

Str. 1 /19

Prílohy: 7

Verzia: 6

Metodický pokyn ŠÚKL č. 107/2009

RD 06

POSTUP PRI PODÁVANÍ ŽIADOSTI O POVOLENIE
KLINICKÉHO SKÚŠANIA LIEČIV

Procedure for Submitting of Clinical Trial Application

Vypracoval	Schválil a overil:
Meno: MUDr. Pavol Gibala, CSc Funkcia: Vedúci sekcie bezpečnosti liečiv a klinického skúšania	Meno: PharmDr. Ivana Šidlíková Funkcia: úsek riadenia kvality
Dátum: 3.11.2009	Dátum: 20.11.2009
Podpis:	Podpis

Účinnosť: 1. 12. 2009

Verzia : 6

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 2/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

OBSAH

Kap.	Podkap.	Názov	Strana	Celkový počet strán
1.		ÚVODNÉ USTANOVENIA / INTRODUCTORY PROVISIONS	3	5
	1.1	Autorské práva / Copyright notice	3	
	1.2	Účel / Purpose	3	
	1.3	Cieľ / Objective	3	
	1.4	Platnosť / Validity	4	
	1.5	Kompetencie / Competencies	4	
	1.6	Použité pojmy / Definitions	4	
	1.7	Použité skratky / Abbreviations	5	
	1.8	Súvisiace predpisy / Relevant Regulations	5	
2		OPIS ČINNOSTI/ DESCRIPTION OF ACTIVITIES	6	14
	2.1	Stručný opis administratívneho postupu / Short description of administrative procedure	7	
	2.2	Zadávateľ klinického skúšania / Sponsor	7	
	2.3	Európske identifikačné číslo klinického skúšania (tzv. EudraCT Number) /EudraCT Number	8	
	2.4	Správne poplatky / Fees	8	
	2.5	Predkladané dokumenty k žiadosti o povolenie klinického skúšania / Content of application	8	
	2.6	Zvláštne typy klinického skúšania / Special types of Clinical trials	12	
	2.7	Stanovisko k etike klinického skúšania / Statement of Ethic committee	13	
	2.8	Zmeny a dodatky / Changes and amendments	14	
	2.9	Prerušenie správneho konania / Suspension of administrative procedure	14	
	2.10	Oznamovanie nežiaducich udalostí a nežiaducich účinkov / Reporting of SUSARs	15	
	2.11	Spôsob predkladania dokumentov / Way of submitting application	16	
	2.12	Kontaktné adresy / Contact addresses	18	
		PRÍLOHY / ANNEXES	19	
		Summary in English		

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 3 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

1 ÚVODNÉ USTANOVENIA

1.1 Autorské práva

Tento dokument je majetkom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ďalej len štátny ústav), ktorý si vyhradzuje všetky práva. Bez písomného súhlasu vedúceho služobného úradu sa tento dokument nesmie v akejkoľvek forme rozmnožovať, kopírovať, reprodukovat'.

1.2 Účel

Tento metodický pokyn je určený ako pomôcka pre zadávateľov klinického skúšania humánnych liekov.

1.3 Cieľ

Metodický pokyn sumarizuje základné požiadavky na dokumentáciu ku klinickému skúšaní, ktorú je potrebné predložiť na ŠÚKL a niektoré aspekty vykonávania klinického skúšania. Okrem požiadaviek právneho poriadku Slovenskej republiky berie do úvahy aj postupy schválené Európskou komisiou vo vykonávacích pokynoch (Guidance).

Tento metodický pokyn je potrebné aplikovať v súlade so zákonom o liekoch a ZP, vyhlášky o SKP a zákona o zdravotnej starostlivosti, zákona o správnom konaní č. 71/1968 Zb., súvisiacich zákonov, nariadení vlády SR a vyhlášok účinných v Slovenskej republike a v súlade s právnym poriadkom Európskej únie.

1.4 Platnosť

Metodický pokyn je určený pre všetkých zadávateľov klinického skúšania humánnych liekov a ich splnomocnených zástupcov.

1.5 Kompetencie

Všetky činnosti a postupy súvisiace s klinickým skúšaním patria do kompetencie Sekcie bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Oddelenie klinického skúšania.

1.6 Použité pojmy

Správna klinická prax (Good clinical practice) - Správna klinická prax je súbor medzinárodne uznávaných kvalitatívnych požiadaviek z etickej oblasti a vedeckej oblasti, ktoré sa musia dodržat' pri navrhovaní a vykonávaní klinického skúšania, pri vedení dokumentácie o

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 4/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

klinickom skúšaní a pri spracúvaní správ a hlásení o klinickom skúšaní, ktoré sa vykonáva na človeku. Dodržiavaním správnej klinickej praxe sa zabezpečuje a zaručuje ochrana práv, bezpečnosť a zdravie osoby zúčastňujúcej sa na klinickom skúšaní, ktorej sa podáva skúšaný produkt alebo skúšaný liek alebo ktorá je zaradená do kontrolnej skupiny (ďalej len "účastník"), a zaručuje sa dôveryhodnosť výsledkov klinického skúšania.

Klinické skúšanie lieku (clinical trial)– každý výskum na človeku, ktorým sa určujú alebo potvrdzujú klinické účinky, farmakologické účinky alebo iné farmakodynamické účinky, ktorým sa preukazuje akýkoľvek nežiaduci účinok a ktorým sa zisťuje absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie jedného viacerých skúšaných liekov určených na humánne použitie s cieľom zistiť ich neškodnosť a účinnosť; klinickým skúšaním sa hodnotí biologická dostupnosť a biologická rovnocennosť (bioekvivalencia) skúšaného lieku.

Poznámka: táto definícia sa môže použiť pre hocaký typ lieku, ktorý podlieha registrácii, vrátane tradičného rastlinného lieku a homeopatika. Tzv. klinické skúšanie na zistenie obrazu lieku, popisované v odbornej homeopatickej literatúre nie je možné považovať za klinické skúšanie lieku podľa tejto definície. Definícia neplatí pre výživové doplnky, kozmetiku a zdravotnícke pomôcky.

Neintervenčné klinické skúšanie (noninterventional clinical trial) - je sledovanie používania registrovaného lieku pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti.

Pri neintervenčnom klinickom skúšaní sa:

- liek predpisuje v súlade s podmienkami určenými v rozhodnutí o registrácii lieku,
- vopred neurčuje zaradenie chorého človeka do danej terapeutickéj stratégie protokolom, ale vychádza z bežnej terapeutickéj praxe,
- rozhodnutie lekára o predpísaní lieku zreteľne oddeľuje od rozhodnutia zaradiť chorého človeka do klinického skúšania,
- nemusi použiť doplnujúci diagnostický postup ani monitorovací postup na chorom človeku,
- použijú na analyzovanie získaných údajov epidemiologické metódy.

Štúdium bezpečnosti po registrácii lieku (Postauthorisation safety study - PASS)- je farmako-epidemiologické štúdium alebo klinické skúšanie lieku vykonané v súlade s ustanoveniami uvedenými v rozhodnutí o registrácii lieku s cieľom zistiť alebo posúdiť riziká bezpečnosti registrovaného lieku.

Poznámka : Tieto štúdie vyplývajú z plánu manažmentu rizika lieku. Podrobnejšie sú popísané v EudraLexe vol 9a. Pharmacovigilance.

Klinické skúšanie po registrácii (Post-authorisation study) - skúšanie registrovaného lieku za podmienok uvedených v Súhrne charakteristických vlastností. Môže sa jednať o klinické skúšanie lieku, neintervenčné klinické skúšanie alebo štúdium bezpečnosti po registrácii lieku.

Biomedicínsky výskum je získavanie a overovanie nových biologických, medicínskych, ošetrovateľských poznatkov a poznatkov z pôrodnej asistencie na človeku. V ošetrovatelstve a v pôrodnej asistencii umožňuje aj podporovať schopnosti jednotlivcov a rodín alebo zlepšovať optimum funkcií a minimalizovať tie, ktoré sú príčinou ochorení.

Poznámka: Zvláštne formy biomedicínskeho výskumu je klinické skúšanie liekov, neintervenčné klinické skúšanie, štúdium bezpečnosti po registrácii lieku a klinické skúšanie zdravotníckych pomôcok.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 5/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

Plán klinického skúšania (protokol) - dokument, ktorý opisuje cieľ (e), dizajn, metodológiu, štatistické úvahy a organizáciu skúšania. Protokol zvyčajne tiež poskytuje pozadie a odôvodnenie skúšania, avšak toto môže poskytnúť aj v iných dokumentoch, na ktoré protokol odkazuje. Výraz "protokol" znamená aj "protokol a dodatky protokolu".

Zadávateľ (sponzor) - fyzická osoba alebo právnická osoba zodpovedná za začatie, vedenie a financovanie klinického skúšania. Zadávateľ sa môže dať zastúpiť na základe plnomocenstva 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.

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.

Centrum klinického skúšania (Trial centre)- Zdravotnícke zariadenie alebo pracovisko zdravotníckeho zariadenia, kde sa vykonáva klinické skúšanie lieku.

Skúšajúci (investigator) – lekár alebo zdravotnícky pracovník s odbornou spôsobilosťou na poskytovanie zdravotnej starostlivosti podľa osobitného predpisu zodpovedný za vykonávanie klinického skúšania v centre 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 v centre klinického skúšania.

Spoluskúšajúci (sub-investigator, co-investigator) – lekár alebo stomatológ, ktorý sa podieľa na klinickom skúšaní v centre klinického skúšania pod vedením zodpovedného skúšajúceho.

Multicentrické klinické skúšanie (multicentric clinical trial) – skúšanie, ktoré sa vykonáva podľa jednotného protokolu vo viacerých centrách klinického skúšania v jednom alebo viacerých štátoch.

