Postup pri podávaní zmien, dodatkov a oznámenia o ukončení klinického skúšania liekov

Procedure for submission of changes, amendments and end of clinical trial declaration

Organizačný útvar ŠÚKL:	Oddelenie klinického skúšania liekov		
Kód:	**MP 114/2020**	**Účinnosť:**	od 01.01.2021
Verzia:	3.0	**Strana:**	1/13
RZ/Znak hodnoty/lehota uloženia:	**BA/A/5**		

NEOVERENÁ KÓPIA

OBSAH

1 ÚČEL ... 2
2 POUŽITÉ POJMY ... 2
3 POUŽITÉ SKRATKY ... 4
4 SÚVISIACE PREDPISY A LITERATÚRA ... 5
5 POSTUP ... 7
5.1 ZMENY A DOPLNENIA ... 7
5.1.1 Podstatné zmeny ... 7
5.1.2 Nepodstatné zmeny ... 9
5.2 ROČNÉ HLÁSENIE A NOVÁ VERZIA BROŽÚRY PRE SKÚŠAJÚCEHO ... 9
5.3 ZAČATIE KLINICKÉHO SKÚŠANIA ... 9
5.4 UKONČENIE KLINICKÉHO SKÚŠANIA ... 9
5.4.1 Súhrnná správa z klinického skúšania ... 10
5.5 POŽIADAVKY NA HLÁSENIE ZÁVAŽNÝCH NEŽIADUCICH UDALOSTÍ ... 10
5.6 PLATBY PODĽA SADZOBNÍKA ŠÚKL ... 11
5.7 SPÔSOB PREDKLADANIA DOKUMENTOV ... 11
5.8 KONTAKTNÉ ADRESY ... 13
6 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA ... 13
7 PRÍLOHY ... 13
7.1 ZOZNAM PRÍLOH ... 13
Príloha č. 1 Príklady podstatných a nepodstatných zmien a doplnení ku klinickému skúšaniu ... 13
Príloha č. 2 Spôsob spracovania dokumentov podaných na ŠÚKL ... 13
Príloha č. 3 Povinnosti zadávateľa voči ŠÚKL, etickej komisii a skúšajúcemu na hlásenie nežiaducich udalostí na IMP ... 13

1 ÚČEL

Tento metodický pokyn je určený pre zadávateľov klinického skúšania (ďalej iba zadávateľ) s cieľom zabezpečenia jednotného postupu v súlade s právnymi predpismi Slovenskej republiky a EÚ. Týka sa základných požiadaviek na dokumenty predkladané spolu so žiadosťou o zmenu, doplnenie alebo ukončenie klinického skúšania. Je určený tiež pre pracovníkov Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ďalej len ŠÚKL), ktorí prijímajú a validujú podanú žiadosť.

2 POUŽITÉ POJMY

Protokol (plán) klinického skúšania *(Protocol)* – dokument, ktorý opisuje cieľ(e), dizajn, metodológiu, štatistické postupy a organizáciu skúšania. Protokol zvyčajne tiež poskytuje podrobné objasnenie a dôvod skúšania, avšak toto môže byť poskytnuté aj v iných dokumentoch, na ktoré protokol odkazuje. Pojem "protokol" znamená aj "protokol a dodatky protokolu".

Doplnenie protokolu klinického skúšania *(Protocol amendment)* – písomný popis zmien alebo formálne objasnenie protokolu klinického skúšania.
Poznámka: Materiály, ktoré sa pravidelne pripravujú a zasielajú štátnym orgánom, etickým komisiám a skúšajúcemu, ako je ročné hlásenie alebo nová verzia príručky pre skúšajúceho sa nepovažujú za zmenu alebo doplnenie protokolu klinického skúšania.

Podstatná zmena alebo doplnenie protokolu klinického skúšania *(Substantial amendment)* – zásadná zmena alebo doplnenie protokolu klinického skúšania, u ktorých je pravdepodobné, že ovplyvnia bezpečnosť subjektu alebo zmenia výklad vedeckých dokumentov, ktoré podporujú vykonávanie klinického skúšania, alebo ktoré sú inak významné.

Zadávateľ *(Sponsor)* – fyzická osoba alebo právnická osoba zodpovedná za začatie, vedenie a financovanie klinického skúšania. Zadávateľ sa môže dať zastúpiť na základe splnomocnenia vo veciach spojených s klinickým skúšaním fyzickou osobou alebo právnickou osobou; v týchto prípadoch zadávateľ zostáva zodpovedný za vykonávanie klinického skúšania v súlade s týmto zákonom. Zadávateľ alebo jeho splnomocnený zástupca musí mať sídlo na území členského štátu EÚ.

Splnomocnená organizácia *(Contract research organization – CRO)* – právnická osoba alebo fyzická osoba, splnomocnená zadávateľom vykonávať jednu alebo viac činností alebo funkcií zadávateľa klinického skúšania.

Žiadateľ o povolenie klinického skúšania *(Applicant)* – zadávateľ klinického skúšania alebo ním poverená právnická osoba alebo fyzická osoba, ktorá podáva žiadosť o povolenie klinického skúšania na ŠÚKL.

NEPLATENÁ KOPIA

Pracovisko klinického skúšania *(Trial centre, trial site)* – miesto(a), kde sa vykonávajú činnosti spojené s klinickým skúšaním.

Skúšajúci *(Investigator)* – lekár alebo zdravotnícky pracovník s odbornou spôsobilosťou na poskytovanie zdravotnej starostlivosti podľa osobitného predpisu zodpovedný za vykonávanie klinického skúšania na pracovisku klinického skúšania. Výkon funkcie skúšajúceho a súčasne výkon funkcie zadávateľa nie je v rozpore so zákonom.

