

P R A V I L N I K

o kliničnih preskušanjih zdravil za uporabo v humani medicini

I. SPLOŠNE DOLOČBE

1. člen **(vsebina)**

(1) Ta pravilnik v skladu z Direktivo 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi (UL L št. 121 z dne 1. 5. 2001, str. 34), zadnjič spremenjeno z Uredbo (ES) št. 596/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 18. junija 2009 o prilagoditvi nekaterih aktov, za katere se uporablja postopek iz člena 251 Pogodbe, Sklepu Sveta 1999/468/ES glede regulativnega postopka s pregledom - Prilagoditev regulativnemu postopku s pregledom - Četrti del (UL L št. 188 z dne 18. 7. 2009, str. 14) in z Direktivo Komisije 2005/28/ES z dne 8. aprila 2005 o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov (UL L št. 91 z dne 9. 4. 2005, str. 13; v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2005/28/ES) ureja:

– pravice in dolžnosti udeležencev v kliničnem preskušanju zdravila za uporabo v humani medicini (v nadaljnjem besedilu: zdravila);

– postopek, obliko in vsebino vloge za odobritev ali prigrasitev kliničnega preskušanja zdravila;

– postopek, obliko in vsebino vloge za prigrasitev pomembnih sprememb kliničnega preskušanja zdravila;

– postopek, obliko in vsebino dokumentacije za obvestilo o zaključku kliničnega preskušanja zdravila;

– postopek obveščanja o resnih neželenih učinkih zdravil v kliničnem preskušanju;

– označevanje zdravil v kliničnem preskušanju;

– shranjevanje dokumentacije o kliničnem preskušanju zdravila;

– nadzor nad kliničnim preskušanjem zdravila.

(2) Ta pravilnik ne ureja postopkov, ki potekajo pri Komisiji Republike Slovenije za medicinsko etiko pri ministrstvu, pristojnem za zdravje.

2. člen **(pomen izrazov)**

Poleg definicij in izrazov, ki so opredeljeni v 5., 6. in 33. členu Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14; v nadaljnjem besedilu: zakon), imajo izrazi, uporabljeni v tem pravilniku, naslednji pomen:

1. brošura za raziskovalca je dokument, ki vsebuje podatke o analiznem, nekliničnem farmakološko-toksikološkem in že opravljenem kliničnem preskušanju zdravila, ki so pomembni za zadevno klinično preskušanje zdravila;

2. dosje o zdravilu v kliničnem preskušanju (»Investigational Medicinal Product Dossier – IMPD«) je dokument, ki vsebuje podatke o kakovosti zdravil v kliničnem preskušanju;

3. faza kliničnega preskušanja pomeni razvrstitev preskušanja v eno od štirih stopenj (I – IV), ki niso med seboj strogo ločene, glede na njihov namen in stopnjo razvoja zdravila v kliničnem preskušanju;

4. glavni raziskovalec je oseba, odgovorna za celoten potek kliničnega preskušanja zdravila na mestu kliničnega preskušanja zdravila;

5. Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je neodvisen organ, ki ga sestavljajo zdravstveni delavci in nemedicinski člani in je odgovoren za varstvo pravic, varnosti in dobrobit udeležencev, ki v kliničnem preskušanju zdravila sodelujejo, tudi s pisnim mnenjem o protokolu preskušanja, ustreznosti raziskovalcev in zadostnosti prostorov ter o metodah in dokumentih, ki naj bi se uporabili za obveščanje udeležencev in pridobivanje njihovega prostovoljnega pristanka;

6. multicentrično klinično preskušanje je preskušanje, ki poteka v skladu z istim protokolom v več kot enem centru in z več kot enim raziskovalcem, ne glede na to ali so centri v isti državi ali v več različnih državah;

7. monitor je ustrezno usposobljena oseba z aktivnim znanjem slovenskega jezika, ki za potrebe sponzorja spremlja napredek kliničnega preskušanja zdravila in zagotavlja potek, zapisovanje in poročanje v skladu s protokolom preskušanja, standardnimi operativnimi postopki, dobro klinično prakso ter z veljavno zakonodajo;

8. nekomercialno klinično preskušanje je tisto, pri katerem sponzor ni farmacevtsko podjetje;

9. poročilo o kliničnem preskušanju je pisno poročilo o poteku, rezultatih in zaključkih kliničnega preskušanja zdravila v skladu z dobro klinično prakso v kliničnem preskušanju zdravila;

10. presojevalec je ustrezno usposobljena oseba, ki v imenu sponzorja kliničnega preskušanja zdravila neodvisno presoja skladnost poteka vseh aktivnosti, ki so povezane s kliničnim preskušanjem zdravila, s protokolom preskušanja, standardnimi operativnimi postopki, dobro klinično prakso v kliničnem preskušanju zdravila ter z veljavno zakonodajo;

11. prostovoljni pristanek je pisna oblika prostovoljnega pristanka udeleženca, ali v primeru otroka ali za odločanje nezmožne osebe njenega zakonitega zastopnika, da sodeluje v kliničnem preskušanju zdravila, ki je podan potem, ko je udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik podrobno pisno obveščen o vseh, za njega pomembnih podatkih o kliničnem preskušanju zdravila;

12. protokol preskušanja je dokument, ki vsebuje cilje, načrt, metodologijo kliničnega preskušanja zdravila, način statistične obdelave in organizacijo kliničnega preskušanja zdravila v skladu z dobro klinično prakso v kliničnem preskušanju zdravila;