Skúšaný liek (investigational medicinal product) - 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: Zákon 140/1998 Z.z. považuje skúšaný liek za liek registrovaný, ktorý 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, použité na porovnanie v klinickom skúšaní.

Výrobca skúšaného lieku (Manufacturer of Investigational Medicinal Product) – držiteľ povolenia na výrobu skúšaných liekov.

Rekonštitúcia (reconstitution) – jednoduchý proces,

- Rozpustenie alebo príprava skúšaného lieku pre podanie subjektu v klinickom skúšaní,

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 6/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

- Alebo rozriedenie alebo zmiešanie skúšaného lieku (liekov) s inou látkou (látkami) použitými ako vehikulum pre účely podávania
 - Pričom tento proces je uvedený v IMPD a protokole klinického skúšania.
- Skúšaný liek musí existovať pred začiatkom tohto procesu.
Rekonštrukcia nie je zmiešanie niekoľkých zlúčenín vrátane liečiva spolu, aby vznikol skúšaný liek.

1.7 Zoznam skratiek

CHMP (predtým CPMP)	- Výbor pre humánne lieky pri EMEA
EC, EK	- Etická komisia
EMEA	- Európska lieková agentúra v Londýne
EudraCT	- Európska databanka klinického skúšania
EÚ	- Európska únia
EudraVigilance	- Európska databanka nežiaducich účinkov
GMO	- Geneticky modifikované organizmy
GMP	- Správna výrobná prax
IBAN	- Číslo účtu pre zahraničný styk v Európskej únii
ICH	- International Conference of Harmonisation
IMPD	- Investigational Medicinal Product Dossier, Farmaceutická dokumentácia ku skúšanému produktu
KS	- Klinické skúšanie
MZ SR	- Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
PASS	- Štúdium bezpečnosti po registrácii lieku (Postauthorisation safety study)
SmPC	- Súhrn charakteristických vlastností lieku
SUSAR	- Suspektná neočakávaná závažná nežiaduca reakcia
SVP	- Správna výrobná prax
ŠÚKL	- Štátny ústav pre kontrolu liečiv
TSE	- prenosná spondyloformná encefalopatia
Z.z.	- Zbierka zákonov

1.8 Súvisiace predpisy

Požiadavky na klinické skúšanie liekov pre humánne použitie, správnu klinickú prax, obsah protokolu, brožúry pre skúšajúceho, farmaceutickej dokumentácie, 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 EMEA venovanej klinickému skúšaniu <http://eudract.emea.europa.eu/index.html> alebo vo EudraLexe – volume 10 na adrese: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm .

1. Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 140/1998 Z.z. v znení neskorších predpisov.
2. Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004 Z.z. v znení neskorších predpisov.
3. Vyhláška MZ SR O klinickom skúšaní liečiv a správnej klinickej praxe č.239/2004 v znení neskorších predpisov.

ŠÚKL RD-06

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 7/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

4. Zákon o správnych poplatkoch č. 145/1995 Z.z. v znení neskorších predpisov
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. 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
7. 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.
8. EudraLex Volume 10. Notice to applicants. Questions and answers version 4., July 2009
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/2009_07_28-q%26a_v4.pdf
9. Detailed Guidance for the request for authorization 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, ENTR /CT1, Revision 2, (2005)
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/11_ca_14-2005.pdf
10. Detailed Guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics committee on the clinical trial on medicinal product for human use, ENTR /CT2, Revision 1,(2006)
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/12_ec_guideline_20060216.pdf
11. Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, ENTR /CT3, Revision 2, (2006)
http://europa.eu.int/comm/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/doc2006/04_2006/susar_rev_2_2006_04_11.pdf
12. Detailed Guidance on the European database of Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (Eudravigilance - Clinical trial module). ENTR /CT4,
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11.pdf
13. Note For Guidance On Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)
14. Note For Guidance On Structure And Content Of Clinical Study Reports (CPMP/ICH/137/95)
15. Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Data Elements For Transmission Of Individual Case Safety Reports (CPMP/ICH/287/95)
16. Note For Guidance On Ethnic Factors In The Acceptability Of Foreign Clinical Data (CPMP/ICH/289/95)
17. Note For Guidance On General Considerations For Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95)
18. Note For Guidance On statistical Principles For Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96)
19. Note For Guidance On Population Exposure: The Extent Of Population Exposure To Assess Clinical Safety (CPMP/ICH/375/95)
20. Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95)
21. Note For Guidance On Dose Response Information To Support Drug Registration (CPMP/ICH/378/95)
22. Note For Guidance On Studies In Support Of Special Populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95)
23. Štatút etickej komisie MZ SR č. 59/2005 – Vestník MZ SR, Ročník 53, Čiastka 32
24. Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products CHMP/SWP/28367/07,
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>
25. Usmernenia k informáciám o pediatrických klinických skúškach, ktoré sa majú vložiť do Európskej databázy klinických skúšok (EudraCT) a infomáciám, ktoré má Európska agentúra pre
ŠÚKL RD-06

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 8/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

- lieky (EMA) sprístupniť verejnosti v súlade s článkom 41 nariadenia (ES) č. 1901/2006 č. (2009/C 28/01), Úradný vestník Európskej únie C28/2
26. Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials, Eudralex vol 10.
27. Nariadenie vlády č.120/2009
28. Guideline On The Requirements To The Chemical And Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products In Clinical Trials, CHMP/QWP/185401/2004 final

2. OPIS ČINNOSTI/DESCRIPTION OF ACTIVITIES

2.1 STRUČNÝ OPIS ADMINISTRATÍVNEHO POSTUPU / Short description of administrative procedure

Zadávateľ klinického skúšania musí podať na ŠÚKL žiadosť a všetky požadované dokumenty a zaplatiť správny poplatok. Správne konanie ohľadne klinického skúšania liekov prebieha v slovenskom jazyku. Súčasťou žiadosti je aj jednotné číslo klinického skúšania (EudraCT Number), ktoré zadávateľ musí dopredu získať z EMA prostredníctvom internetu a vyplnený formulár žiadosti v písomnej a elektronickej forme v xml formáte (pozri bod 4).

V prípade nedodania požadovaných dokumentov alebo nezaplatenia správneho poplatku sa zadávateľ vyzve k odstráneniu nedostatkov. Ak v stanovenej lehote nedôjde k odstráneniu nedostatkov podania alebo k zaplateniu poplatku, ŠÚKL správne konanie zastaví.

ŠÚKL v zákonom stanovenej lehote:

- Vydá námietky voči klinickému skúšaniu. V tomto prípade môže zadávateľ dokumenty tvoriace žiadosť iba raz upraviť alebo doplniť. V prípade, ak ŠÚKL naďalej má námietky, vydá rozhodnutie o zamietnutí klinického skúšania.
- Oznámi, že nemá námietky voči klinickému skúšaniu (lehota 60 dní).
- Vydá (v lehote 90 dní) rozhodnutie o povolení klinického skúšania pri skúšaní liekov určených na génovú terapiu, somatickú bunkovú terapiu, xenogénnu bunkovú terapiu, geneticky pozmenené organizmy, lieky s obsahom látok ľudského alebo živočíšneho pôvodu a lieky uvedené v prílohe č. 1 časť A. zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach.

Podstatnú zmenu (pozri prílohu 5) je potrebné oznámiť ŠÚKL a etickej komisii. V tomto prípade je potrebné vyplniť žiadosť o zmenu v písomnej forme (pozri prílohu 3) a revidovať pôvodnú žiadosť o povolenie klinického skúšania v elektronickej forme v xml formáte (pozri bod 4) a dodať príslušné dokumenty, revidovaný xml formát a žiadosť. Podrobnosti sú uvedené v bode 9. ŠÚKL môže v zákonom stanovenej lehote vydať námietky voči zmenám.

Zadávateľ oznamuje ŠÚKL každé podozrenie na neočakávaný závažný nežiaduci účinok (SUSAR) do 15 dní odo dňa, keď sa o nich dozvedel. Ak sa jedná o úmrtie alebo ohrozenie života, termín na oznámenie je 7 dní s následným dodaním kompletnej správy do ďalších 8 dní. Podrobnosti sú uvedené v metodickom pokyne ŠÚKL.

Zadávateľ zasiela na ŠÚKL raz ročne zoznam závažných nežiaducich účinkov v klinickom skúšaní a správu o bezpečnosti účastníkov.

Po skončení klinického skúšania zadávateľ musí oznámiť ŠÚKL ukončenie klinického skúšania na tlačive uvedenom v prílohe č. 4 do 90 dní, v prípade predčasného ukončenia klinického skúšania do 15 dní. Oznámenie sa podáva v písomnej forme a v elektronickej forme v xml. formáte (pozri bod 4).

ŠÚKL RD-06

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 9/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

Poznámka: ŠÚKL na požiadanie môže potvrdiť prijatie dokumentu na kópii sprievodného listu žiadosti alebo zmeny. Toto potvrdenie neznamená akceptáciu dokumentu a je potrebné dodržať zákonom stanovenú lehotu, počas ktorej môže ŠÚKL a etická komisia podať námietky.

2.2 ZADÁVATEĽ KLINICKÉHO SKÚŠANIA / Sponsor

Zadávatel' je fyzická osoba alebo právnická osoba zodpovedná za začatie, vedenie a financovanie klinického skúšania. Zadávateľ sa môže dať zastúpiť na základe plnomocenstva vo veciach spojených s klinickým skúšaním fyzickou osobu alebo právnickou osobu (ďalej len „splnomocnený zástupca“); v týchto prípadoch zadávateľ zostáva zodpovedný za vykonávanie klinického skúšania v súlade so zákonom. Zadávateľ alebo jeho splnomocnený zástupca musí mať sídlo na území členského štátu.

Ak je zadávateľom fyzická osoba - nepodnikateľ treba v žiadosti uviesť: meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu, dátum narodenia.

