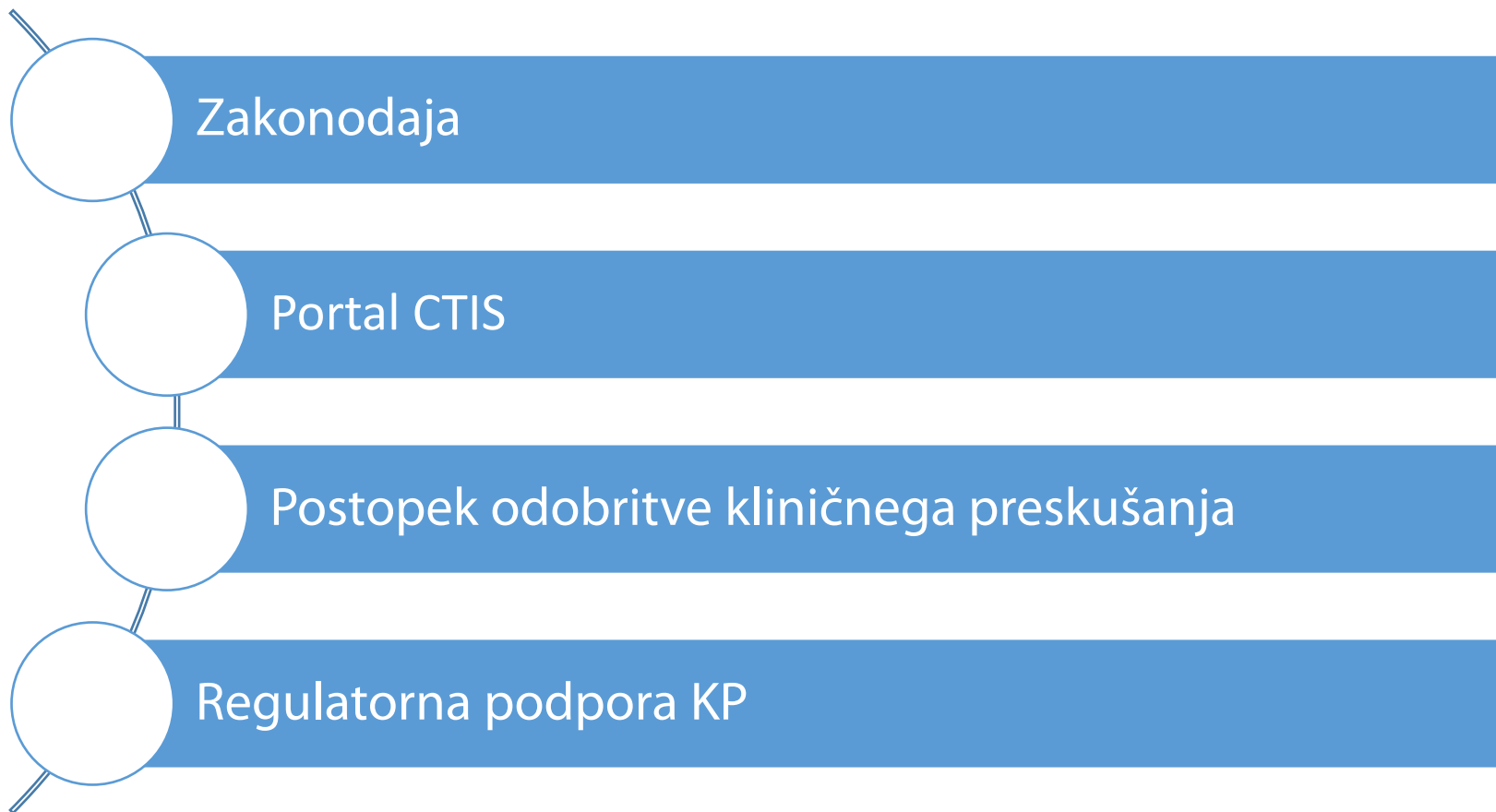


Regulatorna podpora kliničnih preskušanj zdravil

Dr. Gaja Lesničar Pučko, dr. vet. med.