13. raziskovalec koordinator je oseba, odgovorna za koordinacijo dela glavnih raziskovalcev, kadar klinično preskušanje zdravila poteka na več mestih preskušanja v državi;

14. raziskovalec je oseba, odgovorna za njemu dodeljene aktivnosti v kliničnem preskušanju zdravila na določenem mestu preskušanja;

15. udeleženec je oseba, ki sodeluje v kliničnem preskušanju zdravila kot prejemnik zdravila v kliničnem preskušanju;

16. zdravilo v kliničnem preskušanju je farmacevtska oblika preiskovane in primerjalne učinkovine ali placebo, ki se uporablja v kliničnem preskušanju zdravila, vključno z izdelki, ki so že pridobili dovoljenje za promet z zdravilom in se uporabljajo v obliki ali pakiranju, ki se razlikuje od oblike ali pakiranja, ki je navedena v dovoljenju za promet z zdravilom, ali se uporabljajo za indikacije, ki niso navedene v dovoljenju za promet z zdravilom ter za pridobitev novih podatkov o zdravilu.

3. člen **(klinično preskušanje zdravil)**

(1) Za klinično preskušanje zdravila se šteje tudi klinični del raziskave biološke uporabnosti ali komparativne biološke uporabnosti ali bioekvivalence.

(2) Vsa klinična preskušanja zdravila, vključno z raziskavami o biološki uporabnosti in bioekvivalenci, se načrtujejo in izvajajo ter se o njih poroča v skladu z načeli dobre klinične prakse.

4. člen **(pogoj za začetek kliničnega preskušanja zdravila)**

Klinično preskušanje zdravila se lahko prične, ko so izpolnjeni pogoji iz zakona in tega pravilnika ter potem ko Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (v nadaljnjem besedilu: JAZMP) ugotovita, da pričakovane koristi pri zdravljenju in korist za javno zdravje opravičujejo tveganja, in se lahko nadaljuje samo, če se izpolnjevanje te zahteve stalno spremlja.

5. člen **(načela kliničnega preskušanja zdravila)**

(1) Klinično preskušanje zdravila mora ustrezati sodobnim znanstvenim dosežkom ter načelom in smernicam dobre klinične prakse v kliničnem preskušanju v skladu s priporočili ICH: »Guidelines on good clinical practice« (spletna stran Evropske komisije: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>) v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

(2) Načela kliničnega preskušanja zdravila so:

- klinično preskušanje zdravila mora biti znanstveno utemeljeno in vodeno po etičnih načelih v skladu s Helsinško deklaracijo Svetovne zdravniške organizacije o biomedicinskem preskušanju na ljudeh v njenem vsakokrat veljavnem besedilu;
- pravice, varnost in dobrobit udeleženca imajo prednost pred interesi znanosti in družbe;
- klinično preskušanje zdravila se lahko izvaja samo, če so bile pričakovane koristi pri zdravljenju udeleženca oziroma pacienta primerjane s predvidljivim tveganjem in je bilo ugotovljeno razmerje prepoznano kot ugodno;
- vsi podatki o kliničnem preskušanju zdravila se zapisujejo, obdelujejo in shranjujejo tako, da je njihova verodostojnost zagotovljena, pri čemer ostane zagotovljena zaupnost podatkov udeležencev;
- zagotoviti je treba vse razpoložljive neklinične in klinične podatke o zdravilu v kliničnem preskušanju;
- vsak posameznik, vključen v izvajanje kliničnega preskušanja zdravila, mora imeti ustrezno izobrazbo, izkušnje in strokovno usposobljenost.

6. člen **(zaupnost dokumentacije)**

Dokumentacija v postopku kliničnega preskušanja zdravila je zaupna.

II. SODELUJOČI V KLINIČNEM PRESKUŠANJU ZDRAVILA

7. člen **(sodelujoči v kliničnem preskušanju zdravila)**

Sodelujoči v kliničnem preskušanju zdravila so:

- sponzor,
- preskuševalec,
- raziskovalec,
- udeleženec.

8. člen **(sponzor)**

Sponzor ima naslednje pravice, obveznosti in odgovornosti v postopku kliničnega preskušanja zdravila:

- določi glavnega raziskovalca;
- določi preskuševalca;
- zagotovi ustrezno zavarovanje svoje odgovornosti za morebitno škodo, nastalo s preskušanjem zdravila;
- zagotovi, da je zdravilo v kliničnem preskušanju proizvedeno v skladu z načeli dobre proizvodne prakse in z dovoljenjem za proizvodnjo zdravil;
- zagotovi zadostno količino brezplačnih, ustrezno pakiranih in označenih zdravil v kliničnem preskušanju v skladu z zahtevami tega pravilnika; v izjemnih primerih nekomercialnih kliničnih preskušanj zdravila, po predhodnem soglasju JAZMP, zagotovitev brezplačnih zdravil v kliničnem preskušanju ni potrebna;
- obvešča vse raziskovalce o vseh resnih nepričakovanih neželenih učinkih zdravila v kliničnem preskušanju v skladu z drugim odstavkom 30. člena tega pravilnika;
- shranjuje vsa poročila o neželenih dogodkih, o katerih ga obveščajo raziskovalci in jih na zahtevo države članice Evropske unije, na ozemlju katere poteka klinično preskušanje zdravila, državi tudi predloži;
- vsako leto izda posodobljeno brošuro za raziskovalca;
- zagotovi plačilo odškodnine udeležencu in nadomestilo za ustrezno nego v primeru škode, ki nastane kot posledica kliničnega preskušanja zdravila;
- zagotovi nadzor poteka kliničnega preskušanja z določitvijo presojevalca in monitorja;
- zagotovi dostop do mest preskušanja presojevalcu, monitorju in farmacevtskemu inšpektorju;
- udeležencem omogoči dostop do vseh dodatnih informacij o kliničnem preskušanju zdravila.

