o kliničkim ispitivanjima.

Od dana 31. siječnja 2023. obvezna je primjena odredbi Uredbe (EU) br. 536/2014 i upotreba CTIS-a za sve nove zahtjeve za odobravanje provođenja kliničkih ispitivanja lijekova. U drugom dijelu prijelaznog razdoblja do 30. siječnja 2025., sva klinička ispitivanja lijekova odobrena prema Direktivi o kliničkim ispitivanjima koja se nastavljaju provoditi i nakon tog datuma moraju se uskladiti s regulatornim okvirom Uredbe o kliničkim ispitivanjima, a naručitelji ispitivanja trebaju u CTIS podnijeti zahtjev za tranziciju tih ispitivanja. Naručitelji bi trebali uzeti u obzir vrijeme potrebno za dovršetak postupka odobrenja takvih zahtjeva i podnijeti zahtjev u CTIS dovoljno rano prije kraja prijelaznog razdoblja.

1) Dokumentacija koja se predaje uz inicijalni zahtjev i zahtjev za dodatnu dotičnu državu članicu

Dio I.:

- 1. Popratno pismo**
- 2. Izjava usklađenosti s Uredbom (EU) 2016/679 Europskog parlamenta i Vijeća od 27. travnja 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Direktive 95/46/EZ (Opća uredba o zaštiti podataka)**
- 3. Plan kliničkog ispitivanja**
 - 3.a Sažetak plana kliničkog ispitivanja (ako je dostupan)
 - 3.b Dokumenti za ispitanika koji se predaju kao dio plana ispitivanja
- 4. Upute za ispitivača/Sažetak opisa svojstava ispitivanog lijeka**
- 5. Dokumentacija koja se odnosi na usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom za ispitivani/dodatni lijek, ako je primjenjivo**
- 6. Dosje o ispitivanom lijeku**
 - 6.a Dosje ispitivanog/dodatnog lijeka, podaci o kvaliteti, ako je primjenjivo
 - 6.b Dosje ispitivanog/dodatnog lijeka, podaci osim kvalitete, ako je primjenjivo
- 7. Sadržaj oznaka ispitivanih lijekova**
- 8. Sažetak znanstvenog mišljenja u vezi s kliničkim ispitivanjem, ako je dostupno**
- 9. Odluka Europske agencije za lijekove o planu pedijatrijskog istraživanja i mišljenje Pedijatrijskog odbora, ako je primjenjivo.**

Sukladno dokumentu Europske komisije ***Clinical Trials Regulation (EU) No. 536/2014 questions & answers, version 6.4, Annex II***, iz veljače 2023., sljedeće dokumente i podatke potrebno je podnijeti u CTIS **i na engleskom i na hrvatskom jeziku**:

- a) Popratno pismo
- b) Dokumente za ispitanika koji se predaju kao dio plana ispitivanja
- c) Sadržaj oznaka ispitivanih lijekova
- d) Odgovarajuća polja u obrascu zahtjeva EU-a.

Sažetak plana kliničkog ispitivanja može biti predan u CTIS ili na engleskom ili na hrvatskom jeziku, a svi ostali dokumenti predaju se na engleskom jeziku.

Naručitelje kliničkih ispitivanja lijekova molimo da uz predaju Popratnog pisma u CTIS podnesu i dodatni dokument s popisom cjelokupne dokumentacije predane na odobrenje regulatornim tijelima u Republici Hrvatskoj. Navedeno će značajno olakšati pregled i odobrenje cjelokupne predane dokumentacije.

Dio II.

1. Mehanizmi za pronalaženje ispitanika:

- 1.a Dokument Europske komisije *Recruitment and Informed consent procedure template*
- 1.b Dokumenti za ispitanika (primjeri oglasnog materijala, uključujući sav tiskani materijal, audio ili video snimke)

2. Informirani pristanak:

- 2.a Dokument/i Informiranog pristanka
- 2.b Različiti dokumenti i upitnici za ispitanika

3. Primjerenošć ispitivača:

- 3.a Dokument Europske komisije *Investigator Curriculum Vitae* (životopis potpisani i datiran od strane glavnog ispitivača ne stariji od 6 mjeseci)
- 3.b Potvrda o uspješno položenom GCP treningu glavnog ispitivača (ne starija od tri godine)
- 3.c Dokument Europske komisije *Declaration of Interest Template* (potpisani i datiran od strane glavnog ispitivača)

4. Primjerenošć prostora:

- 4.a Dokument Europske komisije *Site Suitability Template*. Dokument potpisuje čelna ili u njegovo ime druga, od ravnatelja zdravstvene ustanove ovlaštena za potpisivanje, odgovorna osoba. Glavni ispitivači mogu biti samo supotpisnici, ali ne i jedini potpisnici ovog dokumenta u ime zdravstvene ustanove. Dokument je potrebno ispuniti u cijelosti i detaljno, sa svim traženim informacijama.

