



Rozporządzenie 536/2014 – wspólna ocena, wspólna decyzja.

Ewa Ołdak

Departament Badań Klinicznych Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów
Biobójczych



Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE

Cel: uproszczenie i harmonizacja przepisów administracyjnych regulujących badania kliniczne; ograniczenie do minimum różnic w podejściu do rejestracji badań klinicznych między państwami członkowskimi.

- **Zharmonizowana dokumentacja związana z procedurą wydawania pozwoleń.**
- **Jeden portal służący do składania wniosków o pozwolenie badania klinicznego wraz z bazą danych.**
- **Określone ramy czasowe na każdy etap procesu wydawania pozwolenia, możliwość zgody domniemanej.**
- **Zaangażowanie we wspólną ocenę wszystkich państw, w których sponsor planuje przeprowadzić dane badanie kliniczne.**



Portal i baza danych

- EMA (Europejska Agencja Leków) tworzy na zlecenie Komisji Europejskiej portal i bazę danych. Funkcjonalność systemu jest niezbędna aby Rozporządzenia 536/14 zaczęło być stosowane. Funkcjonalność oceni niezależny audyt.
- Cały proces rejestracji i oceny prowadzony będzie za pośrednictwem portalu.
- Interfejs użytkownika bazy danych będzie dostępny we wszystkich językach urzędowych Unii.
- Portal zapewni wszystkim podmiotom uczestniczącym w procesie wydawania odpowiednią funkcjonalność i przestrzeń roboczą.
- Dostęp do określonej dokumentacji będzie związany z nadanymi uprawnieniami i rolą „odgrywaną” w procesie wydawania pozwolenia.



Zakres objęty Rozporządzeniem

Rejestracja
i autoryzacja
użytkowników

EU Portal

ASR, SUSAR
Portal

Inne portale UE

Przestrzeń robocza

Sponsorzy

MAH

Państwa członkowskie

Komisja Europejska

EMA

Baza danych EU

Dokumentacja
badań klinicznych

EudraVigilance

Słownik MP

Repozytorium ASR

Inna dokumentacja

Publiczny dostęp
do informacji



Portal i baza danych

- rejestracja użytkowników i określanie ról
- rejestracja produktów leczniczych i substancji nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii
- uzyskanie numeru EU CT
- przygotowywanie submisji
- walidacja wniosku przed złożeniem
- możliwość śledzenia zmian
- zarządzanie badaniem
- powiadamianie o terminach
- informacja o zadaniach
- wyszukiwanie danych i tworzenie raportów
- przechowywanie i ściąganie dokumentacji
- powiązanie z innymi systemami, odniesienia do dokumentacji
- pomoc i trening



Portal i baza danych

Role - przykłady:

- super user
- koordynator
- wnioskodawca
- edytor
- obserwator
- obserwator + QIMPD

Użytkownik/grupy
użytkowników: konkretne
badania i lub role

Dostęp, powiadomienia,
zarządzanie wyłącznie zgodnie z
przydzielonymi rolami



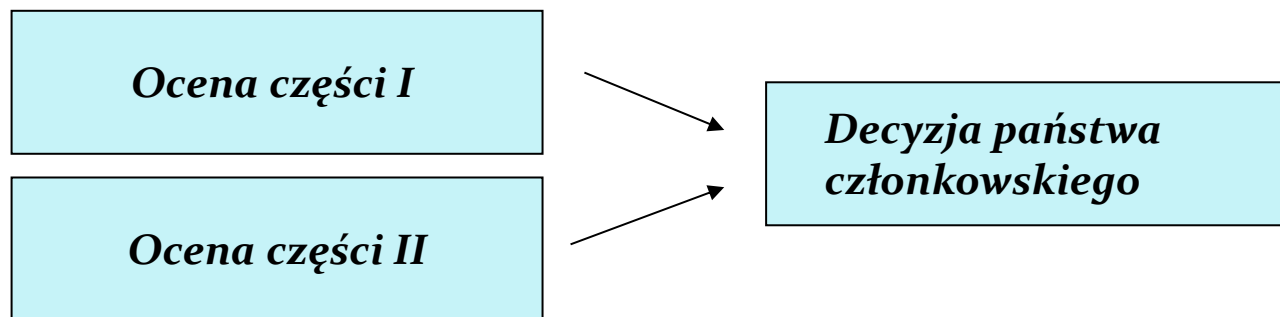
Przebieg procesu wydania pozwolenia na badanie kliniczne