9. člen (prenos pooblastil)

(1) Sponzor lahko s pogodbo prenese vsa ali del svojih pooblastil drugemu poslovnemu subjektu, kar pa ga ne odvezuje od končne odgovornosti za klinično preskušanje zdravila.

(2) Pisno pooblastilo in pisni dokazi o usposobljenosti poslovnega subjekta iz prejšnjega odstavka morajo biti predloženi JAZMP.

10. člen (olajšave)

Za nekomercialna klinična preskušanja zdravila JAZMP v aktu iz 190. člena zakona določi olajšavo v obliki znižane pristojbine.

11. člen (preskuševalec)

Preskuševalec zdravila ima naslednje pravice, obveznosti in odgovornosti v postopku kliničnega preskušanja zdravila:

- da soglasje k imenovanju glavnega raziskovalca in ostalih raziskovalcev ter k uporabi prostorov, kadrov in opreme pri izvajanju kliničnega preskušanja zdravila;
- zavaruje svojo odgovornost za morebitno škodo, nastalo s preskušanjem zdravila;
- zagotovi glavnemu raziskovalcu pogoje za izvajanje kliničnega preskušanja zdravila;
- zagotovi nemoteno delo presojevalca, monitorja in farmacevtskega inšpektorja v kliničnem preskušanju zdravila.

12. člen **(zahteve za glavnega raziskovalca)**

Glavni raziskovalec v kliničnem preskušanju zdravila je doktor medicine ali doktor dentalne medicine z licenco, najmanj dvema letoma izkušenj na področju kliničnih preskušanj zdravil ter dodatno izobrazbo oziroma usposobljenostjo, če je ta potrebna glede na zadevno klinično preskušanje zdravila.

13. člen **(zahteve za raziskovalca)**

Raziskovalec v kliničnem preskušanju zdravila mora imeti univerzitetno izobrazbo medicinske smeri in licenco. V posameznih segmentih kliničnega preskušanja zdravila, ki ne vključujejo neposredne medicinske obravnave udeležencev, so kot raziskovalci lahko vključeni tudi strokovnjaki z drugo ustrezno izobrazbo (npr. magistri farmacije, medicinski biokemiki).

14. člen **(dolžnosti glavnega raziskovalca)**

Dolžnosti glavnega raziskovalca v postopku kliničnega preskušanja zdravila so:

- izbrati zadostno število udeležencev v skladu z vključitvenimi in izključitvenimi merili protokola preskušanja;
- udeležencem na njim razumljiv način ustno in pisno izčrpno razložiti osnovne podatke o zdravilu v kliničnem preskušanju, namenu in poteku kliničnega preskušanja zdravila, nevarnostih in koristih za udeležence v kliničnem preskušanju zdravila, o pravicah in odgovornostih udeležencev; razložiti udeležencem tudi način izbora in približno število sodelujočih udeležencev v kliničnem preskušanju zdravila in druge možne oblike zdravljenja, njihove prednosti ali pomanjkljivosti;
- od udeleženca ali njegovega zakonitega zastopnika pridobiti pred začetkom kliničnega preskušanja zdravila pisno izjavo, da je podatke o kliničnem preskušanju zdravila razumel in da h kliničnemu preskušanju zdravila pristopa prostovoljno;
- udeležencu zagotoviti ustrezno obravnavo med kliničnim preskušanjem zdravila in po njem, če se zdravljenje nadaljuje ali če je posledica zapletov med kliničnim preskušanjem zdravila;
- udeležencu zagotoviti, da so njegovi osebni podatki na vpogled samo za klinično preskušanje zdravila pooblaščenim osebam in da bo obveščen o vsaki zanj pomembni informaciji v zvezi s kliničnim preskušanjem zdravila;
- zagotoviti natančnost, popolnost, čitljivost in pravočasnost podatkov v zvezi s kliničnim preskušanjem zdravila;
- skrbeti za zaupnost tajne oznake (kode) udeleženca in zdravila v kliničnem preskušanju; tajno oznako zdravila v kliničnem preskušanju lahko glavni raziskovalec razkrije po svoji presoji le v nujnih primerih, ko je lahko ogroženo življenje ali zdravje ljudi;
- zagotavljati ustrezno shranjevanje, evidentiranje, izdajanje, porabo zdravil v kliničnem preskušanju in shranjevanje neuporabljenih zdravil v kliničnem preskušanju ali njihovo uničenje v dogovoru s sponzorjem;
- brez odlašanja obveščati sponzorja o vseh resnih neželenih dogodkih v kliničnem preskušanju zdravila, razen o tistih, za katera protokol preskušanja ali brošura za raziskovalca ne določata takojšnjega poročanja. Takojšnjim poročilom sledijo podrobna pisna poročila. O neželenih dogodkih in laboratorijskih izvidih, ki jih protokol preskušanja opredeljuje kot kritične za oceno varnosti, obveščati sponzorja v časovnih rokih, določenih v protokolu preskušanja. V primeru smrti udeleženca posredovati sponzorju vse dodatno zahtevane podatke;
- v primeru neposredne nevarnosti za udeleženca prekiniti klinično preskušanje zdravila, o tem obvestiti sponzorja ter po potrebi dati pobudo za spremembo protokola preskušanja. V tem primeru mora raziskovalec takoj obvestiti vse udeležence in jim zagotoviti primerno terapijo in spremljanje njihovega zdravstvenega stanja.

