

II

(Informazzjoni)

INFORMAZZJONI MINN ISTITUZZJONIJIET, KORPI, UFFIĊĊJI U AĠENZIJI
TAL-UNJONI EWROPEA

KUMMISSJONI EWROPEA

Komunikazzjoni mill-Kummissjoni – Gwida ddettaljata dwar it-talba lill-awtoritajiet kompetenti għall-awtorizzazzjoni ta' prova klinika fuq prodott mediċinali għall-użu tal-bniedem, in-notifika ta' emendi sostanzjali u d-dikjarazzjoni tat-tmiem tal-prova ("CT-1")

(2010/C 82/01)

1. INTRODUZZJONI

1.1. Bazi ġuridika

1. Din il-gwida ddettaljata hija bbażata fuq l-Artikolu 9(8) tad-Direttiva 2001/20/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tal-4 ta' April 2001 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet, regolamenti u dispożizzjonijiet amministrattivi tal-Istati Membri li jirrelataw għall-implimentazzjoni ta' prattika korretta ta' klinika fit-twettiq ta' provi kliniċi fuq prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem⁽¹⁾ (minn hawn 'il quddiem id-Direttiva 2001/20/KE), li tistabbilixxi li:

"Il-Kummissjoni, b'konsultazzjoni mal-Istati Membri u partijiet interessati, għandha theggi u tippublika gwida dettaljata dwar:

(a) il-format u l-kontenut tat-talba msemmija fil-paragrafu 2 [jiġifieri sottomissjoni ta' rikjesta valida għal awtorizzazzjoni lill-awtorità kompetenti tal-Istat Membru fejn l-isponser jippjana biex imexxi l-prova klinika] kif ukoll id-dokumentazzjoni li għandha tintbagħat biex issostni dik it-talba, dwar il-kwalità u manifattura tal-prodott mediċinali investigattiv, kull testijiet tossikoloġiċi u farmakoloġiċi, il-protokoll u t-tagħrif kliniku dwar il-prodott mediċinali investigattiv inkluż il-brochure tal-investigatur;

(b) il-prezentazzjoni u l-kontenut tal-emenda proposta msemmija fil-punt (a) tal-Artikolu 10 dwar emendi sostanzjali magħmula fil-protokoll;

(c) id-dikjarazzjoni fit-tmiem tal-prova klinika."

2. Din il-gwida tindirizza l-aspetti relatati mal-Kumitati tal-Etika sakemm id-dispożizzjonijiet fid-Direttiva 2001/20/KE huma identiċi fir-rigward ta' kemm l-awtorità kompetenti nazzjonali kif ukoll il-Kumitat tal-Etika. Dan ifisser li t-taqsimiet li ġejjin f'din il-gwida japplikaw ukoll għall-Kumitati tal-Etika:

— Aspetti proċedurali ta' notifika ta' "emendi sostanzjali" (it-Taqsimiet minn 3.1 sa 3.3, u minn 3.5 sa 3.8); u

— Dikjarazzjoni fit-tmiem tal-prova klinika (it-Taqsimi 4).

Fir-rigward tal-aspetti l-oħra, għandha ssir referenza għall-gwida tal-Kummissjoni separata bbażata fuq l-Artikolu 8 tad-Direttiva 2001/20/KE.

3. Skont l-Artikolu 3(1) tad-Direttiva 2001/20/KE, ir-rekwiżiti nazzjonali kollha fir-rigward tal-provi kliniċi għandhom ikunu konsistenti mal-proċeduri u l-iskedi ta' żmien stabbiliti fid-Direttiva 2001/20/KE, bħall-proċeduri u l-iskedi ta' żmien għall-awtorizzazzjoni ta' prova klinika, in-notifika ta' emenda sostanzjali, u d-dikjarazzjoni tat-tmiem tal-prova klinika. Dan id-dokument jipprovdi gwida dwar dawn l-aspetti.

4. Stati Membri tal-UE, Stati Kontraenti taż-Żona Ekonomika Ewropea ("ŻEE")⁽²⁾ u persuni li jitolbu awtorizzazzjoni ta' prova klinika ("applikanti"), jinnotifikaw emendi sostanzjali u jiddikjaraw it-tmiem ta' prova klinika fl-UE għandhom iqisu din il-gwida meta japplikaw id-Direttiva 2001/20/KE.

⁽¹⁾ ĠU L 121, 1.5.2001, p. 34.

⁽²⁾ Għall-finijiet ta' dan id-dokument, ir-referenzi għall-UE, l-Istati Membri tal-UE jew l-Istati Membri jinkludu ż-ŻEE jew l-Istati Kontraenti taż-ŻEE, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor.

1.2. Ambitu

5. Din il-gwida tindirizza t-talbiet għal awtorizzazzjonijiet, l-emendi u d-dikjarazzjonijiet tat-tmiem tal-provi kliniċi fi hdan l-ambitu tad-Direttiva 2001/20/KE. Id-Direttiva 2001/20/KE tapplika għal provi kliniċi kif iddefinit fl-Artikolu 2(a) ta' din id-Direttiva. Fir-rigward tat-terminu "prodotti mediċinali", dan jirreferi għal prodotti mediċinali għall-użu tal-bniedem kif iddefinit fl-Artikolu 1(2) tad-Direttiva 2001/83/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Novembru 2001 dwar il-kodiċi tal-Komunità li għandu x'jaqsam ma' prodotti mediċinali għall-użu mill-bniedem ⁽¹⁾ (minn hawn 'il quddiem "id-Direttiva 2001/83/KE"). Dan jinkludi prodotti mediċinali fejn l-azzjoni farmakoloġika, immunoloġika jew metabolika tal-prodott għadha mhux ċerta u għadha qed tiġi esplorata.

6. Dan jinkludi wkoll prodotti mediċinali li huma indirizzati speċifikament fil-liġi tal-UE dwar il-farmaċewtiċi, bħall-prodotti mediċinali ⁽²⁾ ta' terapija avanzata jew prodotti mediċinali ġejjin minn demm uman jew plazma umana kif ddefinit fl-Artikolu 1(10) tad-Direttiva 2001/83/KE.

7. Id-Direttiva 2001/20/KE tapplika wkoll għal provi kliniċi interventistiċi bi prodotti mediċinali għall-poplu pedjatriku u għal provi kliniċi interventistiċi bi prodotti mediċinali mmanifatturati jew rekostitwiti ġewwa farmaċija (ta' sptar) u mahsuba biex jiġu forniti direttament lill-partecipanti tal-provi kliniċi.

8. L-eskluzjonijiet fl-Artikolu 3 tad-Direttiva 2001/83/KE mhumiex rilevanti fir-rigward tal-ambitu tad-Direttiva 2001/20/KE u ta' din il-gwida.

9. Id-Direttiva 2001/20/KE ma għandhiex tapplika għal:

- apparat mediku, apparat mediku impjantabbli attiv, u apparat mediku dijanjostiku *in vitro* kif iddefinit fil-leġiżlazzjoni Komunitarja ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾,

- prodotti kosmetiċi kif iddefinit fil-leġiżlazzjoni Komunitarja; ⁽⁶⁾

- ikel kif iddefinit fil-leġiżlazzjoni Komunitarja; ⁽⁷⁾

10. Biex jiġu stabbiliti "il-konfini" bejn dawn il-leġiżlazzjonijiet settorjali (eż. ikel/prodotti mediċinali, prodotti mediċinali/prodotti kosmetiċi, prodotti mediċinali/apparat mediku), għandhom japplikaw il-kriterji stabbiliti kif stipulati fil-liġi ġuridika tal-Qorti Ewropea tal-Ġustizzja u għandha ssir referenza għal-linji gwida rilevanti ⁽⁸⁾.

1.3. Definizzjonijiet

11. Id-definizzjonijiet fid-Direttiva 2001/20/KE, l-atti ta' implimentazzjoni u d-dokumenti ta' gwida rilevanti tagħha fil-verżjoni attwali japplikaw ukoll għal din il-gwida. Fir-rigward tal-linji gwida ta' implimentazzjoni, id-dokumenti ta' gwida li ġejjin b'mod partikolari jipprovdu definizzjonijiet addizzjonali ta' valur:

- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (għat-terminu "prodotti mediċinali investigattivi" (PMI)); ⁽⁹⁾

- L-Anness 13 mal-*Guidelines on good manufacturing practice – Manufacture of investigational medicinal products*; ⁽¹⁰⁾

- *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (għat-terminu "prova mhux interventistika"); ⁽¹¹⁾ u

- *Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive* ⁽¹²⁾.

⁽¹⁾ ĠU L 311, 28.11.2001, p. 67, kif emendata.

⁽²⁾ Kif iddefinit fl-Artikolu 2(1)(a) tar-Regolament (KE) Nru 1394/2007 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-13 ta' Novembru 2007 dwar prodotti mediċinali ta' terapija avanzata u li jemenda d-Direttiva 2001/83/KE u r-Regolament (KE) Nru 726/2004, ĠU L 324, 10.12.2007, p. 121 (minn hawn 'il quddiem "Ir-Regolament (KE) Nru 1394/2007").

⁽³⁾ Id-Direttiva tal-Kunsill 93/42/KEE tal-14 ta' Ġunju 1993 dwar mezzi mediċi (ĠU L 169, 12.7.1993, p. 1) kif emendata.

⁽⁴⁾ Id-Direttiva tal-Kunsill 90/385/KEE tal-20 ta' Ġunju 1990 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet tal-Istati Membri rigward il-mezzi mediċi attivi li jiddaħħlu f'xi parti tal-ġisem (ĠU L 189, 20.7.1990, p. 17), kif emendata.

⁽⁵⁾ Id-Direttiva 98/79/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-27 ta' Ottubru 1998 dwar il-mezzi mediċi dijanjostiċi *in vitro* (ĠU L 331, 7.12.1998, p. 1) kif emendata.

⁽⁶⁾ Id-Direttiva tal-Kunsill 76/768/KEE tas-27 ta' Lulju 1976 dwar l-approssimazzjoni tal-liġijiet tal-Istati Membri li għandhom x'jaqsma mal-prodotti kosmetiċi (ĠU L 262, 27.9.1976, p. 169), kif emendata.

⁽⁷⁾ Ir-Regolament (KE) Nru 178/2002 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-28 ta' Jannar 2002 li jstabbilixxi l-prinċipji ġenerali u l-htigijiet tal-liġi dwar l-ikel, li jstabbilixxi l-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-ikel u jstabbilixxi l-proċeduri fi kwistjonijiet ta' sigurtà tal-ikel (ĠU L 31, 1.2.2002, p. 1), kif emendat.

⁽⁸⁾ Ara pereżempju, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm.

⁽⁹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽¹⁰⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm.

⁽¹¹⁾ Il-Volum 9A ta' *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Sett. 2008), il-Parti 1, il-Punt 7.1. (p. 90).

⁽¹²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

12. Għall-ghanijiet ta' din il-gwida, "l-Istat Membru kkonċernat" tirreferi għall-Istat Membru fejn għandha titwettaq il-prova klinika. Għal prova klinika speċifika, jista' jkun hemm diversi Stati Membri kkonċernati (provi kliniċi multinazzjonali). "Pajjiż KIA" tfisser pajjiż terz li jagħmel parti mill-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni tar-Rekwiziti Tekniċi għar-Registrazzjoni ta' Farmaċewtiċi għall-Użu tal-Bniedem, jiġifieri, l-Istati Uniti u l-Gappun.

2. TALBA GĦALL-AWTORIZZAZZJONI TA' PROVA KLINIKA

2.1. Aspetti proċedurali

2.1.1. Bażi ġuridika

13. L-Artikolu 9(1), it-tieni subparagrafu, u (2) tad-Direttiva 2001/20/KE jinqara kif ġej:

"L-isponser ma jistax jibda prova klinika qabel ma l-Kumitat tal-Etika jkun hareġ opinjoni favorevoli u basta li l-awtorità kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat ma tkunx avżat lill-isponser b'xi raġunijiet dwar in-nuqqas ta' aċċettazzjoni. ...

Qabel ma tinbeda xi prova klinika, l-isponser għandu jkun meħtieġ li jibgħat talba valida għall-awtorizzazzjoni lill-awtorità kompetenti tal-Istat Membru li fih l-isponser jippjana li jmexxi l-prova klinika ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Ara wkoll il-premessa 11 tad-Direttiva 2001/20/KE: "Bhala regola, l-awtorizzazzjoni għandha tkun impliċita, jiġifieri jekk kien hemm vot favur mill-Kumitat tal-Etika u l-awtorità kompetenti ma tkunx oġġezzjonat f'perjodu speċifiku, għandu jkun possibbli li jinbdew il-provi kliniċi."

2.1.2. Talba għall-awtorizzazzjoni, skedi applikabbli, awtorizzazzjoni taċita

14. L-applikant iressaq talba għall-awtorizzazzjoni ta' prova klinika għall-awtorità kompetenti nazzjonali tal-Istat Membru kkonċernat.

