

Klinikinių tyrimų reglamentavimo pokyčiai

Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
Rinkos priežiūros skyriaus vyr. specialistė Ilona Ivanovienė

2023 m. gegužės 19 d.
Kaunas

Teisės aktai (1)

Nauji ar pakeisti teisės aktai

- 2014 m. balandžio 16 d. EUROPOS PARLAMENTO IR TARYBOS REGLAMENTAS (ES) Nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama Direktyva 2001/20/EB (toliau – Reglamentas (ES) Nr. 536/2014)
- Europos Komisijos įgyvendinimo reglamentas (ES) Nr. 2017/556 dėl išsamios gerosios klinikinės praktikos patikrinimo procedūrų tvarkos pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (ES) Nr. 536/2014
- Europos Komisijos deleguotasis reglamentas (ES) Nr. 2017/1569, kuriuo papildomas Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) Nr. 536/2014 ir nustatomi žmonėms skirtų tiriamųjų vaistų gerosios gamybos praktikos principai ir gairės ir patikrinimų tvarka (toliau – Tiriamųjų vaistų reglamentas (ES) Nr. 2017/1569)

Teisės aktai (2)

Nauji ar pakeisti teisės aktai

- Farmacijos įstatymas (panaikintos nuostatos dėl KT atlikimo ir priežiūros, išskyrus tiriamuosius vaistinius preparatus)
- Biomedicininų tyrimų etikos įstatymas
- LR Administracinių nusižengimų kodeksas
- Nacionalinio kontaktinio centro, nurodyto europos parlamento ir tarybos reglamento (es) nr. 536/2014 dėl žmonėms skirtų vaistų klinikinių tyrimų, kuriuo panaikinama direktyva 2001/20/eb, 83 straipsnyje, funkcijų vykdymo tvarkos aprašas (SAM įsakymas 2022 m. sausio 27 d. Nr. V-156)
- Geros klinikinės praktikos mokymų organizavimo tvarkos ir šių mokymų programų rengimo reikalavimų aprašas (SAM įsakymas 2022 m. sausio 27 d. Nr. V-157)

Teisės aktai (3)

Nauji ar pakeisti teisės aktai

- Tiriamųjų vaistinių preparatų perpakavimo ir perženkinimo klinikinių tyrimų centruose tvarkos aprašas (SAM įsakymas 2022 m. kovo 21 d. Nr. V-571)
- Klinikinių vaistinių preparatų tyrimų patikrinimų tvarkos aprašas (SAM įsakymas 2022 m. liepos 4 d. Nr. V-1195) (toliau – patikrinimų tvarkos aprašas)

Teisės aktai (4)

Netekę galios teisės aktai

- Pritarimo atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą liudijimų ir leidimų atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašas (SAM įsakymas 2006 m. gegužės 31 d. Nr. V-435) panaikintas SAM įsakymu 2022 m. vasario 3 d. Nr. V-243
 - Nuostatos tebetaikomos klinikiniam tyrimams, vykdomiems vadovaujantis direktyva 2001/20/EB, išskyrus IX. Klinikinio tyrimo atitikimo GKP reikalavimams tikrinimas, X. GKP inspektorai, XI. Pranešimas apie nepageidaujamas reakcijas ir nepageidaujamus reiškinius ir XII. Pranešimas apie sunkius nepageidaujamus reiškinius ir sunkius padarinius sukėlusias nepageidaujamas reakcijas skyrių nuostatas
- Klinikinių vaistinių preparatų tyrimų atlikimo patikrinimų (inspekcijų) taisyklės (VVKT viršininko įsakymas 2011 m. sausio 26 d. Nr. 1A-72)

Patikrinimų tvarkos aprašas

Kas keitėsi:

- Sąvokos (patikrinimas, patikrinimo pažyma, trūkumai)
- Metinio patikrinimų plano sudarymo principai
- Patikrinimo pažymos forma ir terminai
- Trūkumų klasifikacija
- Sankcijos už nustatytus trūkumus

Patikrinimų tvarkos aprašas. Metinio patikrinimų plano sudarymas (1)

Metinis patikrinimų planas sudaromas atlikus rizikos vertinimą. Pritaikius rizikos vertinimo kriterijus, skaičiuojamas suminis rizikos balas:

- ✓ pranešta apie klinikinio tyrimo metu įvykusį sunkų pažeidimą (*serious breach*) (10 balų);
- ✓ klinikinis tyrimas pradėtas kritinės situacijos atveju, kai negautas išankstinis tiriamųjų asmenų ar jų atstovų sutikimas (9 balai);
- ✓ ankstesnių patikrinimų metu nustatyti kritiniai trūkumai, atsiradę dėl užsakovo, SMTO ar pagrindinio tyrėjo kaltės (9 balai);
- ✓ tyrime dalyvauja vaikai ar kiti pažeidžiami asmenys (8 balai);
- ✓ pirmą kartą žmogui skiriamas TVP arba kitas I fazės klinikinis tyrimas (7 balai);

Patikrinimų tvarkos aprašas. Metinio patikrinimų plano sudarymas (2)

- ✓ pažangios terapijos TVP arba kurio sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų (7 balai);
- ✓ kai daliai pacientų skiriamas tik placebo be aktyvaus gydymo (6 balai);
- ✓ adaptyvaus tyrimo plano klinikinis tyrimas (6 balai);
- ✓ klinikinio tyrimo centre atliktas TVP perpakavimas arba perženklimas (6 balai);
- ✓ TVP yra biotechnologinės kilmės, išskyrus pažangios terapijos (5 balai);
- ✓ II fazės klinikinis tyrimas (5 balai);
- ✓ retos ar kritinės ligos klinikinis tyrimas (5 balai);
- ✓ pagrindinio tyrėjo vykdomų arba vykdytų klinikinių tyrimų patikrinimų Tarnyba nėra atlikusi (5 balai);

Patikrinimų tvarkos aprašas. Metinio patikrinimų plano sudarymas (3)

- ✓ klinikinio tyrimo centro patikrinimų Tarnyba nėra atlikusi (4 balai);
- ✓ klinikinio tyrimo užsakovo vykdomų arba vykdytų klinikinių tyrimų patikrinimų Tarnyba nėra atlikusi (4 balai);
- ✓ SMTO prižiūrimų arba prižiūrėtų klinikinių tyrimų patikrinimų Tarnyba nėra atlikusi (4 balai);
- ✓ klinikinio tyrimo vykdymo metu keitėsi pagrindinis tyrėjas (4 balai);
- ✓ dvigubai koduotas klinikinis tyrimas (3 balai);
- ✓ kita Tarnybos turima informacija, galinti turėti įtakos rizikos vertinimui (3 balai).

Patikrinimų tvarkos aprašas. Metinio patikrinimų plano sudarymas (4)

- Į metinį patikrinimų planą įtraukiami tyrimai/centrai, kurių suminis rizikos balas yra didžiausias
- Atliekama apklausa dėl tyrimo statuso
- Esant vienodam suminiam rizikos balui pasirenkamas tyrimas/centras, kuriame didesnė tiriamųjų asmenų imtis

Procedūrinės Rinkos priežiūros skyriaus nuostatos:

- Sudarant einamųjų metų patikrinimų planą, į rizikos vertinimą įtraukiami klinikinių tyrimų centrai, kuriuose vykstantiems tyrimams leidimai išduoti ne vėliau kaip iki praėjusių metų liepos 1 d.
- Patikrinimų plane turi būti ne mažiau kaip 70 % rizikos vertinimo būdu atrinktų klinikinių tyrimų centrų. Likę 30 % gali būti parenkami taip, kad būtų patikrinti įvairaus pobūdžio klinikiniai tyrimai

Patikrinimų tvarkos aprašas. Patikrinimo pažyma

Pakeista patikrinimo pažymos forma, harmonizuota su EVA pažyma

Terminai:

- Patikrinimo pažymos projektas – 30 dienų
- Tikrinamo subjekto/užsakovo paaiškinimai ir CAPA planas – 20 dienų
- CAPA įvertinimas ir patikrinimo pažymos (galutinės) pateikimas – 15 dienų

Patikrinimų tvarkos aprašas. Trūkumų klasifikavimas

- **Kritiniai** – tai sąlygos, veikla arba procesai, kurie pažeidžia tiriamųjų asmenų teises, saugumą, kenkia sveikatai ir (ar) klinikinio tyrimo duomenų kokybei bei vientisumui. Kritiniai trūkumai gali būti susiję su dideliais nuokrypiais nuo GKP reikalavimų, bloga duomenų kokybe, šaltinių dokumentų nebuvimu. Kritiniams trūkumams priskiriama apgaulė. Kritinį trūkumą gali sudaryti panašaus pobūdžio reikšmingų trūkumų derinys
- **Reikšmingi** – gali pažeisti pacientų saugumą ir/ar turėti įtakos tyrimo duomenų kokybei. Reikšmingą trūkumą gali sudaryti panašaus pobūdžio mažareikšmių trūkumų derinys
- **Mažareikšmiai** – nepažeidžia pacientų saugumo ir neturi įtakos tyrimo duomenų kokybei, tačiau tokie trūkumai yra taisytini ir rodo poreikį gerinti sąlygas, veiklą ar procesus.