Zodpovedný skúšajúci *(Principal investigator)* – skúšajúci, ktorý je vedúci skúšajúceho tímu na pracovisku klinického skúšania.

Príručka pre skúšajúceho *(Investigator´s Brochure – IB)* – súbor klinických a neklinických údajov o skúšanom lieku alebo liekoch, ktoré sú významné pre skúšanie skúšaného lieku na subjektoch klinického skúšania.
Poznámka: Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach v tejto súvislosti hovorí aj o „správe o výsledkoch farmaceutického skúšania a toxikologicko-farmakologického skúšania" (§ 34 ods. 2 f).

Skúšaný liek *(Investigational medicinal product – IMP)* – je liečivo alebo placebo v liekovej forme skúšané alebo použité ako referenčná vzorka pri klinickom skúšaní, vrátane registrovaných liekov vyrobených alebo balených iným spôsobom, ako bolo schválené, alebo použité pri iných indikáciách, ako boli schválené, alebo za účelom získania viac informácií o registrovanom lieku.

Poznámka: Skúšaný liek môže byť registrovaný na Slovensku, registrovaný v inom štáte EEA, registrovaný mimo krajín EEA alebo neregistrovaný. Zákon považuje skúšaný liek za liek registrovaný, ak sa skúša v 4. fáze klinického skúšania. V ostatných prípadoch používa termín skúšaný produkt.

Referenčná vzorka *(Comparator)* – skúšaný liek, registrovaný liek (aktívna kontrola alebo placebo), použitý na porovnanie v klinickom skúšaní.

Placebo *(Placebo)* – neaktívna látka v liekovej forme použitá ako referenčná vzorka pri klinickom skúšaní.

Randomizácia *(Randomization)* – postup priradenia subjektov do liečebnej alebo kontrolnej skupiny za použitia náhody pri priraďovaní, aby sa znížila systematická chyba.

Zaslepenie *(Blinding / Masking)* – zabránenie identifikácie liečby/postupov/výsledkov testov subjektmi alebo personálom klinického skúšania, aby sa znížila systematická chyba (napr. jednoduché zaslepenie, dvojité zaslepenie).

Klinický ukazovateľ *(Clinical endpoint – Marker)* – ochorenie, príznak alebo znak, ktorý predstavuje jeden z výsledných cieľov klinického skúšania.

NEPLATENÁ KOPIA

Náhradný ukazovateľ *(Surrogate endpoint – Marker)* – marker určený ako náhrada za klinický ukazovateľ.

Účastník klinického skúšania, subjekt klinického skúšania *(Subject)* – zdravý dobrovoľník alebo pacient, ktorý preukázateľne vyjadril súhlas s účasťou na klinickom skúšaní lieku.

Informácia pre účastníka klinického skúšania (*Information for trial subject)* – komplex poskytnutých údajov, na základe ktorých sa môže účastník klinického skúšania slobodne rozhodnúť pre účasť v klinickom skúšaní.

Informovaný súhlas *(Informed consent)* – proces, v priebehu ktorého účastník klinického skúšania z vlastnej vôle potvrdzuje svoju ochotu zúčastniť sa na konkrétnom klinickom skúšaní po tom, ako bol informovaný o všetkých náležitostiach týkajúcich sa tohto skúšania, a ktoré sú významné pri rozhodovaní o jeho účasti a po tom, ako dostal možnosť klásť doplňujúce otázky a dostal na ne vyčerpávajúce odpovede. Informovaný súhlas sa dokumentuje podpísaním a datovaním formulára informovaného súhlasu.

Záznamový formulár účastníka klinického skúšania *(Case report form – CRF)* – tlačený, optický alebo elektronický dokument určený na zaznamenávanie všetkých informácií/údajov, ktoré sa majú poskytnúť zadávateľovi o každom subjekte v klinickom skúšaní.

3 POUŽITÉ SKRATKY

ASR	Ročná správa o bezpečnosti *Annual Safety Report*
CESP	Európsky portál pre elektronické podávanie dokumentácie národným liekovým agentúram *Common European Submission Portal*
CHMP	Výbor pre humánne lieky (EMA) *Committee for Medicinal Products for Human Use*
CRF	Záznamový formulár účastníka klinického skúšania *Case Report Form*
CRO	Zmluvná výskumná organizácia *Contract Research Organisation*
CTA	Európsky formulár žiadosti *Clinical Trial Application*
DSUR	Aktualizovaná správa o bezpečnosti *Development Safety Update Report*
EK/EC	Etická komisia *Ethics Committee*
EMA	Európska agentúra pre lieky *European Medicines Agency*
ES	Európske spoločenstvo
EÚ	Európska únia

NEPLATENÁ KOPIA

EudraCT	Európska databanka klinického skúšania *European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database*
EudraLex	Súhrn európskej legislatívy ohľadne humánnych a veterinárnych liekov
GCP	Správna klinická prax *Good clinical practice*
IB	Príručka pre skúšajúceho *Investigator´s Brochure*
ICH	Medzinárodná rada pre harmonizáciu technických požiadaviek pre lieky na humánne použitie *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
IMP	Skúšaný liek *Investigational Medicinal Product*
IMPD	Dokumentácia o skúšanom lieku *Investigational Medicinal Product Dossier*
KS	Klinické skúšanie
MP	Metodický pokyn
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NIMP	Nehodnotený liek *Non-Investigational Medicinal Product*
OKSL	Oddelenie klinického skúšania liekov
PASS	Štúdia o bezpečnosti lieku po registrácii *Post-authorisation safety study*
SKP	Správna klinická prax
SmPC	Súhrn charakteristických vlastností lieku *Summary of Product Characteristics*
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TSE	Prenosná spongiformná encefalopatia *Transmissible Spongiform Encephalopathy*
VHP	Dobrovoľná harmonizovaná procedúra *Voluntary Harmonisation Procedure*
xml	*eXtensible Markup Language*
ZP	Zdravotnícka pomôcka
Z. z.	Zbierka zákonov