5. Dokaz o osiguranju ili naknadi štete:

- 5.a Polica osiguranja
- 5.b Potvrda o osiguranju po polici osiguranja
- 5.c Uvjeti osiguranja

6. Financijski i drugi ugovori:

- 6.a Finalni draft ugovora o kliničkom ispitivanju uključujući financijski plan
- 6.b Dokument Europske komisije *Compensation for trial participants*
- 6.c Ostali ugovori vezano uz kliničko ispitivanje (ako su dostupni)

7. Usklađenost s primjenjivim pravilima za prikupljanje, pohranu i buduću upotrebu bioloških uzoraka ispitanika – dokument CTEG – a *Compliance with Member State applicable rules for the collection, storage and future use of human biological samples* (Article 7.1h)

8. Dokaz o plaćanju naknade.

Jezični zahtjevi za dokumentaciju Dijela II.:

- Dokumente za ispitanika vezano uz mehanizme za pronalaženje ispitanika, dokument/e Informiranog pristanka te druge različite dokumente i upitnike za ispitanika potrebno je podnijeti u CTIS **samo na hrvatskom jeziku**.
- Finalni draft ugovora o kliničkom ispitivanju i dokaz o osiguranju ili naknadi štete dostavljaju se **obavezno na hrvatskom jeziku**, a mogu biti dostavljeni i na engleskom jeziku, **odnosno bilingvalano**.
- Dokumenti Europske komisije (navedeni gore u kurzivu) predaju se u CTIS **samo na engleskom jeziku**. Dokumenti su dostupni su na sljedećoj stranici Europske komisije:
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en
S obzirom da se ti dokumenti povremeno ažuriraju, upućujemo naručitelje kliničkih ispitivanja da redovito prate navedenu stranicu.

Upute za sastavljanje Ugovora o kliničkom ispitivanju:

- Finalni draft ugovora mora sadržavati odredbe sukladno kojima:
 - a) kliničko ispitivanje ne može se otpočeti provoditi u Republici Hrvatskoj sve dok nije ishođeno rješenje Ministarstva zdravstva kojim se odobrava ili uvjetno odobrava provođenje kliničkog ispitivanja i dok sve ugovorne strane ne potpišu ugovor o kliničkom ispitivanju
 - b) bilo kakvi sporovi između ugovornih strana, ukoliko nisu riješeni mirnim putem, rješavaju se i podvrgavaju isključivoj nadležnosti mjerodavnih sudova Republike Hrvatske
 - c) u slučaju predaje dvojezičnih ugovora, mjerodavna je hrvatska inačica ugovora.
- Ugovor o kliničkom ispitivanju sklapa se **između naručitelja ispitivanja, odnosno njegovog ovlaštenog predstavnika i pravne osobe, odnosno zdravstvene ustanove**. Glavni ispitivač može potpisati ugovor u smislu prihvatanja provođenja ispitivanja u skladu s planom ispitivanja i odredbama ugovora, međutim glavni ispitivač ne može biti ugovorna strana (na prvoj stranici ugovora ne navoditi glavnog ispitivača kao ugovornu stranu).
- Za potrebu ocjene zahtjeva za provođenje kliničkog ispitivanja u CTIS je potrebno predati **finalni draft ugovora, uključujući financijski plan, sa svakim ispitivačkim centrom posebno**.
- **Ugovori potpisani od strane svih ugovornih strana dostavljaju se u CTIS naknadno, prilikom predaje zahtjeva za odobrenje značajnih izmjena dokumentacije Dijela II, ukoliko nisu dostupni i ranije tijekom ocjene inicijalnog zahtjeva.**
- **Jedan primjerak originalnog potписанog ugovora o kliničkom ispitivanju sa svakom zdravstvenom ustanovom potrebno je dostaviti i na adresu Ministarstva zdravstva pozivom na KLASU i URBROJ rješenja Ministarstva zdravstva kojim se kliničko ispitivanje odobrava.**
- U slučaju izmjena u odnosu na prethodno dostavljeni finalni draft ugovora, naručitelj ispitivanja treba dostaviti i primjerak dokumenta sa označenim izmjenama.

Naknada za ocjenu kliničkog ispitivanja:

- Naručitelj kliničkog ispitivanja obvezan je izvršiti uplatu naknade sukladno [cjeniku](#) objavljenom na mrežnim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode **putem aplikacije Agencije** pod nazivom **Web ponude** koja je dostupna [ovdje](#). U slučaju promjene iznosa naknade nakon izbora države članice izvjestiteljice izvršit će se korekcija uplaćenog iznosa.

