

# Informacijski sistem CTIS in pripravljanje vloge za klinična preskušanja

Gaja Lesničar Pučko, neklinična ocenjevalka





- CTIS (clinical trial information system)
- Izobraževanja in gradivo. Kje začeti?
- Ocena, spremljanje varnosti, *ad hoc* ocena
- Tranzicija na CTR
- EU projekti



*Digitalizacija  
& izboljšana  
učinkovitost*

*Izboljšana  
preglednost*

*Večja varnost  
za  
udeležence*

*Podpora  
razvoju in  
inovaciji*



**Enotna vstopna točka EU** za oddajo vlog za klinično preskušanje za sponzorje (e-dosje).

En sam postopek prijave in vzdrževanja dokumentacije in časovnica: predložitev vloge kliničnega preskušanja pri JAZMP, etični komisiji in registracija kliničnega preskušanja v javni register, vse v eni integrirani vlogi



Usklajeni in poenostavljeni postopki elektronske prijave v **celotnem življenjskem ciklu** kliničnega preskušanja po vsej EU



Sodelovanje in usklajevanje držav članic pri **ocenjevanju** in **nadzoru** kliničnih preskušanj



Digitalno varovan **arhiv** dokumentov, odločitev in informacij o kliničnem preskušanju



**Preglednost:** javni portal z možnostjo iskanja

# Funkcionalnosti CTIS za sponzorje



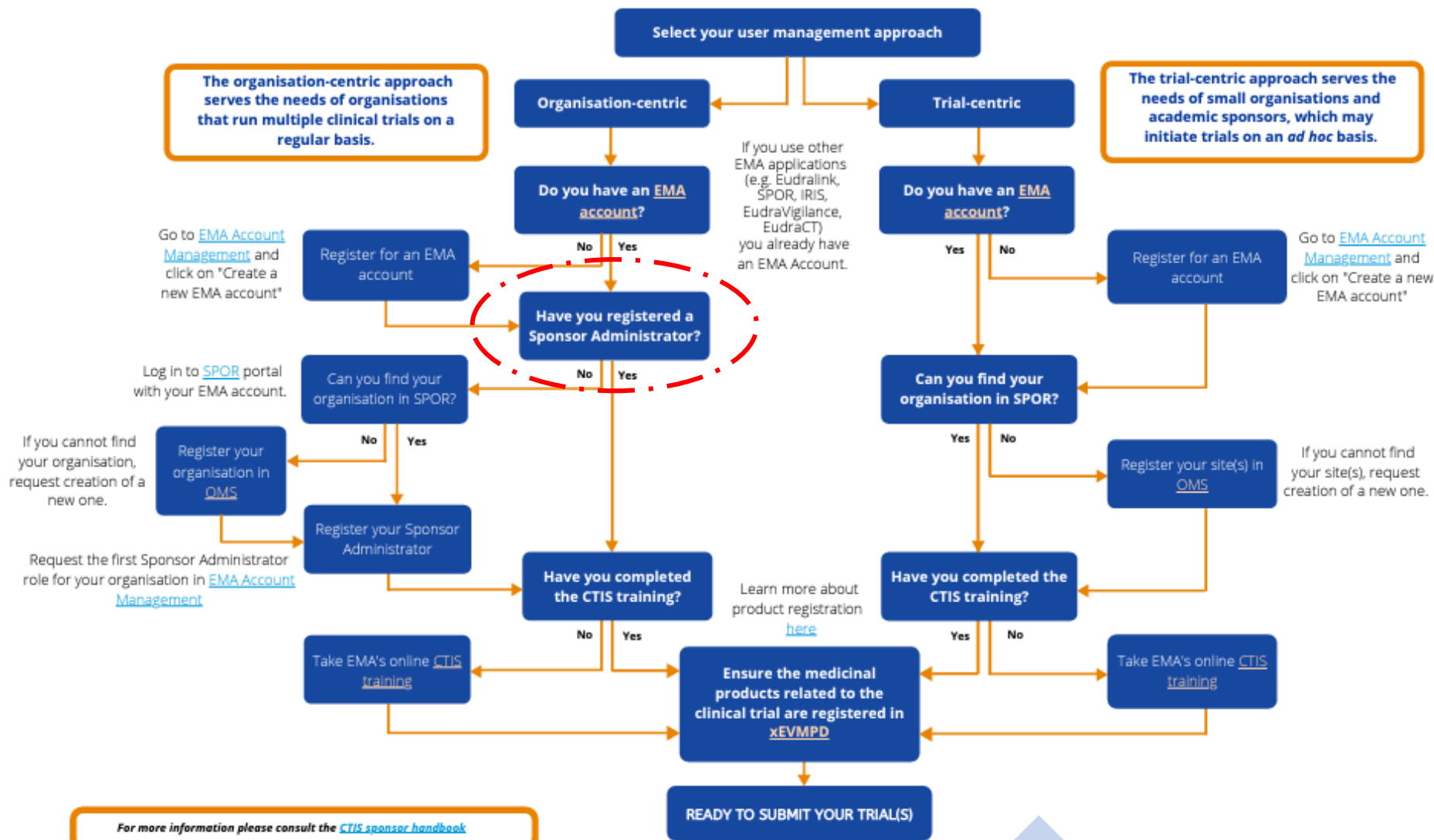
- Upravljanje uporabnikov in **uporabniških vlog**,
- **Sestavljanje vloge** za nova preskušanja in pomembne spremembe,
- Navzkrižno **sklicevanje** na dokumente o izdelku v drugih kliničnih preskušanjih,
- Prejemanje **opozoril in obvestil** o tekočih postopkih v CTIS,
- **Odgovarjanje** na zahteve po dodatnih informacijah,
- **Spremljanje rokov**,
- **Obveščanje** o ključnih mejnikih v življenjskem ciklu preskušanja (npr. začetek vključevanja, konec vključevanja) in resnih kršitvah,
- Beleženje **rezultatov** kliničnega preskušanja,
- Predložitev **letnih varnostnih poročil**.