15. člen

(pravice in dolžnosti udeleženca)

Pravice in dolžnosti udeleženca v postopku kliničnega preskušanja zdravila so naslednje:

- udeleženec je dolžan podpisati izjavo, da je podatke o kliničnem preskušanju zdravila razumel in da h kliničnemu preskušanju zdravila pristopa prostovoljno;
- če udeleženec ni zmožen razumeti pomena informacije (nezavest, omejena psihična ali fizična sposobnost, mladoletnost), pred vključitvijo v klinično preskušanje zdravila podpiše izjavo v njegovem imenu njegov zakoniti zastopnik. Če udeleženec ne more pisati, da ustni prostovoljni pristanek v prisotnosti dveh prič, ki o tem podpišeta izjavo;
- udeleženec ali njegov zakoniti zastopnik se lahko kadarkoli med kliničnim preskušanjem zdravila, tudi brez obrazložitve, odloči, da prekine sodelovanje v kliničnem preskušanju zdravila, ne da bi to imelo kakršnekoli neugodne posledice za njegovo nadaljnje zdravljenje;
- udeleženec ima pravico do telesne in duševne integritete, zasebnosti in varstva osebnih podatkov v skladu z določbami o človekovih pravicah in svoboščinah Ustave Republike Slovenije in predpisi s področja varstva osebnih podatkov;
- udeleženec je upravičen do povračila neposrednih stroškov, ki nastanejo v zvezi z njegovo udeležbo v kliničnem preskušanju zdravila.

16. člen

(zaščita občutljivejših skupin prebivalstva)

(1) V klinično preskušanje zdravila se praviloma ne vključujejo osebe iz določenih skupin prebivalstva (zdrave ženske v rodni dobi, še posebej nosečnice in doječe matere, starejše osebe, huje bolne osebe) in osebe, ki niso zmožne svobodne in zavestne privolitve, če je zdravilo možno preskušati z manjšim tveganjem in na osebah, ki so zmožne dati tako privolitve.

(2) Če so v klinično preskušanje zdravila vključene ženske v rodni dobi, morajo imeti zagotovljeno primerno obliko kontracepcije, pred kliničnim preskušanjem zdravila pa mora biti izključena njihova nosečnost. Posamezne starostne skupine se vključujejo le v posebna klinična preskušanja zdravila.

17. člen

(zaščita mladoletnih oseb)

Klinično preskušanje zdravila na mladoletnih osebah se lahko izvaja samo, če:

- so v klinično preskušanje zdravila privolili starši ali zakoniti zastopnik in privolitev izraža mladoletnikovo domnevno voljo;
- je mladoletnik v skladu s svojo sposobnostjo razumevanja seznanjen s kliničnim preskušanjem zdravila ter z njegovimi tveganji in koristmi;
- se upošteva želja mladoletnika, kadar je ta zmožen izraziti svoje mnenje, da zavrača sodelovanje v kliničnem preskušanju zdravila in se lahko iz kliničnega preskušanja zdravila kadarkoli umakne;
- mladoletnik za sodelovanje v kliničnem preskušanju zdravila ne prejme nobene nagrade ali finančne podpore, razen nadomestila za neposredne stroške (prevozni stroški in podobno);
- pomeni klinično preskušanje zdravila neposredno korist za mladoletne osebe in je klinično preskušanje zdravila potrebno za ovrednotenje podatkov, pridobljenih s kliničnimi preskušnji zdravila na osebah, ki so sposobne dati prostovoljni pristanek. Poleg tega se mora klinično preskušanje zdravila nanašati na bolezen, za katero je mladoletnik zbolel ali pa je klinično preskušanje zdravila mogoče izvajati samo na mladoletnikih;
- je klinično preskušanje zdravila zasnovano tako, da čim bolj zmanjša bolečine, strah in kakršnokoli drugo predvidljivo tveganje v zvezi z boleznijo;

- je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko podprla protokol preskušanja po posvetovanju s strokovnjakom s področja pediatrije;
- interesi pacienta vedno prevladujejo nad interesi znanosti in družbe.