Sankcijos (1)

Patikrinimų tvarkos aprašo 38 punktas:

- Jei patikrinimo metu nustatoma kritinių trūkumų, Tarnyba imasi Lietuvos Respublikos administracinių nusižengimų kodekse ir, jei reikia, Reglamento (ES) 536/2014 77 straipsnyje numatytų poveikio priemonių.

Sankcijos. LR Administracinių nusižengimų kodeksas (1)

66¹ straipsnis. Klinikinių vaistinių preparatų tyrimų atlikimą reglamentuojančių teisės aktų pažeidimas

- 1. Klinikinių vaistinių preparatų tyrimų atlikimą reglamentuojančių teisės aktų pažeidimas, išskyrus pažeidimus, dėl kurių klinikinis vaistinio preparato tyrimas sustabdomas ar panaikinamas leidimas atlikti klinikinį vaistinio preparato tyrimą, užtraukia baudą klinikinį vaistinių preparatų tyrimus atliekantiems tyrėjams nuo penkių šimtų iki vieno tūkstančio eurų, klinikinių vaistinių preparatų tyrimų užsakovams ar jų atstovams, klinikinių vaistinių preparatų tyrimų centrų vadovams ar kitiems atsakingiems asmenims – nuo penkių šimtų iki dviejų tūkstančių eurų.

Sankcijos. LR Administracinių nusižengimų kodeksas (2)

- 2. Šio straipsnio 1 dalyje numatytas administracinis nusižengimas, padarytas pakartotinai, užtraukia baudą klinikinius vaistinių preparatų tyrimus atliekantiems tyrėjams nuo vieno tūkstančio iki dviejų tūkstančių eurų, klinikinių vaistinių preparatų tyrimų užsakovams ar jų atstovams, klinikinių vaistinių preparatų tyrimų centrų vadovams ar kitiems atsakingiems asmenims – nuo dviejų tūkstančių iki penkių tūkstančių eurų.

Sankcijos. Reglamentas (ES) Nr. 536/2014

77 straipsnis. Taisomosios priemonės, kurių imasi valstybės narės

- 1. Kai valstybė narė turi pagrįstų priežasčių manyti, kad šiame reglamente nustatytų reikalavimų nesilaikoma, ji savo teritorijoje gali imtis šių priemonių:
 - a) atšaukti klinikiniam tyrimui išduotą leidimą;
 - b) sustabdyti klinikinį tyrimą;
 - c) reikalauti, kad užsakovas pakeistų bet kurį klinikinio tyrimo aspektą.
- 2. Susijusi valstybė narė, prieš imdamasi bet kurios iš 1 dalyje nurodytos priemonės, išskyrus tuos atvejus, kai reikia imtis veiksmų nedelsiant, prašo užsakovo ir (arba) tyrėjo pareikšti savo nuomonę. Ta nuomonė turi būti pateikta per septynias dienas.

TVP perpakavimas ir perženklinimas (1)

Reglamentas (ES) Nr. 536/2014

- 61 str. 1 dalis. Gaminti ir importuoti tiriamuosius vaistus Sąjungoje leidžiama tik turint leidimą.
- 61 str. 5 dalis. 1 dalis netaikoma nė vienam iš šių procesų: a) pakartotiniam ženkliniui arba perpakavimui, kai tuos procesus ligoninėse, sveikatos priežiūros centruose arba klinikose vykdo vaistininkai arba kiti asmenys, susijusioje valstybėje narėje teisiškai įgalioti vykdyti tokią veiklą, ir jei tiriami vaistai skirti vartoti tik tose ligoninėse, sveikatos priežiūros centruose ar klinikose, kurie dalyvauja tame pačiame klinikiniame tyrime toje pačioje valstybėje narėje;

TVP perpakavimas ir perženkinimas (2)

Šalys narės nustato savo tvarką dėl perpakavimo ir perženkinimo tyrimo centruose

TVP perpakavimo ir perženkinimo klinikinių tyrimų centruose tvarkos aprašas (SAM įsakymas 2022 m. kovo 21 d. Nr. V-571)