Ak je zadávateľom právnická osoba alebo fyzická osoba - podnikateľ treba v žiadosti uviesť: obchodné meno, sídlo, právnu formu, identifikačné číslo, meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu a dátum narodenia osoby alebo osôb, ktoré sú štatutárnym orgánom.

Kontakt so ŠÚKL môže zabezpečovať iba osoba, ktorá je poverená na tento kontakt zadávateľom alebo jeho splnomocneným zástupcom.

Rozlišuje sa niekoľko poverení (plnomocenstiev):

1. Poverenie zadávateľa pre zmluvnú organizáciu, ak táto existuje. Toto poverenie má byť uvedené v protokole.
2. Poverenie pre žiadateľa. Poverenie zadávateľa alebo poverenej zmluvnej organizácie pre slovenskú fyzickú alebo právnickú osobu na začatie, vedenie a financovanie klinického skúšania. Toto poverenie má byť súčasťou žiadosti predkladanej na ŠÚKL.
3. Poverenie pre osobu, ktorá nie je žiadateľom. Poverenie zadávateľa, poverenej zmluvnej organizácie alebo žiadateľa pre fyzickú osobu aby rokovala so ŠÚKL-om. Toto poverenie má poverená osoba priniesť so sebou.

Poznámka: Zaužívaným synonymom pre "zadávatel'a" je "sponzor".

2.3 EURÓPSKE IDENTIFIKAČNÉ ČÍSLO KLINICKÉHO SKÚŠANIA (TZV. EUDRACT NUMBER) /EudraCT Number

Zadávatel' si musí zabezpečiť pred podaním žiadosti na ŠÚKL Európske identifikačné číslo klinického skúšania (tzv. EudraCT Number), ktoré prislúcha jednému protokolu. Získať ho možno na internetovej adrese: www.emea.eu.int. Postup spočíva v prvom kontakte zadávateľa s agentúrou (EMA), ktorá pošle zadávateľovi kľúč na bezpečnú komunikáciu. Po získaní kľúča zadávateľ môže zadať základné údaje o klinickom skúšaní. Po ich zadaní sa Kód klinického skúšania (tzv. EudraCT Number) vygeneruje počítačom, pričom zadávateľ dostane jeho potvrdenie aj v písomnej forme. Takto pridelený kód sa potom používa pri každom kontakte s kompetentnými agentúrami členských štátov EÚ a etickými komisiami.

Na uvedenej internetovej adrese zadávateľ priamo vyplníť príslušný formulár žiadosti o povolenie klinického skúšania. Po jeho vyplnení sa vytlačí v tlačenej forme a uloží v elektronickej forme v xml formáte. Bližšie o vyplňovaní pozri prílohu č. 7. Formulár pre oznámenie zmeny alebo oznámenie ukončenia klinického skúšania sú dostupné tiež na uvedenej adrese.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 10 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

Poznámka: V prílohách 2, 3 a 4 sú uvedené slovenské preklady týchto dokumentov. Prílohu 2 netreba priamo použiť.

2.4 SPRÁVNY POPLATOK / Fees

Poplatok je splatný pri podaní, ktoré smeruje k vykonaniu úkonu, t.j. spolu s podaním žiadosti. Nezaplatenie poplatku do 15 dní od doručenia písomnej výzvy vedie k zastaveniu konania.

Správny poplatok za schválenie klinického skúšania (položka 152 zákona o správnych poplatkoch) je po zavedení pevného kurzu 1 € = 30,1260 Sk:

Vydanie rozhodnutia o povolení klinického skúšania humánneho lieku 331,50 €
Vydanie rozhodnutia o povolení klinického skúšania zdravotníckej pomôcky 165,50 €

Platí sa presná suma, pričom je potrebné dávať pozor na rôzne poplatky, ktoré si určujú banky alebo pošta. Správny poplatok treba zaplatiť na účet štátnej pokladnice Slovenskej republiky v Eurách:

Pre domáci styk: Číslo účtu : **7000133673/8180**
Banka: **Štátna pokladnica**
Pre zahraničný styk: **IBAN: SK348180000007000133673**
SWIFT (BIC): SUBASKBX
Banka: Všeobecná úverová banka, a.s.,
Mlynské Nivy 1,
829 90 BRATISLAVA

Ako konštantný symbol sa uvádza 1118.

Ako variabilný symbol sa uvádza číslo z Európskej databanky klinického skúšania (EudraCT Number). Nakoľko variabilný symbol môže mať iba 10 miest bez pomlčiek a lomiek, treba uviesť prvých 10 číslíc.

Ako špecifický symbol treba uviesť posledné dve číslice (za druhou pomlčkou) čísla Európskej databanky klinického skúšania (EudraCT Number).

2.5 PREDKLADANÉ DOKUMENTY KU ŽIADOSTI O POVOLENIE KLINICKÉHO SKÚŠANIA / Request for a clinical trial authorisation

Zoznam dokumentov, ktoré je potrebné podľa zákona o liekoch a ZP predložiť na ŠÚKL (pozri aj prílohu 1):

1. Sprievodný list k predkladaným dokumentom

Tento dokument má byť v slovenskom jazyku.

Ak je zadávateľom fyzická osoba - nepodnikateľ treba v žiadosti uviesť: meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu, dátum narodenia.

Ak je zadávateľom právnická osoba alebo fyzická osoba - podnikateľ treba v žiadosti uviesť: obchodné meno, sídlo, právnu formu, identifikačné číslo (IČO), meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu a dátum narodenia osoby alebo osôb, ktoré sú štatutárnym orgánom.

1.1. Výpis z obchodného registra (právnická osoba), živnostenského listu alebo licencie (fyzická osoba - podnikateľ).

1.2. Ak žiadateľom nie je zadávateľ, tak kópia Splnomocnenia pre splnomocneného zástupcu.

ŠÚKL RD-06

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 11 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

2. Vyplnené tlačivo európskeho formulára v písomnej forme

2.1. Potvrdenie o pridelení EudraCT čísla

2.1. Údaje z európskeho formulára v elektronickej forme xml formátu na elektronickej nosiči (disketa, CD).

Poznámka: Európsky formulár treba vyplniť prostredníctvom internetu na adrese www.euadract.emea.eu.int. V žiadosti treba uviesť všetky údaje, napr. nie je akceptovaný odkaz na stranu protokolu. Musí byť podpísaný.

Je potrebné tu uviesť centrá klinického skúšania a skúšajúcich. Treba uvádzať presné schválené názvy subjektov a presnou adresou, v slovenčine. Skúšajúcich treba uviesť spolu s titulmi.

3. Brožúru pre skúšajúceho, obsahujúcu:

- správu o výsledkoch toxikologicko-farmakologického skúšania,
- správu o výsledkoch klinického skúšania, ak sa začalo alebo vykonalo na základe iného povolenia alebo v inom štáte,

Poznámka: Náležitosti brožúry pre skúšajúceho sú uvedené v Note For Guidance On Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). Ak je liek registrovaný v niektorom členskom štáte EÚ môže sa použiť miesto toho SmPC – Anglická verzia.

4. Protokol (plán) klinického skúšania.

4.1. Všetky aktuálne prílohy a zmeny protokolu.

4.2. Ak skúšajúci nemá k dispozícii ústavnú lekárňu, musia byť v protokole alebo v samostatnom dokumente uvedené lekárne, ktoré sa budú podieľať na klinickom skúšaní.

Poznámka: Náležitosti protokolu sú uvedené v Note For Guidance On Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)

5. Text informácie pre účastníka, ktorá musí obsahovať:

Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 140/1998 Z.z.	Zákon o zdravotnej starostlivosti č. 576/2004 Z.z
informáciu o možnosti kedykoľvek odstúpiť od klinického skúšania a o spôsobe a následkoch jeho prípadného prerušenia	a) možnosti účastníka výskumu kedykoľvek informovaný súhlas odvolať aj bez uvedenia dôvodu,
informácie o klinickom skúšaní a jeho cieľoch	b) účele, plánovanom postupe, rizikách, ktoré možno predpokladať, a očakávanom prínose tohto výskumu,
možný prínos klinického skúšania pre účastníka	c) podstate, rozsahu a trvaní všetkých výkonov a postupov spojených s účasťou na tomto výskume, najmä takých, ktoré opisujú záťaž a riziká, ktoré možno predpokladať,
poučenie o iných možnostiach liečby	d) iných preventívnych, diagnostických a liečebných postupoch, ktoré sú k dispozícii,
možné riziká a nevýhody vyplývajúce pre účastníka	e) opatreniach určených na riešenie nežiaducich fyzických alebo psychických reakcií, ktoré by sa mohli vyskytnúť u účastníka výskumu v súvislosti s týmto výskumom, alebo na riešenie otázok

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 12 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

	účastníkov výskumu, ktoré by mohli vzniknúť v jeho priebehu,
zabezpečenie dôvernosti osobných údajov	f) opatreniach na zabezpečenie rešpektovania súkromia a ochrany osobných údajov účastníka výskumu,
	g) opatreniach na zabezpečenie využitia informácií o zdravotnom stave účastníka výskumu získaných v súvislosti s jeho účasťou na tomto výskume v záujme zlepšenia alebo zachovania jeho zdravia,
	h) opatreniach na zabezpečenie primeranej kompenzácie v prípade poškodenia zdravia účastníka výskumu v súvislosti s jeho účasťou na tomto výskume,
	i) predpokladanom využití výsledkov, údajov alebo biologických materiálov získaných počas tohto výskumu vrátane ich uvažovaného komerčného využitia,
	j) stanovisku etickej komisie,
	k) zdrojoch financovania tohto výskumu.
informáciu o právach účastníka	

Informácia pre účastníka musí okrem toho obsahovať údaje o konzultačnom mieste, ktoré bolo zriadené zdravotníckym zariadením.

