ZBIERKA ZÁKONOV
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

Ročník 2004

Vyhlásené: 29.04.2004 Vyhlásená verzia v Zbierke zákonov Slovenskej republiky

Obsah tohto dokumentu má informatívny charakter.

239

VYHLÁŠKA
Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky

z 29. marca 2004

o požiadavkách na klinické skúšanie a správnu klinickú prax

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 15 ods. 3, § 16 ods. 8 a § 16a ods. 10 zákona č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, o zmene zákona č. 455/1991 Zb. o živnostenskom podnikaní (živnostenský zákon) v znení neskorších predpisov a o zmene a doplnení zákona Národnej rady Slovenskej republiky č. 220/1996 Z. z. o reklame v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon“) ustanovuje:

§ 1
Predmet úpravy

Táto vyhláška upravuje požiadavky na klinické skúšanie a správnu klinickú prax;[1]) nevzťahuje sa na neintervenčné klinické skúšanie.[2])

Požiadavky na klinické skúšanie

§ 2
Všeobecné požiadavky na klinické skúšanie

(1) Všetky etapy klinického skúšania vrátane hodnotenia biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti sa plánujú a uskutočňujú v súlade so zásadami správnej klinickej praxe.

(2) Klinickému skúšaniu predchádza farmaceutické skúšanie a toxikologicko-farmakologické skúšanie vykonané podľa osobitného predpisu.[3])

§ 3
Požiadavky na pracovisko, na ktorom sa vykonáva klinické skúšanie

Pracovisko, na ktorom sa vykonáva klinické skúšanie (ďalej len „pracovisko“) musí mať

a) vhodné priestory na poskytovanie zdravotnej starostlivosti osobe zúčastňujúcej sa na klinickom skúšaní, ktorej sa podáva skúšaný produkt alebo skúšaný liek alebo ktorá je zaradená do kontrolnej skupiny (ďalej len „účastník“),

b) dostatočné prístrojové vybavenie na poskytovanie zdravotnej starostlivosti podľa druhu a rozsahu poskytovanej zdravotnej starostlivosti,

c) laboratóriá na vyšetrovanie biologických vzoriek v rozsahu zamerania a pôsobnosti pracoviska so zavedeným systémom zabezpečenia kvality a kontroly kvality,

d) bezpečne uzamkýnateľný priestor na uchovávanie dokumentácie s dôvernými informáciami o účastníkoch, záznamov o klinickom skúšaní a skúšanom produkte alebo skúšanom lieku so zabezpečenou kontrolou vstupu do tohto priestoru,

e) bezpečne uzamkýnateľný priestor na uchovávanie skúšaných produktov alebo skúšaných liekov, v prípade potreby vybavených chladničkou, so zabezpečenou kontrolou vstupu do tohto priestoru,

f) bezpečne uzamkýnateľný priestor na uchovávanie dokumentácie o klinickom skúšaní.

§ 4
Žiadosť o schválenie pracoviska

(1) Žiadosť o schválenie pracoviska na vykonávanie klinického skúšania podáva zdravotnícke zariadenie, ktoré zriaďuje pracovisko, Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv v Bratislave (ďalej len „žiadosť o schválenie pracoviska“).

(2) Žiadosť o schválenie pracoviska možno podať súčasne so žiadosťou o povolenie klinického skúšania.

(3) Žiadosť o schválenie pracoviska obsahuje

a) zriaďovaciu listinu alebo výpis z obchodného registra alebo iného registra a povolenie na poskytovanie zdravotnej starostlivosti, ak je právnickou osobou,

b) meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu, dátum narodenia a obchodné meno, ak je žiadateľom fyzická osoba,

c) obchodné meno, sídlo, právnu formu, identifikačné číslo a meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu a dátum narodenia osoby alebo osôb, ktoré sú štatutárnym orgánom, ak je žiadateľom právnická osoba,

d) názov a adresu pracoviska,

e) rozsah klinického skúšania charakterizovaný lekárskym odborom, špecializáciou alebo farmakoterapeutickou charakteristikou skúšaných produktov alebo skúšaných liekov,

f) čestné vyhlásenie žiadateľa, že pracovisko spĺňa požiadavky uvedené v § 3.

(4) Na základe posúdenia žiadosti a vykonania inšpekcie na pracovisku sa vydáva doklad o vhodnosti pracoviska.