15. Skont l-Artikolu 9(4) tad-Direttiva 2001/20/KE, il-konsiderazzjoni ta' talba valida għall-awtorizzazzjoni mill-awtorità nazzjonali kompetenti, għandha ssir kemm jista' jkun malajr u l-proċess ma għandux jaqbeż is-60 jum kalendarju.

16. Il-validazzjoni tat-talba għall-awtorizzazzjoni hija inkluża fil-perjodu ta' 60 jum kalendarju. Il-jum 0 ifisser id-data tal-wasla tat-talba. Jekk it-talba hija valida, u sas-60 jum ma jkun hemm l-ebda raġuni għal nuqqas ta' aċċettazzjoni, l-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat għandha tapprova l-prova klinika ("awtorizzazzjoni taċita" ⁽¹⁾).

⁽¹⁾ It-terminu "awtorizzazzjoni" se jintuża matul dan id-dokument.

17. Madankollu, l-Artikolu 9(4), (5) u (6) tad-Direttiva 2001/20/KE jistipula eċċezzjonijiet importanti għar-regoli dwar l-iskedi taż-żmien u l-awtorizzazzjoni taċita fir-rigward ta' ċerti prodotti mediċinali, inklużi l-prodotti mediċinali li l-ingredjent attiv tagħhom huwa prodott bijoloġiku ta' oriġini mill-bniedem jew mill-annimali, jew li fih komponenti bijoloġiċi ta' oriġini mill-bniedem jew mill-annimali, jew li l-manifattura tagħhom tirrikjedi komponenti bħal dawn. Eċċezzjonijiet japplikaw ukoll għal prodotti mediċinali għat-terapija tal-ġeni, għat-terapija ta' ċelluli somatiċi inkluża t-terapija ta' ċelluli xenogeniċi u għall-prodotti mediċinali kollha li jkun fihom organiżmi ġenetikament modifikati.

2.1.3. L-ambitu tal-awtorizzazzjoni

18. L-awtorizzazzjoni ta' prova klinika mill-awtorità nazzjonali kompetenti hija valida għal prova klinika li ssir f'dak l-Istat Membru. Din l-awtorizzazzjoni ma għandhiex titqies bhala parir xjentifiku dwar il-programm tal-iżvilupp tal-prodott mediċinali investigattiv ("PMI") ittestjat.

2.1.4. Segwitu għat-talba għall-awtorizzazzjoni

2.1.4.1. L-applikazzjoni mhijiex valida

19. Jekk applikazzjoni ma tkunx valida, l-awtorità nazzjonali kompetenti għandha tinforma lill-applikant b'dan fi żmien għaxart ijiem kalendarji mill-perjodu msemmi fit-Taqsima 2.1.2. Għandhom jingħataw ir-raġunijiet.

2.1.4.2. Il-bidliet għad-dokumentazzjoni ppreżentata waqt il-fażi ta' evalwazzjoni

20. B'segwitu għat-tressiq ta' talba għall-awtorizzazzjoni, id-dokumentazzjoni ppreżentata tista' tinbidel. Dan jista' jiġri jew:

— b'segwitu ta' informazzjoni minn awtorità nazzjonali kompetenti li tgħid li l-applikazzjoni mhijiex valida (ara t-Taqsima 2.1.4.1). F'dan il-każ, il-limitu ta' żmien stabbilit fl-Artikolu 9(4) tad-Direttiva 2001/20/KE jerga' jibda meta tkun waslet talba valida;

— mal-inizjattiva tal-applikant. Fil-prattika, l-applikant jista' jkun interessat li jibdel id-dokumentazzjoni ppreżentata. Dan jista' jiġri bhala konsegwenza tar-raġunijiet għan-nuqqas ta' aċċettazzjoni mill-awtorità nazzjonali kompetenti ta' Stat Membru ieħor jew pajjiż terz ikkonċernat jekk l-applikant ikun irid jiżgura li d-dokumentazzjoni ppreżentata fl-Istati Membri/fil-pajjiżi terzi kkonċernati hija identika. F'dan il-każ, il-limitu ta' żmien stabbilit fl-Artikolu 9(4) tad-Direttiva 2001/20/KE jerga' jibda; jew

— wara notifika għal raġunijiet ta' nuqqas ta' aċċettazzjoni mill-awtorità kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat. F'dan il-każ japplika l-Artikolu 9(3) tad-Direttiva 2001/20/KE.

2.1.4.3. Irtirar tat-talba

21. Avvenimenti jew informazzjoni addizzjonali mhux mistennija għandhom mnejn jehtiegu li l-applikant jirtira talba għall-awtorizzazzjoni qabel ma l-awtorità nazzjonali kompetenti tkun għamlet id-deċiżjoni tagħha dwar l-awtorizzazzjoni. L-applikant għandu jinforma lill-awtorità nazzjonali kompetenti dwar l-Istat Membru kkonċernat kif dan ikun jaf li behsiebu jirtira l-applikazzjoni. Il-kuntatt inizjali għandu jsir bil-faks jew bl-email u jinkludi n-numru EudraCT u identifikazzjoni ulterjuri tal-prova. Fejn il-kuntatt inizjali jsir bit-telefown, dan għandu jiġi segwit, għal raġunijiet ta' traċċabilità, bil-faks jew bl-email. Il-kuntatt inizjali għandu jiġi segwit kemm jista' jkun malajr b'ittra formali ta' irtirar li tipprovdi deskrizzjoni qasira tar-raġunijiet.
22. Jekk l-applikant jixtieq iressaq l-applikazzjoni mill-ġdid, għandu jidentifika l-applikazzjoni bħala waħda ta' sottomissjoni mill-ġdid fl-ittra ta' akkumpanjament ("l-ittra għas-sottomissjoni mill-ġdid") fil-qasam ddedikat tal-formola tal-applikazzjoni tal-prova klinika. In-numru inizjali tal-EudraCT jintuza b'ittra wara s-sekwenza tan-numri. A għall-ewwel sottomissjoni, B għat-tieni sottomissjoni, eċċ.

2.1.5. Interfaċja ma' rekwiżiti oħra ta' awtorizzazzjoni

23. L-applikant huwa obbligat li jipprezenta applikazzjonijiet biex jissodisfa rekwiżiti oħra fir-rigward tal-provi klinici mal-PMI fejn dan jagħti l-każ. Pereżempju, jekk il-PMI huwa organizzazzjoni mmodifikat ġenetikament ("OMG") jista' jkun meħtieġ li jinkiseb permess mill-awtorità kompetenti fl-Istat Membru kkonċernat għall-użu ristrett jew għar-rilaxx deliberat tiegħu skont id-Direttiva tal-Kunsill 90/219/KEE tat-23 ta' April 1990 dwar l-użu fil-maġhluq ta' mikro-organismi modifikati ġenetikament⁽¹⁾ jew id-Direttiva 2001/18/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Marzu 2001 dwar ir-rilaxx intenzjonat fl-ambjent ta' organismi modifikati ġenetikament u li tħassar id-Direttiva tal-Kunsill 90/220/KEE⁽²⁾.

2.1.6. Kwistjonijiet oħra

24. Id-dokument ta' applikazzjoni għandu jiġi pprezentat bħala verżjoni elettronika biss, jiġifieri permezz ta' sistema telematika (jekk disponibbli lokalment), email, jew CD ROM bil-posta. Jekk id-dokumentazzjoni tintbagħat bil-miktub, għandha tintbagħat biss l-ittra ta' akkumpanjament iffirmata.
25. Il-Kummissjoni thegħġ lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti sabiex jaċċettaw il-lingwa Ingliża fil-komunikazzjoni tagħhom mal-applikanti u għad-dokumentazzjoni li mhijiex maħsuba għall-pubbliku jew għall-partecipant fil-prova klinika, pereżempju d-dokumentazzjoni xjentifika.

⁽¹⁾ ĠU L 117, 8.5.1990, p. 1, kif emendata.

⁽²⁾ ĠU L 106, 17.4.2001, p. 1, kif emendata.

2.2. Allokkazzjoni tan-numru EudraCT

26. Qabel ma jibgħat l-applikazzjoni lill-awtorità kompetenti nazzjonali, l-applikant għandu jkseb numru EudraCT uniku mill-EudraCT Community Clinical Trial System⁽³⁾ permezz tal-proċedura deskritta fil-verżjoni attwali ta' *Detailed guidance on the European clinical trials database*⁽⁴⁾. Dan in-numru jidentifika l-protokoll għall-prova, kemm jekk issir fuq sit wiehed jew f'diversi siti fi Stat Membru wiehed jew aktar. Sabiex jkseb in-numru EudraCT mid-database b'mod awtomatiku l-applikant ikollu jipprovdi xi elementi ta' informazzjoni⁽⁵⁾.

2.3. Ittra ta' akkumpanjament

27. Mal-applikazzjoni, l-applikant għandu jibgħat ittra ta' akkumpanjament iffirmata. Fil-linja tas-sugġett għandha ssir referenza għan-numru EudraCT u għan-numru tal-protokoll invarjabbli tal-isponsor (jekk disponibbli) mat-titolu tal-prova.
28. Fl-ittra tal-akkumpanjament l-applikant għandu jiġbed l-attenzjoni għall-partikularitajiet tal-prova.
29. Madankollu, fl-ittra tal-akkumpanjament mhuwiex neċessarju li tiġi riprodotta informazzjoni li diġà tinsab fil-formola tal-applikazzjoni tal-prova klinika, għajr għal dawn l-eċċezzjonijiet:
- Fatturi speċifiċi tal-popolazzjoni tal-prova, bħal partecipanti tal-prova klinika li ma jistgħux jagħtu kunsens infurmat jew li huma minuri;
 - jekk il-prova tinvolvi l-ewwel amministrazzjoni ta' sustanza attiva għall-bnedmin;
 - jekk hemmx parir xjentifiku marbut mal-prova jew PMI mogħti mill-Aġenzija Ewropea tal-Medicini ("l-Aġenzija") jew l-awtorità nazzjonali kompetenti jew Stat Membru jew pajjiż terz; u
 - jekk il-prova tagħmel parti jew hija maħsuba li tagħmel parti mill-Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika ("PIP") kif imsejjah fit-Titolu II, il-Kapitolu 3 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tat-12 ta' Diċembru 2006 dwar prodotti medicinali għall-użu pedjatriku⁽⁶⁾ Jekk l-Aġenzija tkun diġà harget Deċiżjoni dwar il-PIP, l-ittra ta' akkumpanjament għandu jkollha rabta mad-Deċiżjoni tal-Aġenzija fuq il-websajt tagħha (ara wkoll it-Taqsima 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

⁽⁴⁾ EudraLex, il-Volum 10; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽⁵⁾ Innota li l-provi klinici pedjatriċi inkluzi fil-PIP miftiehem u mwettqa f'pajjiż terz għandhom jiddaħhlu fl-EudraCT ukoll (ara l-punt 2.2.1. tal-Komunikazzjoni tal-Kummissjoni 2009/C28/01).

⁽⁶⁾ ĠU L 378, 27.11.2006, p. 1.

30. Fl-ittra ta' akkumpanjament, l-applikant għandu jenfasizza jekk il-PMI jew il-PMNI huwa narkotiku jew psikotropiku.
31. L-applikant għandu jindika jekk l-informazzjoni rilevanti hijiex fid-dokument ta' applikazzjoni.
32. L-applikant għandu jstabbilixxi b'mod preċiż fl-ittra ta' akkumpanjament fejn fid-dokument ta' applikazzjoni, tinżamm l-informazzjoni ta' referenza dwar is-sikurezza sabiex ikun jista' jiġi stabbilit jekk reazzjoni negattiva hija reazzjoni serja negattiva mhux mistennija ("SUSAR").
33. Fil-każ ta' ittra ta' sottomissjoni mill-ġdid (ara t-Taqsima 2.1.4.3), l-applikant għandu jenfasizza l-bidliet mis-sottomissjoni ta' qabel.

2.4. Formola ta' applikazzjoni tal-prova klinika

34. Għall-provi kliniċi li jaqgħu fi hdan l-ambitu tad-Direttiva 2001/20/KE hemm formola ta' applikazzjoni għall-provi kliniċi unika għall-UE kollha prevista u ppubblikata fil-Volum 10 ta' *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
35. Xi informazzjoni fil-formola, bhall-informazzjoni li għandha x'taqsam mal-applikant u l-isem tal-investigaturi, huma rilevanti għal Stat Membru wiehed biss.
36. Il-firma tal-applikant tikkonferma li l-isponser huwa ssodisfat li:
- l-informazzjoni pprovduta hija kompluta;
 - id-dokumenti mehmuża jikkostitwixxu rendikont preċiż tal-informazzjoni disponibbli;
 - il-prova klinika se titmexxa skont il-protokoll; u
 - il-prova klinika għandha titwettaq, u s-SUSARs u l-informazzjoni li għandha x'taqsam mar-riżultati għandhom jiġu rrapportati skont il-leġiżlazzjoni applikabbli.
37. Jekk il-formola tiġi ppreżentata bil-miktub (ref. it-Taqsima 2.1.6) l-applikant għandu jzomm id-dejta kollha bil-formola tal-applikazzjoni tal-prova klinika ġewwa fajl XML billi juża l-funzjoni utilitarja u jibgħat kopja elettronika ta' dan il-fajl XML fuq is-CD-ROM.