V prípade, že sa klinické skúšanie bude vykonávať na neplnoletých osobách alebo sa predpokladá účasť účastníkov nespôsobilých na právne úkony, text informovaného súhlasu musí mať prehlásenie, že skúšajúci si overil, že účastník:

1. vyslovil želanie zúčastniť sa na klinickom skúšaní,
2. je schopný utvoriť si vlastný názor na predmet klinického skúšania a vyhodnotiť poskytnuté informácie o klinickom skúšaní,
3. vie o svojom práve odmietnuť účasť na klinickom skúšaní alebo kedykoľvek od účasti na klinickom skúšaní odstúpiť bez akýchkoľvek postihov a následkov.

Poznámka: Text informovaného súhlasu a informácií pre účastníka musí byť v slovenskom jazyku. Treba dodržiavať spisovnú formu slovenského jazyka a vyhýbať sa cudzím slovám, ktoré môžu byť pre bežného človeka neznáme. Text musí byť aktualizovaný na slovenské podmienky, napr. neuvádzať cudzie organizácie, ktoré klinické skúšanie schválili.

6. Text informovaného súhlasu v slovenskom jazyku.

Informovaný súhlas musí byť na každú samostatnú časť protokolu, napr. na zvláštne diagnostické procedúry.

7. Technickú dokumentáciu (IMPD) ku skúšanému lieku obsahujúcu:

- správu o výsledkoch farmaceutického skúšania,
- doklad o povolení na výrobu skúšaných liekov zo štátu, v ktorom sa skúšaný produkt alebo skúšaný liek vyrába,

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 13 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

- meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu, dátum narodenia osoby zodpovednej za zabezpečovanie kvality skúšaného produktu alebo skúšaného lieku,
- meno, priezvisko a dátum narodenia osoby zodpovednej za výrobu alebo dovoz skúšaného produktu alebo skúšaného lieku,
- doklad o registrácii v danom štáte, ak bol skúšaný produkt v zahraničí už registrovaný ako liek alebo doklad o registrácii lieku registrovaného v Slovenskej republike,
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) u registrovaného lieku, zo Slovenska, ak je liek registrovaný v inej krajine, tak jeho anglická verzia.

Poznámka: Náležitosti a rozsah tejto dokumentácie uvádza: Detailed Guidance for the request for authorization 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) . Rozsah predloženej dokumentácie závisí od toho, či bola alebo nebola podaná žiadosť o registráciu, alebo či liek je už registrovaný.

8. Vyhlásenie zadávateľa, že skúšaný produkt alebo skúšaný liek sa vyrobil v súlade s požiadavkami správnej výrobnéj praxe a predložená dokumentácia sa vypracovala v súlade s požiadavkami správnej laboratórnej praxe a správnej klinickej praxe.
9. Kópiu písomného súhlasu ministerstva životného prostredia na zavádzanie geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia, ak skúšaný produkt alebo skúšaný liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (ak je to relevantné).
10. TSE certifikát (ak je to relevantné).
11. Štúdie o vírusovej bezpečnosti (ak je to relevantné).
12. Vzor označenia obalu skúšaného lieku v slovenskom jazyku

Vonkajší obal má obsahovať najmenej:

- a) názov skúšaného produktu alebo skúšaného lieku alebo jeho kód,
- b) spôsob podania a cestu podania,
- c) názov alebo označenie klinického skúšania, pri ktorom sa používa,
- d) číslo výrobnéj šarže,
- e) meno a priezvisko alebo obchodné meno a sídlo zadávateľa,
- f) podmienky uchovávanía,
- g) nešifrovaný čas použiteľnosti,
- h) označenie „VZORKA NA KLINICKÉ SKÚŠANIE“.

Vnútorý obal má obsahovať najmenej:

- a) názov skúšaného produktu alebo skúšaného lieku alebo jeho kód,
- b) spôsob podania a cestu podania,
- c) číslo výrobnéj šarže,
- d) nešifrovaný čas použiteľnosti,
- e) označenie „VZORKA NA KLINICKÉ SKÚŠANIE“.

13. Stanovisko k etike klinického skúšania, ktoré predloží zadávateľ hneď po ich vydaní etickou komisiou.

Poznámka: Pri multicentrickom skúšaní sa uznáva stanovisko jednej etickej komisie, ak sú v stanovisku uvedené pracoviská, ktoré sa podieľali na tvorbe jej stanoviska. Stanoviska komisie má obsahovať aj zoznam prerokovaných dokumentov a zoznam prítomných členov s uvedením ich profesie. Nie je možné akceptovať stanovisko etickej komisie iného štátu.

14. Potvrdenie o poskytnutí odškodného alebo náhrady škody v prípade poškodenia alebo smrti subjektov v rámci klinického skúšania.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 14 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

Okrem dokumentov uvedených v zákone je možné zaslať ďalšie dokumenty, ktoré uľahčujú posúdenie dokumentácie (pozri prílohu 1).

2.6 ZVLÁŠTNE TYPY KLINICKÉHO SKÚŠANIA / Special types of Clinical trials

I A II FÁZA KLINICKÉHO SKÚŠANIA, PRVÉ SKÚŠANIE NA ĽUĎOCH

Klinické skúšanie v I. a II fáze prináša zvláštne požiadavky na klinické pracoviská. Spravidla sa jedná o liečivá, ktoré majú obmedzené klinické údaje, pre ktoré je riziko pre subjekt málo známy. Dizajn štúdie spravidla zahŕňa aj odoberanie a spracovanie vzoriek, pre ktoré musia byť splnené požiadavky. Preto sa pri posudzovaní musia zohľadňovať:

- Životopisy skúšajúcich v zmysle ich odbornosti, doterajších skúseností s klinickým skúšaním a certifikátov o absolvovaní školení o SKP.
- Vyhlásenie o vhodnosti pracoviska na dané klinické skúšanie. Takéto vyhlásenie podáva v zmysle Vyhlášky MZ SR.
- Zoznam zmluvných partnerov, ktorí spolupracujú s klinickým pracoviskom (napr. vyšetrenia, laboratorne vyšetrenia, hospitalizácia v prípade nežiaducej reakcie a pod.).
- Kladné stanovisko/stanoviská etickej komisie/komisíí.

Prvé klinické skúšanie na ľuďoch (first-in-human clinical trial) sa riadi princípmi stanovenými v dokumente EMEA (24).

Pracoviská vykonávajúce bioekvivalenčné štúdie musia tiež spĺňať požiadavky pre zabezpečenie a kontrolu kvality.

NEINTERVENČNÉ KLINICKÉ SKÚŠANIE,

Neintervenčné klinické skúšanie je sledovanie používania registrovaného lieku pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti.

Pri neintervenčnom klinickom skúšaní sa:

- a) liek predpisuje v súlade s podmienkami určenými v rozhodnutí o registrácii lieku,
- b) vopred neurčuje zaradenie chorého človeka do danej terapeutickéj stratégie protokolom, ale vychádza z bežnej terapeutickéj praxe,
- c) rozhodnutie lekára o predpísaní lieku zreteľne oddeľuje od rozhodnutia zaradiť chorého človeka do klinického skúšania,
- d) nemusí použiť doplnujúci diagnostický postup ani monitorovací postup na chorom človeku,
- e) použijú na analyzovanie získaných údajov epidemiologické metódy.

Pomôcka na určenie, či sa jedná o neintervenčnú štúdiu je uvedená v prílohe 8. Podobný spôsob je možné nájsť v dokumente Notice to applicants. Questions and answers (8). Tieto štúdie nie sú predmetom úpravy zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach a nepodliehajú oznamovacej povinnosti na ŠÚKL. Platí pre ne zákon o zdravotnej starostlivosti č. 567/2004 Z.z. o biomedicínskom výskume.

Biomedicínsky výskum je získavanie a overovanie nových biologických, medicínskych, ošetrovateľských poznatkov a poznatkov z pôrodnej asistencie na človeku. V ošetrovatelstve a v

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 15 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

pôrodnej asistencii umožňuje aj podporovať schopnosti jednotlivcov a rodín alebo zlepšovať optimum funkcií a minimalizovať tie, ktoré sú príčinou ochorení.

Biomedicínsky výskum zahŕňa každú výskumnú činnosť v oblasti biológie, medicíny, farmácie, ošetrovateľstva, pôrodnej asistencie a psychológie, ktorá môže ovplyvniť fyzické alebo psychické zdravie človeka, ktorý sa zúčastňuje na tomto výskume.

Biomedicínsky výskum schvaľuje:

- v zdravotníckom zariadení ústavnej starostlivosti poskytovateľ ústavnej starostlivosti po jeho preskúmaní a kladnom posúdení etickou komisiou,
- v zdravotníckom zariadení ambulantnej starostlivosti po jeho preskúmaní a kladnom posúdení etickou komisiou samosprávny kraj, v ktorého územnej pôsobnosti má toto zdravotnícke zariadenie miesto prevádzkovania.

Ak sa má biomedicínsky výskum vykonať vo viacerých zdravotníckych zariadeniach ústavnej starostlivosti, jeho posúdeniu a schváleniu predchádza jeho preskúmanie a posúdenie etickou komisiou zriadenou poskytovateľom ústavnej starostlivosti, ktorého zdravotnícke zariadenie je koordinujúcim pracoviskom tohto výskumu.

Ak sa má biomedicínsky výskum vykonať na viacerých pracoviskách zdravotníckych zariadení ambulantnej starostlivosti, ktoré sa nachádzajú na území viac ako jedného samosprávneho kraja, jeho vykonanie posudzuje a schvaľuje samosprávny kraj, v ktorého územnej pôsobnosti má sídlo koordinujúce pracovisko tohto výskumu.