# GETTING STARTED WITH CTIS: Sponsor Quickguide

As of GoLive on 31st of January 2022, the Clinical Trials Information System (CTIS) becomes the single-entry portal for submitting clinical trials information in the EU, supporting the day-to-day business processes of authorities and sponsors throughout the life-cycle of a clinical trial.

To get started with CTIS, sponsors must decide their user management approach and complete registrations. A transition period applies for sponsors - [Q&A here](#).



# CTIS gradivo za sponzorje



- **Hitri vodnik za sponzorje o Uredbi o klinični preskušanjih** Verzija 1.0 (januar 2023),
- **CTIS priročnik za sponzorje (Sponsors' handbook)** Verzija 3.01 (december 2022) – zbirka ključnih smernic, tehničnih informacij, priporočil in referenc za pripravo na uporabo CTIS,
- **Highlight newsletter, CTIS newsflash** – vsebuje ključne posodobitve o najnovejšem razvoju, vključno z izboljšavami sistema, in povezave do uporabnih referenčnih materialov ([ct.newslettersubscriptions@ema.europa.eu](mailto:ct.newslettersubscriptions@ema.europa.eu)),
- **Informativni dogodki** CTIS (CTIS walk-in clinics, CTIS bitesize talks, OMS troubleshooting sessions for CTIS users) – posnetki so na voljo na Youtube,
- **Usposabljanje CTIS na EMA**,
- **Učno okolje CTIS (Training environment)** za usposabljanje uporabnikov in pripravljenost organizacije – registracija na strani EMA,
- **Vprašanja in odgovori o Uredbi o kliničnih preskušanjih** – na voljo v EudraLex Zvezek 10 Q&A,
- Podporna služba EMA za CTIS (**Service desk**),
- **Ask EMA** – za splošna vprašanja,



