



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) ΑΡΙΘ. 536/2014 (CLINICAL TRIALS REGULATION, CTR) ΚΑΙ CLINICAL TRIALS INFORMATION SYSTEM (CTIS)

Ελένη Γεωργιάδου
Φαρμακοποιός
Υπεύθυνη Τομέα Κλινικών Δοκιμών

*'Μη εμπορικές κλινικές δοκιμές φαρμάκων και ο νέος Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 536/2014'
25 Νοεμβρίου 2022*



ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ

**ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
της 16ης Απριλίου 2014**

**για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της
οδηγίας 2001/20/ΕΚ**

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 1

Πεδίο εφαρμογής

Ο παρών κανονισμός εφαρμόζεται σε όλες τις κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στην Ένωση.

Δεν εφαρμόζεται στις μη παρεμβατικές μελέτες.



ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ

**ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
της 16ης Απριλίου 2014**

**για τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο και για την κατάργηση της
οδηγίας 2001/20/ΕΚ**

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Άρθρο 3

Γενική αρχή

Μια κλινική δοκιμή διεξάγεται μόνον αν:

- α) προστατεύονται και υπερισχύουν κάθε άλλου συμφέροντος τα δικαιώματα, η ασφάλεια, η αξιοπρέπεια και η ευζωία των συμμετεχόντων· και
- β) έχει σχεδιαστεί για να παραγάγει αξιόπιστα και έγκυρα δεδομένα.



ΟΡΙΣΜΟΙ (1)

«κλινική μελέτη»: κάθε διερεύνηση επί ανθρώπου η οποία αποβλέπει

α) στον προσδιορισμό ή την επαλήθευση των κλινικών, φαρμακολογικών ή άλλων φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων ενός ή περισσότερων φαρμάκων,

β) στον προσδιορισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ενός ή περισσότερων φαρμάκων, ή

γ) στη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός ή περισσότερων υπό έρευνα φαρμάκων,

με στόχο τη διακρίβωση της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας των εν λόγω φαρμάκων



ΟΡΙΣΜΟΙ (2)

«κλινική δοκιμή»: μια κλινική μελέτη που πληροί οποιαδήποτε από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) η ένταξη του συμμετέχοντος σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική προαποφασίζεται και δεν εμπίπτει στη συνήθη κλινική πρακτική του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους,
- β) η απόφαση για τη χορήγηση των υπό έρευνα φαρμάκων λαμβάνεται μαζί με την απόφαση να ενταχθεί ο συμμετέχων στην κλινική μελέτη, ή
- γ) διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης επιπλέον της συνήθους κλινικής πρακτικής εφαρμόζονται στους συμμετέχοντες



ΟΡΙΣΜΟΙ (3)

«κλινική δοκιμή χαμηλής παρέμβασης»: μια κλινική δοκιμή που πληροί όλες τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) τα υπό έρευνα φάρμακα, εκτός από τα εικονικά σκευάσματα έχουν άδεια κυκλοφορίας,

β) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλινικής δοκιμής,

i) τα υπό έρευνα φάρμακα χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας, ή

ii) η χρήση των υπό έρευνα φαρμάκων είναι βασισμένη σε στοιχεία και υποστηρίζεται από δημοσιευμένα επιστημονικά στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εν λόγω φαρμάκων σε καθένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, και

γ) οι πρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης δεν προκαλούν περισσότερο από τον ελάχιστο πρόσθετο κίνδυνο ή επιβάρυνση για την ασφάλεια των συμμετεχόντων σε σύγκριση με τη συνήθη κλινική πρακτική σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος



ΟΡΙΣΜΟΙ (4)

«χορηγός»: άτομο, εταιρεία, ίδρυμα ή οργανισμός που αναλαμβάνει την ευθύνη για την έναρξη, τη διαχείριση και την οργάνωση της χρηματοδότησης της κλινικής δοκιμής