Účasť zdravotníckeho zariadenia na marketingových aktivitách farmaceutických spoločností (sú často označované ako tzv. Postmarketingové štúdie- PMS štúdie) spravidla spadajú do definície biomedicínskeho výskumu a musí ju tiež schváliť riaditeľ zdravotníckeho zariadenia alebo vyšší územný celok. Posúdenie, o aký zber údajov ide robí etická komisia.

KLINICKÉ SKÚŠANIE ORGANIZOVANÉ NEKOMERČNÝMI ORGANIZÁCIAMI (tzv. akademický výskum)

Na základe definície klinického skúšania (§15 ods. 1 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach) povinnosť postupovať podľa požiadaviek zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach rovnako pre všetky (prospektívne) klinické skúšania, bez ohľadu na to, kto ich organizuje. V súčasnej dobe nie je možné aplikovať zvláštne prístupy pre jednotlivých zadávateľov, akými sú úľavy na správnych poplatkoch, úľavy v kvalite predložených dokumentov, úľavy od zásad správnej klinickej praxe (napr. monitoring), správnej výrobnnej praxe, poistenia a pod.

2.7 STANOVISKO K ETIKE KLINICKÉHO SKÚŠANIA / Statement of Ethic committee

Na získanie stanoviska k etike klinického skúšania sa zadávateľ obracia na etickú komisiu zdravotníckeho zariadenia, v ktorom sa má vykonať klinické skúšanie alebo na etickú komisiu samosprávneho kraja.

Etickej komisii sa zasielajú spolu s dokumentmi aj dve žiadosti, ktoré sú uvedené v prílohách 2 a 6. Prvá žiadosť je spoločná pre etické komisie a pre ŠÚKL. Druhá žiadosť je určená iba pre etické komisie. Dokumenty, ktoré je potrebné predložiť etickej komisii určuje § 16 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach a vyhláška MZ SR. V stanovisku EK musia byť uvedené prerokované dokumenty.

Stanovisko k etike klinického skúšania nie je potrebné doručiť pri podaní žiadosti na ŠÚKL, ale až vtedy, keď je k dispozícii. Aby mohol ŠÚKL splniť lehoty, nemalo by to byť neskôr, ako 60 dní. Pred zahájením klinického skúšania (zaradení prvého účastníka) v danom centre je potrebný súhlas etickej

ŠÚKL RD-06

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 16 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

komisie pracoviska alebo etickej komisie, ktorá vydá spoločné stanovisko pre multicentrickú klinickú štúdiu po konzultácii s danou etickou komisiou.

Pri multicentrických štúdiách sa požaduje iba jedno spoločné stanovisko "multicentrickej" etickej komisie zahrňujúce všetky centrá v Slovenskej republike a všetkých skúšajúcich. Stanovisko pre všetky slovenské centrá má vypracovať jedna etická komisia prislúchajúca ku koordinátorovi klinického skúšania. Ak takýto koordinátor pre Slovensko nebol zadávateľom ustanovený, stanovisko môže vypracovať hociktorá etická komisia príslušná k niektorému zo skúšajúcich. Najvhodnejšie tá, na pracovisku ktorej sa plánuje zaradiť najviac subjektov, prípadne je možné pri výbere EK postupovať podľa typu pracoviska. V spoločnom stanovisku "multicentrickej" etickej komisie musia byť uvedení všetci skúšajúci a k nim prislúchajúce etické komisie, s ktorými sa toto stanovisko konzultovalo.

Úloha etických komisií sa neobmedzuje len na vypracovanie stanoviska k etike klinického skúšania.

2.8 ZMENY A DODATKY / Changes and amendments

Zadávateľ klinického skúšania musí sám posúdiť, či zmeny v protokole alebo v podmienkach klinického skúšania sú závažné (pozri prílohu), teda také, ktoré výrazne ovplyvňujú:

- bezpečnosť, fyzickú alebo mentálnu integritu subjektu v klinickom skúšaní,
- vedeckú hodnotu klinického skúšania,
- priebeh alebo manažment klinického skúšania,
- kvalitu alebo bezpečnosť každého skúšaného produktu alebo skúšaného lieku v klinickom skúšaní.

Príklady závažných dodatkov a zmien sú uvedené v prílohe 3. V prípade závažnej zmeny je potrebné zaslať na ŠÚKL:

- žiadosť o schválenie zmeny údajov (sprievodný list),
- vyplnené tlačivo oznámenia zmeny
- príslušnú zmenu protokolu, dodatok protokolu, stanovisko etickej komisie alebo iný dokument.
- v prípade, ak sa zmeny týkajú údajov uvedených v pôvodnej žiadosti (napr. nové centrá, zmena skúšajúceho, zmena názvu centra, ciele, inklúzne kritéria, trvanie klinického skúšania, plánované počty subjektov atď.) je potrebné urobiť príslušnú zmenu aj v pôvodnej žiadosti a dodať žiadosť v elektronickej forme v XML formáte.

Administratívny postup pri schvaľovaní dodatkov určuje § 16a ods. 8 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach.

2.9 PRERUŠENIE SPRÁVNEHO KONANIA / Suspension of administrative procedure

Podľa správneho poriadku v prípade nedodania niektorého dokumentu, údajov alebo nezaplatenia správneho poplatku sa správne konanie prerušuje. V tomto prípade ŠÚKL vydá výzvu na odstránenie nedostatkov podania a lehoty prestanú plynúť dňom doručenia výzvy. Prerušiť správne konanie je možné aj v prípade konania v predbežnej otázke a na žiadosť účastníka konania.

Do zákonom stanovenej lehoty sa podľa správneho poriadku nezapočítava:

- deň kedy žiadateľ dostal oznámenie o plnení povinnosti,
- deň pracovného pokoja, ak je posledným dňom stanovenej lehoty,
- doba, počas ktorej nebol zaplatený správny poplatok,
- doba nedodania požadovaných dokladov.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 17/19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

2.10 OZNAMOVANIE NEŽIADUCICH UDALOSTÍ A NEŽIADUCICH ÚČINKOV / Reporting of SUSARs

Postup je uvedený v Metodickom pokyne ŠÚKL č. 2/2009, ktorý je dostupný na internetovej stránke www.sukl.sk. Podrobnosti sú uvedené tiež v:

Detailed Guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, ENTR /CT3, Revision 2, (2006)
http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/21_susar_rev2_2006_04_11.pdf

2.11 SPÔSOB PREDKLADANIA DOKUMENTOV / Way of submitting application

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 zákona. Možno ho urobiť aj telegraficky alebo telefaxom; také podanie obsahujúce návrh vo veci treba písomne alebo ústne do zápisnice doplniť najneskôr do troch dní.

Podľa § 27 ods.3 je lehota zachovaná, ak sa posledný deň lehoty podanie podá na správnom orgáne alebo ak sa podanie odovzdá na poštovú prepravu.

2.12 KONTAKTNÉ ADRESY / Contact addresses

ŠÚKL

Poštová adresa: Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania
Kvetná 11
825 08 Bratislava 26

Osobný kontakt: ŠÚKL, Kvetná11, 2. poschodie, Bratislava
Úradné hodiny: denne od 9 - 12 hod a 13 - 15 hod

Tel.: +421 2 507 01 209
Fax: +421 2 507 01 237
email: trials-sukl@sukl.sk
internet: www.sukl.sk

Etické komisie

Zoznam etických komisií Samosprávnych krajov je na adrese
<http://www.sukl.sk/sk/klinicke-skusanie-liekov/pokyny/zoznam-etickykh-komisii-samospravnych-krajov->

Legislatíva klinického skúšania liekov, žiadosti o vysvetlenie, návrhy na zmenu zákonov

Ministerstvo zdravotníctva SR
Sekcia zdravia
Limbová 2
p.o.Box 52
837 52 Bratislava 37

ŠÚKL RD-06

Štátny ústav pre kontrolu liečiv	MP č. 107/2008	Strana 18 /19 Počet príloh:7 Verzia:6
Kapitola č.: 2	OPIS ČINNOSTI	

tel: 02 59373 111 - ústredňa
RNDr. Jozef Slaný, CSc. - 02 59373 135

www.health.gov.sk

PRÍLOHY / ANNEXES

Príloha 1. Zoznam dokumentov ku klinickému skúšaniam v EÚ	
Príloha 2. Kontrolný list	
Príloha 3: Príklady podstatných dodatkov a zmien ku klinickému skúšaniam	
Príloha 4. SPRÁVA o priebehu klinického skúšania	
Príloha 5. Pomôcka na zaradenie klinického skúšania medzi neintervenčné klinické skúšanie	
Príloha 6. Postup pri generovaní žiadosti o klinické skúšanie, o zmenu údajov v protokole (žiadosti) a vyplňovaní oznámenia o ukončení ks eudract systémom	
Príloha 7. Súhrn v Angličtine.....	