38. Iktar informazzjoni dwar il-formola tal-applikazzjoni tal-prova klinika, u kif għandha timtela, hija disponibbli fil-verżjoni attwali ta' dawn id-dokumenti:

— *Detailed guidance on the European clinical trials database*; ⁽²⁾

— *EudraCT User Manual*; ⁽³⁾ u

— *EudraCT Frequently Asked Questions* ⁽⁴⁾.

39. Barra minn hekk, l-Aġenzija topera uffiċju li joffri assistenza għall-applikanti li għandhom mistoqsijiet relatati mal-EudraCT ⁽⁵⁾.

40. Ċerta informazzjoni fil-formola tal-applikazzjoni tal-prova klinika se tiġi ppubblikata, wara li tiddaħhal fl-EudraCT mill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat. Dan isir billi jiġu ppubblikati ċerti oqsma tad-dejta li jinsabu fl-EudraCT skont il-linji gwida applikabbli ppubblikati mill-Kummissjoni ⁽⁶⁾.

2.5. Protokoll

41. Skont l-Artikolu 2(h), l-ewwel sentenza, tad-Direttiva 2001/20/KE, il-protokoll huwa "dokument li jfisser l-għan/ijiet, disinn, metodoloġija, konsiderazzjonijiet statistiċi u organizzazzjoni ta' prova."

42. Il-protokoll għandu jiġi identifikat bit-titolu, in-numru tal-kodiċi tal-protokoll tal-isponser għall-verżjonijiet kollha tiegħu (jekk disponibbli), data u numru tal-verżjoni li trid tiġi aġġornata meta tiġi emendata, u titolu qasir jew isem assenjat lilu.

43. Għall-kontenut u l-format tal-protokoll, issir referenza għat-Taqsima 6 ta' *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾. Partikolarment, ir-rapport għandu jinkludi:

— definizzjoni ċara u mhux ambigwa tat-tmim tal-prova kkonċernata. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet din tkun id-data tal-aħhar viżta tal-aħhar pażjent li jkun qed jgħaddi mill-prova. Kwalunkwe eċċezzjonijiet ta' dan għandhom jiġu ġġustifikati fil-protokoll; u

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽³⁾ <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

⁽⁴⁾ <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

⁽⁵⁾ Uffiċju tal-assistenza EudraCT, email: eudract@ema.europa.eu; Tel. +44 2075237523 Fax +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, il-Volum 10, Kapitolu V (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10_en.htm).

⁽⁷⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10_en.htm

- deskrizzjoni tal-pjan għall-ghoti ta' kwalunkwe kura addizzjonali għall-partecipanti tal-prova ladarba tintemm il-partecipazzjoni tagħhom fil-prova, fejn din tiddevja minn dak li huwa normalment mistenni mill-kundizzjoni medika tal-partecipant tal-prova klinika.
44. Il-protokoll għandu jindirizza b'mod ċar is-sottostudji li jsiru fis-siti kollha tal-provi jew f'siti speċifiċi biss.
45. Il-protokoll għandu jkun fih ukoll l-informazzjoni rilevanti għall-evalwazzjoni tal-prova klinika mill-Kumitat tal-Etika. Għall-fini ta' dan, il-protokoll għandu jinkludi din l-informazzjoni:
- diskussjoni dwar ir-rilevanza tal-prova klinika u tad-disinn tagħha biex tkun tista' ssir valutazzjoni fid-dawl tal-Artikolu 6(3)(a) tad-Direttiva 2001/20/KE;
- evalwazzjoni tal-benefiċċji u tar-riskji mistennija kif meħtieġa skont l-Artikolu 3(2)(a) tad-Direttiva 2001/20/KE (ara l-Artikolu 6(3)(b) tad-Direttiva 2001/20/KE);
- ġustifikazzjoni għall-inklużjoni ta' partecipanti li ma jistgħux jagħtu kunsens infurmat jew popolazzjonijiet speċjali oħra, bħall-minuri (ara l-Artikolu 6(3)(g) tad-Direttiva 2001/20/KE); u
- deskrizzjoni ddettaljata tal-proċedura tar-reklutaġġ u tal-kunsens infurmat, speċjalment meta partecipanti ma jistgħux jagħtu kunsens infurmat (ara l-Artikolu 6(3)(k) tad-Direttiva 2001/20/KE).
46. Iktar dettalji jistgħu jinsabu fil-gwida tal-Kummissjoni separata bbażata fuq l-Artikolu 8 tad-Direttiva 2001/20/KE.
47. Sponser jista' jkun jixtieq imexxi prova klinika b'sustanza attiva li hija disponibbli fl-Unjoni Ewropea b'ismijiet tad-ditta differenti għal għadd ta' mediċini b'awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq fl-Istat Membru kkonċernat. Dan jista' jkun l-każ, pereżempju, sabiex tiġi indirizzata l-prassi klinika lokali f'kull sit ta' prova klinika fl-Istat Membru kkonċernat. F'dan il-każ, il-protokoll jista' jiddefinixxi t-trattament fit-termini ta' sustanza attiva jew il-kodiċi tal-Kimika Anatomika Terapewtika ("KAT") (il-livell 3-5) biss u ma jispeċifikax l-isem tad-ditta ta' kull prodott.
48. Fir-rigward tan-notifika ta' avvenimenti negattivi, il-protokoll
- jista' jidentifika avvenimenti negattivi serji li ma jehtigux rapport immedjat mill-investigatur (ara l-Artikolu 16(1) tad-Direttiva 2001/20/KE); u
- għandu jidentifika avvenimenti negattivi jew anomaliji tal-laboratorju importanti hafna għall-evalwazzjonijiet tas-sikurezza li jridu jiġu rrapportati lill-isponser (ara l-Artikolu 16(2) tad-Direttiva 2001/20/KE)
49. F'ċerti każijiet, jista' jkun neċessarju li jiġu trattati kwistjonijiet marbuta mal-iżvelar tal-isem tal-PMI fil-protokoll. Għal iktar dettalji, għandha ssir referenza fil-linji gwida fir-rapport dwar ir-reazzjoni negattiva ppubblikata fil-Volum 10 ta' *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾
50. Għal iktar informazzjoni fir-rigward tal-ewwel provi kliniċi li jsiru fuq il-bniedem, wiehed jista' jirreferi għal *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* ⁽²⁾.
51. Il-protokoll għandu jiġi akkumpanjat b'sommarju tal-protokoll.
52. Il-protokoll għandu jiġi ffirmat mill-isponser u:
- l-investigatur kumplessiv ta' koordinazzjoni għal prova multicentrali (inkl. multinazzjonali) jew,
- l-investigatur prinċipali fi prova b' sit wiehed.

2.6. Fuljett tal-investigatur

53. Skont l-Artikolu 2(g) tad-Direttiva 2001/20/KE il-fuljett tal-investigatur ("FI") huwa "kumpilazzjoni tat-tagħrif kliniku u mhux kliniku dwar prodott jew prodotti mediċinali ta' investigazzjoni li huma rilevanti għall-istudju tal-prodott jew prodotti f'suġġetti umani."
54. Talba għall-awtorizzazzjoni ta' prova trid tiġi akkumpanjata minn FI jew dokument li jintuza minflok l-FI (ara hawn taht). L-għan tiegħu huwa li jipprovdi l-investigaturi u oħrajn involuti fil-prova bl-informazzjoni biex jiffaċilitaw l-għarfien tagħhom tar-raġunijiet għal, u għall-konformità tagħhom ma', l-fatturi ewlenin tal-protokoll, bħad-doża, il-frekwenza tad-doża/l-intervall bejn doża u oħra, il-metodi ta' amministrazzjoni, u proċeduri ta' sorveljanza ta' sikurezza.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10_en.htm

⁽²⁾ EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (ara <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>).

55. Il-kontenut, il-format u l-proċeduri għall-aġġornament tal-FI għandhom jikkonformaw mal-Artikolu 8(1) tad-Direttiva tal-Kummissjoni 2005/28/KE li tistabbilixxi l-prinċipji u l-linji gwida dettaljati għall-prattika klinika tajba dwar prodotti mediċinali ta' stharriġ li jintużaw mill-bniedem, kif ukoll il-kriterji għall-awtorizzazzjoni għall-manifattura jew l-importazzjoni ta' dawn il-prodotti⁽¹⁾ (minn hawn 'il quddiem imsejha "id-Direttiva 2005/28/KE") u mal-Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). Għandha tithejja mill-informazzjoni u l-evidenza kollha disponibbli li jappoġġjaw ir-raġunijiet għall-prova klinika proposta u għall-użu sikur tal-PMI fil-prova u tkun ipprezentata fil-forma ta' sommarji.
56. Is-sommarju approvat tal-karatteristiċi tal-prodotti ("SmKP") jista' jintuża minflok l-FI jekk il-PMI jiġi awtorizzat fi kwalunkwe Stat Membru jew pajjiż KIA u jintuża skont it-termini tal-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq. Għall-pajjiżi KIA, għandu jintuża d-dokument ekwivalenti għall-SmKP. Jekk il-kundizzjonijiet tal-użu fil-prova klinika huma differenti minn dawk awtorizzati, l-SmKP għandu jiġi ssupplimentat b'sommarju tad-dejta rilevanti klinika u mhux klinika li tappoġġja l-użu tal-PMI fil-prova klinika. Meta l-PMI jiġi identifikat fil-protokoll bis-sustanza attiva tiegħu biss, l-isponsor għandu jahtar SmKP wiehed bhala ekwivalenti għall-FI għall-prodotti mediċinali kollha li jkun fihom dik is-sustanza u jintużaw fi kwalunkwe sit ta' prova klinika.
57. Għal prova multinazzjonali fejn il-prodott mediċinali li jrid jintuża f'kull Stat Membru huwa dak awtorizzat fil-livell nazzjonali u l-SmKP ivarja fost l-Istati Membri, l-isponsor għandu jagħzel SmKP wiehed biex jissostitwixxi l-FI għall-prova klinika kollha. Dan l-SmKP għandu jkun l-iktar wiehed adattat għas-sikurezza tal-pazjent.
58. L-FI kif emendat u approvat l-ahhar mill-awtorità nazzjonali kompetenti jew id-dokument ekwivalenti (eż l-SmKP għall-prodotti mqiegħda fis-suq) iservi ta' informazzjoni ta' referenza tas-sikurezza għall-valutazzjoni ta' dak li huwa mistenni minn reazzjoni negattiva li tista' tinholoq waqt prova klinika.
60. Id-dokument PMI ("DPMI") jagħti informazzjoni dwar il-kwalità ta' kwalunkwe PMI (jiġifieri li jinkludi prodott ta' referenza u placebo), il-manifattura u l-kontroll tal-PMI, u d-dejta minn studji mhux kliniċi u mill-użu kliniku tiegħu. Madankollu, f'hafna każijiet fejn il-PMI għandu awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, l-DPMI mhuwiex mehtieg. Għandha ssir referenza għat-Taqsima 2.7.1 (fir-rigward tal-konformità mal-Prassi Tajba tal-Manifattura, "PTM" u t-Taqsima 2.7.3 (fir-rigward tad-dejta).

2.7.1. Konformità PTM

61. Fir-rigward ta' konformità mal-PTM, l-ebda dokumentazzjoni mhi mehtiega għall-każijiet li ġejjin:

— il-PMI għandu awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fl-UE jew f'pajjiż KIA, mhuwiex modifikat, u huwa mmanifatturat fl-UE; jew

— il-PMI mhuwiex immanifatturat fl-UE, iżda għandu awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq tal-UE, u mhuwiex modifikat.

62. Jekk il-PMI ma għandux awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fl-UE jew f'pajjiż KIA u mhuwiex immanifatturat fl-UE, għandha tiġi pprezentata din id-dokumentazzjoni:

— kopja tal-awtorizzazzjoni tal-importazzjoni kif imsemmi fl-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/20/KE; u

— ċertifikazzjoni minn persuna kkwalifikata ("PK") fl-UE li l-manifattura tikkonforma mal-PTM li talanqas huwa ekwivalenti għall-PTM fl-UE. Fir-rigward ta' din iċ-ċertifikazzjoni, hemm arrangamenti speċifiċi previsti għall-Ftehimiet ta' Għarfien Reċiproku bejn l-UE u l-pajjiżi terzi⁽²⁾.