- [Usposabljanje za sponzorje o načinu oddaje vlog za klinična preskušanja prek CTIS:](#)

- 2. – 5. maj 2023, 14:00 – 18:30 (CEST)
- 27. – 30. junij 2023, 14:00 - 18:30 (CEST)

- [Usposabljanje za EudraVigilance:](#)

- 13. – 17. marec 2023, 09:00 – 13:30 (CEST)
- 17. – 21. april 2023, 14:00 – 18:30 (CEST)
- 22. – 26. maj 2023, 09:00 – 13:30 (CEST)
- 19. – 23. junij 2023, 14:00 – 18:30 (CEST)
- 10. – 14. julij 2023, 09:00 – 13:30 (CEST)

[Internetna stran EME](#)

Reference	Location
Appendix, on disclosure rules, to the “Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited - EMA/42176/2014	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-disclosure-rules-functional-specifications-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-disclosure-rules-functional-specifications-eu-portal-eu-database-be-audited_en.pdf</a>
Clinical Trials Information System (CTIS): online modular training programme (Module 1 to Module 24)	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme#sponsor-workspace-section">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme#sponsor-workspace-section</a>
Clinical trials - Regulation EU No 536/2014	<a href="https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536">https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32014R0536</a>
Clinical trials in the European Union (CTIS)	<a href="https://euclinicaltrials.eu/">https://euclinicaltrials.eu/</a>
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 (‘CT-3’)	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/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-ct-3_europa.eu">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 (CT-3) (europa.eu)</a>
CTIS User support service	<a href="https://euclinicaltrials.eu/support-info/#support-user-support">https://euclinicaltrials.eu/support-info/#support-user-support</a>
CTFG Best Practice Guide for sponsors of multinational clinical trials with different protocol versions approved in different Member States under Directive 2001/20/EC that will transition to Regulation (EU) No. 536/2014	<a href="https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_05_CTFG_Best_Practice_Guide_for_sponsors_of_transition_multinational_clinical_trials.pdf">https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2018_05_CTFG_Best_Practice_Guide_for_sponsors_of_transition_multinational_clinical_trials.pdf</a>
Document codes and titles in CTIS	<a href="https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/CTCG/2022_09_CTCG_Instruction_naming_documents_CTIS_EU_v1.4.pdf">https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/HMA_joint/00-About_HMA/03-Working_Groups/CTCG/2022_09_CTCG_Instruction_naming_documents_CTIS_EU_v1.4.pdf</a>
[DRAFT] Guidance document on how to approach the protection of personal data and commercially confidential information in documents uploaded and published in the Clinical Trial Information System (CTIS)	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-guidance-document-how-approach-protection-personal-data-commercially-confidential-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-guidance-document-how-approach-protection-personal-data-commercially-confidential-information_en.pdf</a>
EMA Account Management   Frequently Asked Questions (FAQ)	<a href="https://register.ema.europa.eu/identityiq/help/faq.html">https://register.ema.europa.eu/identityiq/help/faq.html</a>