Príloha 1. Zoznam dokumentov ku klinickému skúšanju v EÚ¹²

Dokument	Predkladanie	Požiadavka	Poznámka
ZÁKLADNÉ DOKUMENTY KU KLINICKÉMU SKÚŠANIU			
Potvrdenie o priradení EudraCT čísla	ŠÚKL	Guidance ¹	
Sprievodný list	ŠÚKL	Guidance ¹	
Formulár žiadosti	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 a, b, c, d, k,	
XML formát pre EudraCT databanku (Európsku databanku klinického skúšania)	ŠÚKL		Potrebné pre vedenie databanky
Protokol so všetkými aktuálnymi dodatkami	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 i, §16 ods.2c	
Príručka pre skúšajúceho	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 f, g	
1. Farmaceutická dokumentácia ku skúšanému produktu (IMPD) 2. Zjednodušená farmaceutická dokumentácia k známym (skúšaným) produktom 3. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) (pre lieky registrované v EÚ)	ŠÚKL	Guidance ¹ § 16a ods. 2f	Alternatívne dokumenty
Zoznam príslušných úradov v EÚ, na ktoré bola žiadosť podaná a podrobnosti ich rozhodnutí	ŠÚKL	Guidance ¹	
Kópia stanoviska Etickej Komisie ak je k dispozícii	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 o	
DOPLŇUJÚCE INFORMÁCIE V Špeciálnych prípadoch			
Ak žiadateľom nie je zadávateľ, poverenie umožňujúce žiadateľovi konať v mene zadávateľa	ŠÚKL	Guidance ¹	
Kópia povolenia na obmedzené použitie alebo prepúšťanie geneticky modifikovaných organizmov	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 n	
DOPLŇUJÚCE INFORMÁCIE Vzťahujúce sa k subjektom			
Formulár informovaného písomného súhlasu	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 l	V slovenčine
Informácia o klinickom skúšaní pre subjekty	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 l	V slovenčine
Postup (stratégia) náboru subjektov		§ 16 ods. 2 k	
DOPLŇUJÚCE INFORMÁCIE Vzťahujúce sa k protokolu			
Súhrn protokolu v národnom jazyku členského štátu			
Prehľad všetkých prebiehajúcich klinických skúšaní s rovnakým skúšaným produktom	ŠÚKL		
Recenzia klinického skúšania, ak je dostupná			
Posudok k etike klinického skúšania vypracovaný hlavným / koordinujúcim skúšajúcim			
DOPLŇUJÚCE INFORMÁCIE Vzťahujúce sa ku skúšanému produktu			
Vírusové štúdie bezpečnosti	ŠÚKL		Ak sú relevantné
Vzor označenia obalu	ŠÚKL	§ 16d ods. 7	v slovenčine
Povolenie na organizovanie klinického skúšania za špeciálnych podmienok alebo klinické skúšanie produktov so špeciálnymi vlastnosťami, napr. GMO, rádiofarmaceutické produkty.	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 j	Ak je relevantné
TSE certifikát	ŠÚKL		Ak je relevantné

¹ Podrobnosti sú v: Detailed Guidance for the request for authorization 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, ENTR /F2/BL D (2004)

Deklarácia, prehlásenie o správnej výrobnjej praxi (SVP, GMP) liečiva. Kópia povolenia výrobcu na výrobu podľa čl. 13.1. smernice, ktorá stanovuje rozsah tohto povolenia ak sa skúšaný produkt vyrába v EÚ. Vyhlásenie kvalifikovanej osoby, že miesta výroby liečiva pracujú v zhode s EÚ GMP (SVP)	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 e	Alternatívne dokumenty
Kópia povolenia dovozcu na dovoz podľa čl. 13.1. smernice	ŠÚKL		
Certifikát analýzy pre skúšaný produkt v mimoriadnych prípadoch, ak stanovenie nečistôt nie je doložené v špecifikáciách alebo ak sa neočakávané zistí prítomnosť nečistôt (neuvedených v špecifikáciách).	ŠÚKL		Ak je relevantné
Deklarácia, prehlásenie o správnej výrobnjej praxi (SVP, GMP) liečiva	ŠÚKL	§ 16a ods. 2 m	
DOPLŇUJÚCE INFORMÁCIE Vzťahujúce sa k pracovisku a personálu			
Vybavenie pracoviska pre klinické skúšanie		§ 16 ods. 2 f	
Životopis koordinujúceho skúšajúceho v príslušnom členskom štáte (pre multicentrické klinické skúšanie)		§ 16 ods. 2 d	
Životopis každého skúšajúceho zodpovedného za vykonanie klinického skúšania v centre v príslušnom členskom štáte (hlavný skúšajúci)		§ 16 ods. 2 d	
Údaje o podpornom personáli		§ 16 ods. 2 f	
Údaje o osobe určenej pre subjekty klinického skúšania, ako je uvedené v čl. 3.4. smernice (majú byť uvedené v informácii o klinickom skúšaní pre subjekty klinického skúšania).			
DOPLŇUJÚCE INFORMÁCIE Vzťahujúce sa k financiám			
Poskytnutie odškodného alebo náhrady škody v prípade poškodenia alebo smrti subjektov v rámci klinického skúšania	ŠÚKL	§ 16 ods. 2 i	
Doklad o poistení alebo náhrade škody v súlade s povinnosťami a zodpovednosťou skúšajúceho a zadávateľa		§ 16 ods. 2 j	
Kompenzácia pre skúšajúcich		§ 16 ods. 2 j	
Zmluva medzi zadávateľom a centrom klinického skúšania			
Dohoda medzi zadávateľom a skúšajúcim, ak nie je uvedený v protokole			
Zmluva medzi skúšajúcim a centrom klinického skúšania.			

Dátum :

Podpis :

Dátum :

Podpis :

Príloha č. 2 K. KONTROLNÝ LIST PRÍLOH K FORMULÁRU ŽIADOSTI

(Údaje, ktoré príslušný úrad (PÚ) a etická komisia (EK) každého členského štátu vyžaduje)

EK*	PÚ*	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Potvrdenie o priradení EudraCT čísla.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sprievodný list.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Formulár žiadosti v písomnej forme.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Elektronický XML formát pre EudraCT databanku (Európsku databanku klinického skúšania).
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Protokol so všetkými aktuálnymi dodatkami.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Príručka pre skúšajúceho.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Farmaceutická dokumentácia ku skúšanému produktu (IMPD-Investigational Medicinal Product Dossier).
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zjednodušená farmaceutická dokumentácia (IMPD) k známym (skúšaným) produktom.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC) (pre lieky registrované v EÚ).
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zoznam príslušných úradov v EÚ, na ktoré bola žiadosť podaná a podrobnosti ich rozhodnutí.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kópia stanoviska etickej komisie v príslušnom členskom štáte, ak je k dispozícii.

DOPLŇUJÚCE ÚDAJE V ŠPECIÁLNYCH PRÍPADOCH

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Ak žiadateľom nie je zadávateľ, písomné poverenie umožňujúce žiadateľovi konať v mene zadávateľa. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kópia povolenia na obmedzené použitie alebo prepúšťanie geneticky modifikovaných organizmov. |

DOPLŇUJÚCE INFORMÁCIE PODĽA POŽIADAVIEK ČLENSKÉHO ŠTÁTU

(Príloha 1 obsahuje informácie, ktoré vyžaduje príslušný úrad a etická komisia každého členského štátu)

Vzťahujúce sa k subjektom

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Formulár informovaného písomného súhlasu. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Informácia o klinickom skúšaní pre subjekty. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Postup (stratégia) náboru subjektov. |

Vzťahujúce sa k protokolu

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Súhrn protokolu v národnom jazyku členského štátu. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Prehľad všetkých prebiehajúcich klinických skúšaní s rovnakým skúšaným produktom. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Recenzia klinického skúšania, ak je dostupná. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Posudok k etike klinického skúšania vypracovaný hlavným / koordinujúcim skúšajúcim. |

Vzťahujúce sa ku skúšanému produktu

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Štúdie o vírusovej bezpečnosti skúšaného produktu. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vzor označenia v slovenskom jazyku. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Povolenie na organizovanie klinického skúšania za špeciálnych podmienok alebo na klinické skúšanie produktov so špeciálnymi vlastnosťami, napr. GMO, rádiofarmaceutické produkty. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | TSE certifikát. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Deklarácia, prehlásenie o správnej výrobných praxi (SVP, GMP) liečiva. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kópia povolenia výrobcu na výrobu podľa čl. 13.1 smernice, ktorá stanovuje rozsah tohto povolenia ak sa skúšaný produkt vyrába v EÚ. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vyhlasenie kvalifikovanej osoby, že miesta výroby pracujú v zhode s EÚ požiadavkami GMP (SVP) (ak existuje). |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kópia povolenia dovozcu na dovoz podľa čl. 13.1 smernice. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Certifikát analýzy pre skúšaný produkt v mimoriadnych prípadoch: ak stanovenie nečistôt nie je doložené v špecifikáciách alebo ak sa neočakávané zistí prítomnosť nečistôt (nezahrnutých v špecifikáciách). |

Vzťahujúce sa k pracovisku a personálu

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Vybavenie pracoviska pre klinické skúšanie. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Životopis koordinujúceho skúšajúceho v príslušnom členskom štáte (pre multicentrické klinické skúšanie). |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Životopis každého skúšajúceho zodpovedného za vykonanie klinického skúšania v centre v príslušnom členskom štáte (hlavný skúšajúci). |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Údaje o podpornom personáli. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Údaje o osobe určenej na konzultácie pre subjekty klinického skúšania, ako je uvedené v čl. 3.4 smernice (majú byť uvedené v informácii o klinickom skúšaní pre subjekty klinického skúšania). |

Vzťahujúce sa k financiám

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Poskytnutie odškodného alebo náhrady škody v prípade úrazu alebo smrti subjektov v rámci klinického skúšania. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Doklad o poistení alebo náhrade škody v súlade s povinnosťami a zodpovednosťou skúšajúceho a zadávateľa. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kompenzácia pre skúšajúcich. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Kompenzácia pre subjekty. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Zmluva medzi zadávateľom a centrom klinického skúšania. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dohoda medzi zadávateľom a skúšajúcim, ak nie je uvedený v protokole. |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Dohoda medzi skúšajúcim a centrom klinického skúšania. |

Príloha 3: **Príklady podstatných dodatkov a zmien ku klinickému skúšanju**

Podľa: Detailed Guidance for the request for authorization 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, ENTR /CT1, Revision 1, (2004)

Dodatok alebo zmena sa považuje za "podstatnú", ak je pravdepodobné, že bude mať vplyv na:

bezpečnosť, fyzickú alebo mentálnu integritu účastníkov klinického skúšania,
vedeckú hodnotu klinického skúšania,
pribeh alebo manažment klinického skúšania,
kvalitu alebo bezpečnosť každého skúšaného produktu použitom v klinickom skúšanju.