63. Fil-każijiet l-oħra kollha, sabiex tiġi ddokumentata l-konformità tad-dokument mal-PTM kif stabbilit fid-Direttiva 2003/94/KE u l-linja gwida ta' implimentazzjoni ddettaljata għall-PMI,⁽³⁾ l-applikant għandu jipprezenta kopja tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura/importazzjoni kif imsemmi fl-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/20/KE u jiddikjara l-firxa tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura/importazzjoni.

2.7.2. Id-dejta relatata mal-PMI

2.7.2.1. Rimarki introduttorji

64. Fir-rigward tad-dejta, il-DPMI jista' jiġi sostitwit b'dokumentazzjoni oħra li tista' tiġi pprezentata wahedha jew b'DPMI ssimplifikat. Id-dettalji għal dan id-"DPMI ssimplifikat" huma stipulati fit-Taqsima 2.7.3.

2.7. Dokument PMI

59. L-Artikolu 2(d) tad-Direttiva 2001/20/KE jiddefinixxi l-PMI kif ġej:

"Forma farmaċewtika ta' sustanza attiva jew placebo li jkun qed jiġi ttestjat jew użat bhala referenza fil-prova klinika, inklużi prodotti li ġa jkollhom l-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq iżda wżati jew miġbura (formulati jew imballati) b'mod differenti mill-forma awtorizzata, jew meta wżati għal indikazzjoni mhux awtorizzata, jew meta wżati biex jinkiseb aktar taġhrif dwar il-forma awtorizzata."

⁽¹⁾ ĠU L 91, 9.4.2005, p. 13.

⁽²⁾ Iktar taġhrif huwa disponibbli fuq: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ L-Anness 13 mal-Volum 4 ta' EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

65. Id-dahla tad-DPMI ghandha tinkludi werrej iddettaljat u glossarju tat-termini.
66. L-informazzjoni tad-DPMI ghandha tkun konciza. Id-DPMI ma ghandux ikun voluminuż ghalxejn. Huwa preferibbli li d-dejta tiġi pprezentata f'forma tabulari akkumpanjata b'narrattiva qasira li tenfasizza l-punti importanti ewlenin.
67. L-Aġenzija tipprovdi gwida fir-rigward ta' diversi tipi speċifiċi ta' PMI fil-Volum 3 ta' *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
- 2.7.2.2. Dejta ta' kwalità
68. Huwa tajjeb li d-dejta dwar il-kwalità tiġi pprezentata fi struttura loġika, pereżempju permezz tal-intestaturi tal-verżjoni attwali ta' *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾. Dan id-dokument fih ukoll gwida għall-kwalità tal-placebos.
69. Fir-rigward tal-PMI bioteknoloġiċi, ghandha ssir referenza għal *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, kif emendat ⁽³⁾.
70. F'każijiet eċċezzjonali, fejn l-impuritàjiet mhumiex ġġustifikati bl-ispeċifikazzjoni jew meta impuritàjiet mhux mistennija (mhux koperti bl-ispeċifikazzjoni) jiġu lokalizzati, għandu jinhemeż iċ-ċertifikat tal-analiżi għall-prodotti tat-test. L-applikanti għandhom jivvalutaw il-bżonn li jipprezentaw Ċertifikat tal-EST.
- 2.7.2.3. Dejta mhux klinika farmakoloġika u tossikoloġika
71. L-applikant għandu jipprovdi wkoll sommarji tad-dejta mhux klinika farmakoloġika u tossikoloġika għal kwalunkwe PMI li jintuża fil-prova klinika. Hu għandu jipprovdi lista ta' referenza ta' studji li saru u referenzi ta' letteratura xierqa. Dejta kompluta mill-istudji u kopji tar-referenzi għandhom ikunu disponibbli meta dawn jintalbu. Meta jkun xieraq huwa preferibbli li d-dejta tiġi pprezentata f'forma tabulari akkumpanjata b'narrattiva qasira li tenfasizza l-punti importanti ewlenin. Is-sommarji tal-istudji mwettqa għandhom jippermettu valutazzjoni tal-adeqgatezza tal-istudju u jekk l-istudju jkunx sar skont il-protokoll aċċettabbli.
72. Id-dejta mhux klinika farmakoloġika u tossikoloġika ghandha tkun ipprezentata fi struttura loġika, pereżempju permezz ta' intestaturi tal-verżjoni attwali tal-Modulu 4 tal-*Common Technical Document*, ⁽⁴⁾ jew tal-format eCTD.
73. Ghandha ssir referenza għal-linji gwida Komunitarji li jinsabu fil-Volum 3 tal-*EudraLex* ⁽⁵⁾, u speċjalment għan-*Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, kif emendat (CPMP/ICH/286/95).
74. Din it-taqsimha ghandha tipprovdi analiżi kritika tad-dejta, inkluża ġustifikazzjoni għaliex thalliet barra xi dejta, u valutazzjoni tas-sikurezza ta' prodott fil-kuntest tal-prova klinika proposta iktar milli sommarju fattwali biss tal-istudji mwettqa.
75. Il-protokoll għandhom jilhq u r-rekwiżiti tal-linji gwida tal-Prassi Tajba tal-Laboratorju ("PTL") fejn xieraq. L-applikant għandu jipprovdi dikjarazzjoni tal-istatus tal-PTL fejn jixraq.
76. Il-materjali tat-test li jintużaw fl-istudji tat-tossicità għandhom ikunu rappreżentattivi ta' dak il-propost għall-użu tal-provi klinici mil-lat ta' profili ta' impurità kwalitattiva u kwantitattiva. It-tnejn tal-materjali tat-test għandhom jkunu sugġetti għall-kontrolli meħtieġa biex jiżguraw dan u b'hekk jappoġġjaw il-validità tal-istudju.
- 2.7.2.4. Dejta klinika preċedenti u dejta dwar l-esperjenza umana
77. Id-dejta klinika u dejta dwar l-esperjenza umana għandhom ikunu pprezentata fi struttura loġika, pereżempju bl-intestaturi tal-verżjoni attwali tal-Modulu 5 tal-*Common Technical Document*, ⁽⁶⁾ jew tal-format eCTD.
78. Din it-taqsimha ghandha tipprovdi sommarji tad-dejta kollha disponibbli mill-provi klinici preċedenti u l-esperjenza umana mal-PMI proposti.
79. L-istudji kollha għandhom jitmexxew skont il-prinċipji tal-Prassi Klinika Tajba ("PKT"). Għall-fini ta' dan, l-applikant għandu jissottometti dan li ġej:
- dikjarazzjoni tal-konformità mal-PKT tal-provi klinici msemmija;

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽³⁾ Ref. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>).

⁽⁴⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

⁽⁵⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm

⁽⁶⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

— meta prova klinika msemmija tkun twettqet f'pajjiżi terzi, referenza għal din il-prova klinika fir-reġistru pubbliku, jekk disponibbli. Meta prova klinika mhijiex ippubblikata f'reġistru, dan għandu jiġi spjegat u ġġustifikat.

80. Ma hemmx rekwiżiti speċifiċi għal dejta minn studji kliniċi li għandha tiġi pprovduta qabel ma tkun tista' tinghata awtorizzazzjoni għall-prova klinika. Minflok, din għandha tkun evalwata każ każ. F'dan ir-rigward, iktar informazzjoni tista' tinsab fil-linja gwida *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5. Valutazzjoni kumplessiva tar-riskji u l-benefiċċji

81. Din it-taqsimha għandha tipprovdi sommarju qasir u integrat li janalizza b'mod kritiku d-dejta klinika u mhux klinika fir-rigward ta' riskji u benefiċċji potenzjali tal-prova proposta sakemm din l-informazzjoni mhux diġà provduta fil-protokoll. Fil-każ tal-ahħar, l-applikant għandu jirreferi għat-taqsimha rilevanti fil-protokoll. It-test għandu jidentifika kwalunkwe studji li twaqqfu qabel iż-żmien u jiddiskuti r-raġunijiet. Kwalunkwe evalwazzjoni tar-riskji previsti u benefiċċji antiċipati għal studji fuq minuri jew adulti inkapaċitati għandha tqis id-dispożizzjonijiet stabbiliti fl-Artikoli minn 3 sa 5 tad-Direttiva 2001/20/KE.

82. Meta jkun xieraq, l-isponser għandu jiddiskuti l-margini ta' sikurezza mil-lat ta' esponiment sistematiku relattiv għall-PMI, preferibbilment ibbażati fuq qasam taht id-dejta tal-kurvatura, jew dejta ta' konċentrazzjoni massima (C_{max}), li hija kkunsidrata iktar rilevanti, iktar milli f'termini ta' doża applikata. L-isponser għandu jiddiskuti r-relevanza klinika ta' kwalunkwe sejbiet fl-istudji mhux kliniċi u kliniċi flimkien ma' kwalunkwe rakkomandazzjonijiet għal iktar monitoraġġ tal-effetti u s-sikurezza tal-provi kliniċi.

2.7.3. DPMI ssimplifikat billi jirreferi għal dokumentazzjoni oħra

83. L-applikant għandu l-possibilità li jirreferi għal dokumentazzjoni oħra li tista' tiġi pprezentata wahedha jew fil-

forma ta' DPMI ssimplifikat bil-għan li jforni l-informazzjoni kif stipulata fit-Tabella 1.

2.7.3.1. Possibbiltà għal referenza għall-FI

84. L-applikant jista' jew jipprovdi DPMI wahdu jew jirreferi għall-FI għall-partijiet pre-kliniċi u kliniċi tad-DPMI. Fil-każ tal-ahħar, is-sommarji tal-informazzjoni pre-klinika u l-informazzjoni klinika għandha tinkludi dejta, preferibbilment f'tabelli, li tipprovdi biżżejjed dettall biex tippermetti lil dawk li jaġhmlu l-valutazzjoni jaġhmlu deċiżjoni dwar it-tossicità potenzjali tal-PMI u s-sikurezza tal-użu tagħha fil-prova proposta. Jekk hemm xi xorta ta' aspekt soċjali ta' dejta pre-klinika jew klinika li tehtieg spjegazzjoni ddettaljata mill-esperti jew diskussjoni lil hinn minn dik li normalment tkun inkluża fl-FI, l-applikant għandu jissottometti l-informazzjoni pre-klinika jew klinika bhala parti mid-DPMI.

2.7.3.2. Possibbiltà għal referenza għas-SmKP jew għall-valutazzjoni tad-DPMI f'applikazzjoni oħra tal-provi kliniċi

85. L-applikant jista' jipprezenta l-verżjoni attwali tas-SmKP (jew, fir-rigward tal-pajjiżi KIA, id-dokumentazzjoni ekwivalenti tas-SmKP) bhala d-DPMI jekk il-PMI jkollu awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fi kwalunkwe Stat Membru jew pajjiż KIA. Ir-rekwiżiti eżatti huma ddettaljati fit-Tabella 1.

86. Barra minn hekk, id-DPMI seta' gie pprezentat minn qabel mill-istess applikant jew minn applikant ieħor u nżamm mill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat. F'dawn il-każijiet l-applikanti jithallew jirreferu għas-sottomissjoni ta' qabel. Jekk is-sottomissjoni tkun saret minn applikant ieħor, għandha tintbagħat ittra minn dak l-applikant li tawtorizza l-awtorità nazzjonali kompetenti li tagħmel referenza għal dik id-dejta. Ir-rekwiżiti eżatti huma ddettaljati fit-Tabella 1.

87.

Tabella 1

Kontenut tad-DPMI ssimplifikat

Tipi ta' valutazzjonijiet preċedenti	Dejta ta' kwalità	Dejta non-klinika	Dejta klinika
Il-PMI jkollu MA fi kwalunkwe Stat Membru tal-UE jew pajjiż KIA u jintuża fil-prova:			
— fi hdan il-kundizzjonijiet tas-SmKP	SmKP		
— barra l-kundizzjonijiet tas-SmKP	SmKP	jekk xieraq	Jekk xieraq
— wara modifika (pe "blinding" (li jinheba l-isem tad-ditta))	P+A	SmKP	SmKP

⁽¹⁾ <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

Tipi ta' valutazzjonijiet preċedenti	Dejta ta' kwalità	Dejta non-klinika	Dejta klinika
Forma jew saħħa oħra farmaċewtika tal-PMI jkollu MA fi kwalunkwe Stat Membru tal-UE jew pajjiż tal-KIA u l-PMI huwa pprovdut mid-detentur tal-MA	SmKP+P+A	Iva	Iva
Il-PMI ma għandu l-ebda MA fi kwalunkwe Stat Membru jew pajjiż tal-KIA iżda s-sustanza attiva tagħmel parti mill-prodott medicinali b'MA fi Stat Membru tal-UE u			
— hija fornita mill-istess fabbrikant	SmPC+P+A	Iva	Iva
— hija pprovduta minn fabbrikant ieħor	SmKP+S+P+A	Iva	Iva
Il-PMI kien suġġett għal CTA preċedenti u awtorizzat fl-Istat Membru kkonċernat ⁽¹⁾ u ma ġiex immodifikat u			
— l-ebda dejta ġdida ma hija disponibbli mill-aħħar emenda għas-CTA	Referenza għas-sottomissjoni preċedenti		
— l-ebda dejta ġdida ma hija disponibbli mill-aħħar emenda għas-CTA	Dejta ġdida	Dejta ġdida	Dejta ġdida
— tintuża taht kundizzjonijiet differenti	Jekk xieraq	Jekk xieraq	Jekk xieraq

(S: Data relatata mas-sustanza attiva; P: Id-dejta relatata mal-PMI; A: Appendiċi għall-verzjoni attwali ta' *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾.)