«κύριος ερευνητής»: ερευνητής ο οποίος είναι ο υπεύθυνος επικεφαλής της ομάδας ερευνητών που διεξάγουν την κλινική δοκιμή σε ένα κέντρο διεξαγωγής κλινικών δοκιμών

«υπό έρευνα φάρμακο»: φάρμακο που υποβάλλεται σε δοκιμή ή χρησιμοποιείται ως αναφορά, συμπεριλαμβανομένου του εικονικού φαρμάκου (placebo), σε κλινική δοκιμή



ΜΗ-ΕΜΠΟΡΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

Ίδιες νομοθετικές απαιτήσεις με εμπορικές κλινικές δοκιμές

Συνήθη Χαρακτηριστικά

- Ο χορηγός είναι ένα πανεπιστήμιο, νοσηλευτικό ίδρυμα, μία επιστημονική ομάδα ή εταιρεία, ένας μη κερδοσκοπικός οργανισμός ή ένας ανεξάρτητος ερευνητής
- Χωρίς συμμετοχή της φαρμακευτικής βιομηχανίας
- Αντικείμενο της έρευνας η αποτελεσματικότητα ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων σε διαφορετικές δόσεις ή νέες ενδείξεις
- Πλειοψηφία: Φάσης II
- Μονοεθνικές > Πολυεθνικές
- Αυτοχρηματοδότηση ή εξωτερική χρηματοδότηση (π.χ. ταμεία)
- Υψηλό ερευνητικό ενδιαφέρον / Διεύρυνση της γνώσης για τα φάρμακα / Συμβολή στη Δημόσια Υγεία



CLINICAL TRIALS REGULATION (CTR) (1)

Έναρξη εφαρμογής

31 Ιανουαρίου 2022

Σκοπός

- Προώθηση της καινοτομίας και της έρευνας στην ΕΕ
- Διευκόλυνση διεξαγωγής πολυεθνικών κλινικών δοκιμών (ΚΔ) στην ΕΕ και χώρες του ΕΟΧ
- Ενίσχυση της Ευρώπης ως μία ελκυστική περιοχή για κλινική έρευνα



CLINICAL TRIALS REGULATION (CTR) (2)

Οφέλη

- Εναρμονισμένες διαδικασίες υποβολής, αξιολόγησης και εποπτείας κλινικών δοκιμών
- Βελτίωση της ανταλλαγής πληροφοριών και της συλλογικής λήψης αποφάσεων
- Αύξηση της διαφάνειας
- Διασφάλιση υψηλών προτύπων ασφάλειας για τους συμμετέχοντες