Teme predstavitev



Uredba (EU) št. 536/2014



- Narediti Evropo **bolj privlačno za izvedbo** kliničnih preskušanj (KP)
- **Večja usklajenost postopka** odobritve kliničnih preskušanj pri **multinacionalnih** preskušanjih
- **Delitev dela in sodelovanje** med državami članicami (država poročevalka- RMS/ zadevna država članica -MSC)
- **Preglednost podatkov** o kliničnih preskušanjih, večje zaupanje javnosti
- Zagotoviti **zanesljive in robustne znanstvene podatke** na visoki ravni in izboljšano učinkovitost kliničnih raziskav
- Zagotavljanje visokih standardov **varnosti pacientov** – presoja koristi in tveganj, usklajena ocena podatkov o varnosti med kliničnim preskušanjem
- **Glavna novost je vzpostavitev digitalnega vodenja KP preko CTIS Portala**



Uredba o izvajanju uredbe (EU) o kliničnem preskušanju zdravil za uporabo v humani medicini (UR. I. RS, 132/2022, 14.10.2022)

- **pristojna organa za izvajanje nalog, nacionalna kontaktna točka**
- **zahteve za raziskovalca**
- **postopek odobritve**
- **jezik**
- **poročanje o nepričakovanih resnih neželenih učinkih:** *Po predhodni pridobitvi soglasja JAZMP lahko nekomercialni sponzor v primeru pomanjkanja virov o sumu na nepričakovane resne neželene učinke, ki so se zgodili na ozemlju RS, izjemoma poroča JAZMP na obrazcu za poročanje o neželenem učinku zdravila, ki je objavljen na spletni strani JAZMP.*
- **ocena letnih poročil o varnosti:** v CTIS
- **posebne zahteve za proizvodnjo in pripravo IMP**
- **zavarovanje za škodo**
- **Pristojbine: skupne (JAZMP, KME), navedene v tarifi JAZMP**
- **nadzor** (farmacevtski inšpektorji JAZMP), **kazenske določbe...**

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**.

CTIS gradivo za sponzorje



- [**CLINICAL TRIALS REGULATION \(EU\) NO 536/2014 QUESTIONS & ANSWERS VERSION 6.4,**](#)
- **CTIS priročnik za sponzorje (Sponsors' handbook)** Verzija 3.02 (april 2023) – zbirka ključnih smernic, tehničnih informacij, priporočil in referenc za pripravo na uporabo CTIS,
- [**Hitri vodič, verzija 02 \(marec 2023\)**](#)
- **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),
- [**Informativni dogodki**](#) CTIS (CTIS walk-in clinics, CTIS bitesize talks, OMS troubleshooting sessions for CTIS users) – posnetki so na voljo tudi na Youtube,
- [**Usposabljanje CTIS na EMA,**](#)
- **Učno okolje CTIS (Training environment, sandbox)** za usposabljanje uporabnikov in pripravljenost organizacije – [registracija na strani EMA,](#)
- Podporna služba **EMA za CTIS (Service desk),**
- **Ask EMA** – za splošna vprašanja,

Postopek odobritve KP



- **predložitev vloge prek CTIS:**

- 1. Splošni dokumenti**

- spremni dopis (številka EU preskušanja, FIH, SA, PIP, GSO, zdravilo sirota, MP, KP z minimalno intervencijo...)
- izjava o skladnosti z Uredbo o varstvu podatkov (EU) 2016/679 (podatki se bodo zbirali v skladu z GDPR)
- dokazilo o plačilu pristojbine

- 2. Dokumenti za del I**

- 3. Dokumenti za del II**

- **izbira države poročevalke (RMS)** – na predlog sponzorja, izbira na podlagi dogovora in pravične delitve dela. Če je pri KP udeležena samo ena država članica, je ta država RMS.