⁽¹⁾ L-isponser għandu jipprovdi ittra ta' awtorizzazzjoni li tirreferi għad-dejta mibgħuta minn applikant ieħor.

⁽²⁾ CHMP/QWP/185401/2004 finali (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

88. Jekk l-applikant huwa d-detentur tal-MA u sottometta applikazzjoni biex iwarja s-SmKP, li kien għadu ma ġiex awtorizzat, u li huwa rilevanti għall-valutazzjoni tad-DPMI mil-lat ta' sikurezza tal-pazjent, in-natura tal-varjazzjoni u r-raġuni għal-liema jrid ikun spjegat.

89. Jekk il-PMI jiġi ddefinit fil-protokoll f'termini ta' sustanza attiva jew kodiċi ATC (ara iktar 'il fuq, it-Taqsima 2.5), l-applikant jista' jissostitwixxi d-DPMI b'SmPK rappreżentattiv għal kull sustanza attiva/sustanza attiva li tagħmel

parti mill-grupp ATC. Alternattivament, jista' jipprovdi dokument li jiġbor fih informazzjoni ekwivalenti għal dik fis-SmPK rappreżentattivi għal kull sustanza attiva li tista' tintuża bħala PMI fil-prova klinika.

2.7.4. DPMI fil-każijiet ta' placebo

90. Jekk il-PMI huwa placebo, ir-rekwiziti ta' informazzjoni jistgħu jonqsu f'konformità mar-rekwiziti stabbiliti fit-Tabella 2.

91.

Tabella 2

DPMI fil-każijiet ta' placebo

DPMI fil-każ ta' placebo	Dejta ta' kwalità	Dejta non-klinika	Dejta klinika
Il-PMI huwa placebo	P+A	Le	Le
Il-PMI huwa placebo u l-placebo għandu l-istess kompożizzjoni bħall-PMI ttestjat, huwa mmani-fatturat mill-istess manifattur, u mhwiex sterili	Le	Le	Le

DPMI fil-każ ta' placebo	Dejta ta' kwalità	Dejta non-klinika	Dejta klinika
Il-PMI huwa placebo u ġie pprezentat fis-CTA preċedenti fl-Istat Membru kkonċernat	Le	Le	Le

(S: Dejta relatata mas-sustanza attiva; P: Id-dejta relatata mal-PMI; A: Appendiċi għall-verżjoni attwali tal-*Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾.)

⁽¹⁾ CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

2.8. Prodotti mediċinali non-investigattivi użati fil-prova

92. Prodotti mediċinali użati fil-kuntest tal-prova klinika u li ma jaqgħux fl-ambitu tat-tifsira ta' IMP huma prodotti mediċinali non-investigattivi ("PMNI"). Il-"konfini" bejn l-IMP u l-PMNI huwa deskritt fil-*Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ⁽¹⁾.
93. Huwa rrakkomandat li jintużaw il-PMNI li għandhom awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq fl-Istat Membru kkonċernat. Meta dan ma jkunx possibbli, l-għażla li jmiss għandha tkun il-PMNI b'awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq fi Stat Membru ieħor. Meta dan ma jkunx possibbli, l-għażla li jmiss għandha tkun l-PMNI b'awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq f'pajjiż KIA jew pajjiż terz li kellu ftehim ta' għarfien reċiproku mal-UE ("pajjiż MRA") ⁽²⁾. Meta dan ma jkunx possibbli, l-għażla li jmiss għandha tkun il-PMNI b'awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq f'pajjiż terz. Inkella, jista' jintuża PMNI bl-ebda awtorizzazzjoni ta' tqeghid fis-suq.
94. Għall-fini tar-rekwiżiti tad-dokument PMNI, għandha ssir referenza għal-linji gwida applikabbli ppubblikati fir-rapport dwar ir-reazzjoni negattiva fil-Volum 10 ta' *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽³⁾.

2.9. Dokumenti ohra li jridu jiġu pprezentati, Harsa Ġenerali

95. Id-dokumenti addizzjonali li ġejjin għandhom jinżammu fid-dokument ta' applikazzjoni pprezentat lill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat:
- (1) kopja tal-opinjoni tal-Kumitat tal-Etika tal-Istat Membru kkonċernat, kemm jekk l-applikazzjoni tkun giet ipprezentata f'paralleli jew f'sekwenza, hekk kif issir disponibbli, sakemm il-Kumitat tal-Etika jinforma lill-applikant li huwa kkopja l-opinjoni tiegħu lill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat. Sottomissjoni ta' dan id-dokument sussegwenti għas-sottomissjoni ta' talba għall-awtorizzazzjoni ma titqisx bhala bidla fid-dokumentazzjoni kif imsemmi fit-Taqsima 2.1.4.2;

(2) jekk disponibbli, kopja tas-sommarju ta' parir xjentifiku minn kwalunkwe Stat Membru jew Aġenzija fir-rigward tal-prova klinika. Sottomissjoni ta' dan id-dokument wara s-sottomissjoni għal rikjesta għall-awtorizzazzjonijiet m'għandhiex titqies bhala bidla fid-dokumentazzjoni kif imsemmi fit-Taqsima 2.1.4.2;

(3) jekk il-prova klinika tagħmel parti mill-PIP, kopja tad-Deciżjoni tal-Aġenzija dwar ftehim dwar il-PIP, u l-opinjoni tal-Kumitat Pedjatriku, sakemm dawn id-dokumenti jkunu kompletament aċċessibbli mill-internet. F'dan il-każ tal-aħħar, ir-rabta ma' din id-dokumentazzjoni fl-ittra ta' akkumpanjament hija biżżejjed (ara t-Taqsima 2.3). Sottomissjoni ta' dan id-dokument b'segwitu għas-sottomissjoni ta' rikjesta għall-awtorizzazzjoni ma titqisx bhala bidla fid-dokumentazzjoni kif imsemmi fit-Taqsima 2.1.4.2;

(4) il-kontenut tat-tikketta tal-PMI;

(5) fil-każ ta' hlasijiet, il-prova tal-hlas.

96. It-Tabella 3 tikkostitwixxi harsa ġenerali finali tad-dokumentazzjoni li trid tiġi pprezentata.

Tabella 3

Lista ta' dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta lill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat skont din il-gwida ddettaljata

- Ittra ta' akkumpanjament bil-verrej stabbilit fit-Taqsima 2.3;
- Formola ta' applikazzjoni tal-prova klinika;
- Protokoll bil-verrej stabbilit fit-Taqsima 2.5;
- FI, jew dokument li jissostitwixxi l-FI, kif stabbilit fit-Taqsima 2.6;
- DPMI/DPMI ssimplifikat, kif stabbilit fit-Taqsimiet 2.7 u 2.7.3;
- dokument DPMI kif stabbilit fit-Taqsima 2.8;
- Il-biċċiet addizzjonali ta' dokumentazzjoni kif stabbilit fit-Taqsima 2.9.

2.10. Rekwiżiti nazzjonali addizzjonali għad-dokumenti

97. Ir-rekwiżiti nazzjonali għall-kontenut tad-dokument tal-applikazzjoni għall-provi kliniċi jistgħu jkunu iktar komprensivi mil-lista ta' dokumentazzjoni stabbilita fit-Taqsima 2.9 fil-każijiet li ġejjin:

⁽¹⁾ Ara. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ Dawn il-pajjiżi terzi huma l-Kanada, il-Ġappun, l-Iżvizzera, l-Awstralja u n-New Zealand.

⁽³⁾ Cf. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

- 2.10.1. *Dokumenti marbuta mal-informazzjoni rilevanti għal Kumitati tal-Etika iżda meqjusa b'mod eċċezzjonali mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti bi qbil mal-Artikolu 6(4) tad-Direttiva 2001/20/KE*
98. Dokumenti marbuta ma' informazzjoni li hija, skont l-Artikolu 6(2) tad-Direttiva 2002/20/KE, ivvalutata biss mill-Kumitat tal-Etika ma għandhomx jintbagħtu lill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat.
99. Madankollu, jekk Stat Membru jkun iddeċieda, skont l-Artikolu 6(4) tad-Direttiva 2001/20/KE, li l-awtorità nazzjonali kompetenti hija responsabbli biex tikkunsidra
- id-dispożizzjonijiet għall-indemnità jew kumpens;
 - assigurazzjoni jew indemnità biex tkopri r-responsabbiltà tal-investigatur/l-isponser.
 - kumpens u premijiet għall-investigaturi u l-partecipanti tal-provi kliniċi; jew
 - il-ftehim bejn l-isponser u s-siti tal-provi kliniċi
- id-dokumentazzjoni rilevanti għandha tintbagħat lill-awtorità kompetenti nazzjonali ta' dan l-Istat Membru.
100. Stati Membri li jiddeċiedu li jestendu l-firxa tal-valutazzjoni tal-awtorità nazzjonali kompetenti huma obbligati li jinnotifikaw lill-Kummissjoni, l-Istati Membri l-oħra, u l-Aġenzija b'dan. Dawk l-Istati Membri huma elenkati fil-“websajt tal-provi kliniċi” tal-Kummissjoni Ewropea ⁽¹⁾.
- 2.10.2. *Dokumenti marbuta ma' informazzjoni dwar protezzjoni iktar komprensiva tal-partecipanti fil-provi kliniċi bi qbil mal-Artikolu 3(1) tad-Direttiva 2001/20/KE*
101. Xi Stati Membri jista' jkollhom fis-sehħ dispożizzjonijiet nazzjonali dwar il-protezzjoni tal-partecipanti ta' provi kliniċi li huma iktar komprensivi mid-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2001/20/KE (ara l-Artikolu 3(1) tad-Direttiva 2001/20/KE).
102. L-Istati Membri għandhom mnejn jehtieġu iktar informazzjoni fid-dokument tal-applikazzjoni tal-provi kliniċi sabiex l-awtoritajiet nazzjonali kompetenti jkunu jistgħu jivvalutaw il-konformità ma dawn id-dispożizzjonijiet nazzjonali (minn hawn 'il quddiem imsejha “dispożizzjonijiet nazzjonali sottostanti”).
103. Madankollu, l-Istati Membri jistgħu jitolbu din l-informazzjoni biss jekk id-dispożizzjoni nazzjonali sottostanti tkun konformi mad-Direttiva 2001/20/KE. Dan jehtieġ b'mod partikolari, li d-dispożizzjoni nazzjonali sottostanti
- tkun immirata b'mod ċar lejn protezzjoni iktar komprensiva tas-sugġetti tal-provi kliniċi minn dik li joffru d-dispożizzjonijiet tad-Direttiva 2001/20/KE;
 - hija xierqa u proporzjonata mal-mira mixtieqa;
 - hija konsistenti mal-proċeduri stabbiliti fid-Direttiva 2001/20/KE; u
 - hija konsistenti mal-proċeduri stabbiliti fid-Direttiva 2001/20/KE;
104. Il-Kummissjoni se tiżgura l-konformità tad-dispożizzjonijiet nazzjonali sottostanti ma' dawn ir-rekwiżiti.

3. NOTIFIKA TAL-EMENDI U MIŻURI RRELATATI

3.1. Bażi ġuridika u ambitu

105. L-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/20/KE jinqara kif ġej:

“Wara li tinbeda l-prova klinika, l-isponser jista' jagħmel emendi fil-protokoll. Jekk dawn l-emendi jkunu sostanzjali u x'aktarx li jista' jkollhom impatt fuq is-sigurtà tas-sugġetti taht prova jew li jbiddu l-interpretazzjoni tad-dokumenti xjentifiċi li jsostnu t-tmexxija tal-prova, jew jekk ikunu sinifikanti b'xi mod ieħor, l-isponser għandu jinnotifika lill-awtoritajiet kompetenti tal-Istat Membru jew Stati Membri kkonċernati bir-raġunijiet ta', u l-kontenut ta', dawn l-emendi u għandu jinforma lill-kumitat jew kumitati tal-etika kkonċernati skont l-Artikoli 6 (“Kumitat tal-Etika”) u 9 (“Il-bidu tal-prova klinika”).”