- ➔ Sprawozdanie z oceny - aspekty objęte częścią I merytoryczną - ocena państwa sprawozdawcy. Sponsor składa za pośrednictwem portalu dokumentację wniosku do państw członkowskich; wybiera państwo sprawozdawcę, Państwo sprawozdawca (*reporting Member State, RMS*) - na każdym etapie procesu państwo sprawozdawca działa w porozumieniu z innymi państwami członkowskimi (MS) biorącymi udział w danej procedurze wydania pozwolenia.
- ➔ Sprawozdanie z oceny - aspekty objęte częścią II, właściwe dla każdego państwa członkowskiego i podlegające wyłącznie jego ocenie.



Kiedy państwo członkowskie odmawia wydania pozwolenia na badanie kliniczne?

- w przypadku gdy w odniesieniu do części I dokumentacji RMS stwierdza, że badanie jest niedopuszczalne
- w przypadku gdy w odniesieniu do części I dokumentacji RMS stwierdza, że badanie jest dopuszczalne ale państwo nie zgadza się z konkluzją RMS
- jeżeli na należycie uzasadnionej podstawie stwierdzi brak dostosowania się do aspektów ujętych w części II sprawozdania
- w przypadku gdy komisja etyczna wydała negatywną opinię, która zgodnie z prawem danego kraju jest ważna na całym terytorium państwa członkowskiego





Ocena etyczna

- Badanie kliniczne podlega ocenie naukowej i etycznej
- Ocenę etyczną przeprowadza komisja etyczna zgodnie z prawem zainteresowanego państwa członkowskiego
- Komisja etyczna: niezależny podmiot ustanowiony w państwie członkowskim zgodnie z prawem tego państwa uprawniony do wydawania opinii do celów tego rozporządzenia, z uwzględnieniem opinii osób nieposiadających wiedzy fachowej, w szczególności pacjentów lub organizacji pacjentów;
- Ocena etyczna: może obejmować aspekty ujęte w części I sprawozdania oraz w części II sprawozdania, odpowiednio dla każdego państwa członkowskiego

Część I: CA + EC

Część I: CA

Część I: CA + EC

Część II: CA + EC

Część II: EC

Część II: EC

- Rolą państwa jest zapewnienie aby terminy i procedury oceny etycznej były zgodne z terminami i procedurami rozporządzenia



- **Wstępne ustalenia zespołu, biorące pod uwagę rekomendacje zaakceptowane przez Ministra Zdrowia, w celu wypełnienia założeń Rozporządzenia w zakresie oceny etycznej zakładają powołanie Naczelnej Komisji Bioetycznej (NKB) oraz jej współpracę z aktualnie funkcjonującymi komisjami etycznymi. Zgodnie z ustaleniami organ kompetentny jak i komisja mają oceniać zarówno aspekty merytoryczne (część I dokumentacji) jak i część narodową (część II dokumentacji).**
- **Plany przewidują przekazanie opinii etycznej (NKB lub komisji współpracującej) do Prezesa Urzędu do wykorzystania jako składowa wydawanej przez niego decyzji.**
- **Czy i jak komisja może zwrócić się do sponsora o dodatkowe informacje/wyjaśnienia? Jak przeprowadzić konsultacje pomiędzy organem a komisją?**



Portal i baza danych

**Sprawozdanie z oceny -
aspekty objęte częścią I
merytoryczną**

**Sprawozdanie z oceny –
aspekty objęte częścią II,
właściwe dla każdego
państwa
członkowskiego**

**Kontakt sponsor – państwo
sprawozdawca**

**Kontakt sponsor – państwo
członkowskie**



Walidacja

10 dni

- Sponsor składa wniosek przez portal
- W ciągu 6 dni po złożeniu RMS informuje o pełnieniu roli sprawozdawcy
- W ciągu 7 dni po złożeniu państwa przekazują informacje istotne dla walidacji
- W ciągu 10 dni RMS informuje sponsora o wyniku walidacji
- W przypadku uwag sponsor ma 10 dni na uzupełnienie
- Po przesłaniu uzupełnień RMS w ciągu 5 dni informuje sponsora czy dokumentacja jest kompletna a badanie jest objęte zakresem Rozporządzenia