- **validacija**

- ali KP spada v področje uporabe CTR
- ali je dosje vloge popoln

- **pregled znanstvenega dela dokumentacije (del I) & pregled etičnega vidika izvajanja KP (del II)**

- **odločitev** (odobreno/pogojno odobreno/zavrnjeno)



Dosje vloge del I

- [protokol](#) (cilji, načrt, metodologija, statistična obdelava, namen in organizacija KP)
- povzetek protokola v slovenskem jeziku
- [brošura za raziskovalca](#)
 - vsebuje jasno razpoznaven del „referenčne informacije o varnosti“ - RSI
 - če je zdravilo v preskušanju odobreno in se uporablja v skladu s pogoji dovoljenja za promet, se odobreni SmPC šteje za brošuro za raziskovalca
- dokumentacija v zvezi s skladnostjo z GMP za IMP
- IMPD (v dokumentaciji zdravila v preskušanju so informacije o kakovosti zdravila, njegovi proizvodnji in nadzoru in podatki iz nekliničnih študij ter iz klinične uporabe zdravila)
- dokumentacija pomožnega zdravila (ni potrebna za pomožna zdravila, ki so odobrena v zadevni državi članici)
- znanstveno svetovanje in načrt pediatričnih raziskav
- označevanje zdravila v preskušanju (opis označevanja v skladu s prilogo VI)

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), izbira odmerka
- **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

Drugi postopki v CTIS



- **Odobritev bistvenih sprememb KP**

- spremni dopis
- obrazec vloge za spremembo
- opis spremembe
- dodatne informacije
- potrdilo o plačilu

- **Naknadna vključitev nove MSC**

V primeru, ko želi sponzor razširiti odobreno KP v dodatno zadevno državo članico

- **Tranzicija KP**

Do 31. januarja 2025 bo treba še potekajoča preskušanja, odobrena v skladu z Direktivo 2001/20, uskladiti s CTR in prenesti v sistem CTIS.

- **Obvestila za *ad hoc* oceno**

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, te nepomembne spremembe v besedilih.
- **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).



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) – sum na nepričakovane resne neželene učinke se poroča v **Eudravigilance bazo**
- **ASR** (Annual safety report, bivši DSUR) – oddaja poročila preko **CTIS**

Oblikovanje klinične študije



Pri strokovni pripravi dokumentacije si pomagamo s smernicami:

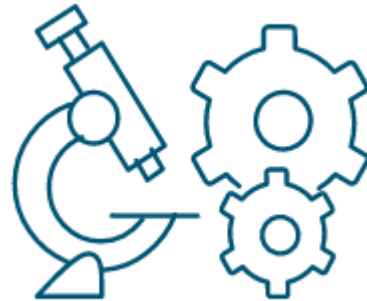
- **EMA Scientific Guidelines**: npr., *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products*
- **ICH (Q1-14, E1-21, S1-12, M1-15)**: npr., *ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals*
- **CTCG (clinical trial coordination group, HMA)**: npr., *Best Practice Guide for Sponsors of document naming in CTIS*
- **EU COMMISSION**: npr., *Detailed Commission guideline of 8 December 2017 on the good manufacturing practice for investigational medicinal products*

Prenos raziskav iz laboratorija v klinična preskušanja



Strokovno svetovanje ter druga orodja v katerikoli fazi razvoja zdravila.

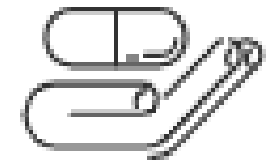
Sodelovanje med razvijalci zdravil in regulatornimi organi pomembno zato, da so dejavnosti razvoja načrtovane na najboljši možni način in s tem možnosti odobritve KP in kasneje DzP čim večje.



Razvijalci inovativnih zdravil lahko prek [EMA Innovation Task Force \(ITF\)](#) razpravljajo o znanstvenih, pravnih in regulativnih vidikih svojega zdravila že na samem začetku razvoja.



Ocena dokumentacije s strani EK in regulatornih organov, ki lahko postavijo dodatna vprašanja sponzorjem. Vnos dokumentacije in ocenjevanje poteka preko [Clinical Trials Information System | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)



Če je dokumentacija popolna in so koristi zdravila v preskušanju večje od tveganj, se KP lahko odobri.