Reference	Location
EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines, including the Questions and Answers document, that is regularly updated	<a href="https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable">https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en#set-of-documents-applicable-to-clinical-trials-that-will-be-authorised-under-regulation-eu-no-5362014-once-it-becomes-applicable</a>
EMA Account Management Training Session presentation slides	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-account-management-training-session_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-account-management-training-session_en.pdf</a>
European Medicines Agency - Clinical trials in human medicines	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines#clinical-trials-regulation-section">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines#clinical-trials-regulation-section</a>
European Medicines Agency - Substance and product data management services	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards/sponsor-master-data/substance-product-data-management-services">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards/sponsor-master-data/substance-product-data-management-services</a>
Guideline for the notification of serious breaches of Regulation (EU) No 536/2014 or the clinical trial protocol	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-notification-serious-breaches-regulation-eu-no-536/2014-clinical-trial-protocol_en.pdf</a>
ISO IDMP standards	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/data-medicines-iso-idmp-standards-overview">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/data-medicines-iso-idmp-standards-overview</a>
Joint Controllership arrangement (JCA)	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-controllership-arrangement-regard-clinical-trials-information-system-ctis_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/joint-controllership-arrangement-regard-clinical-trials-information-system-ctis_en.pdf</a>
Q&A on the protection of commercially confidential information and personal data while using CTIS	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-protection-commercially-confidential-information-personal-data-while-using-ctis_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-protection-commercially-confidential-information-personal-data-while-using-ctis_en.pdf</a>
Q&A on the JCA	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-joint-controllership-arrangement-data-protection-matters-related-use-clinical_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-joint-controllership-arrangement-data-protection-matters-related-use-clinical_en.pdf</a>
Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials – list of national contact points	<a href="https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-regulation-eu-no-5362014_en">https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/clinical-trials/clinical-trials-regulation-eu-no-5362014_en</a> (Under section “Contact points”)
Timelines document	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support#evaluation-timelines-section">https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support#evaluation-timelines-section</a>
Sponsors Handbook	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook_en.pdf</a>





Pri strokovni pripravi dokumentacije si pomagamo s smernicami:

- **EMA Scientific Guidelines**: *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products*
- **ICH (Q1-14, E1-21, S1-12, M1-15)**: *pripravlja se nova M11 (CLINICAL ELECTRONIC STRUCTURED HARMONISED PROTOCOL) – in consultation until 26.2.*
- **CTCG (clinical trial coordination group, HMA)**: *Best Practice Guide for Sponsors of document naming in CTIS*
- **EU COMMISSION**: *Detailed Commission guideline of 8 December 2017 on the good manufacturing practice for investigational medicinal products*

# Potek ocene dokumentacije Dela I



Po validaciji si ocenjevalci oceno **Dela I** razdelimo po naslednjih področjih:

- **Kakovost** – pregled IMPD, GMP skladnosti, QP izjava
- **Neklinika** – pregled IB: znanstvena podlaga za izvedbo študije (farmakologija, način delovanja, farmakokinetika, toksikologija – GLP skladnost)
- **Statistika** – izbira primarnih in sekundarnih merljivih ciljev – končnih točk (end-points), statistična metoda, izbira velikosti skupin
- **Klinika** – pregled IB in protokola: znanstvena podlaga za izvedbo študije, dizajn študije (testne skupine, primerjava, zaslepitev, trajanje, spremljanje), pričakovana učinkovitost, pričakovani stranski učinki, RSI

# Potek ocene dokumentacije Dela I



Po validaciji si ocenjevalci oceno **Dela I** razdelimo po naslednjih področjih:

➤ **Kakovost** – pregled IMPD, GMP skladnosti, QP izjava

➤ **Neki**  
dem

→ RAZMERJE MED KORISTJO IN TVEGANJEM  
→ ZANESLJIVOST PODATKOV

➤ **Stati**  
stati

oints),

➤ **Klinika** – pregled IB in protokola: znanstvena podlaga za izvedbo študije, dizajn študije (testne skupine, primerjava, zaslepitev, trajanje, spremljanje), pričakovana učinkovitost, pričakovani stranski učinki, RSI