4 SÚVISIACE PREDPISY A LITERATÚRA

Požiadavky na klinické skúšanie liekov pre humánne použitie, správnu klinickú prax, obsah protokolu, brožúry pre skúšajúceho, farmaceutickú dokumentáciu, súhrnnú správu, hlásenie nežiaducich udalostí a nežiaducich účinkov atď., sú uvedené v týchto dokumentoch: (Uvádzané sú iba hlavné smernice). Ich aktuálny zoznam je možné získať na internetovej stránke EMA venovanej klinickému skúšaniu: https://eudract.ema.europa.eu/ alebo v EudraLex – vol. 10 na adrese: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en)

NEREDIGOVANÁ KOPIA

1. Zákon č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov
2. Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004 Z. z. v znení neskorších predpisov
3. Zákon č. 145/1995 Z. z o správnych poplatkoch v znení neskorších predpisov
4. Nariadenie vlády č.120/2009 Z. z., ktorým sa ustanovujú analytické normy, klinické normy a protokoly vzťahujúce sa na dokumentáciu o výsledkoch farmaceutického skúšania, toxikologicko-farmakologického skúšania a klinického skúšania vykonávaného na účely registrácie liekov
5. Commission Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations a administrative provisions of the Member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
6. Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) č. 536/2014 zo 16. apríla 2014 o klinickom skúšaní liekov na humánne použitie, ktorým sa zrušuje smernica 2001/20/ES
7. Smernica komisie 2005/28/ES, ktorou sa ustanovujú zásady a podrobné usmernenia pre správnu klinickú prax týkajúcu sa skúmaných liekov humánnej medicíny, ako aj požiadavky na povolenie výroby alebo dovozu takýchto liekov. Úradný vestník EÚ, L 91/13
8. Commission Directive 2003/94/EC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
9. EudraLex Volume 10. Notice to applicants. "Questions & Answers" Document - Version 11 (May 2013)
10. Detailed guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial
11. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use
12. Note For Guidance On Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)
13. Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials, EudraLex vol. 10
14. Guideline On The Requirements To The Chemical And Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products In Clinical Trials, CHMP/QWP/185401/2004

NEPLATENÁ KOPIA

5 POSTUP

Metodickým pokynom sa majú riadiť zadávatelia klinického skúšania humánnych liekov a ich splnomocnení zástupcovia. Riadia sa ním aj pracovníci štátneho ústavu pri validácii predkladaných dokumentov súvisiacich s klinickým skúšaním.

Zadávateľ posúdi a určí správny postup v závislosti od povahy zmien. Toto posúdenie sa vykoná na individuálnom základe, pričom zodpovednosť za kvalitu a úplnosť podaných dokumentov nesie zadávateľ. Aby sa predišlo samostatnému oznamovaniu zmien bez výrazného vplyvu na bezpečnosť alebo práva účastníkov, tieto zmeny by sa mali implementovať a oznámiť ŠÚKL počas nasledujúcej podstatnej zmeny (do EÚ Portálu/CTIS nebude možné pridať nepodstatnú zmenu). Ak je to možné, z tohto dôvodu Vás žiadame, aby ste nepodstatné zmeny posielali spolu s podstatnými zmenami. Zamestnanci ŠÚKL sú zodpovední za validáciu a posúdenie doručených dokumentov a za dodržiavanie ostatných povinností uvedených v zákone č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon o liekoch“). Príjem a posúdenie žiadosti o klinické skúšanie je v kompetencii ŠÚKL.

Detailný postup posúdenia a vyhodnotenia dokumentácie pri podávaní zmien klinických skúšaní je uvedený v *Prílohe č. 2 Spôsob spracovania dokumentov podaných na ŠÚKL.*

5.1 ZMENY A DOPLNENIA

Sprievodný list musí obsahovať presný opis zmeny a doplnenia spolu s odôvodnením. Je potrebné uviesť všetky skutočnosti a informácie, ktoré môžu mať vplyv na bezpečnosť alebo práva účastníkov alebo hodnovernosť a spoľahlivosť údajov získaných pri klinickom skúšaní podľa, „*Oznámenie Komisie – Podrobné usmernenie týkajúce sa žiadosti o povolenie klinickej skúšky humánnych liekov príslušným orgánom, oznamovania zásadných zmien a doplnení a vyhlásenia ukončenia skúšky („CT – 1“), (2010/C 82/01)“* bod 3.7. Formát a obsah oznámenia.

5.1.1 Podstatné zmeny

Zadávateľ klinického skúšania **musí sám posúdiť,** či zmeny v protokole alebo v podmienkach klinického skúšania sú podstatné. Zmeny a doplnenia v podmienkach klinického skúšania sa považujú za podstatné, ak je pravdepodobné, že majú podstatný vplyv na bezpečnosť alebo práva účastníkov alebo hodnovernosť a spoľahlivosť údajov získaných pri klinickom skúšaní.

Príklady pre podstatné zmeny sú uvedené v *Prílohe č. 1*. V prípade podstatnej zmeny je potrebné zaslať na ŠÚKL:

- žiadosť o schválenie zmeny údajov (sprievodný list);
- vyplnené tlačivo oznámenia zmeny Annex II;

NEPLATENÁ KOPIA

- príslušný dodatok protokolu alebo iný zmenený dokument vrátane verzie s vyznačenými zmenami.