(5) Ak pracovisko, na ktoré bol vydaný doklad podľa odseku 4, prestane spĺňať požiadavky podľa § 3, vydaný doklad stráca platnosť.

§ 5
Žiadosť o stanovisko etickej komisie

(1) Žiadosť o stanovisko etickej komisie obsahuje

a) názov a sídlo zdravotníckeho zariadenia,

b) názov a adresu pracoviska alebo pracovísk,

c) ak je žiadateľom fyzická osoba meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu, dátum narodenia a obchodné meno; ak je žiadateľom právnická osoba obchodné meno, sídlo, právnu formu, identifikačné číslo; meno a priezvisko, miesto trvalého pobytu a dátum narodenia osoby alebo osôb, ktoré sú štatutárnym orgánom,

d) meno, priezvisko a odbornú kvalifikáciu vedúceho pracovníka pracoviska,

e) meno, priezvisko a odbornú kvalifikáciu navrhovaného skúšajúceho,

f) meno, priezvisko a odbornú kvalifikáciu navrhovaných spolupracovníkov skúšajúceho, ktorí budú pod jeho vedením spolupracovať na klinickom skúšaní,

g) protokol a prípadné zmeny v protokole,

h) postupy náboru účastníkov,

i) návrh textu informovaného súhlasu,[4])

j) príručku pre skúšajúceho,

k) informácie o odmenách pre účastníkov a ich odškodnení,

l) doklad o poistení a odškodnení účastníkov,

m) profesný životopis skúšajúceho a doklady preukazujúce jeho kvalifikáciu,

n) identifikačné údaje o zadávateľovi.

(2) Etická komisia môže požadovať aj iné dokumenty (denník účastníka skúšania, návrh preukazu o zaradení účastníka skúšania do klinického skúšania).

§ 6
Stanovisko etickej komisie

Stanovisko etickej komisie ku klinickému skúšaniu obsahuje

a) názov a sídlo etickej komisie,

b) meno, priezvisko a odbornú kvalifikáciu predsedu etickej komisie,

c) identifikačné údaje o zadávateľovi,

d) názov a sídlo zdravotníckeho zariadenia, ktoré má pracovisko,

e) názov a adresu pracoviska,

f) meno, priezvisko a tituly navrhovaného zodpovedného skúšajúceho a skúšajúcich,

g) zoznam členov etickej komisie, ktorí posudzovali žiadosť s uvedením ich kvalifikácie, adresy zamestnávateľa a funkcie v etickej komisii,

h) zoznam dokumentov, ktoré etická komisia posudzovala, s uvedením dátumov ich vydania, a to

1. názov a číslo alebo kód protokolu,
2. zmeny v protokole,
3. príručku pre skúšajúceho,
4. návrh textu informovaného súhlasu,[4])
5. doklad o poistení a odškodnení účastníkov,

i) výsledok posudzovania žiadosti, ktorý obsahuje

1. súhlas alebo nesúhlas s vykonaním klinického skúšania,
2. v prípade nesúhlasu s vykonaním klinického skúšania požiadavky, ktoré je potrebné splniť na vydanie súhlasu s vykonaním klinického skúšania,
3. zrušenie už vydaného súhlasného vyjadrenia s uvedením dôvodov,

j) podpis predsedu etickej komisie,

k) dátum vydania stanoviska.

§ 7
Štvrtá etapa klinického skúšania

(1) V štvrtej etape klinického skúšania sa ako skúšaný liek môže použiť iba liek registrovaný v Slovenskej republike a liek registrovaný centralizovaným postupom v rozsahu účelu určenia, ktorý je v súlade s údajmi uvedenými v rozhodnutí o registrácii tohto lieku (indikácie, kontraindikácie, dávkovanie, lieková forma, cesta podania, zloženie, balenie atď.) a spôsobom, ktorý nevyžaduje ďalšie diagnostické a terapeutické opatrenia predstavujúce ďalšiu záťaž a riziká pre pacienta.

(2) Za štvrtú etapu klinického skúšania sa nepovažuje skúšanie registrovaného lieku zamerané na nové indikácie, na nový spôsob a cestu podania, na iné dávkovanie, ako bolo schválené pri registrácii, alebo na skúšanie na osobách, ktorým liek nie je indikovaný.