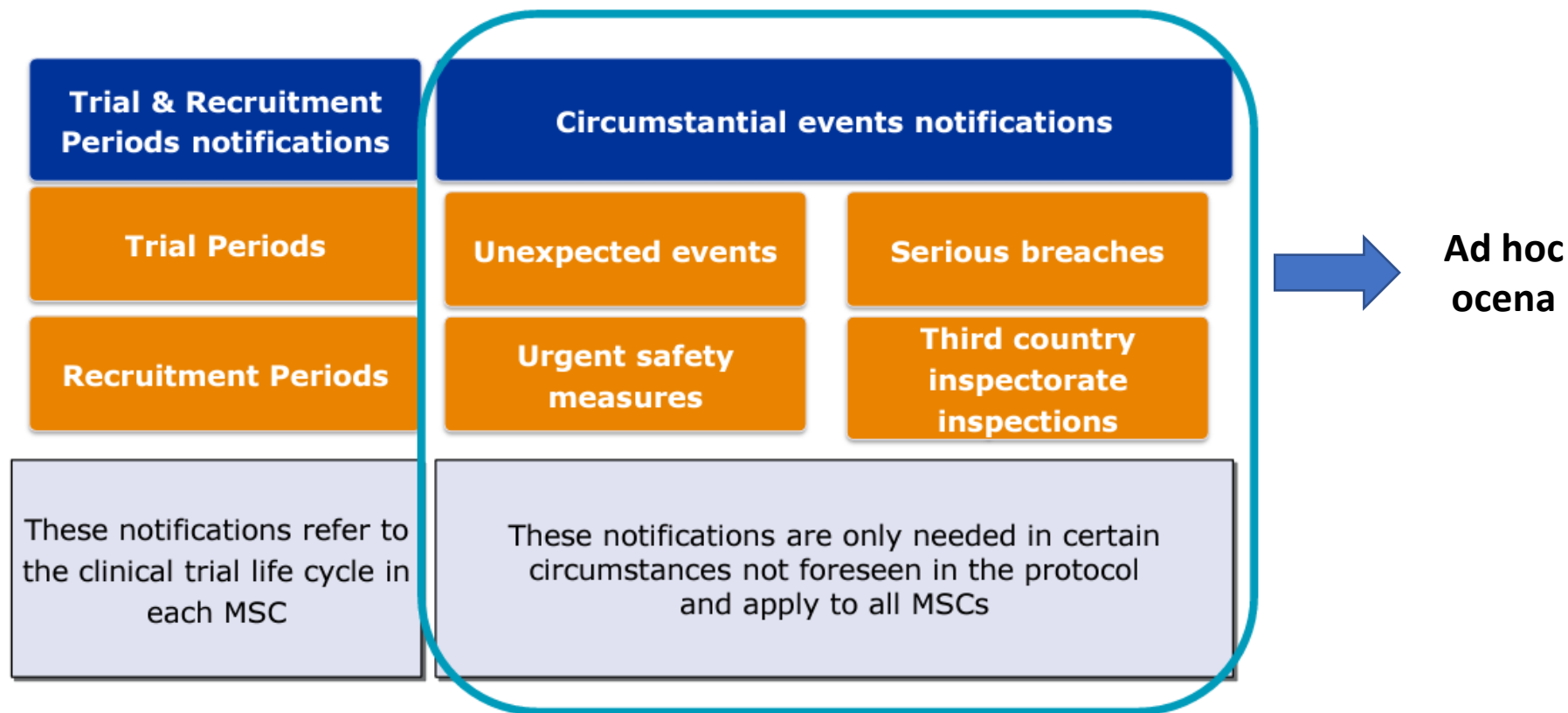


## Sektor za farmakovigilanco:

- **Reference safety information (RSI)** - Postopke in sisteme za prepoznavanje, spremljanje in poročanje o varnostnih pomislekih med študijo je treba jasno določiti v dokumentaciji za začetno vlogo
- **SUSAR** (Suspected unexpected serious adverse reaction) – **Eudravigilance baza**
- **ASR** (Annual safety report, bivši DSUR) - **CTIS**



## Notifications



# Tranzicija kliničnih preskušanj s CTD na CTR



- Prehod KP na CTR je potreben **samo** za preskušanja, odobrena po CTD, ki bodo imela **30. 1. 2025 vsaj eno aktivno klinično mesto v EU**.
- Sponzorji naj ocenijo potrebo po prehodu preskušanja – v izogib nepotrebnim tranzicijam.
- Po validaciji, ponovna ocena dokumentov načeloma ni potrebna.
- Če klinično preskušanje še ni bilo v celoti v skladu z CTR – sponzor vloži **bistveno spremembo** po CTD, v kateri navede uskladitev s CTR.