V prípade, ak sa zmeny týkajú údajov uvedených v pôvodnej žiadosti (napr.: nové pracoviská, zmena skúšajúceho, zmena názvu pracoviska klinického skúšania, zmena adresy pracoviska, ciele, zaraďovacie kritéria, trvanie klinického skúšania, plánované počty subjektov atď.) je potrebné urobiť príslušnú zmenu aj v európskom formulári žiadosti o povolenie klinického skúšania (Annex I.). Pri dodatku protokolu sa mení vo formulári aj číslo a verzia protokolu. Pri aktualizácii formulára sa na ŠÚKL posiela upravený formulár v čistej verzii, formulár s vyznačenými zmenami, validačný formulár a xml.

Administratívny postup pri schvaľovaní podstatných zmien určuje § 35 ods. 3 zákona o liekoch. ŠÚKL posúdi žiadosť do 35 dní a reaguje na dokumenty uvedené v *Prílohe č. 2 Spôsob spracovania dokumentov podaných na ŠÚKL*.

Podľa ustanovenia § 35 ods. 8 zákona o liekoch, zadávateľ môže vykonávať klinické skúšanie podľa zmeneného protokolu, ak etická komisia vydala kladné stanovisko k zmene údajov v protokole a ak ŠÚKL neoznámil zadávateľovi v lehote uvedenej v odseku 3 odôvodnené námietky alebo v tejto lehote nevydal záporné rozhodnutie o povolení zmeny údajov v protokole.

<u>Po odbornom posúdení dokumentov, ak ŠÚKL vyžaduje úpravu alebo doplnenie dokumentácie</u>:

- vydá *Oznámenie odôvodnených námietok*.

<u>Ak zadávateľ splnil požiadavky podľa § 35 ods. 4 zákona o liekoch</u>:

- vydá *Rozhodnutie o povolení klinického skúšania* k zmenám údajov podľa § 35 ods. 5 zákona o liekoch, ktorým sa rušia predchádzajúce rozhodnutia Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv;
- vydá *Oznámenie o akceptácii zmenených údajov*, podľa ustanovenia § 35 ods. 8 zákona o liekoch. ŠÚKL týmto akceptuje dokumentáciu priloženú ku žiadosti o zmenu a nemá námietky voči dodatku alebo inému zmenenému dokumentu.

Poznámka: Rozhodnutie o povolení klinického skúšania a Oznámenie o akceptácii zmenených údajov sú spoplatnené podľa sadzobníka (dostupné na webovej stránke ŠÚKL).

Viac informácii: *„Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1)“*

NEÚRADNÁ KOPIA

5.1.2 Nepodstatné zmeny

Zákon o liekoch nerozlišuje medzi podstatnými a nepodstatnými zmenami v žiadosti o povolenie klinického skúšania. V prípade nepodstatných zmien, ŠÚKL požaduje, ak je to možné, ich zaslanie spolu s najbližším podaním podstatnej zmeny. V prípade oznámenia nepodstatných zmien ŠÚKL túto zmenu zaeviduje, skontroluje a v prípade nejasností v podaní kontaktuje žiadateľa. ŠÚKL si vyhradzuje právo poslať dodatočné, doplňujúce otázky aj na nepodstatné zmeny/notifikácie, prípadne požiadať o ich preklasifikovanie na podstatnú zmenu.

5.2 ROČNÉ HLÁSENIE A NOVÁ VERZIA BROŽÚRY PRE SKÚŠAJÚCEHO

Materiály, ktoré sa pravidelne pripravujú a zasielajú štátnym orgánom, etickým komisiám a skúšajúcemu, ako je ročné hlásenie o priebehu klinického skúšania, DSUR/ASR alebo nová verzia brožúry pre skúšajúceho sa zvyčajne nepovažujú za zmenu alebo doplnenie plánu klinického skúšania. V prípade, že nové informácie o bezpečnosti zadávateľ vyhodnotil ako podstatné, je potrebné túto skutočnosť oznámiť formou podstatnej zmeny spolu s ďalšími zmenenými dokumentmi.

5.3 ZAČATIE KLINICKÉHO SKÚŠANIA

ŠÚKL preferuje oznámenie o začatí skúšania formou notifikácie pri najbližšom podaní žiadosti o zmenu na ŠÚKL alebo uvedením tejto skutočnosti v ročnej správe o priebehu klinického skúšania podľa § 43 písmeno r) zákona 362/2011 Z. z. ŠÚKL si vyhradzuje právo vyžiadať uvedenú informáciu o začatí klinického skúšania ešte pred podaním najbližšej žiadosti o zmenu alebo podaním ročnej správy.

5.4 UKONČENIE KLINICKÉHO SKÚŠANIA

Zadávateľ musí definovať spôsob ukončenia klinického skúšania v protokole klinického skúšania.

O ukončení v SR žiadateľ informuje ŠUKL notifikáciou, kde v sprievodnom liste uvedie dátum ukončenia klinického skúšania v SR alebo vyplnením Formuláru oznámenia ukončenia klinického skúšania (časť D.1).

Deklarácia o globálnom ukončení klinického skúšania sa robí potom, čo je ukončené klinické skúšanie vo všetkých štátoch, v ktorých prebiehalo. Dátum globálneho ukončenia zadávateľ uvedie v sprievodnom liste alebo vyplnením Formuláru oznámenia ukončenia klinického skúšania (časť D.2). Členský štát a etické komisie všetkých štátov majú byť informované o ukončení klinického skúšania do 90 dní.

NEPLATENÁ KOPIA

Včasnejšie než plánované ukončenie, ktoré nie je z dôvodu bezpečnosti, sa nepovažuje za predčasné ukončenie. V prípade predčasného ukončenia sa táto lehota skracuje na 15 dní.

Poznámka: Vzor sprievodného listu k ukončeniu klinického skúšania je dostupné na webovej stránke ŠÚKL a Formulár oznámenia ukončenia klinického skúšania na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/declaration_end_trial_form.pdf

V prípade lokálneho ukončenia klinického skúšania (ale globálne klinické skúšanie ešte prebieha) na ŠÚKL posielajte formou notifikácie, iba také zmeny, ktoré majú výrazný vplyv na bezpečnosť alebo práva účastníkov.