Ocena części I

Wstępna ocena RMS

26

W przypadku badań z ATMP/GMO/terapią genową może być wydłużony o 50 dni

Ocena skoordynowana

12

Konsolidacja

7

- RMS może zwrócić się do sponsora o dodatkowe informacje
- Sponsor ma 12 dni na uzupełnienia
- W ciągu 12 dni od złożenia odpowiedzi RMS prowadzi ocenę skoordynowaną uzupełnień
- W ciągu 7 dni od zakończenia oceny skoordynowanej RMS konsoliduje i przygotowuje końcowe sprawozdanie

Ocena części II

45

- Państwo zainteresowane może zwrócić się do sponsora o dodatkowe informacje
- Sponsor ma 12 dni na uzupełnienia
- W ciągu 19 dni od złożenia odpowiedzi Państwo ocenia odpowiedzi i przygotowuje końcowe sprawozdanie

Decyzja

5 dni



- Sprawozdanie z oceny zawiera jedną z następujących konkluzji:
- Przeprowadzenie badania klinicznego jest dopuszczalne w świetle wymogów określonych w rozporządzeniu
 - Przeprowadzenie badania jest dopuszczalne po spełnieniu określonych warunków określonych w sprawozdaniu
 - Przeprowadzenie badania jest niedopuszczalne w świetle wymogów określonych w rozporządzeniu.



Walidacja

10 dni

Ocena części I

45

- W ustalonym czasie komisja przekazuje opinię/pytania do sponsora o dodatkowe informacje, które będą umieszczone w raporcie
- Sponsor ma 12 dni na uzupełnienia
- W ciągu 19 dni od złożenia odpowiedzi organ i komisja uzgadniają ostateczne końcowe sprawozdanie

**Badanie jest skierowane
tylko do Polski**

Decyzja

5 dni





Walidacja

10 dni

Ocena części I

Wstępna ocena RMS

26

Ocena skoordynowana

12

Konsolidacja

7

Decyzja

5 dni



- Opinia komisji powinna trafić do organu nie później niż w czasie 30 dni, tak aby ewentualne pytania komisji przekazać w trakcie oceny skoordynowanej.
- W ciągu 12 dni od złożenia odpowiedzi RMS prowadzi ocenę skoordynowaną uzupełnień
- W ciągu 7 dni od zakończenia oceny skoordynowanej RMS konsoliduje i przygotowuje końcowe sprawozdanie

**Badanie jest skierowane do wielu państw a
Polska nie jest państwem sprawozdawcą**



Walidacja

10 dni

Ocena części I

Wstępna ocena RMS

26

Ocena skoordynowana

12

Konsolidacja

7

Decyzja

5 dni



- Opinia komisji powinna trafić do organu nie później niż w czasie 21 dni, tak aby ewentualne pytania komisji zamieścić w raporcie przekazanym innym państwom do oceny skoordynowanej. W ciągu 12 dni od złożenia odpowiedzi RMS prowadzi ocenę skoordynowaną uzupełnień (razem z komisją)
- W ciągu 7 dni od zakończenia oceny skoordynowanej RMS konsoliduje i przygotowuje końcowe sprawozdanie

**Badanie jest skierowane do wielu państw a
Polska jest państwem sprawozdawcą**



	W przypadku uwag do dokumentacji sponsor ma 12 dni na uzupełnienie dokumentacji. Jeżeli nie przedstawi informacji w terminie wniosek traci ważność
12 dni od otrzymania dodatkowych informacji	Ocena skoordynowana RMS wspólnie z państwami zainteresowanymi
7 dni od zakończenia oceny skoordynowanej	Konsolidacja i finalne sprawozdanie



ASSESSMENT REPORT TEMPLATE FOR CLINICAL TRIALS – PART I

1. ADMINISTRATIVE INFORMATION
2. INFORMATION ON THE PROCEDURE
3. QUALITY ASSESSMENT
4. NON-CLINICAL ASSESSMENT
5. CLINICAL ASSESSMENT
6. STATISTICAL/METHODOLOGICAL ASSESSMENT
7. REGULATORY ASSESSMENT
8. CONCLUSION OF THE RMS
9. DRAFT LIST OF REQUESTS FOR ADDITIONAL INFORMATION PROPOSED BY
THE REPORTING MEMBER STATE
10. CONSIDERATIONS FROM OTHER MEMBER STATES CONCERNED
11. FINAL LIST OF REQUESTS FOR ADDITIONAL INFORMATION
(AFTER CONSOLIDATION)
12. RMS's ASSESSMENT OF ADDITIONAL INFORMATION SUBMITTED
BY THE SPONSOR
13. FINAL OVERALL CONCLUSION OF THE RMS
14. ASSESSMENT OF SUBSTANTIAL MODIFICATION