18. člen **(zaščita odraslih, ki niso sposobni dati prostovoljnega pristanka)**

Klinično preskušanje zdravila na osebah, ki niso zmožne razumeti informacij, se ob upoštevanju vseh zahtev, ki veljajo za udeležence, sposobne dati prostovoljni pristanek, lahko izvaja samo, če:

- se pridobi prostovoljna privolitev zakonitega zastopnika, ki izraža domnevno voljo udeleženca;
- je udeleženec v skladu s svojo sposobnostjo razumevanja seznanjen s kliničnim preskušanjem zdravila ter njegovimi tveganji in koristmi;
- se upošteva želja udeleženca, kadar je ta zmožen izraziti svoje mnenje, da zavrača sodelovanje v kliničnem preskušanju zdravila in se iz kliničnega preskušanja zdravila lahko kadar koli umakne;
- udeleženec za sodelovanje v kliničnem preskušanju zdravila ne prejme nobene nagrade ali finančne podpore, razen nadomestila za neposredne stroške (prevozni stroški in podobno);
- je klinično preskušanje zdravila potrebno za ovrednotenje podatkov, pridobljenih s kliničnimi preskušnji zdravila na osebah, ki so sposobne dati prostovoljni pristanek in se neposredno nanaša na bolezen, za katero je udeleženec zbolel;
- je klinično preskušanje zdravila zasnovano tako, da čim bolj zmanjša bolečine, strah in kakršno koli drugo predvidljivo tveganje v zvezi z boleznijo;
- je Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko podprla protokol preskušanja po posvetovanju s strokovnjakom z ustreznega področja;
- interesi pacienta vedno prevladujejo nad interesi znanosti in družbe;
- se pričakuje, da bo zdravilo v kliničnem preskušanju udeležencu koristilo, tako da bo korist odtehtala tveganje, ali da do tveganja sploh ne bo prišlo.

III. ODOBRITEV IN PRIGLASITEV KLINIČNEGA PRESKUŠANJA ZDRAVILA

19. člen **(odobritev in priglasitev)**

(1) Odobritev kliničnega preskušanja zdravila je treba pridobiti, kadar se bo preskušanje izvajalo:

1. z zdravili za gensko zdravljenje;
2. z zdravili za zdravljenje s somatskimi ali ksenogenimi celicami,
3. z zdravili, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme.

(2) Priglasitev kliničnega preskušanja zdravila je potrebna v vseh ostalih primerih, ki niso navedeni v prejšnjem odstavku.

20. člen **(vloga)**

(1) Vlogo za odobritev ali priglasitev kliničnega preskušanja zdravila posreduje predlagatelj JAZMP v skladu s 35. in 37. členom zakona, tem pravilnikom in priporočili Evropske komisije: »Podrobna navodila o zahtevi za dovoljenje za klinično preskušanje zdravil za ljudi, ki se predloži pristojnim organom, uradnem obveščanju o

znatnih spremembah in izjavi o koncu kliničnega preskušanja (CT-1)«, (spletna stran Evropske komisije: **Napaka! Sklicna hiperpovezava ni veljavna.** <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>) v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

(2) Vloga za odobritev ali priglasitev mora vsebovati:

1. spremni dopis. Kadar vlogo v imenu sponzorja predloži zastopnik ali zastopnica sponzorja, mora predložiti pooblastilo sponzorja;

2. izpolnjen in podpisan enoten evropski obrazec za odobritev ali priglasitev kliničnega preskušanja zdravila. Obrazec je priloga priporočil iz prejšnjega odstavka in je dostopen na spletni strani Evropske komisije (<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>). Izpolnjen obrazec mora predlagatelj predložiti tudi v elektronski obliki, kot XML datoteko. Postopek pridobitve EudraCT številke je opisan v priporočilih Evropske komisije: »Detailed guidance on the European clinical trials database«, European Commission, Enterprise Directorate – General – Pharmaceuticals (spletna stran Evropske komisije: **Napaka! Sklicna hiperpovezava ni veljavna.** <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>), v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu;

3. protokol preskušanja, ki ga morata podpisati sponzor in glavni raziskovalec ali raziskovalec koordinator v primeru multicentričnega kliničnega preskušanja;

4. brošuro za raziskovalca;

5. dosje o zdravilu v preskušanju (IMPD):

a. celoten dosje o zdravilu predlagatelj predloži, kadar JAZMP prvič posreduje podatke o zdravilu v kliničnem preskušanju;

b. skrajšan dosje o zdravilu predlagatelj predloži, kadar je zdravilo v kliničnem preskušanju že pridobilo dovoljenje za promet v katerikoli državi članici Evropske unije oziroma je JAZMP pridobila podatke o zdravilu iz drugega kliničnega preskušanja zdravila;

c. povzetek glavnih značilnosti zdravila, kadar klinično preskušanje zdravila ne presega okvirov tega povzetka;

6. povzetek protokola preskušanja v slovenskem jeziku;

7. seznam držav, v katerih je sponzor že dal vlogo za isto klinično preskušanje zdravila;

8. mnenje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. Kadar postopek za odobritev ali priglasitev kliničnega preskušanja zdravila poteka vzporedno, mora predlagatelj predložiti mnenje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko takoj, ko je to na voljo;

9. dovoljenje za proizvodnjo zdravil, ki vključuje aktivnost proizvodnje zdravil v preskušanju, kadar je zdravilo v kliničnem preskušanju proizvedeno v Evropski uniji;

10. dovoljenje za proizvodnjo zdravil, ki vključuje aktivnosti uvoza zdravil in izjavo odgovorne osebe, da poteka proizvodnja v skladu s standardi dobre proizvodne prakse, kadar je zdravilo v kliničnem preskušanju proizvedeno v tretjih državah;

11. kratek življenjepis glavnega raziskovalca, odgovornega za izvajanje kliničnega preskušanja zdravila na posameznem mestu preskušanja;

12. dokazilo o zavarovanju odgovornosti predlagatelja za morebitno škodo, nastalo s preskušanjem zdravila;