5.4.1 Súhrnná správa z klinického skúšania

Súhrnná správa z klinického skúšania je samostatná časť oznámenia o ukončení klinického skúšania a má byť dodaná do 1 roka od ukončenia klinického skúšania (pri pediatrických skúšaniach je lehota 6 mesiacov od ukončenia). ŠÚKL akceptuje potvrdenie o zverejnení záverečnej správy v EudraCT.

5.5 POŽIADAVKY NA HLÁSENIE ZÁVAŽNÝCH NEŽIADUCICH UDALOSTÍ

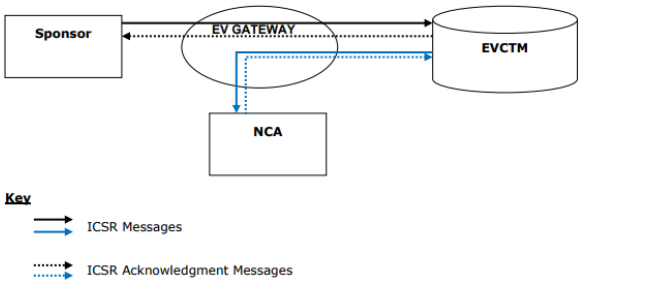
Skúšajúci zasiela hlásenie závažnej nežiaducej udalosti zadávateľovi, ako aj zdravotnej poisťovni účastníka klinického skúšania – okrem udalostí nevyžadujúcich okamžité hlásenie uvedených v protokole alebo príručke pre skúšajúceho. Odslepenie môže urobiť iba v prípade nevyhnutnom pre bezpečnosť účastníka.

Povinnosti zadávateľa voči ŠÚKL, etickej komisii a skúšajúcemu na hlásenie nežiaducich udalostí na IMP (vrátane porovnávacieho lieku a placeba) sú uvedené v *Prílohe č. 3*.

Sponzor zasiela SUSAR iba do Eudravigilance Clinical Trial Module (EVCTM), viď *Obrázok 4*.

Figure 4 - Clinical Trial SUSAR Exchange via EV Gateway

1. An Sponsor sends an ICSR(s) in a Safety Message to EudraVigilance
2. EudraVigilance returns an Acknowledgement Message (ACK) to confirm the receipt of the Safety Message to the Sender
3. EudraVigilance forwards the ICSR(s) in a Safety Message to the NCAs that have requested to receive them
4. The NCA sends an Acknowledgement Message (ACK) to EVCTM to confirm the receipt of the Safety Message



NEPLATENÁ KÓPIA

Zadávateľ má predložiť na požiadanie zdravotnej poisťovne, ktorá vykonáva verejné zdravotné poistenie účastníka, informácie o všetkých závažných nežiaducich udalostiach, závažných nežiaducich účinkoch a neočakávaných závažných nežiaducich účinkoch, ktoré sa vzťahujú na účastníka.

5.6 PLATBY PODĽA SADZOBNÍKA ŠÚKL

Podľa Sadzobníka výkonov a služieb na webovej stránke ŠÚKL sa od 1.1.2020 fakturujú zadávateľovi tieto poplatky:

Výkon alebo služba	Cena
Vydanie nového rozhodnutia o povolení klinického skúšania a oznámenia o akceptácii zmenených údajov klinického skúšania na základe zmeny žiadosti.	135,00 €

Príjmový účet pre tieto platby je:

Pre krajiny SEPA:

Číslo účtu IBAN: SK31 8180 0000 0070 0013 3630
SWIFT (BIC): SPSRSKBAXXX
Banka: Štátna pokladnica
Radlinského 32
810 05 BRATISLAVA

Pre krajiny mimo SEPA a pre platby v menách iných ako Euro:

Číslo účtu IBAN: SK31 8180 0000 0070 0013 3630
SWIFT (BIC): SUBASKBX
Banka: Všeobecná úverová banka, a.s.,
Mlynské Nivy 1,
829 90 BRATISLAVA

Platby podľa Sadzobníka služieb a výkonov sa platia až po vystavení faktúry zo strany ŠÚKL, nie pred podaním žiadosti.

5.7 SPÔSOB PREDKLADANIA DOKUMENTOV

Podľa § 19 ods.1 Správneho poriadku č. 71/1967 Zb. je možné podávať na správny orgán dokumenty písomne alebo ústne do zápisnice, alebo elektronickými prostriedkami podpísané zaručeným elektronickým podpisom podľa osobitného

NEPRADENÁ KOPIA

zákona. Podľa § 27 ods.3 je lehota zachovaná, ak sa v posledný deň lehoty podanie predloží správnemu orgánu alebo, ak sa podanie odovzdá na poštovú prepravu.

Možnosti podania na ŠÚKL:

1. Podanie cez podateľňu ŠÚKL:

   Dokumenty s originálnym podpisom (vlastnoručný podpis), musia byť vždy zaslané poštou alebo podané cez podateľňu v papierovej podobe (napr.: sprievodný list, Annex I., Annex II. atď.). Ostatné dokumenty nevyžadujúce originálny podpis podané v rámci iniciálneho podania (napr. protokol, IMPD, IB atď.), podstatné/nepodstatné zmeny a notifikácie prosíme predkladať na CD/USB.

2. Elektronické podanie:

   a) Dokumenty s elektronickým podpisom je akceptovateľné predkladať (bez následného zaslania v tlačenej podobe cez podateľňu) na trial-sukl@sukl.sk.

   b) Správy o bezpečnosti (DSUR/ASR, Záverečné správy (Clinical Study Report), Ročné správy o priebehu skúšania) je možné podať cez trial-sukl@sukl.sk alebo CESP.