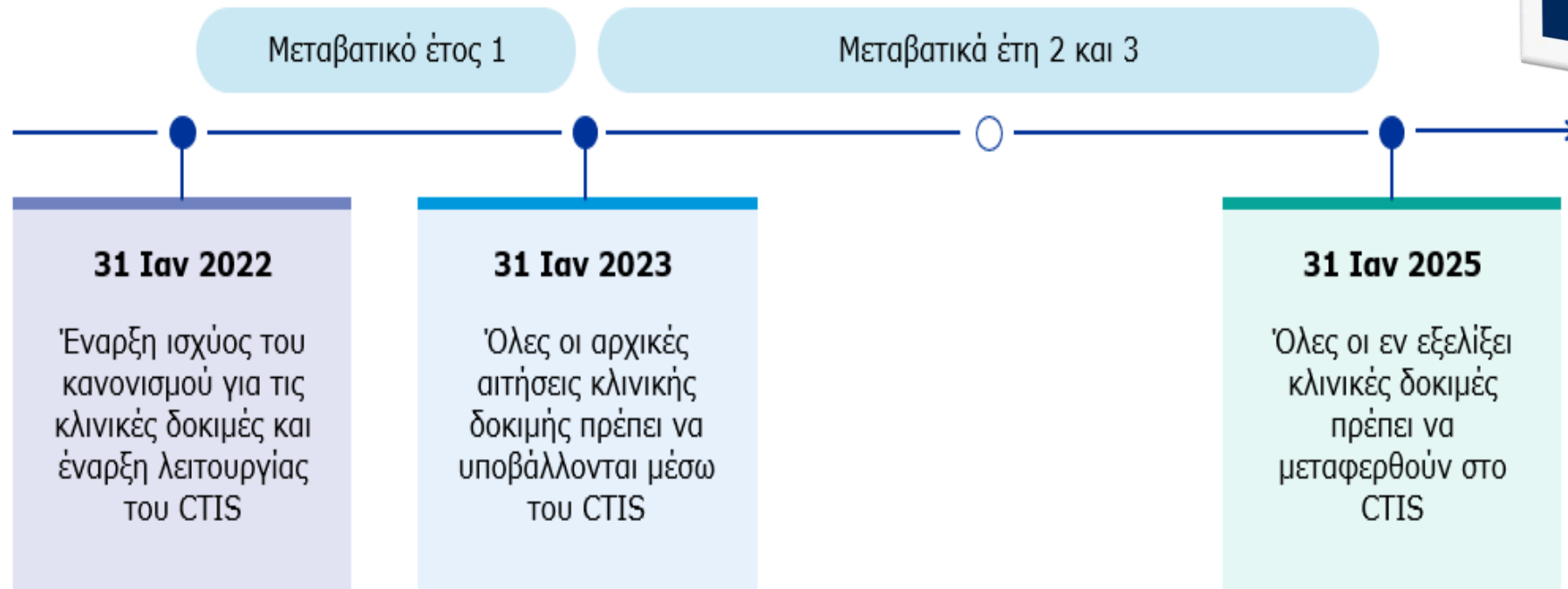
CLINICAL TRIALS REGULATION (CTR) (3)

Κύρια Χαρακτηριστικά

- Ηλεκτρονική υποβολή αιτήσεων μέσω του CTIS
- Μία ενιαία αίτηση σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (Μέρος I) (πολυεθνικές ΚΔ)
- Κράτος-Μέλος Αναφοράς (RMS) και Ενδιαφερόμενα Κράτη-Μέλη (CMSs) (πολυεθνικές ΚΔ)
- Συνεργασία Κρατών Μελών για την αξιολόγηση του Μέρους I της αίτησης (πολυεθνικές ΚΔ)
- Εθνική αξιολόγηση για το Μέρος II της αίτησης
- 1 διοικητική απόφαση για την έγκριση/απόρριψη της αίτησης ανά Κράτος Μέλος
- Συντομευμένα και συγκεκριμένα χρονοδιαγράμματα αξιολόγησης - Σιωπηρή απόφαση
- Από κοινού χορηγία



ΤΡΙΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ



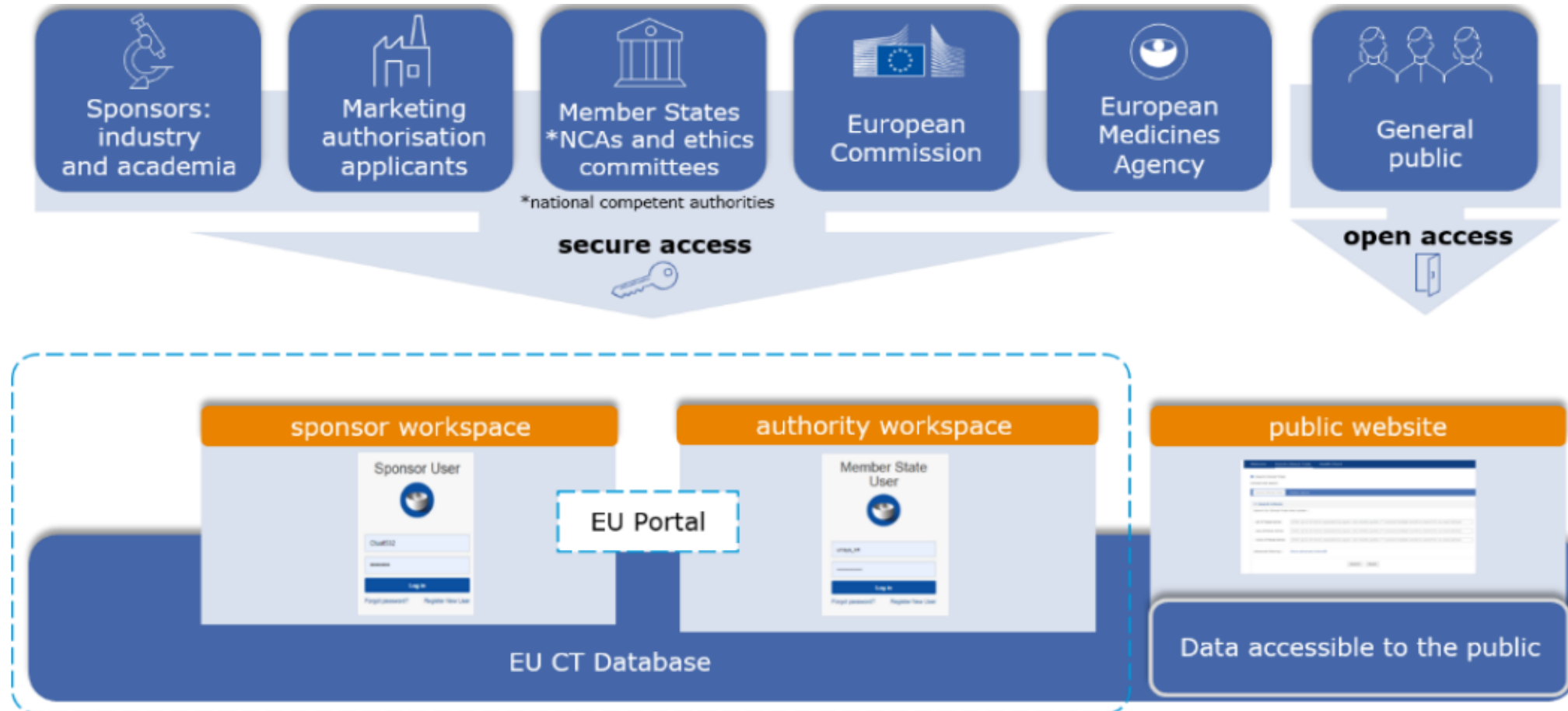


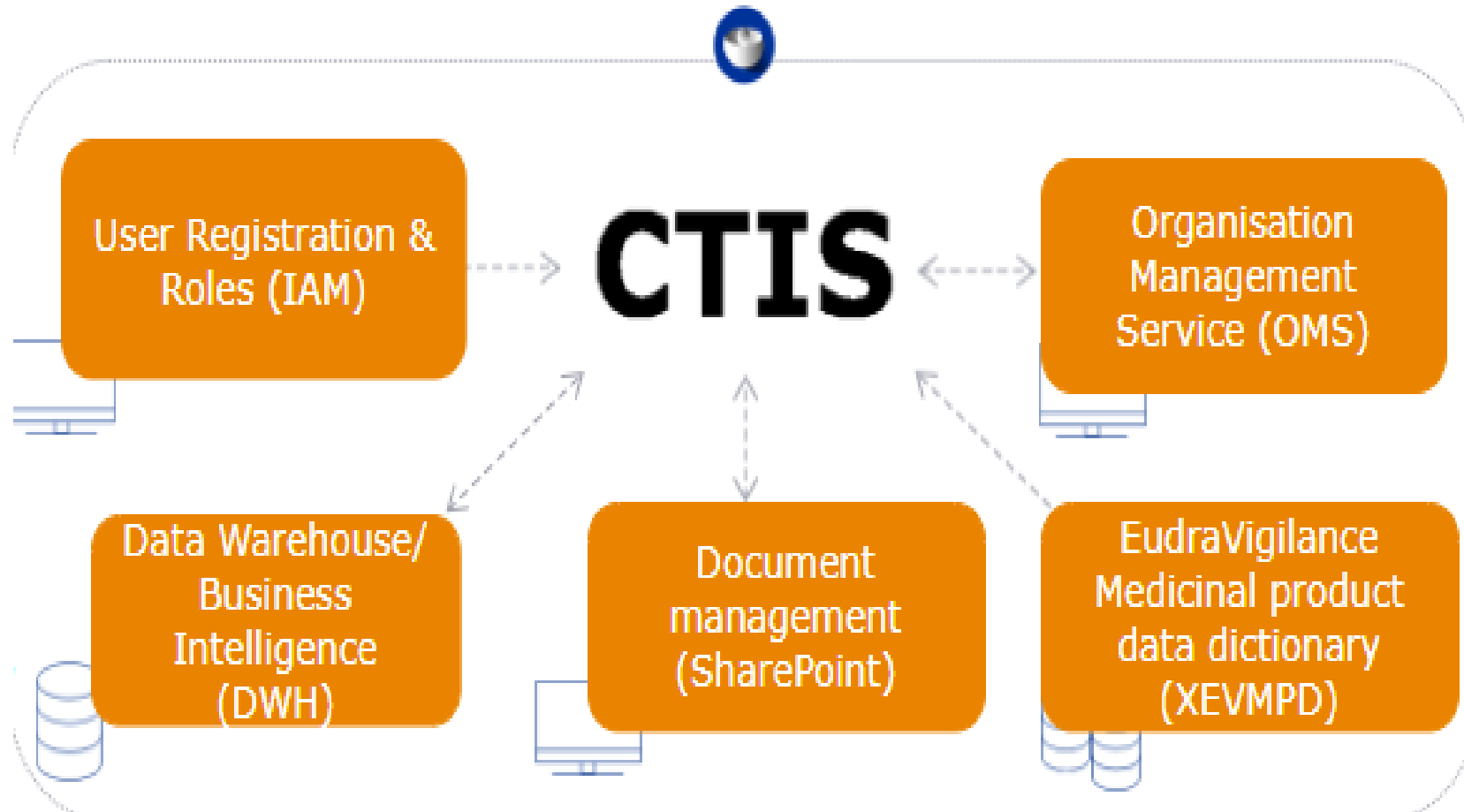
Clinical Trials Information System (CTIS)

- **Ενιαίο σημείο εισόδου** για την υποβολή πληροφοριών που αφορούν τις ΚΔ στην ΕΕ και ΕΟΧ
- **Ταυτόχρονη** υποβολή αίτησης μέχρι και σε 30 ευρωπαϊκές χώρες
- **Συνεργασία** ευρωπαϊκών αρχών για την αξιολόγηση της αίτησης
- Διευκόλυνση της **επέκτασης** της διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών σε επιπλέον ΕΕ χώρες
- Υποστήριξη καθημερινών **επιχειρησιακών διαδικασιών** των Αρχών και χορηγών κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής μίας κλινικής δοκιμής
- Ενίσχυση της **διαφάνειας** μέσω δημόσιου ιστότοπου



Clinical Trials Information System (CTIS)








User Registration & Roles (IAM)

- Για πρόσβαση στον ασφαλή χώρο εργασίας του CTIS οι χρήστες πρέπει να διαθέτουν **λογαριασμό στον EMA**
- Το CTIS είναι ένα σύστημα βασισμένο σε **ρόλους**
- Οι χρήστες μπορούν να εκτελούν διαφορετικές ενέργειες ανάλογα με το ρόλο που τους έχει εκχωρηθεί από το **διαχειριστή του συστήματος** στον οργανισμό τους