106. Bil-ghan tal-konsegwenzi legali identici ta' emendi li huma “sostanzjali u x'aktarx li jista' jkollhom impatt fuq is-sigurtà tas-sugġetti taht prova jew li jbiddu l-interpretazzjoni tad-dokumenti xjentifiċi li jsostnu t-tmexxija tal-prova”, emenda li hija “sinifikanti b'xi mod ieħor”, it-terminu “emenda sostanzjali” użat f'din il-gwida jirreferi għaż-żewġ tipi ta' emendi.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm

107. In-notifika/is-sottomissjoni ta' informazzjoni ⁽¹⁾ hija obligatorja biss jekk l-emenda tkun emenda sostanzjali. Id-Direttiva 2001/20/KE ma teħtiegħ notifika, jew sottomissjoni ta' informazzjoni ta' emendi mhux sostanzjali. La l-awtoritajiet kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat, u lanqas l-Kumitat tal-Etika tiegħu ma jistgħu jobbligaw l-isponser jissottometti emendi mhux sostanzjali. F'dan ir-rigward, japplikaw ir-regoli għal emendi mhux sostanzjali (ara t-Taqsima 3.6).

3.2. Il-kunċett ta' "emenda"

108. Il-bidliet li ġejjin ma jgħoddux bhala "emenda", kif imsemija fl-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/20/KE;

— bidla fid-dokumentazzjoni ppreżentata lill-awtorità nazzjonali kompetenti waqt il-valutazzjoni li tkun għaddejja tat-talba għall-awtorizzazzjoni mill-awtorità nazzjonali kompetenti (għal dawn l-aspetti ara t-Taqsima 2.1.4.2); u

— bidla fid-dokumentazzjoni ppreżentata lill-Kumitat tal-Etika waqt il-valutazzjoni li tkun għaddejja fuq talba għall-awtorizzazzjoni mill-Kumitat tal-Etika.

109. L-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/20/KE jirreferi biss għal emendi tal-protokoll approvat. Dan għandu jinftehem li jiġbor id-dokumentazzjoni kollha ppreżentata fil-kuntest tal-protokoll approvat.

110. Ir-rapport annwali tas-sikurezza ("RAS") skont l-Artikolu 17(2) tad-Direttiva 2001/20/KE *mhuwiex* emenda *per se* u ma għandux għalfejn jiġi nnotikat bhala emenda sostanzjali lill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat. Madankollu, l-isponser għandu jivverifika jekk id-dejta ppreżentata fir-RAS teħtiegħ bidla fid-dokumentazzjoni ppreżentata mat-talba għall-awtorizzazzjoni tal-prova klinika. Jekk din l-emenda tkun sostanzjali, ir-regoli għan-notifika ta' emendi sostanzjali japplikaw għal dawn il-bidliet.

111. Bidla tal-persuna ta' kuntatt jew fid-dettalji tal-kuntatt tal-persuna tal-kuntatt (eż. bidla fl-email jew l-indirizz postali) ma titqisx bhala emenda, jekk l-isponser u r-rappreżentant legali jibqgħu identiċi. Madankollu, l-isponser għandu jiżgura li l-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat ssir konxja ta' din il-bidla kemm jista' jkun possibbli, sabiex tippermetti lill-awtorità nazzjonali kompetenti teżercizza l-funzjoni superviżorja tagħha.

3.3. Il-kunċett ta' "sostanzjali"

112. Emendi għall-provi jitqiesu "sostanzjali" meta x'aktarx li jkollhom impatt sostanzjali fuq:

— is-sikurezza jew l-integrità fiżika jew mentali tal-partiċipanti tal-provi kliniċi; jew

— il-valur xjentifiku tal-provi.

113. F'kull każ, emenda titqies "sostanzjali" meta jintlaħaq wiehed jew iż-żewġ kriterji ta' hawn fuq.

114. Huwa fidejn l-isponser biex jevalwa jekk emenda għandhiex titqies "sostanzjali". Din il-valutazzjoni għandha ssir fuq bażi ta' każ każ fid-dawl tal-kriterji ta' hawn fuq. Filwaqt li r-responsabbiltà ta' din il-valutazzjoni taqaf fuq l-isponser, fil-każijiet fejn l-isponser jikkonsulta mal-awtorità nazzjonali kompetenti, il-parir għandu jinghata mingħajr dewmien u bla hlas.

115. Fl-applikazzjoni ta' dawn il-kriterji, madankollu, wiehed għandu joqgħod attent biex jevita r-rappurtar żejjed. B'mod partikolari, mhux kull bidla għall-formola tal-applikazzjoni tal-provi kliniċi għandha allura titqies emenda "sostanzjali".

116. L-aġġornament annwali tal-FI skont l-Artikolu 8 tad-Direttiva 2005/28/KE mhijiex per se emenda sostanzjali. Madankollu, l-isponser għandu jivverifika jekk l-aġġornament jirrelatax għal bidliet li jitqiesu sostanzjali. F'dak il-każ, ir-regoli għan-notifika ta' emendi sostanzjali japplikaw għal dawn il-bidliet.

117. L-isponser għandu jivvaluta jekk il-kumbinazzjoni tal-emendi sostanzjali twassalx għal bidliet fil-prova klinika sat-tali punt li jkollha titqies bhala prova kompletament ġdida, li f'dan il-każ tkun sugġetta għal proċedura ta' awtorizzazzjoni ġdida.

3.4. Eżempji

118. Fid-dawl ta' dawn il-kriterji l-eżempji li ġejjin għandhom iservu bhala gwida għad-deċiżjoni każ każ min-naħa tal-isponser. Dawn l-eżempji għandhom x'jaqsmu biss mal-aspetti vvalutati mill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat. Fir-rigward tal-aspetti l-oħra meqjusa mill-Kumitat tal-Etika, għandha ssir referenza għall-gwida tal-Kummissjoni separata bbażata fuq l-Artikolu 8 tad-Direttiva 2001/20/KE.

3.4.1. Emendi fir-rigward tal-protokoll tal-provi kliniċi

119. Fir-rigward tal-protokoll, din li ġejja hija lista mhux eżawrjenti ta' emendi li huma tipikament "sostanzjali":

(a) bidla fl-għan ewlieni tal-prova klinika;

⁽¹⁾ Id-Direttiva 2001/20/KE tidistingwi bejn notifika tal-awtorità nazzjonali kompetenti u informazzjoni tal-Kumitat tal-Etika. Għall-finijiet ta' din il-gwida, iż-żewġ sottomissjonijiet se jissejju "notifika".

- (b) bidla fil-punt ahhari primarju jew sekondarju li x'aktarx ikollu impatt sinifikanti fuq il-valur ta' sikurezza jew xjentifiku tal-prova klinika;
- (c) l-użu ta' miżura ġdida għall-punt ahhari primarju;
- (d) dejta tossikoloġika jew farmakoloġika ġdida jew interpretazzjoni ġdida ta' dejta tossikoloġika jew farmakoloġika li x'aktarx ikollha impatt fuq il-valutazzjoni tar-riskji u tal-benefiċċji;
- (e) bidla fid-definizzjoni tal-ahħar tal-prova, anke jekk il-prova fil-prattika tkun diġà ntemmet;
- (f) zieda ta' "trial arm" jew grupp tal-placebo;
- (g) bidla fil-kriterji ta' inkluzjoni jew esklużjoni, bhal bidliet fil-firxa ta' etajiet, jekk hemm possibbiltà li dawn il-bidliet ikollhom impatt sinifikanti fuq il-valur ta' sikurezza jew xjentifiku tal-prova klinika;
- (h) it-tnaqqis tal-għadd taż-żjajjar tal-monitoraġġ;
- (i) bidla fil-proċedura ta' monitoraġġ dijagnostiku jew mediku li x'aktarx ikollu impatt sinifikanti fuq il-valur ta' sikurezza jew xjentifiku tal-prova klinika;
- (j) tnehhija ta' bord indipendenti tal-monitoraġġ tad-dejta;
- (k) bidla ta' PMI;
- (l) bidla fid-dozaġġ tal-PMI;
- (m) bidla tal-mod ta' amministrazzjoni tal-PMI;
- (n) bidla fid-disinn tal-istudju li x'aktarx ikollu impatt sinifikanti fuq analiżi statistika primarja jew sekondarja magġuri jew valutazzjoni tar-riskji u tal-benefiċċji.
120. Fir-rigward tal-protokoll, din li ġejja hija lista mhux eżawrjenti ta' emendi li mhumix tipikament "sostanzjali":
- (a) bidliet għall-identifikazzjoni tal-prova (eż. bidla tat-titolu, eċċ.);
- (b) l-addizzjoni/thassir tal-punti ahharija esploratorji/terzjarja;
- (c) zieda minuri fit-tul ta' żmien tal-prova (<10 % tat-tul taż-żmien totali tal-prova);
- (d) zieda fit-tul taż-żmien ta' >10 % tat-tul taż-żmien totali tal-prova, sakemm:
- l-esponiment għat-trattament mal-PMI ma ġiex estiż;
 - id-definizzjoni tat-tmiem tal-prova tibqa' kif inhi; u
 - arrangamenti ta' monitoraġġ jibqgħu kif inhuma;
- (e) bidla fl-għadd ta' parteċipanti tal-provi kliniċi għal kull sit ta' prova, jekk l-għadd totali ta' parteċipanti fl-Istat Membru kkonċernat huwa identiku jew iż-żieda/t-naqqis huwa sinifikanti fid-dawl tan-numru assolut ta' parteċipanti;
- (f) bidla fl-għadd ta' parteċipanti tal-provi kliniċi fl-Istat Membru kkonċernat, jekk l-għadd totali ta' parteċipanti huwa identiku jew iż-żieda/t-naqqis mhuwix sinifikanti fid-dawl tan-numru assolut ta' parteċipanti;
- (g) bidla fid-dokumentazzjoni użata min-naħa tal-grupp ta' riċerka biex jirreġistra d-dejta tal-istudju (eż. formola tar-rapport tal-każ jew formola tal-gbir tad-dejta);
- (h) monitoraġġ addizzjonali ta' sikurezza li ma jagħmilx parti minn miżura ta' sikurezza urgenti iżda huwa jsir fuq bażi ta' prekawzjoni;
- (i) kjarifikazzjonijiet minuri għall-protokoll;
- (j) korrezzjonijiet ta' żbalji tipografici.
- 3.4.2. *Emendi fir-rigward tad-DPMI*
121. Il-kapitolu 8 tad-dokument tal-*Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* fih indikazzjoni dwar il-bidliet tad-DPMI ⁽¹⁾.
- 3.4.3. *Emendi fir-rigward tal-FI*
122. Fir-rigward tal-FI, din li ġejja hija lista mhux eżawrjenti ta' emendi li huma tipikament "sostanzjali":
- ⁽¹⁾ CHMP/QWP/185401/2004 finali (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- (a) dejta ġdida tossikoloġika jew farmakoloġika jew interpretazzjoni ġdida ta' dejta tossikoloġika jew farmakoloġika ta' rilevanza għall-investigatur;
- (b) bidliet fl-informazzjoni ta' referenza dwar is-sikurezza fir-rapport annwali ta' sikurezza.
- 3.4.4. *Emendi fir-rigward ta' dokumenti inizjali oħra li jappoġġjaw it-talba għall-awtorizzazzjoni tal-prova klinika*
123. Fir-rigward ta' dokumenti inizjali oħra, din li ġejja hija lista mhux eżawrjenti ta' emendi li huma tipikament "sostanzjali":
- (a) bidla ta' sponser jew rappreżentant legali tal-isponser;
- (b) ir-revoka jew is-sospensjoni tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-PMI.
124. Fir-rigward ta' dokumenti inizjali oħra, din li ġejja hija lista ta' emendi li mhumiex tipikament "sostanzjali":
- (a) kwalunkwe tibdil ta' persuni minbarra l-isponser jew ir-rappreżentant legali tiegħu, pereżempju l-applikant, assoċjati tar-riċerka klinika ("ARK") li jissorveljaw il-prova klinika għall-investigatur, u organizzazzjonijiet tar-riċerka klinika ("ORK") (innotta li r-responsabbiltà vis-à-vis l-awtorità nazzjonali kompetenti għall-prova klinika dejjem taqa' fuq l-isponser jew ir-rappreżentant legali tiegħu);
- (b) kwalunkwe bdil fid-dettalji tal-kuntatt ta' persuni msemmija fid-dokumentazzjoni (ara madankollu, it-Taqsima 3.2 fir-rigward tad-dettalji tal-persuna ta' kuntatt);
- (c) tibdil għall-organizzazzjoni interna tal-isponser jew tal-persuni li nġataw ċerti kompiti;
- (d) bidliet fl-arranġamenti loġistiċi għall-ħżin/trasportazzjoni tal-kampjuni;
- (e) tibdil ta' apparat tekniku;
- (f) zieda jew tħassir per se ta' Stat Membru jew pajjiż terz iehor ikkonċernat.
125. Xi emendi sostanzjali jistgħu jirrelataw għal informazzjoni rilevanti għal valutazzjoni mill-awtorità nazzjonali kompetenti, għall-Kumitat tal-Etika, jew għat-tnejn.
126. Għal emendi sostanzjali għal informazzjoni li hija vvalutata biss mill-awtorità kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat, l-isponser għandu biss jinnotifika l-emenda lill-awtorità nazzjonali kompetenti.
127. Għal emendi sostanzjali fl-informazzjoni li tiġi vvalutata, skont id-Direttiva 2001/20/KE, mill-Kumitat tal-Etika tal-Istat Membru kkonċernat biss, l-isponser għandu jinnotifika l-emenda lill-Kumitat tal-Etika biss. Dan b'mod partikolari huwa ta' rilevanza għall-informazzjoni li tirrelata għal
- is-sit tal-prova klinika (l-Artikolu 6(3)(f) tad-Direttiva 2001/20/KE);
- l-informazzjoni bil-miktub li trid tingħata lill-partecipant tal-prova klinika sabiex jinkiseb il-kunsens infurmat (l-Artikolu 6(3)(g) tad-Direttiva 2001/20/KE); u
- l-investigatur (l-Artikolu 6(3)(d) tad-Direttiva 2001/20/KE);
128. Dawn l-aspetti huma indirizzati fil-gwida tal-Kummissjoni separata bbażata fuq l-Artikolu 8 tad-Direttiva 2001/20/KE.
129. Fil-każ ta' emendi sostanzjali li jaffettwaw l-informazzjoni vvalutata kemm mill-awtorità nazzjonali kompetenti kif ukoll mill-Kumitat tal-Etika tal-Istat Membru kkonċernat, l-isponser għandu jissottometti n-notifiki fl-istess żmien.
130. Ma hemmx bżonn li l-emendi sostanzjali jiġu nnotifikati "għall-informazzjoni biss" lil entità waħda (l-awtorità nazzjonali kompetenti jew il-Kumitat tal-Etika) jekk din l-informazzjoni tkun ġiet ivalutata mill-entità l-oħra.
131. Fil-prattika, huwa neċessarju li l-awtorità nazzjonali kompetenti u l-Kumitat tal-Etika fl-Istat Membru kkonċernat jikkomunikaw ma' xulxin sabiex jiżguraw l-iskambju tal-għarfien espert jew tal-informazzjoni. Dan jista' jkun rilevanti b'mod partikolari, pereżempju għal
- valutazzjoni tal-informazzjoni xjentifika li tehtieg għarfien espert speċifiku;
- biex jiġu żgurati spezzjonijiet effettivi tas-siti tal-provi kliniċi; u
- l-aġġornament tal-informazzjoni rilevanti fl-EudraCT.
- 3.5. **Min għandu jiġi nnotifikat?**
125. Xi emendi sostanzjali jistgħu jirrelataw għal informazzjoni rilevanti għal valutazzjoni mill-awtorità nazzjonali kompetenti, għall-Kumitat tal-Etika, jew għat-tnejn.