- TVP perpakavimas – originalios (gamintojo paženklintos) TVP vidinės pakuotės perdėjimas į naują išorinę pakuotę perženkinant originalią vidinę pakuotę arba originalios vidinės pakuotės išardymas ir TVP dozuočių perdėjimas į naują vidinę pakuotę.
- TVP perženkinimas – naujų etikečių prilipdymas prie originalios (gamintojo paženklintos) TVP išorinės ir vidinės pakuočių

TVP perpakavimas ir perženklinimas (3)

Į ką atkreipti dėmesį:

- Perpakuoti TVP gali būti vartojami tik perpakavimą atlikusiame klinikinio tyrimo centre (3 punktas)
- TVP turi būti perpakuojami klinikinio tyrimo centre esančioje ligoninės vaistinėje arba specialiai tam įrengtoje klinikinio tyrimo centro TVP perpakavimo patalpoje arba vietoje (6 p.)
- Perpakavimą atliekantys darbuotojai turi turėti vaistininko, vaistininko padėjėjo (farmakotechniko), gydytojo ar slaugytojo kvalifikaciją. Turi būti numatyti skirtingi darbuotojai perpakavimo operacijoms atlikti ir kontrolės operacijoms atlikti (8 p.)
- Užsakovas turi užtikrinti TVP perpakavimą atliekančių darbuotojų mokymus, kad jie turėtų reikiamų žinių apie Aprašo 5 punkte nurodytus teisės aktus ir konkrečių TVP perpakavimo reikalavimus (11 p.)

Tiriamųjų vaistų reglamentas (ES) Nr. 2017/1569. Pranešimai apie defektus (1)

14 straipsnis. Skundai, produkto atšaukimas ir skubus iškodavimas

- 1. Gamintojas, bendradarbiaudamas su užsakovu, įdiegia skundų registravimo ir nagrinėjimo sistemą kartu su veiksmingu tiriamųjų vaistų, kurie jau pateikti platinimo tinklui, skubaus ir bet kuriuo metu atliekamo atšaukimo mechanizmu. Gamintojas registruoja ir nagrinėja visus skundus, susijusius su defektais, ir praneša užsakovui bei atitinkamų valstybių narių kompetentingoms institucijoms apie visus defektus, dėl kurių produktas galėtų būti atšauktas arba jo tiekimas būtų neįprastai apribotas.

Nurodomos visos tyrimų vietos ir, jei įmanoma, nurodomos paskirties šalys.

Registruoto tiriamojo vaisto atveju gamintojas, bendradarbiaudamas su užsakovu, praneša rinkodaros leidimo turėtojui apie visus defektus, kurie gali būti susiję su tuo produktu.

Tiriamųjų vaistų reglamentas (ES) Nr. 2017/1569. Pranešimai apie defektus (2)

Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai pranešimus apie įtariamus vaistinių preparatų ir tiriamųjų vaistinių preparatų kokybės defektus galima teikti el. paštu vvkt@vvkt.lt

Tarnybos svetainėje skiltyje Farmacinės veiklos kontrolė patalpinta Pranešimo apie įtariamą vaistinio preparato kokybės defektą forma

ES gairės/rekomendacijos (1)

- *Guideline on computerised systems and electronic data in clinical trials* (paskelbta 2023-03-10, įsigalios po 6 mėn.)
- *Recommendation paper on decentralised elements in clinical trials* (TVP pristatymas į paciento namus, informuoto sutikimo gavimas, monitoravimas, duomenų apdorojimas ir kt.)
 - ✓ *Appendix: National provisions overview*

ES gairēs/rekomendācijas (2)

- *ICH guideline for good clinical practice E6 (R2):*
 - ✓ Vyksta esminė peržiūra, keičiama struktūra
 - ✓ Netrukus bus paskelbta vieša konsultacija (*Main principles + Annex 1*)
 - ✓ Numatoma patvirtinimo data – 2024 m. III ketv.
 - ✓ Toliau bus kuriamas *Annex 2*, apims inovatyvius tyrimus

Naudingos nuorodos

- **EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines**

https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en

- **GCP Inspectors Working Group**

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000136.jsp&mid=WC0b01ac05800296c4

- **GCP Inspectors Working Group Q&A**

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000016.jsp&mid=WC0b01ac05800296c5

Ačiū už dėmesį!