# Mononacionalno KP v tranziciji



Sponzor vloži osnovno vlogo (5. člen CTR), ki temelji na obstoječi dokumentaciji, ki jo je že ocenila in odobrila država članica.

- **Spremno pismo** – izjava, da so predloženi zadnji odobreni dokumenti
- **Del I** – najnovejše odobrene različice naslednjih dokumentov:
  - protokol (kot ga je odobrila zadevna država članica);
  - brošura raziskovalca (IB);
  - ustrezne dokumente o dobrem proizvodnem procesu (GMP);
  - dosje o preskušanem zdravilu (IMPD);
  - dokumenti v zvezi z zdravili, ki niso v preskušanju (tj. pomožna zdravila v okviru CTR).
- **Del II** – zadnji odobreni različici povzetka protokola in obrazca za pisno privolitev po preučitvi.
- **Manjkajoče dokumente je treba predložiti kot del prve vloge za bistveno spremembo (po odobritvi vloge za CTIS).**

# Multinacionalno KP v tranziciji



**Klinična preskušanja pod isto številko EudraCT se lahko prenesejo kot eno preskušanje v CTIS v skladu s CTR, ko je protokol harmoniziran ali konsolidiran (odraža skupne temeljne določbe in zajema manjše razlike) s predložitvijo bistvenih sprememb v okviru CTD.**

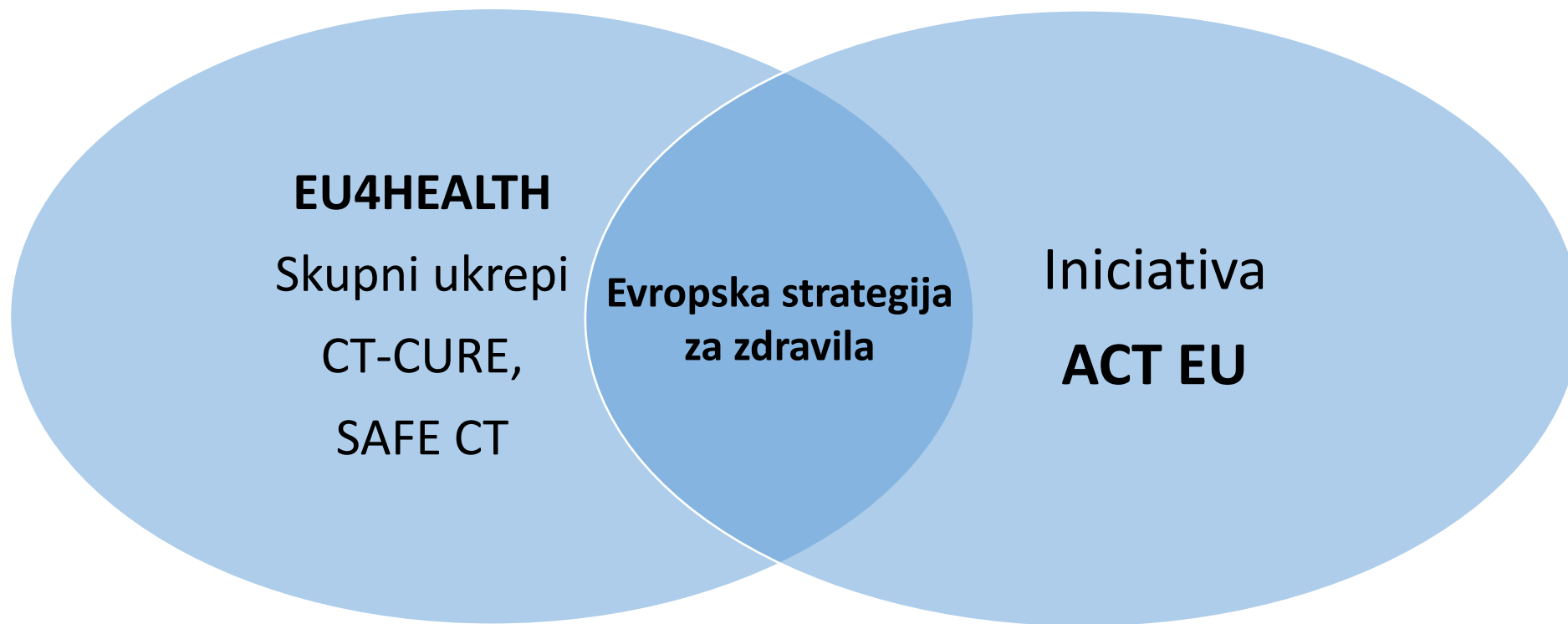
- **Spremno pismo** – navedeni naj bodo vsi dokumenti, ki so jih pred tranzicijo odobrile vse zadevne države članice.
- **Izbira RMS:**
  - KP v postopku prostovoljnega usklajevanja (VHP) – kot RMS se navede referenčni nacionalni pristojni organ (Ref-NCA), tudi za KP, ki so delno v VHP.
  - Večnacionalna KP zunaj VHP – RMS predlaga sponzor in izberejo zadevne države članice v skladu s pravili, določenimi v Uredbi
- **Del I** – najnovejše odobrene različice naslednjih dokumentov:
  - Usklajen ali konsolidiran protokol;
  - IB (zadnja usklajena različica);
  - ustrezni dokumenti GMP;
  - IMPD (zadnja usklajena različica);
  - dokumenti v zvezi z zdravili, ki niso v preskušanju (tj. pomožna zdravila pod CTR, če je primerno).
- **Del II** – zadnji odobreni različici povzetka protokola in obrazca za pisno privolitev po preučitvi.