Uvedené sú príklady aspektov klinického skúšania, ktorých zmeny môžu nastať, niektoré z nich je potrebné oznámiť ako podstatné. Môžu sa vyskytnúť aj iné aspekty klinického skúšania, ktorých zmeny môžu spĺňať kritéria pre zaradenie medzi podstatné.

Dodatky alebo zmeny v protokole klinického skúšania:

- Cieľ klinického skúšania(KS)
- Dizajn KS
- Informovaný súhlas
- Spôsob náboru subjektov
- Hodnotenie účinnosti
- Harmonogram odoberania vzoriek
- Pridanie, vypustenie testov alebo meraní
- Počet zúčastnených subjektov (účastníkov KS)
- Vekové rozpätie účastníkov KS
- Kritériá pre zaradenie do KS
- Vylučovacie kritériá
- Monitorovanie bezpečnosti
- Doba užívania hodnoteného produktu
- Zmena dávkovania hodnoteného produktu
- Zmena komparátora (referenčného produktu)
- Štatistické analýzy

Dodatky alebo zmeny v organizácii (usporiadaní) KS:

- Zmena alebo zaradenie nového zodpovedného skúšajúceho
- Zmena koordinujúceho skúšajúceho
- Zmena alebo zaradenie nového centra pre klinické skúšanie
- Zmena zadávateľa alebo splnomocneného zástupcu
- Zmena v pridelení významnej úlohy (povinnosti) zmluvnej výskumnej organizácii
- Zmena v definícii podmienok ukončenia klinického skúšania

Dodatky vzťahujúce sa k hodnotenému produktu:

Zmeny v kvalitatívnych údajoch hodnoteného produktu:

- Zmena názvu alebo kódu hodnoteného produktu
- Zmena vnútorného obalového materiálu

Zmena výrobcu(ov) liečiva
Zmena výrobného procesu (postupu) liečiva
Zmeny v špecifikáciách liečiva
Zmena vo výrobe lieku alebo produktu
Zmeny v špecifikáciách produktu
Zmeny v špecifikáciách pomocných látok, ktoré môžu ovplyvniť farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti hodnoteného produktu
Zmena v čase použiteľnosti vrátane po prvom otvorení a rekonštitúcii (príprave)
(Veľká) zmena v zložení lieku alebo produktu
Zmeny v podmienkach skladovania
Zmeny v skúškach na liečivo
Zmeny v skúškach na skúšaný produkt
Zmeny v skúškach na pomocné látky, neuvedené v liekopise

Zmeny údajov v predklinických a toxikologických štúdiách, ak sú opodstatnené v rámci prebiehajúceho klinického skúšania (napr. pozmenené posúdenie prínosu / rizika, atď.):

Napríklad:

Výsledky nových farmakologických testov
Nová interpretácia pôvodných farmakologických testov
Výsledky nových testov toxicity
Nová interpretácia pôvodných testov toxicity
Výsledky nových štúdií zameraných na interakcie

Zmeny v údajoch z klinických štúdií alebo z klinickej praxe hodnoteného produktu, ak sú podstatné pre prebiehajúcu klinickú skúšaniu (napr. pre zmenu posúdenia prínosu / rizika, atď.):

Napríklad:

Zmeny v bezpečnosti skúšaného produktu z klinických štúdií alebo používania lieku
Výsledky nových klinických farmakologických testov
Nová interpretácia pôvodných klinických farmakologických testov
Výsledky nových klinických štúdií
Nová interpretácia pôvodných klinických údajov
Nové údaje o hodnotenom produkte získané z klinického používania
Nová interpretácia pôvodných údajov o hodnotenom produkte získaných z klinického používania

Túto správu zasiela žiadateľ v súlade s § 17 písmeno n) zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach č. 140/1998 Z.z. raz ročne u tých štúdií, ktoré trvajú viac rokov, pričom má obsahovať údaje zo všetkých slovenských pracovísk. Predloženie tejto správy nenahrádza povinnosť predložiť oznámenie o ukončení klinického skúšania a Záverečnú správu po ukončení klinického skúšania.

Správa má obsahovať v primeranom rozsahu:

1. Názov štúdie (Title of the study)
2. Kód štúdie (EudraCT number)
3. Dátum začiatku skúšania (Date of the start of the trial)
4. Zoznam skúšajúcich a pracoviská (centrá) - (Names of the investigators - centers)
5. Počet zaradených pacientov v jednotlivých centrách a jednotlivých skupinách (Number of trial subjects in centers and groups)
6. Dôvody prerušenia účasti na klinickom skúšaní (Reason for drop-outs)
7. Priebeh klinického skúšania (Course of the trial)
8. Závažné nežiaduce udalosti (počet, priebeh závažných a neočakávaných NU) (Adverse events, number and comment)
9. Dátum správy (Datum of the report)
10. Meno a podpis zadávateľa alebo jeho splnomocneného zástupcu (Name and signature of the sponsor)

Príloha 5. **Pomôcka na zaradenie klinického skúšania medzi neintervenčné klinické skúšanie**

Podobný spôsob je možné nájsť v dokumente Notice to applicants. Questions and answers (8).

Otázky:

1. Liek nie je registrovaný v Slovenskej republike - áno - nie?
2. Je indikácia lieku iná, než je uvedené v Súhrne charakteristických vlastností?
3. Je dávkovanie iné, než je uvedené v Súhrne charakteristických vlastností?
4. Použije sa liek za stavu, ktorý je uvádzaný ako kontraindikácia?
5. Použije sa liek u chorých iného veku, než je uvedené v Súhrne charakteristických vlastností?
6. Použije sa liek v neterapeuticky (nemá priamy prospech pre fyzické alebo psychické zdravie účastníka výskumu)?
7. Je zaradenie pacienta do skupiny vopred dané v pláne skúšania?
8. Budú pacienti randomizovaní (náhodne zaradení) do skupín?
9. Použijú sa diagnostické metódy, ktoré sa u týchto pacientov bežne nepoužívajú?
10. Je liek bezplatne poskytovaný zadávateľom?

Vyhodnotenie:

Ak je na niektorú otázku kladná odpoveď, nejedná sa o neintervenčné klinické skúšanie.

Poznámky:

1. Termín "neintervenčné klinické skúšanie" sa týka iba registrovaných liekov (bez ohľadu na pôvod - chemický rastlinný alebo biologický) iba prospektívne výskumné metódy. Nezahŕňa skúšanie krvi, krvných elementov, plazmy, tkanív (okrem somatickej bunkovej terapie), kozmetiky, potravinových doplnkov a zdravotníckych pomôcok.
2. Neintervenčné klinické skúšanie je podmienené registráciou lieku, preto sa vždy jedná o klinické skúšanie vo 4 fáze.
3. Metódy výskumu neintervenčného klinického skúšania môžu byť retrospektívne alebo prospektívne. V podstate sa kryje s termínom pozorovacie (observačné) klinické štúdie (deskriptívne alebo analytické).
4. Definícia klinického skúšania je uvedená v § 15 odsek 1 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach.
5. Definícia neintervenčného klinického skúšania je v § 18a zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach:
 - (1) Neintervenčné klinické skúšanie je sledovanie používania registrovaného lieku pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti.
 - (2) Pri neintervenčnom klinickom skúšaní sa:
 - a) liek predpisuje v súlade s podmienkami určenými v rozhodnutí o registrácii lieku,
 - b) vopred neurčuje zaradenie chorého človeka do danej terapeutickkej stratégie protokolom, ale vychádza z bežnej terapeutickkej praxe,
 - c) rozhodnutie lekára o predpísaní lieku zreteľne oddeľuje od rozhodnutia zaradiť chorého človeka do klinického skúšania,
 - d) nemusí použiť doplňujúci diagnostický postup ani monitorovací postup na chorom človeku,
 - e) použijú na analyzovanie získaných údajov epidemiologické metódy.

Príloha 6. **POSTUP PRI GENEROVANÍ ŽIADOSTI O KLINICKÉ SKÚŠANIE, O ZMENU ÚDAJOV V PROTOKOLE (ŽIADOSTI) A VYPLŇOVANÍ OZNÁMENIA O UKONČENÍ KS EUDRACT SYSTÉMOM**

Požadovaný XML súbor žiadosti o povolenie klinického skúšania je možné vygenerovať na internetovej stránke európskej liekovej agentúry (EMA, www.emea.eu.int). Po zobrazení hlavnej stránky je potrebné kliknúť v poli "EU Telematics" v časti Clinical Trials na odkaz [EudraCT Website](#). V prípade nejasností alebo **pri problémoch v orientácii v EudraCT systéme sa môžete obrátiť na stálu podporu EudraCT databanky, treba kliknúť na "EudraCT Helpdesk", kde priamo prostredníctvom e-mailu komunikujete o vzniknutých problémoch.**

Po vstupe na úvodnú stránku EudraCT systému sa zobrazia dve možnosti, vyplňovanie žiadosti "online" a prístup k podporným dokumentom (guidance a guideline dokumenty, pdf. (word) žiadosti, štatistika, kontakty členských štátov a pod.).

➤ **1. Podporná dokumentácia**

V tejto časti po kliknutí na "[Access to EudraCT supporting documentation](#)" môžete nájsť technické informácie o systéme, štatistiku o klinických skúšaniach v európskej databanke, príslušnú legislatívu, najčastejšie kladené otázky a odpovede v súvislosti s používaním EudraCT, manuál k činnosti v EudraCT a príslušné pdf. (word) formáty žiadostí o KS, dodatky ku KS a oznámenia o ukončení KS.