Regulatorna podpora razvijalcem zdravil



EMA podporna orodja in postopki

- [Support to SMEs | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)
- [Academia | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)
- [Innovation in medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu) (ITF)
- [Scientific advice and protocol assistance | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)
- [Qualification of novel methodologies for medicine development | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)
- [Orphan designation: Overview | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)
- [PRIME: priority medicines | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)
- [Advanced therapy classification | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.europa.eu)

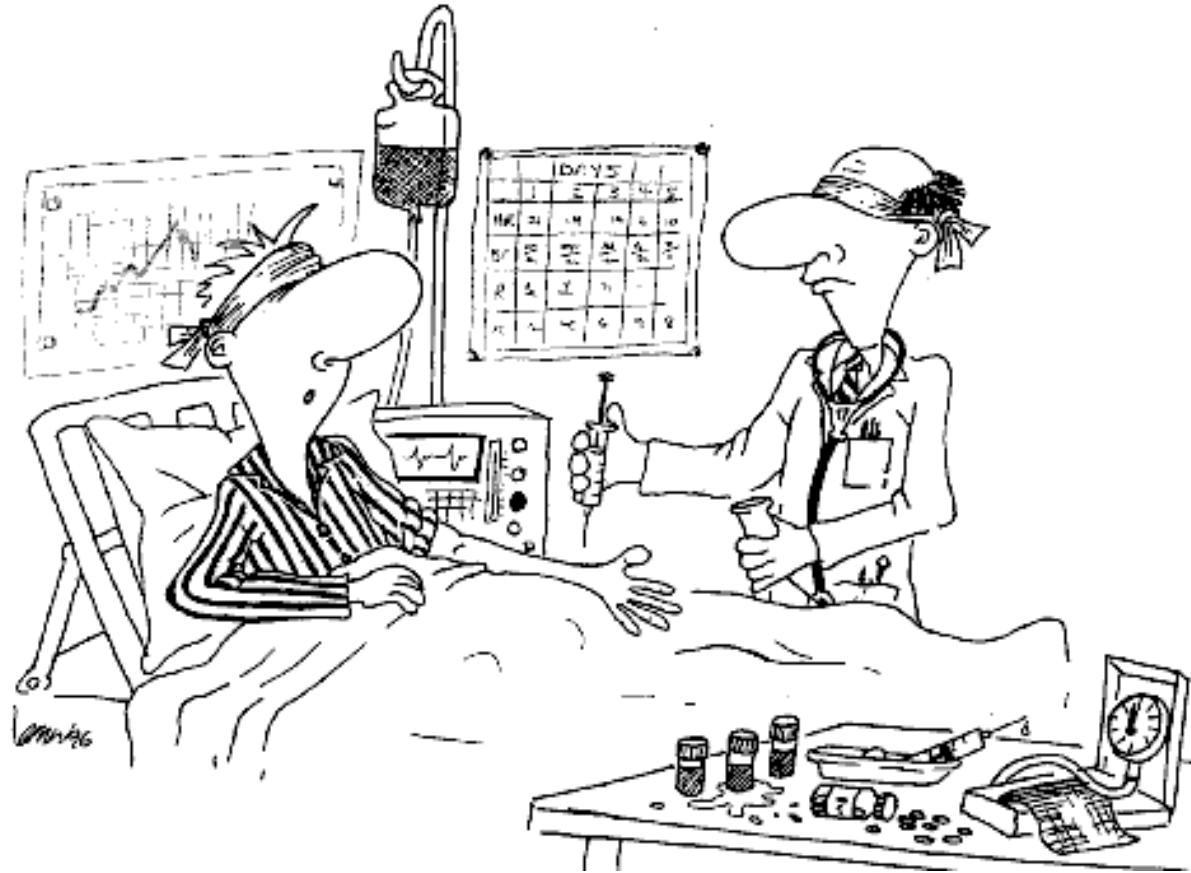
JAZMP podpora

- [Strokovno svetovanje – JAZMP](#)

Evropski projekti na področju KP



Hvala za vašo
pozornost!



Mike J Cunningham