Kadar sponzor ne more zagotoviti nekaterih dokumentov iz Priloge I CTR – pojasnilo, da je ta vidik ocenil nacionalni pristojni organ (NCA) in/ali Etična komisija in je zato zajet v zaključek presoje po CTD.

**Manjkajoče dokumente je treba predložiti kot del prve vloge za bistveno spremembo (po odobritvi vloge za CTIS).**



# Evropski projekti na področju KP



# Iniciativa ACT EU 2022 – 2026



Temelji na uporabi Uredbe o kliničnih preskušanjih (Uredba (EU) št. 536/2014) in dejavnosti evropske regulativne mreže za podporo kliničnim preskušanjem:

1. Optimizacija **okolja za klinične raziskave** v Evropi – ohranjanje visoke ravni zanesljivost in preglednost podatkov, ter zaščite udeležencev
2. Krepitev kliničnih preskušanj za **zagotavljanje robustnih dokazov** za:
  - neizpolnjene zdravstvene potrebe,
  - redke bolezni ter
  - cepiva in zdravila za javnozdravstvene krize in pandemije
3. Strokovno in usklajeno **znanstveno svetovanje** – celoten življenjski cikel zdravila
4. **Vključevanje vseh deležnikov** in zainteresiranih strani
5. Razvoj zdravil – usmerjenost k **pacientom in k posebnim populacijami**, ki sicer v KP niso zadostno zastopane
6. **Enotno evropsko stališče** – strateške zadeve na področju kliničnih preskušanj
7. Izgradnja **zmogljivosti** vseh znanstvenih vidikov razvoja zdravil in regulative



- **Complex clinical trials**

- možnost uporabe master protokola za platformna KP ([CCT Q&A](#))

- **Decentralized clinical trials**

- zagotoviti enake standarde zaščite pacientov in kvalitetne podatke med izvajanjem kliničnega preskušanja na daljavo ([Recommendation paper on DCT, Guideline on computerised systems and electronic data](#))