3.6. Emendi non sostanzjali

132. L-isponser ma għandux għalfejn jinnotifika emendi mhux sostanzjali lill-awtorità nazzjonali kompetenti jew lill-Kumitat tal-Etika. Madankollu, emendi mhux sostanzjali għandhom jiġu rreġistrati u miżmuma fid-dokumentazzjoni meta tiġi sottomessa sussegwentement, pereżempju fin-notifika sussegwenti ta' emenda sostanzjali. Dan huwa rilevanti b'mod partikolari għall-Formola ta' Applikazzjoni għal Prova Klinika. Din il-formola għandha tiġi aġġornata kollha kemm hi fil-każ ta' emenda sostanzjali. Id-dokumentazzjoni ta' emendi li mhumiex sostanzjali għandhom ikunu disponibbli fuq talba għall-ispezzjoni fis-sit tal-prova jew fis-sit tal-isponser kif jixraq.

3.7. Format u kontenut tan-notifiki

133. In-notifika ta' emenda sostanzjali għandha tinkludi dan li ġej:

(a) Ittra ta' akkumpanjament iffirmata, li tinkludi:

- fil-linja tas-suġġett tagħha, in-numru tal-EudraCT u n-numru tal-protokoll tal-isponser (jekk disponibbli) bit-titolu tal-prova u n-numru tal-kodiċi tal-emenda tal-isponser li jippermetti l-identifikazzjoni unika tal-emenda sostanzjali. Huwa importanti li n-numru tal-kodiċi jintuża b'mod konsistenti;
- identifikazzjoni tal-applikant;
- identifikazzjoni tal-emenda (n-numru tal-kodiċi tal-emenda sostanzjali tal-isponser⁽¹⁾ u d-data). Emenda waħda tista' tirreferi għal bosta tibdil fil-protokoll jew fid-dokumenti xjentifiċi ta' appoġġ;
- indikazzjoni enfasizzata ta' kwalunkwe kwistjonijiet speċjali marbuta mal-emenda u indikazzjoni fejn jinsabu l-informazzjoni jew it-test rilevanti fl-applikazzjoni oriġinali tad-dokument;
- identifikazzjoni ta' kwalunkwe informazzjoni li ma tinsabx fil-Formola ta' Notifika tal-Emenda li tista' jkollha impatt fuq ir-riskju għall-partecipanti tal-prova;
- fejn applikabbli, lista tal-provi kliniċi affettwati min-numri EudraCT u n-numri rispettivi tal-kodiċi tal-emenda (ara hawn fuq);

(b) Il-Formola ta' Notifika tal-Emenda, kif emendata, li hija ppubblikata fil-Volum 10 ta' *EudraLex* — *The*

⁽¹⁾ In-numru tal-kodiċi jidentifika l-emenda u jirreferi għad-dokumenti kollha ipprezentati. L-isponser jiddeciedi liema kodiċi għandu jintuża, It-Taqsima E1 tal-formola tal-emenda għandha titkompla bid-data u l-verżjoni tal-emenda l-għdida li għaliha tirrelata l-formola.

Rules Governing Medicinal Products in the European Union (2) Għandha tintuża biss din il-Formola ta' Notifika tal-Emenda;

(c) Deskrizzjoni dettaljata tal-emenda:

- silta mid-dokumenti emendati li turi l-kliem kif kien qabel it-tibdil u l-kliem għdid fit-track changes, kif ukoll is-silta li turi l-kliem għdid biss;
- minkejja dak li ntqal fil-punt preċedenti, jekk il-bidliet huma tant frekwenti u evidenti li jiġġustifikaw verżjoni għdida tad-dokument kollu, verżjoni għdida tad-dokument kollu. F'dan il-każ, tabella addizzjonali għandha telenka l-emendi għad-dokument. F'din il-lista, il-bidliet identiċi jistgħu jingabru flimkien.

Il-verżjoni għdida għandha tiġi identifikata bid-data u numru tal-verżjoni aġġornata.

(d) Informazzjoni ta' appoġġ li jinkludi, fejn applikabbli:

- sommarji ta' dejta;
- valutazzjoni kumplessiva aġġornata tar-riskji u tal-benefiċċji;
- konsegwenzi possibbli għal suġġetti diġà inkluzi fil-prova;
- konsegwenzi possibbli għall-evalwazzjoni tar-riżultati;

(e) Jekk emenda sostanzjali tinvolvi tibdil għal entrati fil-formola tal-applikazzjoni tal-prova klinika, kopja rreveduta tal-fajl XML li jinkorpora d-dejta emendata. Jekk il-formola ma tiġix sottomessa via sistema telematika, l-oqsma kkonċernati bl-emenda sostanzjali għandhom jiġu enfasizzati fil-formola rreveduta⁽³⁾.

134. Meta emenda sostanzjali taffettwa iktar minn prova klinika waħda tal-istess sponser u l-istess PMI, l-isponser jista' jagħmel notifika waħda lill-awtorità nazzjonali kompetenti jew lill-Kumitat tal-Etika tal-Istat Membru kkonċernat. L-ittra ta' akkumpanjament u n-notifika għandu jkun fihom lista tal-provi kliniċi kollha kkonċernati bin-numri tal-EudraCT u n-numri tal-kodiċi tal-emendi rispettivi tagħhom. Jekk l-emendi sostanzjali jinvolvu bidliet f'diversi formoli ta' applikazzjoni għal provi kliniċi, għandhom jiġu aġġornati l-formoli kollha (ara t-Taqsima 3.7).

⁽²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽³⁾ It-Taqsima A4 tal-formola CTA għandu jkun fiha l-verżjoni u d-data tal-protokoll awtorizzat oriġinarjament u dan ma għandux jinbidel meta l-protokoll jiġi emendat iktar tard. It-Taqsima B4 tal-formola tal-emenda għandha tikkostitwixxi l-verżjoni u d-data tal-protokoll attwalment awtorizzat. Innata li t-Taqsima tH tal-formola CTA ma għandhiex bżonn tinbidel, billi tikkonċerna l-istatus tal-applikazzjoni CTA indirizzata lill-Kumitat tal-Etika fil-mument tal-prezentazzjoni tat-tali talba lill-awtorità kompetenti.

3.8. Tul ta' żmien għar-rispons u l-implimentazzjoni

135. L-Artikolu 10(a), it-tieni u t-tielet subparagrafu tad-Direttiva 2001/20/KE jinqara kif ġej:

“Fuq il-bażi tad-dettalji msemmijin fl-Artikolu 6(3) u skont l-Artikolu 7, il-Kumitat tal-Etika għandu jagħti opinjoni fi żmien massimu ta' 35 jum mid-data li fiha jirċievi l-emenda proposta fil-forma tajba u debita. Jekk din l-opinjoni ma tkunx favorevoli, l-isponsor ma għandux jimplimenta l-emenda għall-protokoll.

Jekk l-opinjoni tal-Kumitat tal-Etika tkun favorevoli u l-awtoritajiet kompetenti tal-Istati Membri ma jkun qajmu ebda raġuni għan-nuqqas ta' aċċettazzjoni tal-emendi sostanzjali msemmija hawn fuq, l-isponsor għandu jipproċedi biex imexxi l-prova klinika li ssegwi l-protokoll kif emendat. Jekk dan ma jkunx il-każ, l-isponsor għandu jwiegħ jagħti konsiderazzjoni għar-raġunijiet għan-nuqqas ta' aċċettazzjoni u hekk jadatta l-emenda proposta għall-protokoll jew jirtira l-emenda proposta.”

136. Konsegwentement, fi żmien 35 jum kalendarju l-Kumitat tal-Etika għandu jagħti opinjoni dwar jekk is-sottomissjoni ta' proposta għal emenda sostanzjali tkunx valida. F'każ li l-Kumitat tal-Etika jikkunsidra s-sottomissjoni bħala valida, dan il-Kumitat għandu jgħarraf lill-applikant b'dan fi żmien l-ewwel għaxart jjiem kalendarji tal-perjodu ta' 35 jum. Għandhom jingħataw ir-raġunijiet.

137. Id-Direttiva 2001/20/KE ma tistabbilixxi ebda skadenza għall-awtorità nazzjonali kompetenti, u fid-dawl taż-żmien tal-approvazzjoni għat-talbiet għall-awtorizzazzjoni, l-awtorità nazzjonali kompetenti hija mitluba tirrispondi fi żmien 35 jum kalendarju minn meta tirċievi n-notifika valida tal-emenda. Il-validazzjoni tas-sottomissjoni hija inkluża f'dan il-perjodu. F'każ li s-sottomissjoni ma tkunx valida (pereżempju, il-fajl ma jkunx fih id-dokumentazzjoni meħtieġa skont din il-gwida), l-awtoritajiet nazzjonali kompetenti huma mitluba jgħarrafu lill-applikant b'dan fi żmien l-ewwel għaxart jjiem kalendarji tal-perjodu ta' 35 jum. Għandhom jingħataw ir-raġunijiet. Dan iż-żmien għal risposta jista' jiġi estiż meta tali estensjoni tkun iġġustifikata minhabba n-natura tal-emenda sostanzjali, pereżempju, jekk l-awtorità kompetenti nazzjonali jkollha tikkonsulta xi grupp jew kumitat ta' esperti F'każijiet bħal dawn, l-awtorità nazzjonali kompetenti għandha tinnotifika lill-isponsor bit-tul tal-estensjoni u r-raġunijiet għaliha. F'każ li l-awtorità nazzjonali kompetenti tiddikjara li ma hemm ebda bażi għal oġġezzjoni, l-isponsor jista' jimplimenta l-modifiki, anki jekk ikunu għadhom ma għaddewx il-35 jum kollha minn meta tkun giet innotifikata l-emenda sostanzjali.