3. Podanie cez portál CESP

   https://cespportal.hma.eu/Account/Login?ReturnUrl=%2f

   a) Dokumenty s originálnym podpisom (vlastnoručný podpis) je potrebné zaslať poštou alebo podať cez podateľňu. V sprievodnom liste žiadame uviesť CESP ID a Company name, aby bolo možné stiahnuť kompletnú dokumentáciu z CESP portálu (**aj vrátane dokumentov, ktoré boli zaslané v tlačenej podobe**).

   b) Dokumenty s elektronickým podpisom môžu byť zaslané cez CESP portál, kedy je potrebné ŠÚKL notifikovať na trial-sukl@sukl.sk o CESP ID a Company name, aby bolo možné stiahnuť kompletnú dokumentáciu z CESP portálu.

Poznámka: preferovaný spôsob podania dokumentácie je cez podateľňu ŠÚKL.

NEÚADENÁ KÓPIA

5.8 KONTAKTNÉ ADRESY

ŠÚKL

Poštová adresa: Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11
821 08 Bratislava

Osobný kontakt: ŠÚKL, Kvetná 11, 2. poschodie, Bratislava
Úradné hodiny podateľne: denne od 10.00 - 12.00 hod a 13.00 - 14.00 hod
Tel.: +421 2 507 01 209

email: trial-sukl@sukl.sk
webová stránka: www.sukl.sk

6 ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

Tento metodický pokyn bol schválený riaditeľkou ŠÚKL a GT PharmDr. Zuzanou Baťovou PhD., dňa 22.12.2020
MP 114/2020 verzia 3.0 je účinný od 01.01.2021 a nahrádza MP 114/2014 verziu 2.0.

7 PRÍLOHY

7.1 ZOZNAM PRÍLOH

Príloha č. 1 Príklady podstatných a nepodstatných zmien a doplnení ku klinickému skúšaniu

Príloha č. 2 Spôsob spracovania dokumentov podaných na ŠÚKL

Príloha č. 3 Povinnosti zadávateľa voči ŠÚKL, etickej komisii a skúšajúcemu na hlásenie udalostí na IMP

NEPLATENÁ KÓPIA

Príklady podstatných a nepodstatných zmien a doplnení ku klinickému skúšaniu

Podľa:
Oznámenie Komisie – Podrobné usmernenie týkajúce sa žiadosti o povolenie klinickej skúšky humánnych liekov príslušným orgánom, oznamovania zásadných zmien a doplnení a vyhlásenia ukončenia skúšky („CT – 1“), (2010/C 82/01)

https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52010XC0330(01)

Uvádzaná je časť 3.4 Príklady s odsekmi 118 – 124

Príklady

118.
Tieto príklady by mali vzhľadom na uvedené kritériá slúžiť ako usmernenie pre jednotlivé rozhodnutia zadávateľa. Tieto príklady sa týkajú iba aspektov posudzovaných vnútroštátnym príslušným orgánom príslušného členského štátu. V prípade aspektov posudzovaných etickou komisiou sa odvoláva na usmernenie Komisie založené na článku 8 smernice 2001/20/ES.

Zmeny a doplnenia týkajúce sa protokolu klinických skúšok

119.
Pokiaľ ide o protokol, toto je neúplný zoznam zmien a doplnení, ktoré zvyčajne **sú „podstatné“:**

a) zmena hlavného cieľa klinického skúšania;

b) zmena primárneho alebo sekundárneho koncového ukazovateľa, ktorá má pravdepodobne podstatný vplyv na bezpečnosť alebo vedeckú hodnotu klinickej skúšky;

c) použitie nového merania pre primárneho koncového ukazovateľa;

d) nové toxikologické alebo farmakologické údaje alebo nový výklad toxikologických alebo farmakologických údajov, ktorý pravdepodobne má vplyv na posúdenie rizika/prínosu;

e) zmena definície ukončenia skúšania aj v prípade, že sa skúšanie už prakticky ukončilo;

f) pridanie skupiny do skúšky alebo placebovej skupiny;

g) zmena kritérií na začlenenie alebo vylúčenie, ako sú zmeny vekového rozpätia, ak tieto zmeny majú pravdepodobne významný vplyv na bezpečnosť alebo vedeckú hodnotu klinickej skúšky;

h) zníženie počtu monitorovacích návštev;

i) zmena diagnostického alebo lekárskeho monitorovacieho postupu, ktorá má pravdepodobne významný vplyv na bezpečnosť alebo vedeckú hodnotu klinickej skúšky;

NEUADENÁ KOPIA

Telefón: +421/2/50 701 208 E-mail: trial-sukl@sukl.sk www.sukl.sk

j) zrušenie nezávislej rady pre monitorovanie údajov;

k) zmena skúšaného lieku;

l) zmena dávkovania skúšaného lieku;

m) zmena spôsobu podávania skúšaného lieku;

n) zmena dizajnu štúdie, ktorý má pravdepodobne významný vplyv na primárnu alebo hlavnú sekundárnu štatistickú analýzu alebo posúdenie pomeru riziko/prínosy.