§ 8
Zaobchádzanie so skúšaným produktom alebo skúšaným liekom

(1) Skúšaný produkt alebo skúšaný liek možno dávkovať a používať iba v súlade s protokolom a môže sa podávať len účastníkom.

(2) Nepoužité balenia alebo čiastočne použité balenia skúšaného produktu alebo skúšaného lieku sa vracajú prostredníctvom nemocničnej lekárne alebo určenej lekárne zadávateľovi. O použití skúšaných produktov alebo skúšaných liekov sa vedie evidencia.

Dokumentácia o výsledkoch klinického skúšania

§ 9
Všeobecné požiadavky

Dokumentácia o výsledkoch klinického skúšania,[5]) ktorá sa požaduje pri podávaní žiadosti o registráciu lieku, musí obsahovať výsledky všetkých vykonaných klinických skúšok s priaznivým alebo nepriaznivým záverom.

§ 10
Prezentácia výsledkov klinického skúšania

(1) Výsledky klinického skúšania sa prezentujú tak, aby umožnili objektívne posúdenie

a) protokolu vrátane odôvodnenia, cieľov, štatistických metód a metodológie klinického skúšania, podmienok realizácie a informácií vzťahujúcich sa na skúšaný produkt alebo skúšaný liek,

b) certifikátov o vykonanom audite,

c) zoznamu skúšajúcich; každý skúšajúci uvedie svoje meno a priezvisko, adresu, funkciu, odborné vzdelanie, titul, doterajšiu klinickú prax a miesto konania klinickej skúšky; oddelene predloží informácie o každom účastníkovi a individuálny záznam o každom účastníkovi,

d) záverečnej správy podpísanej skúšajúcim a v prípade multicentrického klinického skúšania všetkými skúšajúcimi alebo zodpovedným skúšajúcim.

(2) Vyhodnotenie výsledkov klinického skúšania obsahuje

a) údaj o počte účastníkov s členením podľa pohlavia,

b) spôsob výberu účastníkov a zloženie vekových skupín,

c) počet účastníkov, ktorí prerušili klinické skúšanie pred jeho skončením a dôvody prerušenia,

d) údaje, ak sa vykonali kontrolované klinické skúšky za uvedených podmienok, či kontrolná skupina účastníkov

   1. sa nepodrobila liečbe,

   2. neužívala placebo,

   3. neužívala liek so známym účinkom,

   4. sa nepodrobila inej liečbe bez podávania liekov,

e) frekvenciu výskytu nežiaducich účinkov,

f) parametre a kritériá hodnotenia účinnosti a výsledkov klinického skúšania v závislosti od týchto parametrov,

g) štatistické hodnotenie výsledkov klinického skúšania a ich variabilitu.

(3) Skúšajúci sa pri záverečnom hodnotení klinického skúšania vyjadruje k neškodnosti skúšaného produktu alebo skúšaného lieku za normálnych podmienok používania, k jeho znášanlivosti a účinnosti a uvádza

a) potrebné spresnenia indikácií, kontraindikácií, dávkovania a priemerného trvania liečby a v prípade potreby aj upozornenia na osobitný spôsob používania a na klinické prejavy predávkovania,

b) zistený výskyt príznakov návyku, toxikománie alebo prejavov po náhlom prerušení liečby,

c) zistené interakcie s inými súčasne podávanými liekmi,

d) kritériá na vyradenie účastníkov z klinického skúšania,

e) úmrtia, ktoré sa vyskytli počas klinického skúšania alebo sledovaného obdobia.

(4) V správe o multicentrickom klinickom skúšaní sa skúšajúci vyjadruje k bezpečnosti a účinnosti skúšaného produktu alebo skúšaného lieku za všetky pracoviská zapojené do multicentrického klinického skúšania.

(5) Rozsah informácií o novej kombinácii liečiv má byť rovnaký ako rozsah informácií o novom liečive a musí sa preukázať neškodnosť a účinnosť tejto kombinácie.