**5 CLINICAL ASSESSMENT****5.1 Background information****5.1.1 Trial category****5.1.1.1 For low-intervention clinical trials only**

If the trial is low interventional, **briefly** describe the justification (as provided by the sponsor) [Note](#):

The justification for a low-intervention clinical trial as provided by the sponsor is acceptable and in compliance with Article 2(3) of the Regulation. Yes ☐ No ☐

If No - tick appropriate box below and provide comment

The investigational medicinal products used in the study, excluding placebos, are not [authorised](#) ☐

The investigational medicinal products **are not used** in accordance with the terms of the marketing [authorisation](#) and the use of the investigational medicinal products **is not** evidence-based ☐

The additional diagnostic or monitoring procedures **pose more than minimal additional risk or burden to the safety** of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned ☐

Workspace:

Assessor's comment:

5.1.1.2 Phase of trial

Workspace:

Assessor's comment if disagreement with the study phase proposed [Note](#):

5.1.2 Therapeutic condition

Workspace:

Brief description of the disease:

5.1.3 Mechanism of action, Drug class

Workspace:

Brief description [Note](#):

5.2 Status of development

Workspace:

Brief discussion of clinical pharmacokinetic data, efficacy and safety data described in the IB from previous trials /previously investigated indications(s) for the IMP(s). Non-clinical studies may also be discussed for early or FIH clinical trials. Consideration should be given to the justification provided based on the non-clinical data, for the proposed starting dose, dose steps, and maximum exposure (see Section 4.5.1 in non-clinical section). [Note](#)

Assessor's discussion on the clinical development:

5.3 Previous related evaluation (only to be completed if applicable)**5.3.1 Scientific advice**

Workspace:

Assessor's comment [Note](#):

5.3.2 Paediatric Investigation Plan

Workspace:

Assessor's comment [Note](#):

5.3.3 Previously identified major issues

The RMS is aware of previously identified major issues/concerns that are relevant to the assessment of this clinical trial. [Note](#) ☐

Workspace:

Assessor's comment [Note](#):



5.4 Proposed clinical trial

5.4.1 Clinical trial Rationale

Is the rationale for the trial provided by the sponsor acceptable? Note	Yes ☐ No ☐
Workspace:	
Assessor's comment:	

5.4.2 Primary objective(s) and endpoint(s)

List of primary objective(s):	
The primary objective(s) are clearly defined and measurable and are acceptable.	Yes ☐ No ☐
List of primary endpoint(s):	
The primary endpoint(s) are acceptable. Note	Yes ☐ No ☐
Workspace:	
Assessor's comment:	

5.4.3 Secondary objective(s) and endpoint(s)

List of secondary objective(s):	
The secondary objective(s) are clearly defined and measurable and are acceptable.	Yes ☐ No ☐
List of secondary endpoint(s):	
The secondary endpoint(s) are acceptable.	Yes ☐ No ☐
Workspace:	
Assessor's comment:	

5.4.4 Study population as per the study protocol

Healthy volunteers/ patients	Healthy volunteers ☐ Patients ☐
Age	Adults ☐ Children/adolescents ☐

	Age group if children/adolescents proposed:
Gender	M ☐ F ☐
Workspace:	
Assessor's comment:	

5.4.5 Inclusion criteria

List of inclusion criteria:	
The inclusion criteria are rationally defined, representative of the target population and are acceptable. Note	Yes ☐ No ☐
Workspace:	
Assessor's comment:	

5.4.6 Exclusion criteria

List of exclusion criteria:	
The exclusion criteria are rationally defined and in accordance with IMP/comparator/AMP's safety profile. Note a Note b	Yes ☐ No ☐
Workspace:	
Assessor's comment:	

5.4.7 Vulnerable populations and clinical trials in emergency situations

Vulnerable populations are included in the study ☐	
If yes, specify which population(s):	
The inclusion of the vulnerable population(s) is justifiable and the benefit/risk profile is acceptable in accordance with Articles 31, 32, 33, 34, and 35 of the Regulation. Note a Note b	Yes ☐ No ☐ NA ☐
For emergency clinical trials: Does the trial provide clinically relevant direct benefit to subjects?	Yes ☐ No ☐ NA ☐
Workspace:	
Assessor's comment:	



Dziękuję za uwagę