13. obrazec pisne privolitve udeleženca in besedilo, s katerim bodo udeleženci predhodno obveščeni o namenu kliničnega preskušanja zdravila in o morebitnih tveganjih za njihovo zdravje (v slovenskem in angleškem jeziku);

14. izpolnjen obrazec KLPR-A s podatki o kliničnem preskušanju zdravila, ki ga mora predlagatelj predložiti tudi v elektronski obliki, kot Word datoteko. Obrazec KLPR-A je dostopen na spletni strani JAZMP (<http://www.jazmp.si/>);

15. izjavo glavnega raziskovalca, na obrazcu KLPR-B, ki je dostopen na spletni strani JAZMP (<http://www.jazmp.si/>);

16. soglasje odgovorne osebe preskuševalca (direktorja) k imenovanju glavnega raziskovalca ter uporabi prostorov, kadrov in opreme pri izvajanju kliničnega preskušanja zdravila na obrazcu KLPR-C, ki je dostopen na spletni strani JAZMP (<http://www.jazmp.si/>);

17. osnutek označevanja zdravila v kliničnem preskušanju v slovenskem jeziku;

18. ostale dokumente v skladu s priporočili Evropske unije iz prejšnjega odstavka, v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu, kadar je to potrebno.

21. člen (dodatne zahteve)

JAZMP lahko med potekom postopka odobritve ali priglasitve kliničnega preskušanja zdravila pisno od predlagatelja zahteva dodatne podatke ali ustrezno obrazložitev in mu v ta namen določi potreben rok. Če predlagatelj v določenem roku ne predloži zahtevane obrazložitve ali podatkov, se vloga zavrže.

IV. SPREMEMBE KLINIČNEGA PRESKUŠANJA ZDRAVILA

22. člen (pomembna sprememba)

(1) Kadar gre za pomembne spremembe ali dopolnitve kliničnega preskušanja zdravila, mora predlagatelj kliničnega preskušanja zdravila podati vlogo za priglasitev sprememb.

(2) Pomembne spremembe iz prejšnjega odstavka so podane, kadar imajo vpliv na:

- varnost in integriteto udeležencev,
- znanstveno vrednost kliničnega preskušanja zdravila,
- izvedbo ali vodenje kliničnega preskušanja zdravila,
- kakovost in varnost zdravil v kliničnem preskušanju zdravila.

23. člen (vsebina vloge za priglasitev pomembnih sprememb)

(1) Vloga za priglasitev pomembnih sprememb mora biti sestavljena v skladu z 38. členom zakona, tem pravilnikom in priporočili Evropske komisije iz prvega odstavka 20. člena tega pravilnika, v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

(2) Vloga iz prejšnjega odstavka mora vsebovati:

1. spremni dopis z utemeljitvijo, da gre za pomembno spremembo kliničnega preskušanja zdravila;

2. izpolnjen in podpisan enoten evropski obrazec za priglasitev spremembe kliničnega preskušanja zdravila. Obrazec je priloga priporočil iz prvega odstavka 20. člena tega pravilnika in je dostopen na spletni strani Evropske komisije. Kadar se zaradi priglasitve sprememb spremenijo tudi podatki o kliničnem preskušanju zdravila, ki jih je posredoval predlagatelj v elektronski obliki (XML datoteka) ob odobritvi ali priglasitvi kliničnega preskušanja zdravila, mora predlagatelj predložiti tudi spremenjeno elektronsko obliko obrazca za priglasitev ali odobritev kliničnega preskušanja zdravila;

3. spremenjene dokumente z izvlečki sprememb;

4. obrazložitve, ki jih mora podpisati glavni raziskovalec ali raziskovalec koordinator in vključujejo oceno:

- vpliva sprememb na udeležence že vključene v klinično preskušanje zdravila,
- vpliva sprememb na vrednotenje rezultatov kliničnega preskušanja zdravila,
- koristi in tveganja, kadar je potrebno;

5. mnenje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko, kadar sprememba zadeva etični vidik kliničnega preskušanja zdravila. Če postopek za priglasitev pomembne spremembe kliničnega preskušanja zdravila poteka

vzporedno, mora predlagatelj predložiti mnenje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko takoj, ko je to na voljo.

24. člen (dodatne zahteve)

JAZMP lahko od predlagatelja med potekom postopka za prigrasitev pomembne spremembe kliničnega preskušanja zdravila pisno zahteva dodatne podatke ali ustrezno obrazložitev in mu v ta namen določi potreben rok.

25. člen (izjemne okoliščine)

V primeru neposredne nevarnosti za udeležence lahko sponzor in raziskovalec uveljavita pomembne spremembe brez predhodne pridobitve soglasja JAZMP. O pomembnih spremembah sponzor naknadno obvesti JAZMP v skladu z 38. členom zakona in s tem pravilnikom.

26. člen (prekinitev kliničnega preskušanja zdravila)

(1) Pred odločitvijo o prekinitvi kliničnega preskušanja zdravila, razen v primeru neposredne nevarnosti, JAZMP v sedmih dneh zahteva mnenje sponzorja ali glavnega raziskovalca o prekinitvi kliničnega preskušanja zdravila.

(2) O prekinitvi kliničnega preskušanja zdravila JAZMP obvesti Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko, druge države članice Evropske unije, Evropsko agencijo za zdravila in Evropsko komisijo.