- Περισσότερες πληροφορίες

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/step-step-guide-high-level-ctis-administrator-management-roles-permissions-ctis-training-programme_en.pdf

Sponsor User



Username

Password

Log in

[Forgot password?](#) [Register New User](#)



Organisation Management System (OMS)

- Βάση δεδομένων με επικυρωμένα δεδομένα οργανισμών (όνομα, διεύθυνση)
- Παροχή πληροφοριών στο CTIS για οργανισμούς
- Τα δεδομένα για τους οργανισμούς που σχετίζονται με μια κλινική δοκιμή πρέπει να είναι καταχωρημένα στο OMS:
 - Χορηγοί (π.χ. πανεπιστήμια)
 - Ερευνητικά κέντρα (νοσηλεύτηρια)
 - Νόμιμος εκπρόσωπος του χορηγού
 - CROs και άλλοι συνεργάτες του χορηγού

- Περισσότερες πληροφορίες

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/quick-guide-how-use-organisation-management-service-oms-ctis-training-programme-module-03_en.pdf



EudraVigilance & extended EudraVigilance medicinal product dictionary (XEVMPPD)

- EudraVigilance: Σύστημα για την κατάθεση, διαχείριση και ανάλυση πληροφοριών για ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες
- XEVMPPD: Βάση δεδομένων που παρέχει πληροφορίες στο CTIS για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα (ΦΠ) που χρησιμοποιούνται στις κλινικές δοκιμές (εκτός placebo)
 - Αδειοδοτημένα ΦΠ
 - Μη-αδειοδοτημένα ΦΠ
- Για καταχώριση των στοιχείων των ΦΠ στο XEVMPPD, οι χορηγοί πρέπει να είναι εγγεγραμμένοι στο OMS και στο EudraVigilance.
- Περισσότερες πληροφορίες
 - <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
 - https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/clinical-trial-information-system-ctis-sponsor-handbook_.pdf



ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΟ CTIS (1)

Είδη Αιτήσεων

- 1) Αρχική αίτηση
- 2) Αίτηση για ουσιαστική τροποποίηση
- 3) Αίτηση για μεταγενέστερη προσθήκη ενδιαφερόμενου κράτους μέλους



ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΣΤΟ CTIS (2)

Μέρος I – Επιστημονικές Πτυχές

- Συνοδευτική Επιστολή
- Πρωτόκολλο
- Εγχειρίδιο του Ερευνητή (IB)
- Τεκμηρίωση για τη συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής
- Φάκελος του Υπό Έρευνα ΦΠ (IMPD)
- Επιστημονική Συμβουλή (SA) και Πρόγραμμα Παιδιατρικής Έρευνας (PIP)
- Επισήμανση του ΥΕΦΠ

Μέρος II – Δεοντολογικές Πτυχές

- Στρατολόγηση συμμετεχόντων
- Έντυπα συγκατάθεσης/ενημέρωσης (ICF)
- Επάρκεια του ερευνητή
- Επάρκεια των εγκαταστάσεων
- Ασφαλιστική κάλυψη ή αποζημίωση των συμμετεχόντων
- Οικονομικές και άλλες ρυθμίσεις
- Βεβαίωση ότι τα δεδομένα θα υποβληθούν σε επεξεργασία σύμφωνα με το δίκαιο της Ένωσης για την προστασία των δεδομένων



ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ (1)

- Αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων από τον ερευνητή στο χορηγό
- Αναφορά εικαζόμενων απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (SUSAR) από το χορηγό στον EMA
 - Ατιολογική συσχέτιση
 - Προβλεψιμότητα / μη προβλεψιμότητα
 - Πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς (Reference Safety Information, RSI) (IB ή ΠΧΠ)
- Υποβολή από το χορηγό της Ετήσιας Έκθεσης για την Ασφάλεια



ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ (2)