➤ **2. Postup pri "online" príprave žiadosti o klinické skúšanie v XML formáte**

1. V prípade ak organizujete sami klinické skúšanie alebo Vám nebol zaslaný kompletný súbor žiadosti v XML formáte od zadávateľa klinického skúšania a disponujete len EudraCT číslom a potvrdzujúcim email-om o jeho pridelení, musíte si žiadosť vyplniť sami. Ak neviete ako na to, postupujte nasledovne:

1. Napojte sa na EMA public home page - www.emea.eu.int.
2. Kliknite na ikonu EudraCT
3. Po zobrazení EudraCT home page kliknite na položku "**Access to EudraCT Application form**". Zobrazí sa mala "EudraCT Welcome page".
4. Kliknite na položku "**Click here to create a new Clinical Trial Application**", po zobrazení okna "**Initial required information**" zvolte ako kompetentnú autoritu ŠÚKL (v menu je uvedená ako "Slovakia-SIDC (slovak)" a zadajte do dolnej položky EudraCT číslo a kliknite na "**save**". Zobrazí sa hlavné menu, kde vyplníte údaje presne podľa protokolu klinického skúšania. Je nutné, aby ste údaje o klinickom skúšaní uvádzali presne podľa protokolu pričom môže byť v anglickom jazyku.
5. Po skončení úprav údaje vytlačte a súbor uložte na disketu.
6. Tento spôsob vyplňovania je nevýhodný, lebo umožňuje, že v databanke EudraCT môžu byť pre jednu multicentrickú štúdiu s jednotným EudraCT kódom viacero rozdielnych údajov. To môže viesť k pochybnostiam o vierohodnosti uvedených údajov. Preto sa snažte radšej získať od zadávateľa súbor žiadosti v XML formáte, ktorý už bol použitý v niektorom členskom štáte.

2. Ak žiadateľ o povolenie klinického skúšania (ďalej len žiadateľ) poverený zadávateľom obdrží súbor v XML formáte so žiadosťou o povolenie klinického skúšania (KS) a aj potvrdzujúci e-mail o priradení EudraCT čísla, kde toto EudraCT číslo je uvedené, môže narábať s týmto súborom v medziach, ktoré mu určil zadávateľ nasledujúcimi spôsobmi:

- a) Úprava a doplnenie údajov obsiahnutých v žiadosti, ak je potrebné uviesť informácie o centrách klinického skúšania, skúšajúcich alebo spoluskúšajúcich, prípadne údaje o žiadateľovi a etickej komisii v príslušnom členskom štáte v rámci multicentrického klinického skúšania.

spôsob vykonania:

- Uložte si svoj súbor v XML formáte do svojho počítača.
- Napojte sa na internetovú stránku EMEA - www.emea.eu.int.
- Kliknite na ikonu EudraCT
- Po zobrazení EudraCT home page kliknite na položku "**Access to EudraCT Application form**". Zobrazí sa mala "EudraCT Welcome page".
- Kliknite na položku "**Click here to load a saved Clinical Trial Application**", po zobrazení okna "**Load application from file confirmation**" kliknite na Browse / Prechádzať. Zobrazí sa vyhľadávanie súborov Vášho počítača, vyberte súbor XML formáte a stlačte "**upload**", potom "**continue**". Teraz môžete voľne upravovať žiadosť, tzn. pridávať nové centrá v Slovenskej republike, vyplňovať údaje o etickej komisii a ŠÚKL a každú zmenu v pôvodnej žiadosti.

- b) Postup pri podávaní žiadosti v elektronickej podobe a písomnej forme

Vo veľkej väčšine prípadov dostanete od Vašej materskej firmy XML formát žiadosti v anglickom jazyku. ŠÚKL bude akceptovať písomnú žiadosť aj v anglickom jazyku (stačí si "uploadovať" XML formát a vytlačiť žiadosť na tlačiarňu). Pred podaním na ŠÚKL sa však uistite, či sú všetky jej sekcie od A po K kompletne a správne vyplnené aj s údajmi o slovenských skúšajúcich a centrách. Vyplňte prosím aj údaje v sekcii I a J, tam sú údaje o slovenských centrách, etických komisiách a ŠÚKL.

V prípade akýchkoľvek nejasností kontaktujte ŠÚKL

Nezbavujte sa pôvodného súboru žiadosti v XML formáte, pretože ak sa vyskytnú zmeny v pôvodnej žiadosti (nové centrum, zmena skúšajúceho, zmena miesta zodpovedného za prepúšťanie šarže v EÚ, zmena vstupných a výstupných kritérií, proste ak dôjde k zmene v údajoch vo všetkých sekciách žiadosti), môžete si ho znova "uploadovať", editovať zmeny a takto zmenený súbor v XML formáte môžete znova podať na ŠÚKL a vytlačiť.

➤ **2. Sekcia B a C formuláru žiadosti o povolenie klinického skúšania**

Stanovisko ŠÚKL k vyplňovaniu týchto sekcií:

1. Sekcia B - zadávateľ

V časti B1 figuruje zadávateľ, ktorý môže mať sídlo ako v EÚ, tak aj v krajine mimo EÚ (USA, Švajčiarsko, Japonsko a pod.). Ak má sídlo mimo EÚ vyplní sa časť B2, v ktorej sa uvádzajú údaje o oficiálnom zastúpení (legal representative) zástupcu zadávateľa v EÚ. Pri vyplňovaní tejto sekcie je dôležité si uvedomiť, že 1 klinické skúšanie = 1 kód klinického skúšania / protokol = 1 EudraCT číslo = 1 zadávateľ = 1 štatutárny zástupca zadávateľa pre EÚ.

2. Sekcia C - žiadateľ

V tejto sekcii musí byť uvedená osoba/organizácia zmocnená zadávateľom alebo jeho štatutárnym zástupcom na podávanie žiadosti a komunikáciu so ŠÚKL ohľadne konkrétneho klinického skúšania (contact person). Toto zmocnenie nemá nič spoločné s inými aktivitami v organizácii na území SR (monitoring a pod.). Pri organizáciách má to byť štatutárny zástupca, ktorý súčasne podpíše vyplnenú žiadosť. Kontaktná osoba na požiadanie ŠÚKL predloží zmocnenie, resp. poverenie. Žiadateľ okrem toho je zodpovedný za organizovanie, vedenie a financovanie klinického skúšania v Slovenskej republike.

3. Adresy slovenských pracovísk

Adresy slovenských pracovísk, zadávateľa, skúšajúceho alebo etickej komisie musia mať slovenskú diakritiku a musia byť presné. Sú to údaje, ktoré sa uvedú na rozhodnutí, preto musia byť pravdivé. Majú to byť údaje, uvedené na povolení činnosti alebo v obchodnom registri. Okrem presného uvedenia názvu zdravotníckeho zariadenia a jeho adresy treba uviesť aj jeho právnu formu, napr. neštátne zdravotnícke zariadenie, spol. s r.o., a.s., n.o. a pod. Uvedenie názvu budovy sídla (napr. NsP, Poliklinika) sa neuvádzajú, ak tento názov nie je súčasťou mena organizácie.

➤ 3. **Dodatky ku klinickému skúšaniu a oznámenie o ukončení klinického skúšania**

Dodatky ku klinickému skúšaniu

V EudraCT existujú dva typy opodstatnených dodatkov, je to zmena údajov v protokole klinického skúšania a zmena údajov v pôvodnej žiadosti.

Vo všeobecnosti môžu nastať dva prípady:

a. Zmeny vyústia do zmien údajov v pôvodnej žiadosti

V takomto prípade ŠÚKL bude požadovať zmenený, zrevidovaný XML formát pôvodnej žiadosti (s novými údajmi v ňom zapracovanými) a písomný formulár žiadosti o schválenie dodatku ku klinickému skúšaniu **s vyznačenými zmenami a ich odôvodnením.**

b. Zmeny sa neprejavia v pôvodnej žiadosti v databanke

Postačujúcim pre ŠÚKL bude písomný formulár žiadosti o schválenie dodatku ku klinickému skúšaniu s vyznačenými zmenami a odôvodnením ich uskutočnenia (bližšie informácie v metodickom pokyne ŠÚKL č.7/2004 - Postup pri podávaní žiadosti o klinické skúšanie, ktorý je dostupný na internetovej stránke: www.sukl.sk).

Oznámenie o ukončení alebo o pozastavení klinického skúšania

Oznámenie sa podáva na ŠÚKL v podobe písomného formuláru (bližšie informácie v metodickom pokyne ŠÚKL č.7/2004 Postup pri podávaní žiadosti o klinické skúšanie, ktorý je dostupný na internetovej stránke www.sukl.sk).

➤ **4. Validácia údajov v XML formáte žiadosti o klinické skúšanie**

ŠÚKL pri posudzovaní žiadostí o povolenie klinického skúšania môže vyzvať žiadateľa o doplnenie údajov v žiadosti len raz, pričom správne konanie sa preruší. Ak žiadateľ požadované údaje do určenej časovej lehoty podľa zákona č. 71/1967 Zb. o správnom konaní (správny poriadok) v znení neskorších predpisov nedoplní, ŠÚKL správne konanie zastaví. **Takýto postup platí aj pre podávanie údajov v elektronickej podobe (formát XML).**

➤ **25. Zmeny a oznamy pre klinické skúšania podané pred 1.5.2004.**

Pre tieto klinické skúšania neexistuje údaj v databanke klinického skúšania EudraCT. Preto sa nepodáva oznámenie/žiadosť v elektronickej podobe. Písomná forma v tomto prípade nemá jednotne predpísaný formát.

Or Summary of product characteristics

- 8. Declaration of GMP, GLP and GCP status of the medicinal products, preclinical and clinical data used in the clinical trial or submitted with application.**
- 9. Applicable authorisations to cover trials or products with special characteristics e.g. GMOs, radiopharmaceuticals. (Ministry of the Environment of the Slovak republic).**
- 10. Copy of ethics committee opinion in the MS concerned**
- 11. Provision for indemnity or compensation in the event of injury or death.**