V. ZAKLJUČEK KLINIČNEGA PRESKUŠANJA ZDRAVILA

27. člen (obvestilo o zaključku)

(1) Predlagatelj obvesti JAZMP v 90 dneh po končanem kliničnem preskušanju zdravila, da je klinično preskušanje zdravila v Republiki Sloveniji zaključeno. V primeru predčasno končanega kliničnega preskušanja zdravila predlagatelj v 15 dneh po zaključku kliničnega preskušanja zdravila o tem obvesti JAZMP z navedbo razlogov.

(2) Obvestilo o zaključku kliničnega preskušanja zdravila predloži predlagatelj v skladu s tem pravilnikom in priporočili Evropske komisije iz prvega odstavka 20. člena tega pravilnika, v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

(3) Obvestilo o zaključku kliničnega preskušanja zdravila mora vsebovati:

– izpolnjen in podpisan enoten evropski obrazec obvestila o zaključku kliničnega preskušanja zdravila. Obrazec je priloga priporočil iz prvega odstavka 20. člena tega pravilnika in je dostopen na spletni strani Evropske komisije;

– poročilo o poteku kliničnega preskušanja zdravila v Republiki Sloveniji, s podatki o številu vključenih in izključenih udeležencev. Poročilo podpiše glavni raziskovalec ali raziskovalec koordinator.

(4) Predlagatelj mora v enem letu po zaključku kliničnega preskušanja zdravila predložiti JAZMP povzetek poročila o kliničnem preskušanju zdravila.

28. člen (izmenjava informacij)

(1) JAZMP zagotovi, da v evropsko bazo podatkov o kliničnih preskušanjih zdravil vnese podatke za vsako odobreno ali priglašeno klinično preskušanje zdravila v skladu s priporočili Evropske komisije iz 2. točke drugega odstavka 20. člena tega pravilnika, v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

(2) V primeru utemeljene zahteve posreduje JAZMP drugim državam članicam Evropske unije, Evropski agenciji za zdravila in Evropski komisiji tudi dodatne podatke o kliničnem preskušanju zdravila.

VI. OBVEŠČANJE O RESNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVIL V KLINIČNEM PRESKUŠANJU ZDRAVILA

29. člen (odgovornost in potek obveščanja)

(1) Za obveščanje o resnih neželenih učinkih zdravil v kliničnem preskušanju zdravila (SARs) je odgovoren sponzor. Sponzor o tem obvešča JAZMP.

(2) Obveščanje mora potekati v skladu s tem pravilnikom in priporočili Evropske komisije, v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu: »Sporočilo Komisije – Podrobna navodila za zbiranje, preverjanje in predstavitev poročil o neželenih dogodkih/učinkih zaradi kliničnih preskušanj zdravil za ljudi« (»CT-3«) (spletna stran Evropske komisije: **Napaka! Sklicna hiperpovezava ni veljavna.**<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>).

30. člen (obveščanje)

(1) Sponzor obvešča o vseh resnih nepričakovanih neželenih učinkih ali sumu nanje (SUSARs), ki se nanašajo na isto zdravilo v različnih kliničnih preskušanjih zdravil in imajo za posledico smrt ali življenjsko ogroženost, najpozneje v sedmih dneh, odkar je zvedel za primer. V naslednjih osmih dneh posreduje še dodatne pomembne informacije.

(2) O ostalih resnih nepričakovanih neželenih učinkih ali sumu nanje (SUSARs), ki se nanašajo na isto zdravilo v različnih kliničnih preskušanjih zdravila obvešča sponzor najpozneje v 15 dneh odkar je zvedel za primer. Dodatne pomembne informacije posreduje v najkrajšem možnem času.

(3) V primeru slepega kliničnega preskušanja zdravila sponzor praviloma obvešča o resnih nepričakovanih neželenih učinkih zdravila, skupaj s podatki o razkritju tajne oznake za zdravilo v kliničnem preskušanju, če je to potrebno za varnost udeležencev.

(4) Sponzor obvešča o resnih nepričakovanih neželenih učinkih ali sumu nanje JAZMP v elektronski obliki s pošiljanjem podatkov v evropsko zbirko podatkov »EudraVigilance – modul za klinična preskušanja«, v skladu s priporočili Evropske komisije iz drugega odstavka prejšnjega člena, v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

(5) Ne glede na določila prejšnjega odstavka, sponzor lahko izjemoma po odobritvi JAZMP poroča o resnih nepričakovanih neželenih učinkih, ki so se zgodili na območju Republike Slovenije na obrazcu CIOMS I, ki je dostopen na spletni strani »Council of International Organisations of Medicinal Sciences« (<http://www.cioms.ch>).

31. člen (letna varnostna poročila)

Med potekom kliničnega preskušanja zdravila pripravi sponzor letno varnostno poročilo (DSUR), ki mora biti sestavljeno v skladu z zahtevami priporočil Evropske komisije: »ICH guideline E2F on development safety update report« (spletna stran Evropske komisije: **Napaka! Sklicna hiperpovezava ni veljavna.**<http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/>), v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

VII. OZNAČEVANJE ZDRAVIL V KLINIČNEM PRESKUŠANJU

32. člen

(zahteve za označevanje)

(1) Zdravilo za klinično preskušanje mora biti označeno na zunanji ovojnini, kadar pa zunanje ovojnine ni, na stični obojnini, s podatki v slovenskem jeziku v skladu z zahtevami priporočil Evropske komisije: »Volume 4 – Good manufacturing practices, Annex 13«, European Commission, Enterprise Directorate – General – Pharmaceuticals, (spletna stran Evropske komisije: <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/>), v njihovem vsakokrat veljavnem besedilu.