Pokiaľ ide o protokol, toto je neúplný zoznam zmien a doplnení, ktoré zvyčajne **nie sú „podstatné“:**

a) zmeny identifikácie klinického skúšania (napr. zmena názvu atď.);

b) pridanie/vymazanie prieskumných/terciárnych koncových ukazovateľov;

c) nepodstatné predĺženie trvania klinického skúšania (< 10 % celkového času skúšania);

d) predĺženie trvania o > 10 % celkového času skúšania za predpokladu, že:

- vystavenie pôsobeniu skúšaného lieku nie je prekročené,
- stanovenie ukončenia skúšania je nezmenené a
- spôsoby monitorovania sú nezmenené;

e) zmena počtu účastníkov klinického skúšania pre pracovisko klinického skúšania, ak je celkový počet účastníkov v príslušnom členskom štáte rovnaký alebo je zvýšenie/zníženie nepodstatné vzhľadom na absolútny počet účastníkov;

f) zmena počtu účastníkov klinického skúšania v príslušnom členskom štáte, ak je celkový počet účastníkov v príslušnom členskom štáte rovnaký alebo je zvýšenie/zníženie nepodstatné vzhľadom na absolútny počet účastníkov;

g) zmena dokumentácie používanej skúšajúcimi na zaznamenávanie údajov zo štúdie (napr. **záznamový formulár účastníka klinického skúšania** alebo formulár zberu údajov);

h) dodatočné monitorovanie bezpečnosti, ktoré nie je súčasťou naliehavého bezpečnostného opatrenia, ale prijíma sa na preventívnom základe;

i) menej významné spresnenia protokolu;

j) oprava tlačových chýb.

Zmeny a doplnenia týkajúce sa dokumentácie ku skúšanému lieku

121.
Pokiaľ ide o zmeny dokumentácie ku skúšanému lieku, usmernenia sú obsiahnuté v usmernení o požiadavkách na chemickú a farmaceutickú kvalitu dokumentácie týkajúcej sa skúšaných liekov pri klinických skúšaniach (CHMP/QWP/545525/2017).

NEPLATENÁ KÓPIA

Telefón: +421/2/50 701 208 E-mail: trial-sukl@sukl.sk www.sukl.sk

Bližšie informácie sú uvedené v metodickom pokyne MP 137/2020 „Požiadavky na dokumenty správnej výrobnej praxe pri predkladaní žiadostí o povolenie klinického skúšania“.

Zmeny a doplnenia týkajúce sa brožúry pre skúšajúceho

122.
Pokiaľ ide o brožúry pre skúšajúceho, toto je neúplný zoznam zmien a doplnení, ktoré zvyčajne **sú „podstatné“**:

a) nové toxikologické alebo farmakologické údaje alebo nový výklad toxikologických alebo farmaceutických údajov podstatných pre skúšajúceho;

b) zmeny referenčných bezpečnostných informácií (RSI) pre ročnú správu o bezpečnosti.

Zmeny a doplnenia týkajúce sa iných počiatočných dokumentov na podporu žiadosti o povolenie klinického skúšania

123.
Pokiaľ ide o iné počiatočné dokumenty, toto je neúplný zoznam zmien a doplnení, ktoré zvyčajne **sú „podstatné**“:

a) zmena zadávateľa alebo zákonného zástupcu zadávateľa;

b) odvolanie alebo pozastavenie povolenia na predaj skúšaného lieku.

124.
Pokiaľ ide o ďalšie počiatočné dokumenty, toto je neúplný zoznam zmien a doplnení, ktoré zvyčajne **nie sú „podstatné“:**

a) akákoľvek zmena osôb iných ako zadávateľ alebo jeho zákonného zástupcu, napríklad žiadateľ, členovia klinického výskumu („CRA“), ktorí monitorujú klinické skúšania za skúšajúceho a splnomocnenej organizácie („CRO“) (treba pripomenúť, že zodpovednosť voči vnútroštátnemu príslušnému orgánu za klinické skúšanie má vždy zadávateľ alebo jeho zákonný zástupca);

b) akákoľvek zmena kontaktných údajov osôb uvedených v dokumentácii (pozri však časť 3.2 pôvodného dokumentu, pokiaľ ide o kontaktné údaje kontaktnej osoby);

Zmena kontaktnej osoby alebo kontaktných údajov kontaktnej osoby (napr. zmena e-mailovej alebo poštovej adresy) sa nepovažuje za zmenu a doplnenie, ak zadávateľ a zákonný zástupca zostávajú rovnakí. Zadávateľ by mal však zabezpečiť, aby bol vnútroštátny príslušný orgán príslušného členského štátu informovaný o tejto zmene čo najskôr, aby vnútroštátny príslušný orgán mohol vykonávať svoju funkciu dohľadu;

c) zmeny vnútornej organizácie zadávateľa alebo osôb, ktorým sa zverili niektoré úlohy;

d) zmeny v logistických úpravách pre skladovanie/ prepravu vzoriek;

e) zmena technického vybavenia;

f) samotné pridanie alebo vypustenie iného členského štátu alebo príslušnej tretej krajiny.