(6) Ak niektoré údaje podľa odsekov 3 až 5 chýbajú úplne alebo chýbajú čiastočne, treba to odôvodniť. Ak sa počas klinického skúšania objavia neočakávané závažné nežiaduce účinky, vykoná sa a vyhodnotí sa nové toxikologicko-farmakologické skúšanie. Ak je skúšaný produkt alebo skúšaný liek určený na dlhotrvajúce podávanie, predložia sa informácie aj o prípadných zmenách farmakologického účinku, ktoré nastali po opakovanom podávaní lieku a o spôsobe určenia dávkovania pri dlhotrvajúcom podávaní.

§ 11
Farmakodynamika

(1) Pri klinickom skúšaní skúšaného produktu alebo skúšaného lieku sa preukazuje spojitosť farmakodynamického účinku s účinnosťou skúšaného produktu alebo skúšaného lieku vrátane

a) vzťahu dávky skúšaného produktu alebo lieku k jeho účinku a jeho časovému priebehu,

b) odôvodnenia dávkovania a spôsobu podávania,

c) mechanizmu účinku.

(2) Pri klinickom skúšaní skúšaného produktu alebo skúšaného lieku sa opisujú aj tie farmakodynamické účinky, ktoré nesúvisia s účinnosťou.

(3) Preukázanie farmakodynamického účinku na ľuďoch pri klinickom skúšaní skúšaného produktu alebo skúšaného lieku sa nepovažuje za postačujúci dôkaz prípadného terapeutického účinku.

§ 12
Farmakokinetika

Pri klinickom skúšaní skúšaného produktu alebo skúšaného lieku sa opisujú tieto farmakokinetické charakteristiky:

a) rýchlosť a rozsah absorpcie,

b) distribúcia,

c) metabolizmus,

d) vylučovanie,

e) charakteristické vlastnosti dôležité z klinického hľadiska (kinetické údaje o dávkovaní, najmä u rizikových pacientov),

f) zistené rozdiely medzi výsledkami získanými na človeku a na jednotlivých živočíšnych druhoch použitých na toxikologicko-farmakologické skúšanie.

§ 13
Interakcie

(1) Ak sa má skúšaný produkt alebo skúšaný liek podávať súčasne s inými liekmi, uvádza sa údaj o klinických skúškach, pri ktorých sa podávali súčasne aj tieto skúšané produkty alebo skúšané lieky, aby sa preukázali prípadné zmeny farmakologického účinku.

(2) Ak existujú farmakodynamické interakcie alebo farmakokinetické interakcie medzi látkou obsiahnutou v skúšanom produkte alebo v skúšanom lieku a inými liekmi alebo látkami, ako sú kofeín, tabak alebo nikotín, ktorých súčasné užívanie sa nevylučuje, alebo ak sú také interakcie pravdepodobné, uvádza sa aj posúdenie ich klinickej závažnosti; uvádzajú sa aj v súhrne charakteristických vlastností lieku[6]) v časti o liekových interakciách.

§ 14
Biologická dostupnosť a biologická rovnocennosť

Hodnotenie biologickej dostupnosti sa vykonáva, ak sa terapeutická dávka približuje k toxickej dávke alebo ak sa pri predchádzajúcich klinických skúškach objavili anomálie (kolísavá absorpcia), ktoré môžu mať vzťah k farmakodynamickým vlastnostiam, alebo na preukázanie biologickej rovnocennosti liekov.[7])

§ 15
Klinická účinnosť a bezpečnosť

(1) Klinická účinnosť a bezpečnosť sa posudzuje metódami kontrolovaného klinického skúšania a ak je to možné aj randomizovaného klinického skúšania; použitie iných metód sa musí vždy odôvodniť. Ak je kritériom hodnotenia subjektívne posúdenie, je potrebné prijať opatrenia na zabránenie chybných záverov, najmä pri použití metód randomizácie a dvojitého zašifrovaného klinického skúšania.

(2) Protokol má obsahovať podrobný opis použitých štatistických metód, počet účastníkov, dôvody ich účasti vrátane spôsobu výpočtu štatistickej významnosti, hladinu štatistickej významnosti a opis základnej veličiny štatistického výpočtu. V správe o výsledku klinického skúšania sa uvádzajú aj opatrenia prijaté na zabránenie chybných záverov a metód randomizácie. Veľký počet účastníkov sa nemôže považovať za náhradu dobre vykonaného, kontrolovaného klinického skúšania.