Ostalo:

- Nacionalne specifičnosti vezano uz informirane pristanke objavljuje Središnje etičko povjerenstvo.
- Ukoliko se prilikom ocjene predane dokumentacije od naručitelja ispitivanja zatraži izmjena i dopuna pojedinih dokumenata, **prilikom dostave nove verzije dokumenta potrebno je dostaviti i dokument sa označenim izmjenama.**
- Naručitelj kliničkog ispitivanja odgovoran je za izbor i postavljanje motritelja kliničkog ispitivanja odgovarajućeg obrazovanja, naobrazbe o dobroj kliničkoj praksi, znanja i iskustva potrebnog za pravilno motrenje nad pojedinim ispitivanjem te o navedenom vodi evidenciju. Dokumentacija za motritelja se ne predaje u CTIS. Pri izboru motritelja potrebno je i nadalje rukovoditi se odredbama trenutno važećeg Pravilnika o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi („Narodne novine“ br. 25/15, 124/15 i 32/21).
- Sukladno Uredbi (EU) br. 536/2014, Prilogu I. propisana je cjelokupna dokumentacija koja se predaje uz zahtjev za odobrenje provođenja kliničkog ispitivanja u državama članicama Europske unije putem Informatičkog sustava za klinička ispitivanja (CTIS) te se od naručitelja kliničkih ispitivanja ne mogu zahtijevati dodatni dokumenti.
Slijedom navedenog, za potrebe odobravanja provođenja kliničkog ispitivanja lijeka u Republici Hrvatskoj, mišljenje Povjerenstva za zaštitu osoba s duševnim smetnjama Ministarstva pravosuđa i uprave, sukladno novom regulatornom okviru, više nije potrebno ishoditi radi dostavljanja u CTIS.

2) Dokumentacija koja se predaje uz zahtjev za značajnu izmjenu

- 1. Popratno pismo**
- 2. Nova verzija dokumenta** za koji se traži izmjena u čistopisu i sa označenim izmjenama, odnosno **novi dokument** za koji se traži odobrenje
- 3. Popratne informacije**, npr. sažetak izmjena, ocjena rizika i koristi, obrazloženje promjena
- 4. Dokaz o plaćanju naknade.**

Dokumentacija koja se predaje uz zahtjev za značajnu izmjenu kliničkog ispitivanja u CTIS podnosi se na engleskom i/ili hrvatskom jeziku u skladu s gore navedenim uputama za dokumentaciju Dijela I. i Dijela II. zahtjeva.

Naručitelje kliničkih ispitivanja lijekova molimo da uz predaju Popratnog pisma u CTIS podnesu i dodatni dokument s popisom cjelokupne dokumentacije predane na odobrenje regulatornim tijelima u Republici Hrvatskoj. Navedeno će značajno olakšati pregled i odobrenje cjelokupne predane dokumentacije za svaku značajnu izmjenu.

Naručitelj kliničkog ispitivanja obvezan je izvršiti uplatu naknade sukladno [cjeniku](#) objavljenom na mrežnim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode **putem aplikacije Agencije** pod nazivom **Web ponude** koja je dostupna [ovdje](#)

3) Klinička ispitivanja lijekova koji se sastoje od ili sadrže genetski modificirane organizme (GMO) ili kombinaciju GMO-a

Klinička ispitivanja lijekova koji se sastoje od ili sadrže genetski modificirane organizme (GMO) ili kombinaciju GMO-a u Republici Hrvatskoj podliježu odredbama Zakona o genetski modificiranim organizmima (NN 126/2019), kojim su regulirana postupanja s GMO-ima u području ograničene uporabe GMO-a.

U tu svrhu podnositelji zahtjeva obvezni su prije početka provođenja kliničkog ispitivanja koji se sastoje od ili sadrže genetski modificirane organizme ishoditi:

1. Odobrenje za namjerno uvođenje u živi organizam lijeka koji se sastoji od ili sadrži genetski modificirane organizme ili kombinaciju GMO-a u svrhu provođenja kliničkih ispitivanja, genskih terapija, prevencija i liječenja Ministarstva zdravstva
2. Potvrdu o upisu zatvorenog sustava u Upisnik zatvorenih sustava Ministarstva znanosti i obrazovanja.

Više informacija o navedenom dostupno je u dokumentu *Postupak prijave kliničkih ispitivanja lijekova koji se sastoje od ili sadrže genetski modificirane organizme ili kombinaciju genetski modificiranih organizama u Republici Hrvatskoj*, odnosno [ovdje](#).