(2) Kadar je zdravilo v kliničnem preskušanju že pridobilo dovoljenje za promet in za klinično preskušanje zdravila ni potrebna posebna proizvodnja ali pakiranje, mora biti originalna obojnina dodatno označena z nalepko, s podatki v slovenskem jeziku v skladu z zahtevami priporočil Evropske komisije iz prejšnjega odstavka.

VIII. SHRANJEVANJE DOKUMENTACIJE O KLINIČNEM PRESKUŠANJU ZDRAVILA

33. člen

(bistveni dokumenti o kliničnem preskušanju zdravila)

(1) Bistvene dokumente o kliničnem preskušanju zdravila (»Trial Master File«) sestavljajo dokumenti, ki omogočajo izvajanje kliničnega preskušanja zdravila in oceno kakovosti izvajanja kliničnega preskušanja zdravila. Ti dokumenti so osnova za izvedbo nadzora s strani JAZMP in neodvisnega presojevalca sponzorja.

(2) Bistveni dokumenti o kliničnem preskušanju zdravila morajo biti shranjeni tako, da so na zahtevo JAZMP takoj na voljo. Če so shranjeni na elektronskih medijih, je treba zagotoviti njihovo berljivost za celotno obdobje hrambe.

(3) Sponzor ali preskuševalec imenujeta osebe, odgovorne za arhiviranje dokumentacije. Dostop do arhivirane dokumentacije imajo lahko samo tako imenovane osebe.

(4) Bistvene dokumente o kliničnem preskušanju zdravila morata shranjevati sponzor in raziskovalec ali preskuševalec najmanj pet let po zaključku kliničnega preskušanja zdravila oziroma daljše obdobje, če se to zahteva.

(5) Zdravstvena dokumentacija udeležencev se shranjuje v skladu z zakonom, ki ureja zdravstveno dejavnost.

34. člen

(prenos lastništva)

Vsak prenos lastništva podatkov o kliničnem preskušanju zdravila mora biti zaveden v dokumentacijo o kliničnem preskušanju zdravila in izveden tako, da se zagotovi sledljivost lastništva in vsebine dokumentacije ter ohrani njena celovitost.

IX. INŠPEKCIJSKI NADZOR NAD KLINIČNIM PRESKUŠANJEM ZDRAVILA

35. člen

(inšpekcijski nadzor nad kliničnim preskušanjem zdravila)

(1) Farmacevtski inšpektorji morajo poleg izpolnjevanja zahtev iz 167. člena zakona poznati organizacijo zdravstvenega sistema in zakonodajo s tega področja v Republiki Sloveniji ter, če je potrebno, tudi v drugih državah članicah Evropske unije in tretjih državah.

(2) Če se inšpekcijski nadzor nad kliničnim preskušanjem zdravila izvaja na ravni Evropske unije na podlagi Direktive 2005/28/ES v sodelovanju z drugimi državami članicami, farmacevtski inšpektorji sodelujejo pri nadzoru, usklajevanje pa vrši Evropska agencija za zdravila. O tem nadzoru JAZMP obvešča Evropsko agencijo za zdravila.

(3) Inšpekcijski nadzor nad kliničnim preskušanjem zdravil se lahko izvede tudi v tretjih državah na predlog države članice Evropske unije ali Evropske komisije.

36. člen
(vzajemno priznavanje)

JAZMP lahko vzajemno prizna ugotovitve nadzornih organov drugih držav članic Evropske unije.

37. člen
(mesta izvajanja nadzora)

(1) Inšpekcijski nadzor nad kliničnim preskušanjem zdravila se izvaja:

1. pred začetkom, med potekom in po zaključku kliničnega preskušanja zdravila. Farmacevtski inšpektor pregleduje dokumentacijo, prostore, opremo, način shranjevanja zdravil v kliničnem preskušanju in podatkov v zvezi s kliničnim preskušanjem zdravila:

- na mestu preskušanja,
- v laboratorijih, ki izvajajo analize za klinično preskušanje zdravila,
- pri proizvajalcu zdravila,
- pri sponzorju ali njegovem pogodbeniku;

2. kot del postopka za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom;

3. kot del postopka za vzdrževanje dovoljenja za promet z zdravilom.

(2) Če je potrebno, mora biti dostop do podatkov in mesta, kjer poteka klinično preskušanje zdravila, omogočen inšpektorjem drugih držav članic Evropske unije.

38. člen
(zapisnik o opravljenem nadzoru)

Zapisnik o opravljenem inšpekcijskem nadzoru nad kliničnim preskušanjem zdravila se lahko da na vpogled tudi pristojnim organom druge države članice Evropske unije, Evropski agenciji za zdravila in Komisiji Republike Slovenije za medicinsko etiko.

X. KONČNI DOLOČBI

39. člen
(razveljavitev)

Z dnem uveljavitve tega pravilnika se preneha uporabljati Pravilnik o kliničnih preskušanjih zdravil (Uradni list RS, št. 54/06 in 17/14 – ZZdr-2).

40. člen
(uveljavitev pravilnika)

Ta pravilnik začne veljati naslednji dan po objavi v Uradnem listu Republike Slovenije.