- Υποχρεωτική αναφορά των πληροφοριών για την ασφάλεια των συμμετεχόντων από το Χορηγό προς τα Κράτη Μέλη για αξιολόγηση
 - Ηλεκτρονική υποβολή των **SUSAR*** από το χορηγό στο **EudraVigilance (EVCTM)**
 - Ετήσια ηλεκτρονική υποβολή των **ASR**** από το χορηγό στο **CTIS**
 - **Άλλες αναφορές** (Επείγοντα Μέτρα Ασφάλειας, Μη Αναμενόμενα Συμβάντα, Σοβαρές Παραβιάσεις) ηλεκτρονική υποβολή από το χορηγό στο **CTIS**

**SUSAR: Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction*

***ASR: Annual Safety Report*



ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (1)

- Ενίσχυση της διαφάνειας:
 - Δημοσίευση στοιχείων και εγγράφων για κλινικές δοκιμές με απόφαση στο δημόσιο ιστότοπο
 - Δημοσίευση αποτελεσμάτων
- Εξαίρεση από δημοσίευση:
 - Προσωπικά Δεδομένα
 - Εμπορικά Εμπιστευτικές Πληροφορίες (ΕΕΠ)
 - Εμπιστευτική επικοινωνία μεταξύ των Κρατών Μελών κατά τη διάρκεια αξιολόγησης της αίτησης



ΔΙΑΦΑΝΕΙΑ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (2)

- Λειτουργίες του CTIS για διασφάλιση της εμπιστευτικότητας, όπου απαιτείται:
 - Δυνατότητα αναβολής της δημοσίευσης για την προστασία των ΕΕΠ στη βάση κανόνων (deferral)
 - Δυνατότητα υποβολής ενός εγγράφου σε θέση που δεν θα υποβληθεί ποτέ σε δημοσίευση
 - Δυνατότητα υποβολής ‘εγγράφου για δημοσίευση’ και ‘εγγράφου για μη δημοσίευση’



ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ...

- CTR: Εναρμονισμένες διαδικασίες υποβολής, αξιολόγησης και εποπτείας των κλινικών δοκιμών στην ΕΕ
- Υποχρεωτική χρήση του CTIS για νέες αιτήσεις κλινικών δοκιμών από τις 31/01/2023
- Απαραίτητη η διατήρηση λογαριασμού στον EMA για πρόσβαση στον ασφαλή χώρο εργασίας χορηγών
- Εγγραφή των οργανισμών στο OMS
- Εγγραφή των χορηγών στο EudraVigilance
- Απαραίτητα έγγραφα για το Μέρος I και Μέρος II του φακέλου της αίτησης
- Συγκεκριμένες απαιτήσεις για την αναφορά θεμάτων ασφάλειας
- Δημοσίευση στοιχείων και εγγράφων στο δημόσιο ιστότοπο



ΧΡΗΣΙΜΟΙ ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ

Clinical trials in the European Union:

<https://euclinicaltrials.eu/home>

EMA – Clinical Trials in Human Medicines:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines>

Clinical Trials Information System: training and support:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-training-support>

Eudralex 10 (Clinical Trials Guidelines):

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



SMEs & ACADEMIA ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

CTIS for SMEs and Academia (EMA Training Module 19):

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system-ctis-online-modular-training-programme>

Webinar for small and medium-sized enterprises (SMEs) and academia on the Clinical Trials Regulation and the Clinical Trials Information System (CTIS):

<https://www.ema.europa.eu/en/events/webinar-small-medium-sized-enterprises-smes-academia-clinical-trials-regulation-clinical-trials>

Dedicated training webinars detailing essential information on CTIS for micro, small and medium-sized enterprises (SMEs) and non-commercial (academic) sponsors:

<https://www.ema.europa.eu/en/events/sme-academia-clinical-trials-information-system-ctis-two-part-training-webinar-day-1>

<https://www.ema.europa.eu/en/events/sme-academia-clinical-trials-information-system-ctis-two-part-training-webinar-day-2>



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



Image adapted from: <https://euclinicaltrials.eu/>