(3) Vyhlásenie skúšajúceho o účinnosti a bezpečnosti skúšaného produktu alebo skúšaného lieku za obvyklých podmienok používania, ktoré nie je vedecky podložené, sa nepovažuje za dostatočné preukázanie klinickej účinnosti a bezpečnosti.

(4) Hodnota informácií týkajúcich sa účinnosti a neškodnosti skúšaného produktu alebo skúšaného lieku používaného za normálnych podmienok sa značne zvýši, ak tieto informácie pochádzajú od viacerých kompetentných a nezávislých skúšajúcich.

(5) Pri klinickom skúšaní vakcín a sér sa hodnotí a podrobne opisuje aj imunologický stav, vek účastníkov a epidemiologická situácia v mieste vykonávania klinického skúšania.

(6) Pri klinickom skúšaní živých vakcín sa postupuje tak, aby sa zaznamenal možný prenos imunizujúceho agensu z očkovaných osôb na neočkované osoby. Ak je prenos možný, hodnotí sa aj genotypová a fenotypová stabilita imunizujúceho agensu.

(7) Súčasťou klinického skúšania vakcín a alergénov sú imunologické skúšky a stanovenie protilátok.

(8) Nežiaduce účinky a laboratórne výsledky, ktorých hodnoty nie sú v norme, sa uvádzajú za každého účastníka osobitne a hodnotia sa

a) z celkového pohľadu,

b) v závislosti od charakteru, závažnosti a príčinnosti týchto účinkov a laboratórnych výsledkov.

(9) Hodnotenie relatívnej bezpečnosti s prihliadnutím na nežiaduce účinky sa vykonáva v súvislosti

a) s liečeným ochorením,

b) s inými terapeutickými postupmi,

c) s osobitnými charakteristikami podskupín účastníkov skúšania,

d) s výsledkami toxikologicko-farmakologického skúšania.

(10) V správe o výsledku klinického skúšania sa uvedie vhodnosť použitých metód hodnotenia bezpečnosti a ich validácie, ako aj odporúčania podmienok používania skúšaného produktu alebo skúšaného lieku s cieľom znížiť výskyt jeho nežiaducich účinkov.

§ 16
Postup po registrácii lieku

(1) Ak je skúšaný produkt už registrovaný v iných štátoch ako liek, predkladajú sa informácie o nežiaducich účinkoch tohto lieku a o iných liekoch obsahujúcich rovnaké liečivá spolu s údajmi o rozsahu ich používania. Predkladajú sa aj informácie pochádzajúce z celosvetových štúdií vzťahujúcich sa na relatívnu neškodnosť lieku.

(2) Ak ide o vakcíny už registrované v iných krajinách, predkladajú sa informácie o sledovaní očkovaných osôb, ak sú k dispozícii, aby sa mohol vyhodnotiť výskyt predmetného ochorenia a porovnať so skupinou nezaočkovaných osôb.

(3) Pri alergénoch sa opíše ich reakcia na protilátky.

Záverečné ustanovenia

§ 17
Účinnosť

Táto vyhláška nadobúda účinnosť 1. mája 2004.

Rudolf Zajac v. r.

1) § 15 ods. 3 zákona č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, o zmene zákona č. 455/1991 Zb. o živnostenskom podnikaní (živnostenský zákon) v znení neskorších predpisov a o zmene a doplnení zákona Národnej rady Slovenskej republiky č. 220/1996 Z. z. o reklame v znení neskorších predpisov.

2) § 18a ods. 1 a 2 zákona č. 140/1998 Z. z.

3) Výnos Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky z 22. júla 1998 o farmaceutickom skúšaní a toxikologicko-farmakologickom skúšaní (oznámenie č. 275/1998 Z. z.).

4) § 15 ods. 13 zákona č. 140/1998 Z. z.

5) § 21 ods. 4 písm. j) zákona č. 140/1998 Z. z.

6) § 26 zákona č. 140/1998 Z. z.

7) § 21 ods. 6 písm. b) a § 21 ods. 13 zákona č. 140/1998 Z. z.

Vydavateľ Zbierky zákonov Slovenskej republiky a prevádzkovateľ právneho a informačného portálu Slov-Lex dostupného na webovom sídle www.slov-lex.sk je Ministerstvo spravodlivosti Slovenskej republiky, Župné námestie 13, 813 11 Bratislava, tel.: 02 571 01 000, e-mail: helpdesk@slov-lex.sk.