NEPLATENÁ KÓPIA

Telefón: +421/2/50 701 208 E-mail: trial-sukl@sukl.sk www.sukl.sk

Spôsob spracovania dokumentov podaných na ŠÚKL

VYDANIE ROZHODNUTIA[1]	OZNÁMENIE O AKCEPTÁCII ZMENENÝCH ÚDAJOV[1]	BERIE SA NA VEDOMIE BEZ SPÄTNEJ VÄZBY[2] prosíme posielať spolu s podstatnými zmenami alebo ako je uvedené vo vysvetlivkách nižšie	
Rozhodnutie o povolení klinického skúšania	**Podstatná zmena** *(Substantial Amendment – SA)*	**Nepodstatná zmena** *(Non-Substantial Amendment – Non-SA)*	**Informácia o začatí klinického skúšania[8]**
	Podstatná zmena protokolu	**Nepodstatná zmena protokolu**	**Notifikácie**
Zmena zadávateľa / zmena adresy zadávateľa *(je potrebné predložiť CTA xml + tlačenú, podpísanú verziu)*	**Príručka pre skúšajúceho** **napr. nové informácie o bezpečnosti** *(Investigator´s Brochure – IB / e.g. new RSI)*	**Príručka pre skúšajúceho** **Ročná aktualizácia** *(Investigator´s Brochure – IB / Annual Update)*	**Ročná správa o priebehu KS[8]** *(Annual Progress Report)*
Doplnenie pracoviska klinického skúšania *(je potrebné predložiť CTA xml + tlačenú, podpísanú verziu)*	**Informácie pre pacienta a formulár informovaného súhlasu** *(Informed Consent Form)*	**Informácie pre pacienta a formulár informovaného súhlasu** *(Informed Consent Form)*	**Ukončenie klinického skúšania[3, 8]** *(End of the Clinical Trial)*
Zmena adresy centra / zmena názvu centra *(je potrebné predložiť CTA xml + tlačenú, podpísanú verziu)*	**Farmaceutická dokumentácia IMPD / Dodatky IMPD** *(vrátane predĺženia doby použiteľnosti, stabilných štúdií, CoA)*	**Farmaceutická dokumentácia IMPD / Dodatky IMPD**	**Správa o bezpečnosti účastníkov klinického skúšania[4, 8]** *(Development Safety Update Report – DSUR / Annual Safety Report – ASR)*
Zmena hlavného skúšajúceho na už schválenom pracovisku klinického skúšania *(je potrebné predložiť CTA xml + tlačenú, podpísanú verziu)*	**Zmena značenia obalov**	**Priama komunikácia s investigátorom** *(„Dear Investigator" Letter)*	**SUSAR hlásenia[5, 8]** *(SUSAR hlásenia posielať cez EudraVigilance)*
Ďalšie zmeny údajov v rozhodnutí o povolení klinického skúšania podľa § 35 ods. 5 zákona o liekoch	**Znovu začatie klinického skúšania** *(zmeny v protokole alebo v podmienkach klinického skúšania)*	**Naliehavé bezpečnostné opatrenia[6, 8]** *(Urgent Safety Measure – USM / ŠÚKL môže vyžadovať doplňujúce informácie)*	**Zoznam podozrení na závažné neočakávané nežiaduce reakcie[8]** *(SUSAR line listing)*
		Predčasné ukončenie klinického skúšania[8]	**Záverečná správa klinického skúšania[8]** *(Clinical Study Report – CSR)*
		Prerušenie klinického skúšania a dôvody jeho prerušenia[7, 8]	
		Dôležité informácie, ktoré sa týkajú priebehu klinického skúšania[5, 6, 8] *(napr. nahlásenie úmrtia v klinickom skúšaní, odchýlky od protokolu (Protocol Deviations)*	

Telefón: +421/2/50 701 208 E-mail: trial-sukl@sukl.sk www.sukl.sk

[1] Spoplatnené podľa sadzobníka (dostupné na webovej stránke ŠÚKL)

[2] Nepodstatné zmeny prosíme posielať spolu s podstatnými zmenami

[3] Do 90 dní skončenie klinického skúšania; ak sa klinické skúšanie skončilo predčasne do 15 dní s uvedením (Zákon 362/2011 Z. z. § 43, písm. n), ods. 7)

[4] Počas trvania klinického skúšania raz ročne zoznam všetkých podozrení na závažné nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli počas tohto obdobia, a správu o bezpečnosti účastníkov (Zákon 362/2011 Z. z. § 43, písm. n), ods. 8)

[5] Do siedmich dní všetky dôležité informácie týkajúce sa podozrenia na neočakávané závažné nežiaduce účinky, ktoré spôsobili alebo by mohli spôsobiť smrť; do ďalších ôsmich dní predložiť písomnú správu o týchto skutočnostiach (Zákon 362/2011 Z. z. § 43, písm. n), ods. 5).

Do 15 dní podozrenia na iné neočakávané závažné nežiaduce účinky odo dňa, keď sa zadávateľ o nich dozvedel (Zákon 362/2011 Z. z. § 43, písm. n), ods. 6).

[6] Bezodkladne akúkoľvek novú skutočnosť, ktorá sa týka priebehu klinického skúšania alebo vývoja skúšaného humánneho produktu alebo skúšaného humánneho lieku, a prijaté opatrenia na ochranu účastníkov pred bezprostredným nebezpečenstvom (Zákon 362/2011 Z. z. § 43, písm. n), ods. 4).

[7] Prerušenie klinického skúšania a dôvody prerušenia (Zákon 362/2011 Z. z. § 43, písm. n), ods. 3)

[8] Uvedenú informáciu, je možné poslať aj ako samostatný dokument

NEŘIADENÁ KOPIA

Telefón: +421/2/50 701 208 E-mail: trial-sukl@sukl.sk www.sukl.sk

Povinnosti zadávateľa voči ŠÚKL, etickej komisii a skúšajúcemu na hlásenie nežiaducich udalostí na IMP

HLÁSENIE /REPORTING	Skúšajúci Investigator	ŠÚKL SIDC	Etická komisia EC
Závažná nežiaduca udalosť *Serious adverse event*	-	-	-
SUSAR z daného skúšania zo Slovenska – odslepené *SUSAR from Slovakia - unblinded*	-	**EudraVigilance EVCTM**	**Áno / Yes**
SUSAR z daného skúšania mimo Slovenska – odslepené *SUSAR outside Slovakia - unblinded*	-	-	-
Prehľad SUSAR vo vhodných intervaloch – neodslepené *SUSAR line listing in appropriate periods - blinded*	**Áno / Yes**	-	-
Správa o bezpečnosti účastníkov klinického skúšania (ASR/DSUR) / Zoznam podozrení na závažné neočakávané nežiaduce reakcie (SUSAR line listing) – odslepené *Annual Safety Report – ASR / Development Safety Update Report – DSUR / SUSAR line listing - unblinded*	-	**Áno / Yes**	**Áno / Yes**

NEREDIGOVANÁ KOPIA

Telefón: +421/2/50 701 208 E-mail: trial-sukl@sukl.sk www.sukl.sk