138. Meta emenda tkun giet sottomessa jew lill-Kumitat tal-Etika jew lill-awtorità nazzjonali kompetenti biss, l-isponsor jista' jimplimenta l-emenda jekk l-opinjoni tal-Kumitat tal-Etika tkun favorevoli jew jekk l-awtorità nazzjonali kompetenti tkun sabet li ma hemm ebda bażi għal oġġezzjoni.

139. Sa dak il-mument, il-prova tista' tkompli ssir abbażi tad-dokumentazzjoni oriġinali, sakemm ma jkunux applikabbli r-regoli dwar miżuri urġenti ta' sikurezza.

140. L-applikanti għandhom ikunu jafu li l-għan ta' dawn il-proċeduri hu li jiżguraw l-ipproċessar rapidu u effikaċi tal-emendi sostanzjali. F'dan l-isfond, x'aktarx li meta d-dokumentazzjoni sottomessa ma tkunx sodisfacenti, dan iwassal biex l-emenda sostanzjali ma tiġix aċċettata. In-nuqqas ta' aċċettazzjoni ma jippreġudikax id-dritt tal-applikant li jerga' jissottometti l-emenda.

141. Meta tingħata l-approvazzjoni, l-isponsor għandu r-responsabbiltà li jiżgura li l-investigaturi jiġu mgharrfa b'dan.

3.9. Notifika tal-miżuri urġenti ta' sikurezza

142. L-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/20/KE jinqara kif ġej:

“Bla hsara għall-punt (a), fid-dawl ta' ċirkostanzi, partikolarment l-okkorrenza ta' xi grajja ġdida li għandha x'taqsam mat-tmexxija tal-prova jew mal-iżvilupp tal-prodott mediċinali investigattiv meta dik is-sitwazzjoni l-ġdida x'aktarx li jkollha effett fuq is-sigurtà tas-suġġetti, l-isponsor u l-investigatur għandhom jieħdu l-miżuri urġenti xierqa ta' sigurtà biex iħarsu lis-suġġetti minn xi perikolu immedjat. L-isponsor għandu minnufih jinforma lill-awtoritajiet kompetenti b'dawk il-grajjiet ġodda u l-miżuri meħuda u għandu jiżgura li l-Kumitat tal-Etika jiġi notifikat fl-istess waqt.”

143. Eżempji ta' miżuri urġenti ta' sikurezza huma s-supensjoni temporanja (ara t-Taqsim 3.10) ta' prova minhabba raġunijiet ta' sikurezza għall-partecipanti fit-tali prova klinika jew li jiġu adottati miżuri ulterjuri ta' monitoraġġ.

144. Jistgħu jittieħdu miżuri urġenti ta' sikurezza mingħajr notifika minn qabel lill-awtorità nazzjonali kompetenti. Madankollu, l-isponsor għandu jinforma ex post lill-awtorità nazzjonali kompetenti u lill-Kumitat tal-Etika tal-Istat Membru kkonċernat bl-avvenimenti l-ġodda, il-miżuri meħuda u l-pjan għal aktar azzjoni kemm jista' jkun malajr. Fejn il-kuntatt inizjali jsir bit-telefown, dan għandu jiġi segwit, għal raġunijiet ta' traċċabilità, bil-faks jew bl-email. Għandu jiġi segwit b'rapport bil-miktub.

145. In-notifika ex post tal-miżuri urġenti tas-sikurezza hija indipendenti mill-obbligu biex:

- jiġu nnotifikati l-emendi sostanzjali (ara hawn fuq);
- jiġi nnotifikat it-tmien tal-prova fi żmien 15-il jum skont l-Artikolu 10(c) tad-Direttiva 2001/20/KE (ara hawn taht, it-Taqsima 4.2.2); u
- jiġu nnotifikati avvenimenti negattivi u reazzjonijiet negattivi serji skont l-Artikoli 16 u 17 tad-Direttiva 2001/20/KE.

3.10. Waqfa temporanja ta' prova

146. Waqfa temporanja ta' prova hija waqfa ta' prova li mhijiex prevista fil-protokoll approvat u fejn hemm l-intenzjoni li terġa' titkompla.
147. Waqfa temporanja tista' tkun:
- emenda sostanzjali; jew
 - parti minn miżuri urġenti ta' sikurezza kif imsemmi fl-Artikolu 10(b) tad-Direttiva 2001/20/KE. F'dan il-każ, in-notifika ta' waqfa temporanja ta' prova għandha ssir immedjatament u mhux aktar tard, skont l-iskadenza stabbilita fl-Artikolu 10(c), it-tieni sentenza, tad-Direttiva 2001/20/KE, minn 15-il jum minn meta l-prova tkun twaqqfet temporanjament.
148. Ir-raġunijiet u l-firxa, eż. li jitwaqqaf ir-reklutaġġ jew l-interruzzjoni tat-trattament tas-suġġetti diġà inklużi, għandhom jiġu spjegati b'mod ċar fin-notifika (fil-każ ta' emenda sostanzjali, ara t-Taqsima 3.7) jew fl-informazzjoni *ex post* (fil-każ ta' miżuri urġenti ta' sikurezza, ara t-Taqsima 3.9).
149. Il-bidu mill-ġdid ta' prova għandha tiġi trattata bħala emenda sostanzjali li tipprovdi evidenza li huwa sikur li l-prova terġa' tinbeda.
150. Jekk l-isponser jiddeciedi li ma jergax jibda prova li tkun twaqqfet temporanjament għandu jinnotifika l-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istati Membri kkonċernati fi żmien 15-il jum mid-deċiżjoni tiegħu skont l-Artikolu 10(c), it-tieni sentenza, tad-Direttiva 2001/20/KE (ara t-Taqsima 4.2).

3.11. Sospensjoni jew projbizzjoni ta' prova klinika mill-awtorità nazzjonali kompetenti fil-każ ta' dubji dwar is-sikurezza jew il-validità xjentifika

151. L-Artikolu 12(1) tad-Direttiva 2001/20/KE jinqara kif ġej:

“Meta Stat Membru jkollu raġunijiet oġġettivi biex jikkonsidra li l-kondizzjonijiet fit-talba għall-awtorizzazzjoni msemmija fl-Artikolu 9(2) ma għadhomx aktar sodisfatti

jew ikollu xi taġhrif li jqajjem dubji dwar is-sigurtà jew validità xjentifika tal-prova klinika, jista' jissospendi jew jipprojbixxi l-prova klinika u għandu jinnotifika b'dan lill-isponser.

Qabel ma Stat Membru jasal għad-deċiżjoni tiegħu għandu, hlief meta jkun hemm riskju imminenti, jitlob lill-isponser u/jew lill-investigatur għall-opinjoni tagħhom, li għandha tinghata fi żmien ġimgha.

F'dan il-każ, l-awtorità kompetenti kkonċernata għandha minnufih tinforma lill-awtoritajiet kompetenti l-oħra, lill-Kumitat tal-Etika kkonċernat, lill-Aġenzija u lill-Kummissjoni bid-deċiżjoni tagħha li tissospendi jew li tipprojbixxi l-prova u bir-raġunijiet għal din id-deċiżjoni.”

152. Jekk il-prova tintemm wara sospensjoni, japplikaw ir-regoli dwar it-tmien ta' notifika ta' prova (ara hawn taht, it-Taqsima 4.2).

3.12. Non-konformità mar-regoli applikabbli dwar il-provi kliniċi

153. L-Artikolu 12(2) tad-Direttiva 2001/20/KE jinqara kif ġej:

“Meta awtorità kompetenti jkollha raġunijiet oġġettivi biex tikkonsidra li l-isponser jew l-investigatur jew xi persuna oħra involuta fit-tmexxija tal-prova ma tkunx aktar tisso-disfa l-obbligi stipulati, hija għandha tinformah minnufih b'dan, u tindika l-kors ta' azzjoni li għandu jiehu biex jirrimedja din is-sitwazzjoni. L-awtorità kompetenti kkonċernata għandha minnufih tinforma lill-Kumitat tal-Etika, lill-awtoritajiet kompetenti l-oħra u lill-Kummissjoni b'din l-azzjoni.”

154. Il-“pjan ta' azzjoni” tal-awtorità nazzjonali kompetenti għandu jinkludi skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tiegħu u data ta' meta l-isponser għandu jirraporta lura lill-awtorità nazzjonali kompetenti dwar il-progress u t-tkomplija tal-implimentazzjoni tiegħu.
155. L-isponser għandu jiżgura li l-pjan ta' azzjoni stabbilit mill-awtorità nazzjonali kompetenti jiġi implimentat immedjatament u jirraporta lill-awtorità nazzjonali kompetenti tal-Istat Membru kkonċernat dwar il-progress jew it-tkomplija tal-implimentazzjoni tiegħu skont l-iskeda ta' żmien stabbilita.

156. L-awtorità nazzjonali kompetenti għandha tinforma lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti l-oħra. lill-Kumitat tal-Etika tal-Istat Membru kkonċernat, u lill-Kummissjoni b'dan “il-pjan ta' azzjoni”.

4. DIKJARAZZJONI TAT-TMIEM TAL-PROVA KLINIKA

4.1. Bażi ġuridika u ambitu

157. L-Artikolu 10 tad-Direttiva 2001/20/KEE jinqara kif ġej:

“Fi żmien 90 jum mit-tmiem ta’ prova klinika l-isponser għandu jnnotifika lill-awtoritajiet kompetenti tal-Istat Membru jew lill-Istati Membri kkonċernati u lill-Kumitat tal-Etika li l-prova klinika tkun intemmet. Jekk il-prova jkollha tiġi mitmuma kmieni, dan il-perjodu għandu jitnaqqas għal 15-il jum u r-raġunijiet imfissra b’mod ċar.”

158. “It-tmiem tal-prova” mhuwiex fid-Direttiva 2001/20/KE. Id-definizzjoni tat-tmiem tal-prova għandha tiġi prevista fil-protokoll (għal iktar informazzjoni ara t-Taqsima 2.5). Għal tibdil tad-definizzjoni ara taht it-Taqsima 3.4.1.

4.2. Proċedura għad-dikjarazzjoni tat-tmiem tal-prova

4.2.1. Ir-regoli ġenerali

159. L-isponser għandu jaġmel dikjarazzjoni ta’ tmiem il-prova meta tintemm il-prova kompluta fl-Istati Membri/pajjiżi terzi kollha kkonċernati. It-tmiem tal-prova klinika hija ddefinita fil-protokoll (ara taqsima 4.1).

160. Din id-dikjarazzjoni li l-prova giet fi tmiemha għandha ssir lill-awtorità nazzjonali kompetenti u lill-Kumitat tal-Etika tal-Istati Membri kollha kkonċernati fi żmien 90 jum minn tmiem il-prova klinika. Għal dan il-ghan, għandha tintuża l-formola ppubblikata fil-Volum 10 tal-*EudraLex* — *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

161. L-Istati Membri nnotifikati huma responsabbli biex idahhlu din l-informazzjoni fid-database tal-EudraCT.

4.2.2. L-iskadenza mqasra għal terminazzjoni bikrija

162. Terminazzjoni antiċipata tal-prova klinika li mhijiex ibbażata fuq raġunijiet ta’ sikurezza iżda fuq raġunijiet oħra, bħal reklutaġġ iktar mgħaġġel milli mistenni, ma titqisx bhala “terminazzjoni bikrija”.

163. Fil-każ ta’ terminazzjoni bikrija, l-isponser għandu jinnotifika tmiem il-prova lill-awtorità nazzjonali kompetenti u lill-Kumitat tal-Etika tal-Istati Membru kkonċernat b’mod immedjat u sa mhux aktar tard minn 15-il jum minn meta titwaqqaf il-prova klinika, jispjega r-raġunijiet b’mod ċar, u jiddiskrivi l-miżuri ta’ segwitu, li jkunu tiehdu għal raġunijiet ta’ sikurezza.

4.3. Rapport sommarju tal-prova klinika

164. Ir-rapport sommarju tal-prova klinika hija parti mit-tmiem tan-notifika tal-prova, għalkemm normalment dan jiġi sottomess biss wara n-notifika ta’ tmiem il-prova. Għall-provi kliniċi mhux pedjatriċi l-isponser għandu jipprovdi dan ir-rapport sommarju fi żmien sena mit-tmiem tal-prova kompluta. Għall-provi kliniċi pedjatriċi, l-iskedi ta’ żmien huma stabbiliti fil-Komunikazzjoni tal-Kummissjoni 2009/C 28/01. Fir-rigward tal-arranġamenti għall-preżentazzjoni tar-rapport sommarju għall-prova klinika, il-format, il-kontenut, u l-aċċessibilità tiegħu lill-pubbliku, għandha ssir referenza għall-Komunikazzjonijiet tal-Kummissjoni 2009/C 28/01 u 2008/C 168/02 u d-dokumenti ta’ implimentazzjoni b’xejra teknika tagħhom ⁽²⁾.

⁽¹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁽²⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm