

## II

(Oznámenia)

OZNÁMENIA INŠTITÚCIÍ, ORGÁNOV, ÚRADOV A AGENTÚR EURÓPSKEJ  
ÚNIE

## EURÓPSKA KOMISIA

**Oznámenie Komisie – Podrobné usmernenie týkajúce sa žiadosti o povolenie klinickej skúšky humánnych liekov príslušným orgánom, oznamovania zásadných zmien a doplnení a vyhlásenia ukončenia skúšky („CT – 1“)**

(2010/C 82/01)

## 1. ÚVOD

## 1.1. Právny základ

1. Toto podrobné usmernenie sa zakladá na článku 9 ods. 8 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/20/ES zo 4. apríla 2001 o aproximácii zákonov, iných právnych predpisov a správnych opatrení členských štátov týkajúcich sa uplatňovania dobrej klinickej praxe počas klinických pokusov s humánnymi liekmi <sup>(1)</sup> (ďalej len „smernica 2001/20/ES“), v ktorom sa stanovuje, že:

„Komisia vypracuje a uverejní podrobné pokyny v spolupráci s členskými štátmi ohľadne:

a) *formátu a obsahu žiadosti uvedenej v odseku 2* (t. j. predloženie platnej žiadosti o povolenie príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom garant plánuje vykonať klinickú skúšku), ako aj dokumentácie, ktorá má byť pripojená k žiadosti, o kvalite a výrobe skúmaných liekov, akýchkoľvek toxikologických a farmakologických testov, protokole a klinických informáciách o skúmanom lieku, vrátane dokumentácie výskumného pracovníka;

b) prezentácie a obsahu navrhovanej zmeny a doplnenia uvedenej v písm. a) článku 10 o zásadných zmenách a doplneniach vykonaných v protokole;

c) ohlásenia ukončenia klinického pokusu.“

2. Toto usmernenie sa zameriava na aspekty týkajúce sa etických výborov, iba pokiaľ sú ustanovenia obsiahnuté v smernici 2001/20/ES zhodné s ohľadom na vnútroštátny príslušný orgán a etický výbor. To znamená, že tieto oddiely tohto usmernenia sa uplatňujú aj na etické výbory:

— procesné aspekty oznámenia „zásadných zmien a doplnení“ (oddiely 3.1 až 3.3 a 3.5 až 3.8) a

— vyhlásenie ukončenia skúšky (oddiel 4).

Pokiaľ ide o ostatné aspekty, odkazuje sa na samostatné usmernenie Komisie založené na článku 8 smernice 2001/20/ES.

3. Podľa článku 3 ods. 1 smernice 2001/20/ES všetky vnútroštátne požiadavky týkajúce sa klinických skúšok musia byť v súlade s postupmi a časovými plánmi uvedenými v smernici 2001/20/ES, ako sú postupy a časové plány na povolenie klinickej skúšky, oznamovanie zásadných zmien a doplnení a vyhlásenie ukončenia klinickej skúšky. Tento dokument poskytuje usmernenie k týmto aspektom.

4. Členské štáty EÚ, zmluvné štáty Európskeho hospodárskeho priestoru („EHP“) <sup>(2)</sup> a osoby, ktoré žiadajú o povolenie klinickej skúšky („žiadatelia“), oznamujú zásadné zmeny a doplnenia a predkladajú vyhlásenie ukončenia klinickej skúšky v EÚ, by toto usmernenie mali vziať do úvahy pri uplatňovaní smernice 2001/20/ES.

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 121, 1.5.2001, s. 34.

<sup>(2)</sup> Na účely tohto dokumentu by sa odkazy na EÚ, členské štáty EÚ alebo členské štáty mali chápať tak, že zahŕňajú EHP alebo zmluvné štáty EHP, pokiaľ sa neuvádza inak.

### 1.2. Rozsah pôsobnosti

5. Toto usmernenie sa zameriava na žiadosti o povolenie, zmeny a doplnenia a vyhlásenie ukončenia klinických skúšok v rozsahu pôsobnosti smernice 2001/20/ES. Smernica 2001/20/ES sa uplatňuje na všetky klinické skúšky, ako sa vymedzujú v článku 2 písm. a) tejto smernice. Pokiaľ ide o termín „lieky“, vzťahuje sa na humánne lieky, ako sa vymedzujú v článku 1 ods. 2 smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/83/ES zo 6. novembra 2001, ktorou sa ustanovuje zákonník Spoločenstva o humánnych liekoch<sup>(1)</sup> (ďalej len „smernica 2001/83/ES“). Medzi ne patria lieky, pri ktorých je farmakologické, imunologické alebo metabolické pôsobenie výrobku stále neisté a skúma sa.

6. Patria medzi ne aj lieky, na ktoré sa osobitne zameriavajú právne predpisy EÚ o farmaceutických výrobkoch, ako sú lieky na inovatívnu liečbu<sup>(2)</sup> alebo lieky pochádzajúce z ľudskej krvi alebo ľudskej plazmy, ako sa vymedzujú v článku 1 ods. 10 smernice 2001/83/ES.

7. Smernica 2001/20/ES sa uplatňuje aj na intervenčné klinické skúšky liekov pre pediatrickú populáciu a intervenčné klinické skúšky liekov vyrobených alebo pripravených v (nemocničnej) lekárni a určených na podávanie priamo účastníkom klinických skúšok.

8. Výnimky uvedené v článku 3 smernice 2001/83/ES nie sú náležité, pokiaľ ide o rozsah pôsobnosti smernice 2001/20/ES a tohto usmernenia.

9. Smernica 2001/20/ES sa neuplatňuje na:

- zdravotnícke pomôcky, aktívne implantovateľné zdravotnícke pomôcky a diagnostické zdravotné pomôcky *in vitro*, ako sa vymedzujú v právnych predpisoch Spoločenstva<sup>(3)</sup>,<sup>(4)</sup>,<sup>(5)</sup>,

— kozmetické výrobky, ako sa vymedzujú v právnych predpisoch Spoločenstva<sup>(6)</sup>,

— potraviny, ako sa vymedzujú v právnych predpisoch Spoločenstva<sup>(7)</sup>.

10. S cieľom stanoviť „hranicu“ medzi týmito odvetvovými právnymi predpismi (napr. lieky/potraviny, lieky/kozmetické výrobky, lieky/zdravotnícke pomôcky) sa uplatňujú zavedené kritériá uvedené v judikatúre Európskeho súdneho dvora a odkazuje sa na príslušné usmernenia<sup>(8)</sup>.

### 1.3. Vymedzenie pojmov

11. Definície uvedené v smernici 2001/20/ES, jej vykonávacích predpisoch a príslušných usmerňovacích dokumentoch v aktuálnom znení sa uplatňujú aj na toto usmernenie. Pokiaľ ide o vykonávacie usmernenia, cenné dodatočné vymedzenie pojmov obsahuje predovšetkým tieto usmerňovacie dokumenty:

— Usmernenie o skúmaných liekoch a iných liekoch používaných pri klinických skúškach (*Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials*) (pokiaľ ide o termín „skúmaný liek“)<sup>(9)</sup>,

— Príloha 13 k Usmerneniam o správnej výrobnínej praxi – výroba skúmaných liekov (*Guidelines on good manufacturing practice – Manufacture of investigational medicinal products*)<sup>(10)</sup>,

— Usmernenia Komisie o dohľade nad liekmi pre humánne použitie (*Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*) (pokiaľ ide o termín „neintervenčná skúška“)<sup>(11)</sup> a

— Dokument otázok a odpovedí k smernici o klinických skúškach (*Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive*)<sup>(12)</sup>.

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67 v znení zmien a doplnení.

<sup>(2)</sup> Ako sa vymedzujú v článku 2 ods. 1 písm. a) nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1394/2007 z 13. novembra 2007 o liekoch na inovatívnu liečbu, ktorým sa mení a dopĺňa smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004, Ú. v. EÚ L 324, 10.12.2007, s. 121 (ďalej len „nariadenie č. 1394/2007“).

<sup>(3)</sup> Smernica Rady 93/42/EHS zo 14. júna 1993 o zdravotníckych pomôckach (Ú. v. ES L 169, 12.7.1993, s. 1) v znení zmien a doplnení.

<sup>(4)</sup> Smernica Rady 90/385/EHS z 20. júna 1990 o aproximácii právnych predpisov členských štátov o aktívnych implantovateľných zdravotníckych pomôckach (Ú. v. ES L 189, 20.7.1990, s. 17) v znení zmien a doplnení.

<sup>(5)</sup> Smernica Európskeho parlamentu a Rady 98/79/ES z 27. októbra 1998 o diagnostických zdravotných pomôckach *in vitro* (Ú. v. ES L 331, 7.12.1998, s. 1) v znení zmien a doplnení.

<sup>(6)</sup> Smernica Rady 76/768/EHS z 27. júla 1976 o aproximácii právnych predpisov členských štátov týkajúcich sa kozmetických výrobkov (Ú. v. ES L 262, 27.9.1976, s. 169) v znení zmien a doplnení.

<sup>(7)</sup> Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 178/2002 z 28. januára 2002, ktorým sa ustanovujú všeobecné zásady a požiadavky potravinového práva, zriaďuje Európsky úrad pre bezpečnosť potravín a stanovujú postupy v záležitostiach bezpečnosti potravín (Ú. v. ES L 31, 1.2.2002, s. 1) v znení zmien a doplnení.

<sup>(8)</sup> Pozri napríklad [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> Zväzok 9A *Pravidiel pre lieky v Európskej únii* (september 2008), časť 1 bod 7.1 (s. 90).

<sup>(12)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

12. Na účely tohto usmernenia „príslušný členský štát“ znamená členský štát, v ktorom sa plánuje vykonanie klinickej skúšky. Pri určitých klinických skúškach môžu byť viaceré príslušné členské štáty (medzinárodné klinické skúšky). „Krajina ICH“ predstavuje tretiu krajinu, ktorá je zmluvnou stranou *Medzinárodnej konferencie o harmonizácii technických požiadaviek na registráciu farmaceutických výrobkov na humánne použitie (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)*, t. j. USA a Japonsko.

## 2. ŽIADOSŤ O POVOLENIE KLINICKEJ SKÚŠKY

### 2.1. Procesné aspekty

#### 2.1.1. Právny základ

13. Článok 9 ods. 1 druhý pododsek a odsek 2 smernice 2001/20/ES znie takto:

„Sponzor nemôže začať vykonávať klinický pokus skôr, ako etický výbor nevydá priaznivé stanovisko, a ak príslušný orgán členského štátu neoboznami sponzora so žiadanými dôvodmi zamietnutia. ...

Pred začatím akéhokoľvek klinického pokusu sa požaduje od sponzora, aby podal platnú žiadosť na vydanie povolenia príslušnému orgánu členského štátu, v ktorom plánuje klinický pokus vykonať<sup>(1)</sup>.

<sup>(1)</sup> Pozri aj odôvodnenie 11 smernice 2001/20/ES: „Spravidla ide o tichý súhlas, t. j. ak hlasoval etický výbor v prospech a príslušné orgány nevzniesli žiadne námietky v stanovenej lehote, potom je možné začať s klinickými pokusmi.“

#### 2.1.2. Žiadosť o povolenie, uplatňované lehoty, tichý súhlas

14. Žiadateľ predloží žiadosť o povolenie klinickej skúšky vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu.

15. V súlade s článkom 9 ods. 4 smernice 2001/20/ES posúdenie platnej žiadosti o povolenie vnútroštátnym príslušným orgánom sa uskutoční v čo najkratšom čase a nesmie trvať dlhšie ako 60 kalendárnych dní.

16. Overenie platnosti žiadosti o povolenie je zahrnuté v lehote 60 kalendárnych dní. Deň 0 je deň prijatia žiadosti. Ak je žiadosť platná a do 60 dní nebol vznesený žiadny dôvod na zamietnutie, vnútroštátny príslušný orgán príslušného členského štátu klinickú skúšku povolil („tichý súhlas“<sup>(1)</sup>).

<sup>(1)</sup> Termín „povolenie“ sa použije v celom tomto dokumente.

17. V článku 9 ods. 4, 5 a 6 smernice 2001/20/ES sa však ustanovujú dôležité výnimky z pravidiel týkajúcich sa časových lehôt a tichého súhlasu, pokiaľ ide o niektoré lieky, vrátane liekov, ktorých aktívnu súčasť tvorí biologický produkt humánneho alebo živočíšneho pôvodu, alebo obsahujú biologické komponenty humánneho alebo živočíšneho pôvodu, alebo výroba ktorých si vyžaduje takéto komponenty. Výnimky sa uplatňujú aj na lieky na génovú terapiu, somatickú bunkovú terapiu vrátane xenogénnej bunkovej terapie a všetky lieky, ktoré obsahujú geneticky modifikované organizmy.

#### 2.1.3. Rozsah pôsobnosti povolenia

18. Povolenie klinickej skúšky vnútroštátnym príslušným orgánom je platné pre klinickú skúšku vykonanú v tomto členskom štáte. Toto povolenie sa nepovažuje za vedecké odporúčanie k rozvojovému programu skúmaných liekov.

#### 2.1.4. Skúmanie žiadosti o povolenie

##### 2.1.4.1. Žiadosť nie je platná

19. Ak žiadosť nie je platná, vnútroštátny príslušný orgán by mal o tom informovať žiadateľa v priebehu prvých 10 kalendárnych dní obdobia uvedeného v oddiele 2.1.2. Mali by sa uviesť dôvody.

##### 2.1.4.2. Zmeny predloženej dokumentácie počas fázy hodnotenia

20. Po predložení žiadosti o povolenie sa predložená dokumentácia môže zmeniť. To sa môže stať buď:

— na základe informácií vnútroštátneho príslušného orgánu, že žiadosť nie je platná (pozri oddiel 2.1.4.1). V tomto prípade lehota uvedená v článku 9 ods. 4 smernice 2001/20/ES začne odznova plynúť prijatím platnej žiadosti,

— z podnetu žiadateľa. Žiadateľ môže mať v praxi záujem zmeniť predloženú dokumentáciu. Môže sa tak stať v dôsledku dôvodov zamietnutia vnútroštátnym príslušným orgánom iného členského štátu alebo príslušnej tretej krajiny, ak žiadateľ chce zaručiť, aby bola dokumentácia predložená vo všetkých členských štátoch/príslušných tretích krajinách zhodná. V takomto prípade lehota uvedená v článku 9 ods. 4 smernice 2001/20/ES začne plynúť odznova alebo

— po oznámení dôvodov zamietnutia príslušným orgánom príslušného členského štátu: v tomto prípade sa uplatňuje článok 9 ods. 3 smernice 2001/20/ES.

### 2.1.4.3. Stiahnutie žiadosti

21. Neočakávané udalosti alebo dodatočné informácie si môžu vyžiadať, aby žiadateľ stiahol žiadosť o povolenie predtým, ako vnútroštátny príslušný orgán dospeje k rozhodnutiu o povolení. Žiadateľ by mal informovať vnútroštátny príslušný orgán príslušného členského štátu hneď, ako si uvedomí, že zamýšľa žiadosť stiahnuť. Prvotný kontakt by mal byť prostredníctvom faxu alebo e-mailom s uvedením čísla v Európskej databáze klinických skúšok a iných identifikačných údajov o skúške. Ak sa prvotný kontakt uskutoční telefonicky, z dôvodov vysledovateľnosti by sa mal následne vykonať faxom alebo e-mailom. Na prvotný kontakt by mal čo najskôr nadväzovať formálny list o stiahnutí, ktorý obsahuje stručný opis dôvodov.

22. Ak žiadateľ chce opätovne predložiť žiadosť, musí ju označiť ako opätovné podanie v sprievodnom liste („list týkajúci sa opätovného podania“) a vo vymedzenom poli formulára žiadosti o klinickú skúšku. Prvotné číslo v Európskej databáze klinických skúšok sa použije s písmenom nasledujúcim v číselnom poradí: A pre prvé opätovné podanie, B pre druhé opätovné podanie atď.

### 2.1.5. Prepojenie s ostatným požiadavkami na povolenie

23. Žiadateľ by mal podať žiadosť s cieľom splniť ostatné požiadavky, ktoré sa týkajú klinických skúšok so skúmaným liekom, ak sa uplatňujú. Napríklad, ak skúmaný liek je geneticky modifikovaný organizmus („GMO“), môže byť potrebné získať povolenie od náležitého príslušného orgánu v príslušnom členskom štáte pre jeho obmedzené použitie alebo zámerné uvoľnenie v súlade so smernicou Rady 90/219/EHS z 23. apríla 1990 o obmedzenom použití geneticky modifikovaných mikroorganizmov<sup>(1)</sup> alebo smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2001/18/ES z 12. marca 2001 o zámernom uvoľnení geneticky modifikovaných organizmov do životného prostredia a o zrušení smernice Rady 90/220/EHS<sup>(2)</sup>.

### 2.1.6. Ostatné záležitosti

24. Dokumentácia k žiadosti by sa mala predložiť iba ako elektronická verzia, t. j. prostredníctvom telematického systému (ak je dostupný na národnej úrovni), e-mailu alebo poslaním CD-ROM-u. Ak je dokumentácia zaslaná v papierovej forme, mala by sa obmedziť iba na podpísaný sprievodný list.

25. Komisia vyzýva vnútroštátne príslušné orgány, aby akceptovali anglický jazyk pri komunikácii so žiadateľmi a v prípade dokumentácie, ktorá nie je určená pre verejnosť alebo účastníkov klinických skúšok, ako je napríklad vedecká dokumentácia.

### 2.2. Pridelenie čísla v EudraCT

26. Žiadateľ by mal pred predložením žiadosti vnútroštátnemu príslušnému orgánu dostať jedinečné číslo v Európskej databáze klinických skúšok (EudraCT) zo systému Spoločenstva pre klinické skúšky EudraCT<sup>(3)</sup> postupom opísaným v aktuálnej verzii *Podrobného usmernenia o Európskej databáze klinických skúšok (Detailed guidance on the European clinical trials database)*<sup>(4)</sup>. Toto číslo identifikuje protokol skúšky, či sa vykonala na jednom mieste alebo na viacerých miestach v jednom alebo viacerých členských štátoch. Žiadateľ bude musieť poskytnúť niekoľko informácií, aby získal číslo v Európskej databáze klinických skúšok automaticky z databázy<sup>(5)</sup>.

### 2.3. Sprievodný list

27. Žiadateľ by mal predložiť podpísaný sprievodný list spolu so žiadosťou. V predmete listu by sa malo uviesť číslo v EudraCT a nemenné číslo protokolu garanta (ak je k dispozícii) spolu s názvom skúšky.

28. Žiadateľ by mal v sprievodnom liste upriamiť pozornosť na osobitosti skúšky.

29. V sprievodnom liste však nie je potrebné opätovne uvádzať informácie, ktoré sú už obsiahnuté v žiadosti o vykonanie klinickej skúšky až na tieto výnimky:

— osobitné znaky populácie skúšky, ako sú účastníci klinickej skúšky neschopní poskytnúť informovaný súhlas alebo maloletí,

— či skúška predstavuje prvé podanie novej aktívnej látky ľuďom,

— či existuje vedecké odporúčanie týkajúce sa skúšky alebo skúmaného lieku poskytnuté Európskou agentúrou pre lieky („agentúra“) alebo vnútroštátnym príslušným orgánom členského štátu alebo tretej krajiny a

— či skúška je alebo má byť súčasťou výskumného pediatrického plánu, ako sa uvádza v hlave II kapitole 3 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 z 12. decembra 2006 o liekoch na pediatrické použitie<sup>(6)</sup>. Ak agentúra už vydala rozhodnutie k výskumnému pediatrickému plánu, sprievodný list by mal obsahovať odkaz na rozhodnutie agentúry na svojej webovej stránke (pozri aj oddiel 2.9).

<sup>(1)</sup> Ú. v. ES L 117, 8.5.1990, s. 1, v znení zmien a doplnení.

<sup>(2)</sup> Ú. v. ES L 106, 17.4.2001, s. 1, v znení zmien a doplnení.

<sup>(3)</sup> <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> EudraLex, zväzok 10; [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Treba poznamenať, že pediatrické klinické skúšky začlenené v odsúhlasenom výskumnom pediatrickom pláne a vykonané v tretej krajine sa takisto musia zaznamenať do Európskej databázy klinických skúšok (pozri bod 2.2.1. oznámenia Komisie 2009/C28/01).

<sup>(6)</sup> Ú. v. EÚ L 378, 27.11.2006, s. 1.

30. Žiadateľ by mal v sprievodnom liste zdôrazniť, či je skúšaný alebo neskúšaný liek narkotický alebo psychotropný.
31. Žiadateľ by mal uviesť, kde v dokumentácii k žiadosti sú obsiahnuté príslušné informácie.
32. Žiadateľ by mal v sprievodnom liste presne uviesť, kde sú v dokumentácii k žiadosti obsiahnuté referenčné bezpečnostné informácie pre posúdenie toho, či nežiaduca reakcia je podozrivou neočakávanou závažnou nežiaducou reakciou („SUSAR“).
33. V prípade listu pri opätovnom podaní (pozri oddiel 2.1.4.3) by mal žiadateľ zdôrazniť zmeny v porovnaní s predchádzajúcou podanou žiadosťou.
38. Viac informácií o formulári žiadosti o klinickú skúšku a o tom, ako ho vyplniť, je dostupných v aktuálnej verzii týchto dokumentov:
- Podrobné usmernenia pre Európsku databázu klinických skúšok <sup>(2)</sup>,
  - Príručka používateľa EudraCT <sup>(3)</sup> a
  - Často kladené otázky týkajúce sa EudraCT <sup>(4)</sup>.
39. Okrem toho, agentúra pôsobí ako zákaznícka podpora (help desk) na podporu žiadateľov, ktorí majú otázky týkajúce sa EudraCT <sup>(5)</sup>.

#### 2.4. Žiadosť o vykonanie klinickej skúšky

34. V prípade klinických skúšok zahrnutých do rozsahu pôsobnosti smernice 2001/20/ES existuje jediný formulár žiadosti o klinickú skúšku v celej EÚ uvedený a uverejnený v zväzku 10 *EudraLex – Pravidlá pre lieky v Európskej únii* <sup>(1)</sup>.

35. Niektoré informácie vo formulári, ako sú informácie týkajúce sa žiadateľa a mená výskumných pracovníkov, budú relevantné iba v jednom členskom štáte.

36. Podpis žiadateľa potvrdí, že garant je presvedčený, že:

- poskytnuté informácie sú úplné,
- priložené dokumenty obsahujú presný opis dostupných informácií,
- klinická skúška sa vykoná v súlade s protokolom a
- klinická skúška sa vykoná a informácie týkajúce sa SUSAR a výsledku sa nahlásia v súlade s platnými právnymi predpismi.

37. Ak je formulár predložený v papierovej forme (pozri oddiel 2.1.6), žiadateľ by mal uložiť celý súbor údajov zo žiadosti o klinickú skúšku ako súbor XML, pričom použije nástroje a predloží elektronickú kópiu tohto súboru XML na CD-ROM-e.

40. Niektoré informácie obsiahnuté vo formulári žiadosti o klinickú skúšku po ich zapísaní do EudraCT uverejní vnútroštátny príslušný orgán príslušného členského štátu. To sa vykoná sprístupnením niektorých dátových polí obsiahnutých v EudraCT v súlade s platnými usmerneniami uverejnenými Komisiou <sup>(6)</sup>.

#### 2.5. Protokol

41. Podľa článku 2 písm. h) prvej vety smernice 2001/20/ES protokol je „dokument, ktorý opisuje cieľ(e), návrh, metodológiu, štatistické okolnosti a organizáciu pokusu.“

42. Protokol by mal označený názvom, kódovým číslom protokolu garanta špecifickým pre všetky jeho verzie (ak je k dispozícii), dátumom a číslom verzie, ktorá sa aktualizuje, ak sa mení a dopĺňa, a stručným názvom alebo menom, ktoré mu bolo pridelené.

43. Pokiaľ ide o obsah a formát protokolu, vykonáva sa odkaz na oddiel 6 *Usmernení Spoločenstva o správnej klinickej praxi* (CPMP/ICH/135/95) <sup>(7)</sup>. Protokol by mal predovšetkým obsahovať:

- presnú a jednoznačnú definíciu ukončenia danej skúšky. Vo väčšine prípadov je to dátum poslednej návštevy posledného pacienta, ktorý sa podrobuje skúške. Všetky výnimky by mali byť v protokole odôvodnené a

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.html)

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

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

<sup>(5)</sup> EudraCT Helpdesk, e-mail: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu); Tel. +44 2075237523; Fax +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, zväzok 10 kapitola V, ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(7)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

- opis plánu na poskytnutie dodatočnej starostlivosti pre účastníkov skúšky po ukončení ich účasti na skúške, ak sa odlišuje od toho, čo sa zvyčajne očakáva vzhľadom na zdravotný stav účastníka klinickej skúšky.
44. Protokol by sa mal jednoznačne zamerať na vedľajšie štúdie vykonané na všetkých miestach vykonania skúšky alebo iba na konkrétnych miestach.
45. Protokol by mal obsahovať aj informácie významné na posúdenie klinickej skúšky etickým výborom. Protokol by mal na tento účel obsahovať tieto informácie:
- rozpravu o význame klinickej skúšky a jej forme s cieľom umožniť posúdenie v súvislosti s článkom 6 ods. 3 písm. a) smernice 2001/20/ES,
- hodnotenie predpokladaných výhod a rizík, ako sa požaduje v článku 3 ods. 2 písm. a) smernice 2001/20/ES [pozri článok 6 ods. 3 písm. b) smernice 2001/20/ES],
- odôvodnenie na začlenenie účastníkov, ktorí nie sú schopní dať informovaný súhlas alebo iných osobitných populácií, ako sú maloletí [pozri článok 6 ods. 3 písm. g) smernice 2001/20/ES] a
- podrobný opis výberu účastníkov a postupu získavania informovaného súhlasu, najmä keď účastníci nie sú schopní dať informovaný súhlas [pozri článok 6 ods. 3 písm. k) smernice 2001/20/ES].
46. Viac podrobností sa uvádza v samostatnom usmernení Komisie založenom na článku 8 smernice 2001/20/ES.
47. Garant môže chcieť vykonať klinickú skúšku s aktívnou látkou, ktorá je dostupná v Európskej únii pod rôznymi obchodnými názvami v mnohých liekoch s povoleniami na predaj v príslušnom členskom štáte. To môže napríklad nastať s cieľom zohľadniť miestnu klinickú prax v každom mieste vykonania klinickej skúšky v príslušnom členskom štáte. V tomto prípade sa v protokole môže zadefinovať liečba iba z hľadiska aktívnej látky alebo anatomicko-terapeuticko-chemického kódu („ATC“) (úroveň 3 – 5) a neuvedie sa v ňom obchodný názov každého výrobku.
48. Pokiaľ ide o oznámenie nežiaducich udalostí, v protokole:
- sa môžu identifikovať závažné nežiaduce udalosti, pri ktorých sa nevyžaduje, aby ich výskumný pracovník bezodkladne oznámil (pozri článok 16 ods. 1 smernice 2001/20/ES) a
- sa identifikujú nežiaduce udalosti alebo laboratórne anomálie rozhodujúce na posúdenia bezpečnosti, ktoré sa majú oznámiť garantovi (pozri článok 16 ods. 2 smernice 2001/20/ES).
49. V niektorých prípadoch môže byť potrebné uviesť v protokole záležitosti týkajúce sa odslepenia skúmaného lieku. Podrobnosti sú uvedené v usmernení o nahlasovaní nežiaducich reakcií uverejnenom vo zväzku 10 *EudraLex – Pravidlá pre lieky v Európskej únii* <sup>(1)</sup>.
50. Pokiaľ ide o klinické skúšky prvýkrát vykonávané na ľuďoch, dodatočné usmernenia sú uvedené v usmernení o stratégiách na identifikáciu a zmiernenie rizík v prípade klinických skúšok skúmaných liekov vykonávaných prvýkrát na ľuďoch (Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products) <sup>(2)</sup>.
51. Protokol by sa mal doplniť o zhrnutie protokolu.
52. Protokol by mal podpísať garant a
- všeobecný koordinujúci výskumný pracovník v prípade skúšky vykonávanej vo viacerých strediskách (vrátane medzinárodných skúšok) alebo
- hlavný výskumný pracovník v prípade skúšky vykonávanej na jednom mieste.
- ## 2.6. Dokumentácia výskumného pracovníka
53. Podľa článku 2 písm. g) smernice 2001/20/ES je dokumentácia výskumného pracovníka „súbor klinických a neklinických údajov o skúmanom lieku alebo výrobkoch, ktoré sú dôležité pre štúdiu výrobku alebo výrobkov na ľuďoch.“
54. Žiadosť o povolenie skúšky musí byť doplnená o dokumentáciu výskumného pracovníka alebo dokument používaný namiesto dokumentácie výskumného pracovníka (pozri ďalej v texte). Jej účelom je poskytnúť výskumným pracovníkom a ostatným osobám zapojeným do skúšky informácie, aby ľahšie porozumeli dôvodu jej vykonania, súladu s protokolom, kľúčovým prvkom protokolu, ako sú dávka, frekvencia/interval dávok, spôsob podávania a bezpečnostné monitorovacie postupy.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

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

55. Obsah, formát a postupy aktualizácie dokumentácie výskumného pracovníka musia byť v súlade s článkom 8 ods. 1 smernice Komisie 2005/28/ES, ktorou sa ustanovujú zásady a podrobné usmernenia pre správnu klinickú prax týkajúcu sa skúmaných liekov humánnej medicíny, ako aj požiadavky na povolenie výroby alebo dovozu takýchto liekov<sup>(1)</sup> (ďalej len „smernica 2005/28/ES“) a s *usmerneniami Spoločenstva o správnej klinickej praxi* (CPMP/ICH/135/95). Dokumentácia by mala byť pripravená zo všetkých dostupných informácií a dôkazov, ktoré podporujú odôvodnenie navrhovanej klinickej skúšky a bezpečné používanie skúmaného lieku pri skúške, a mala by byť predložená vo forme zhrnutia.
56. Schválený súhrn charakteristických vlastností lieku („SmPC“) sa môže použiť namiesto dokumentácie výskumného pracovníka, ak skúmaný liek je schválený v každom členskom štáte alebo krajine ICH a používa sa podľa podmienok povolenia na predaj. Pokiaľ ide o krajiny ICH, používa sa ekvivalentný dokument k SmPC. Ak sa podmienky používania pri klinickej skúške líšia od schválených podmienok, SmPC by sa mal doplniť o zhrnutie náležitých neklinických a klinických údajov, ktoré podporujú používanie skúmaného lieku pri klinickej skúške. Ak je skúmaný liek v protokole identifikovaný iba svojou aktívnou látkou, garant by mal vybrať jeden SmPC ako ekvivalent dokumentácie výskumného pracovníka pre všetky lieky, ktoré obsahujú túto aktívnu látku a používajú sa na každom mieste výkonu klinickej skúšky.
57. V prípade medzinárodných skúšok, keď je liek, ktorý sa má použiť v každom členskom štáte, liekom schváleným na vnútroštátnej úrovni a SmPC je v členských štátoch odlišný, garant by si mal vybrať jeden SmPC, ktorý nahradí dokumentáciu výskumného pracovníka pre celú klinickú skúšku. Tento SmPC by mal byť ten, ktorý je najvhodnejší z hľadiska bezpečnosti pacienta.
58. Dokumentácia výskumného pracovníka, naposledy zmenená a doplnená a schválená vnútroštátnym príslušným orgánom, alebo ekvivalentný dokument (napr. SmPC pre predávané výrobky) slúžia ako referenčné bezpečnostné informácie na posúdenie pravdepodobnosti nežiaducej reakcie, ktorá môže vzniknúť počas klinickej skúšky.

## 2.7. Dokumentácia k skúmanému lieku

59. V článku 2 písm. d) smernice 2001/20/ES sa skúmaný liek definuje takto:

„Farmaceutická forma aktívnej látky alebo placebo, ktorá je skúmaná alebo používaná ako referenčná látka v rámci klinického testu, vrátane produktov s povolením na výkon marketingových činností, ale používaných alebo zložených (vytvorených alebo balených) spôsobom iným, než

je povolený alebo uplatňovaný pri indikáciách, ktoré nie sú uvedené v povolení, alebo s cieľom získania viacerých informácií o spôsobe uvedenom na povolení.“

60. Dokumentácia k skúmanému lieku („DSL“) poskytuje informácie týkajúce sa kvality všetkých skúmaných liekov (t. j. vrátane referenčného produktu a placebo), výroby a kontroly skúmaného lieku a údaje z neklinických štúdií a jeho klinického použitia. V mnohých prípadoch, keď má skúmaný liek povolenie na predaj, sa však dokumentácia k skúmanému lieku nepožaduje. Odkazuje sa na oddiel 2.7.1 (pokiaľ ide o dodržiavanie správnej výrobnéj praxe, „SVP“) a oddiel 2.7.3 (pokiaľ ide o údaje).

### 2.7.1. Dodržanie správnej výrobnéj praxe

61. Pokiaľ ide o dodržiavanie SVP, v týchto prípadoch sa nemusí predložiť žiadna dokumentácia:
- skúmaný liek má povolenie na predaj v EÚ alebo v krajine ICH, nie je modifikovaný a je vyrobený v EÚ alebo
  - skúmaný liek nie je vyrobený v EÚ, ale má povolenie na predaj v EÚ a nie je modifikovaný.
62. Ak skúmaný liek nemá povolenie na predaj v EÚ alebo krajine ICH a nie je vyrobený v EÚ, mali by sa predložiť tieto dokumenty:

- kópiu dovozného povolenia, ako sa uvádza v článku 13 ods. 1 smernice 2001/20/ES, a
- osvedčenie kvalifikovanej osoby v EÚ, že výroba je v súlade so SVP aspoň rovnocennou so SVP v EÚ. Pokiaľ ide o toto osvedčenie, existujú osobitné úpravy uvedené v dohodách o vzájomnom uznávaní medzi EÚ a tretími krajinami<sup>(2)</sup>.

63. Vo všetkých ostatných prípadoch by žiadateľ na zdokumentovanie dodržiavania SVP, ako sa uvádza v smernici 2003/94/ES a vo vykonávacích podrobných usmerneniach pre skúmaný liek<sup>(3)</sup>, mal predložiť kópiu výrobného/dovozného povolenia, ako sa uvádza v článku 13 ods. 1 smernice 2001/20/ES, pričom sa uvedie rozsah pôsobnosti výrobného/dovozného povolenia.

### 2.7.2. Údaje týkajúce sa skúmaného lieku

#### 2.7.2.1. Úvodné poznámky

64. Pokiaľ ide o údaje, dokumentácia k skúmanému lieku sa môže nahradiť inou dokumentáciou, ktorá sa môže predložiť samostatne alebo so zjednodušenou dokumentáciou k skúmanému lieku. Podrobné údaje o tejto „zjednodušenej dokumentácii k skúmanému lieku“ sú uvedené v oddiele 2.7.3.

<sup>(2)</sup> Viac informácií je k dispozícii na: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> Príloha 13 k zväzku 4 *EudraLex – Pravidlá pre lieky v Európskej únii* ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(1)</sup> Ú. v. EÚ L 91, 9.4.2005, s. 13.

65. Na začiatku dokumentácie k skúmanému lieku by sa mal uviesť podrobný obsah a slovník pojmov.
66. Informácie v dokumentácii k skúmanému lieku by mali byť stručné. Dokumentácia k skúmanému lieku by nemala byť zbytočne obsiahla. Je vhodné uvádzať údaje vo forme tabuľky doplnenej o stručný opis poukazujúci na hlavné body.
67. Pokiaľ ide o rôzne osobitné druhy skúmaných liekov, usmernenia vydáva aj agentúra a sú k dispozícii vo zväzku 3 *EudraLex – Pravidlá pre lieky v Európskej únii* <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2. Kvalitatívne údaje

68. Kvalitatívne údaje by sa mali predkladať v logickej štruktúre, ako sú názvy v aktuálnej verzii *usmernení o požiadavkách na chemickú a farmaceutickú kvalitu dokumentácie týkajúcej sa skúmaných liekov pri klinických skúškach (Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials)* <sup>(2)</sup>. Tento dokument obsahuje aj usmernenia pre kvalitu placebo.
69. Pokiaľ ide o biotechnologické skúmané lieky, odvoláva sa na *usmernenia o hodnotení virálnej bezpečnosti biotechnologických skúmaných liekov (Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products)* v znení zmien a doplnení <sup>(3)</sup>.
70. Vo výnimočných prípadoch, keď nečistoty nie sú odôvodnené špecifikáciou alebo keď sa zistia neočakávané nečistoty (na ktoré sa nevzťahuje špecifikácia), pre testované výrobky by sa malo priložiť osvedčenie o analýze. Žiadatelia by mali posúdiť potrebu predložiť osvedčenie TSE.

#### 2.7.2.3. Neklinické farmakologické a toxikologické údaje

71. Žiadateľ by mal poskytnúť aj zhrnutie neklinických farmakologických a toxikologických údajov za každý skúmaný liek pri klinickej skúške. Mal by takisto poskytnúť referenčný zoznam vykonaných štúdií a náležité odkazy na literatúru. Úplné údaje zo štúdií a kópie referencií by mali byť k dispozícii na požiadanie. Ak je to vhodné, uprednostňuje sa predkladanie údajov v tabuľkovej forme doplnenej stručným opisom poukazujúcim na hlavné dôležité body. Zhrnutia vykonaných štúdií by mali umožniť posúdenie vhodnosti štúdie a či sa štúdia vykonala podľa prijateľného protokolu.

72. Neklinické farmakologické a toxikologické údaje by sa mali predložiť v logickej štruktúre, ako sú názvy v aktuálnej verzii modulu 4 *Spoločného technického dokumentu* <sup>(4)</sup> alebo formátu eCTD.

73. Odvoláva sa na osobitné usmernenia Spoločenstva obsiahnuté vo zväzku 3 *EudraLex* <sup>(5)</sup>, a najmä na *poznámku pre usmernenie týkajúce sa neklinických štúdií bezpečnosti pre vykonanie humánnych klinických pokusov a povolenia predaja farmaceutických produktov (Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals)* v znení zmien a doplnení (CPMP/ICH/286/95).

74. Tento oddiel by mal skôr zabezpečiť kritickú analýzu údajov, vrátane odôvodnenia nepredloženia údajov a posúdenie bezpečnosti výrobku v súvislosti s navrhovanou klinickou skúškou ako čisto faktické zhrnutie vykonaných štúdií.

75. Protokoly by v prípade vhodnosti mali spĺňať požiadavky správnej laboratórnej praxe („SLP“). Žiadateľ by mal poskytnúť vyhlásenie o štatúte všetkých štúdií v rámci správnej laboratórnej praxe.

76. Skúšobná vzorka použitá pri štúdiách toxicity by mala byť reprezentatívna pre materiál, ktorého použitie sa navrhuje pri klinickej skúške z hľadiska kvalitatívnych a kvantitatívnych profilov nečistôt. Príprava skúšobnej vzorky by mala podliehať kontrolám potrebným na zabezpečenie uvedenej skutočnosti a tak na podporu hodnoty štúdie.

#### 2.7.2.4. Údaje o predchádzajúcich klinických skúškach a skúsenostiach u ľudí

77. Údaje o klinických skúškach a skúsenostiach u ľudí by sa mali predložiť v logickej štruktúre, ako sú názvy v aktuálnej verzii modulu 5 *Spoločného technického dokumentu* <sup>(6)</sup> alebo formátu eCTD.

78. Tento oddiel by mal poskytnúť zhrnutia všetkých dostupných údajov z predchádzajúcich klinických skúšok a o skúsenostiach u ľudí s navrhovaným skúmaným liekom.

79. Všetky štúdie by sa mali vykonať v súlade so zásadami správnej klinickej praxe („SKP“). Žiadateľ by mal na tento účel predložiť:

— vyhlásenie o dodržaní SKP pri uvedených klinických skúškach,

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 v konečnom znení ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

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

<sup>(4)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)



- ak sa uvedená klinická skúška vykonala v tretích krajinách, odkaz na zápis tejto klinickej skúšky do verejného registra, ak je k dispozícii. Ak klinická skúška nie je uverejnená v registri, malo by sa to objasniť a odôvodniť.
80. Neexistujú osobitné požiadavky na údaje z klinických štúdií, ktoré sa musia predložiť pred udelením povolenia klinickej skúšky. To sa má skôr posúdiť na individuálnom základe. V tomto smere sa uvádzajú pokyny v usmernení *Všeobecné úvahy pre klinické skúšky (General considerations for clinical trials)* (CPMP/ICH/291/95) <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.5. Celkové hodnotenie rizík a výhod

81. Tento oddiel by mal poskytnúť stručné ucelené zhrnutie, ktoré kriticky analyzuje neklinické a klinické údaje vo vzťahu k možným rizikám a výhodám navrhovanej skúšky, pokiaľ tieto informácie už nie sú poskytnuté v protokole. V takomto prípade by žiadateľ mal uviesť príslušný oddiel protokolu. V texte by sa mali uviesť všetky štúdie, ktoré boli ukončené predčasne a rozviesť dôvody. Pri akomkoľvek hodnotení predvídateľných rizík a očakávaných výhod v prípade štúdií na maloleťoch alebo postihnutých dospelých by sa mali vziať do úvahy ustanovenia uvedené v článkoch 3 až 5 smernice 2001/20/ES.
82. Ak je to vhodné, garant by mal uviesť bezpečnostné rozpätia skôr z hľadiska pomerného systémového vystavenia skúmanému lieku, najlepšie založené na údajoch týkajúcich sa plochy pod krivkou („AUC“) alebo údajoch pri vrcholnej koncentrácii ( $C_{max}$ ), podľa toho čo sa považuje za dôležitejšie, ako z hľadiska uplatnenej dávky. Garant by mal takisto rozpísať klinický význam všetkých zistení pri neklinických a klinických štúdiách spolu so všetkými odporúčaniami na ďalšie monitorovanie účinkov a bezpečnosti pri klinických skúškach.

#### 2.7.3. Zjednodušená dokumentácia k skúmanému lieku odvolaním sa na inú dokumentáciu

83. Žiadateľ má možnosť odvolať sa na inú dokumentáciu, ktorá sa môže predložiť osobitne alebo spolu so zjedno-

dušenou dokumentáciou k skúmanému lieku, aby sa obsahli informácie uvedené v tabuľke 1.

#### 2.7.3.1. Možnosť odvolať sa na dokumentáciu výskumného pracovníka

84. Žiadateľ môže predložiť buď samostatnú dokumentáciu k skúmanému lieku, alebo sa odvolať na dokumentáciu výskumného pracovníka v prípade predklinických a klinických častí dokumentácie k skúmanému lieku. V takomto prípade by zhrnutia predklinických informácií a klinických informácií mali obsahovať údaje, najlepšie vo forme tabuliek, ktoré poskytujú dostatočné podrobnosti, aby hodnotitelia mohli dospieť k rozhodnutiu o možnej toxicite skúmaného lieku a bezpečnosti jeho použitia pri navrhovanej skúške. Ak existujú určité osobitné aspekty predklinických údajov alebo klinických údajov, ktoré si vyžadujú podrobné odborné vysvetlenie alebo diskusiu, predtým ako by sa zvyčajne začlenili do dokumentácie výskumného pracovníka, žiadateľ by mal predložiť predklinické a klinické informácie ako súčasť dokumentácie k skúmanému lieku.

#### 2.7.3.2. Možnosť odvolať sa na SmPC alebo hodnotenie dokumentácie k skúmanému lieku v inej žiadosti o klinické skúšky

85. Žiadateľ môže predložiť aktuálnu verziu SmPC (alebo pokiaľ ide o krajiny ICH, dokumentáciu ekvivalentnú k SmPC) ako dokumentáciu k skúmanému lieku, ak má skúmaný liek povolenie na predaj v ktoromkoľvek členskom štáte alebo krajine ICH. Presné požiadavky sú podrobne uvedené v tabuľke 1.
86. Dokumentáciu k skúmanému lieku mohol okrem toho v minulosti predložiť ten istý žiadateľ alebo iný žiadateľ a mohol ju držať vnútroštátny príslušný orgán príslušného členského štátu. Žiadatelia sa v týchto prípadoch môžu odvolať na dokumenty podané v minulosti. Ak predloženie dokumentácie vykonal iný žiadateľ, list od tohto žiadateľa by sa mal predložiť povolujúcemu vnútroštátnemu príslušnému orgánu, aby sa odvolal na tieto údaje. Presné požiadavky sú podrobne uvedené v tabuľke 1.

87.

Tabuľka 1

#### Obsah zjednodušenej dokumentácie k skúmanému lieku

| Typy predchádzajúceho posúdenia   | Kvalitatívne údaje | Neklinické údaje | Klinické údaje  |
|---|--------------------|------------------|-----------------|
| Skúmaný liek má povolenie na predaj v ktoromkoľvek členskom štáte EÚ alebo krajine ICH a používa sa pri skúške: |                    |                  |                 |
| — v rámci podmienok SmPC  | SmPC               |                  |                 |
| — mimo podmienok SmPC   | SmPC               | Ak je to vhodné  | Ak je to vhodné |
| — po úprave (napr. šifrovaní)   | P + A              | SmPC             | SmPC            |

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

| Typy predchádzajúceho posúdenia   | Kvalitatívne údaje                              | Neklinické údaje | Klinické údaje  |
|---|---|------------------|-----------------|
| Iná farmaceutická forma alebo sila skúmanej látky má povolenie na predaj v ktoromkoľvek členskom štáte EÚ alebo krajine ICH a skúmaný liek dodáva držiteľ povolenia na predaj | SmPC + P + A                                    | Áno              | Áno             |
| Skúmaný liek nemá povolenie na predaj v žiadnom členskom štáte EÚ ani krajine ICH, ale aktívna látka je súčasťou lieku s povolením na predaj v členskom štáte EÚ a            |   |                  |                 |
| — dodáva ju rovnaký výrobca   | SmPC + P + A                                    | Áno              | Áno             |
| — dodáva ju iný výrobca   | SmPC + S + P + A                                | Áno              | Áno             |
| Skúmaný liek bol predmetom žiadosti o klinickú skúšku v minulosti a povolený v príslušnom členskom štáte <sup>(1)</sup> a nebol modifikovaný a                                |   |                  |                 |
| — od poslednej zmeny a doplnenia žiadosti o klinickú skúšku nie sú dostupné nové údaje  | Odkaz na predchádzajúcu predloženú dokumentáciu |                  |                 |
| — od poslednej zmeny a doplnenia žiadosti o klinickú skúšku sú dostupné nové údaje  | Nové údaje                                      | Nové údaje       | Nové údaje      |
| — používa sa za rozdielnych podmienok   | Ak je to vhodné                                 | Ak je to vhodné  | Ak je to vhodné |

[S: Údaje týkajúce sa aktívnej látky; P: Údaje týkajúce sa skúmaného lieku; A: Dodatky k aktuálnej verzii *usmernení o požiadavkách na chemickú a farmaceutickú kvalitu dokumentácie týkajúcej sa skúmaných liekov pri klinických skúškach* <sup>(2)</sup>].

<sup>(1)</sup> Garant by mal predložiť list obsahujúci povolenie odvolávať sa na údaje predložené iným žiadateľom.

<sup>(2)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 v konečnom znení ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

88. Ak je žiadateľ držiteľom povolenia na predaj a predložil žiadosť o zmenu SmPC, ktorý ešte nebol povolený a ktorý je dôležitý na posúdenie dokumentácie k skúmanému lieku z hľadiska bezpečnosti pacienta, mal by sa objasniť charakter a dôvod zmeny.

89. Ak je skúmaný liek zadaný v protokole z hľadiska aktívnej látky alebo kódu ATC (pozri oddiel 2.5), žiadateľ môže nahradiť dokumentáciu k skúmanému lieku jedným reprezentatívnym SmPC pre každú aktívnu látku/aktívnu látku patriacu do tejto skupiny ATC. Obdobne, žiadateľ

môže poskytnúť usporiadaný dokument obsahujúci informácie rovnocenné s tými, ktoré sú v reprezentatívnom SmPC za každú aktívnu látku, ktorá by sa mohla použiť ako skúmaný liek pri klinickej skúške.

#### 2.7.4. Dokumentácia k skúmanému lieku v prípadoch placebo

90. Ak je skúmaným liekom placebo, požiadavky na informácie sa môžu obmedziť v súlade s požiadavkami uvedenými v tabuľke 2.

91.

Tabuľka 2

#### Dokumentácia k skúmanému lieku v prípadoch placebo

| Dokumentácia k skúmanému lieku v prípade placebo   | Kvalitatívne údaje | Neklinické údaje | Klinické údaje |
|--|--------------------|------------------|----------------|
| Skúmaný liek je placebo  | P + A              | Nie              | Nie            |
| Skúmaný liek je placebo a placebo má rovnaké zloženie ako testovaný skúmaný liek, je vyrobené tým istým výrobcom a nie je sterilné | Nie                | Nie              | Nie            |

| Dokumentácia k skúmanému lieku v prípade placebo  | Kvalitatívne údaje | Neklinické údaje | Klinické údaje |
|---|--------------------|------------------|----------------|
| Skúmaný liek je placebo a bol predložený pri predchádzajúcej žiadosti o klinickú skúšku v príslušnom členskom štáte | Nie                | Nie              | Nie            |

[S: Údaje týkajúce sa aktívnej látky; P: Údaje týkajúce sa skúmaného lieku; A: Dodatky k aktuálnej verzii usmernení o požiadavkách na chemickú a farmaceutickú kvalitu dokumentácie týkajúcej sa skúmaných liekov pri klinických skúškach (¹).]

(¹) CHMP/QWP/185401/2004 v konečnom znení ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

## 2.8. Neskúmané lieky používané pri skúške

92. Lieky používané v súvislosti s klinickou skúškou, ktoré nespádajú do definície skúmaných liekov sú neskúmané lieky. „Hraničná čiara“ medzi skúmanými a neskúmanými liekmi je opísaná v usmernení o skúmaných liekoch a iných liekoch používaných pri klinických skúškach (Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials) (¹).
93. Dôrazne sa odporúča, aby sa používali neskúmané lieky s povolením na predaj v príslušnom členskom štáte. Ak to nie je možné, ďalšou voľbou by mali byť neskúmané lieky s povolením na predaj v inom členskom štáte. Ak toto nie je možné, nasledujúcou voľbou by mali byť neskúmané lieky s povolením na predaj v krajine ICH alebo tretej krajine, ktorá má dohodu o vzájomnom uznávaní s EÚ („krajina DVU“) (²). Ak to nie je možné, ďalšou možnosťou by mali byť neskúmané lieky s povolením na predaj v inej tretej krajine. Inak sa môžu použiť neskúmané lieky bez povolenia na predaj.
94. V prípade požiadaviek na dokumentáciu k neskúmaným liekom sa odvoláva na platné usmernenie uverejnené v EudraLex – Pravidlá pre lieky v Európskej únii, zväzok 10 (³).

## 2.9. Ostatné dokumenty, ktoré sa majú predkladať, prehľad

95. Tieto dodatočné dokumenty by mali byť obsiahnuté v dokumentácii k žiadosti predloženej vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu:
1. kópia stanoviska etického výboru príslušného členského štátu, či žiadosť bola predložená súčasne, alebo následne čo najskôr po tom, ako bola k dispozícii, pokiaľ etický výbor neinformuje žiadateľa, že zaslal kópiu stanoviska vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu. Predloženie tohto dokumentu po predložení žiadosti o povolenie sa nepovažuje za zmenu dokumentácie, ako sa uvádza v oddiele 2.1.4.2;
  2. ak je dostupná, kópiu zhrnutia vedeckého poradenstva členského štátu alebo agentúry, pokiaľ ide o klinickú skúšku. Predloženie tohto dokumentu po predložení

žiadosti o povolenie sa nepovažuje za zmenu dokumentácie, ako sa uvádza v oddiele 2.1.4.2;

3. ak je klinická skúška súčasťou odsúhlaseného výskumného pediatrického plánu, kópiu rozhodnutia agentúry o dohode o výskumnom pediatrickom pláne a stanovisko pediatrického výboru, pokiaľ tieto dokumenty nie sú v plnom rozsahu prístupné na internete. V takomto prípade postačuje odkaz na túto dokumentáciu v sprievodnom liste (pozri oddiel 2.3). Predloženie tohto dokumentu po predložení žiadosti o povolenie sa nepovažuje za zmenu dokumentácie, ako sa uvádza v oddiele 2.1.4.2;
  4. obsah označenia skúmaného lieku;
  5. pri poplatkoch doklad o zaplatení.
96. Tabuľka 3 obsahuje záverečný prehľad dokumentácie, ktorá sa má predložiť.

Tabuľka 3

### Zoznam dokumentácie, ktorá sa má predložiť vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu v súlade s týmto podrobným usmernením

- Sprievodný list s obsahom uvedeným v oddiele 2.3,
- žiadosť o povolenie klinickej skúšky,
- protokol s obsahom uvedeným v oddiele 2.5,
- dokumentácia výskumného pracovníka alebo dokument nahrádzajúci dokumentáciu výskumného pracovníka, ako sa uvádza v oddiele 2.6,
- dokumentáciu k skúmanému lieku/zjednodušenú dokumentáciu k skúmanému lieku, ako sa uvádzajú v oddieloch 2.7 a 2.7.3,
- dokumentáciu k neskúmanému lieku uvedenú v oddiele 2.8,
- dodatočné dokumenty uvedené v oddiele 2.9.

## 2.10. Dodatočné vnútroštátne požiadavky na dokumenty

97. Vnútroštátne požiadavky na obsah dokumentácie k žiadosti o klinickú skúšku môžu byť súhrnnejšie ako zoznam dokumentácie uvedený v oddiele 2.9 v týchto dvoch prípadoch:

(¹) Pozri [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm)

(²) Tieto tretie krajiny sú Kanada, Japonsko, Švajčiarsko, Austrália a Nový Zéland.

(³) Pozri [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

2.10.1. Dokumenty týkajúce sa informácií dôležitých pre etické výbory, ktoré však výnimočne posudzujú vnútroštátne príslušné orgány v súlade s článkom 6 ods. 4 smernice 2001/20/ES

98. Dokumenty týkajúce sa informácií, ktoré v súlade s článkom 6 ods. 2 smernice 2001/20/ES posudzuje iba etický výbor, by sa nemali predkladať vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu.

99. Ak sa však členský štát rozhodne v súlade s článkom 6 ods. 4 smernice 2001/20/ES, že jeho vnútroštátny príslušný orgán zodpovedá za posúdenie:

- ustanovenia odškodného alebo vyrovnania,
- poistenia alebo náhrady na pokrytie zodpovednosti výskumného pracovníka alebo garanta,
- náhrad alebo odmien výskumných pracovníkov a účastníkov klinickej skúšky alebo
- dohody medzi garantom a miestami výkonu klinických skúšok.

Príslušná dokumentácia by sa mala predložiť vnútroštátnemu príslušnému orgánu tohto členského štátu.

100. Členské štáty, ktoré sa rozhodnú rozšíriť rozsah posudzovania vnútroštátneho príslušného orgánu, majú povinnosť oznámiť to Komisii, ostatným členským štátom a agentúre. Tieto členské štáty sú uvedené na „webovej stránke o klinických skúškach“ Európskej komisie <sup>(1)</sup>.

2.10.2. Dokumenty týkajúce sa informácií o komplexnejšej ochrane účastníkov klinických skúšok v súlade s článkom 3 ods. 1 smernice 2001/20/ES

101. Niektoré členské štáty môžu mať v platnosti vnútroštátne ustanovenia o ochrane subjektov klinických skúšok, ktoré sú komplexnejšie ako ustanovenia smernice 2001/20/ES (pozri článok 3 ods. 1 smernice 2001/20/ES).

102. Členské štáty môžu požadovať dodatočné informácie v dokumentácii k žiadosti o klinickú skúšku, aby vnútroštátny príslušný orgán posúdil súlad s týmito vnútroštátnymi ustanoveniami (ďalej len „východiskové vnútroštátne ustanovenia“).

103. Členské štáty však môžu požadovať tieto dodatočné informácie iba vtedy, keď sú východiskové vnútroštátne ustanovenia v súlade so smernicou 2001/20/ES. To si predovšetkým vyžaduje, aby východiskové vnútroštátne ustanovenia:

- boli jednoznačne zamerané na komplexnejšiu ochranu subjektov klinických skúšok ako ustanovenia smernice 2001/20/ES,
- boli vhodné a primerané vzhľadom na sledovaný cieľ,
- boli v súlade s postupmi ustanovenými v smernici 2001/20/ES a
- boli v súlade s časovými lehotami ustanovenými v smernici 2001/20/ES.

104. Komisia zabezpečí súlad východiskových vnútroštátnych ustanovení s týmito požiadavkami.

### 3. OHLÁSENIE ZMIEN A DOPLNENÍ A SÚVISICE OPATRENIA

#### 3.1. Právny základ a rozsah pôsobnosti

105. Článok 10 písm. a) smernice 2001/20/ES znie takto:

„Po začatí klinického pokusu môže sponzor vykonať zmeny a doplnenia protokolu. Ak sú tieto zmeny a doplnenia zásadné a je pravdepodobné, že ovplyvnia bezpečnosť subjektu pokusu alebo zmenia výklad vedeckých dokumentov, ktoré podporujú vykonávanie pokusu, alebo ak sú inak významné, sponzor oboznámi príslušné orgány členského štátu alebo členských štátov s dôvodmi týchto zmien a doplnení ako aj s ich obsahom a informuje príslušný etický výbor alebo výbory v súlade s článkom 6 („Etický výbor“) a 9 („Začiatok klinického pokusu“).“

106. Vzhľadom na rovnaké právne dôsledky zmeny a doplnenia, ktoré sú „zásadné a je pravdepodobné, že ovplyvnia bezpečnosť subjektu pokusu alebo zmenia výklad vedeckých dokumentov, ktoré podporujú vykonávanie pokusu“, a zmeny a doplnenia, ktoré sú „inak významné“, sa termín „zásadné zmeny a doplnenia“ používaný v tomto usmernení vzťahuje na obidva druhy zmien a doplnení.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

107. Ohlásenie/predloženie informácií<sup>(1)</sup> je povinné iba vtedy, keď je zmena a doplnenie zásadné. V smernici 2001/20/ES sa nevyžaduje oznámenie nezásadných zmien a doplnení ani bezodkladné predloženie informácií o nich. Vnútroštátne príslušné orgány príslušného členského štátu ani jeho etický výbor nemôžu uložiť garantovi povinnosť predkladať nezásadné zmeny a doplnenia. V tomto smere sa uplatňujú pravidlá pre nezásadné zmeny a doplnenia (pozri oddiel 3.6).

### 3.2. Termín „zmena a doplnenie“

108. Tieto zmeny sa nepovažujú za „zmenu a doplnenie“, ako sa uvádza v článku 10 písm. a) smernice 2001/20/ES:

- zmena dokumentácie predloženej vnútroštátnemu príslušnému orgánu počas prebiehajúceho posudzovania žiadosti o povolenie vnútroštátnym príslušným orgánom (tieto aspekty možno nájsť v oddiele 2.1.4.2) a
- zmena dokumentácie predloženej etickému výboru počas prebiehajúceho posudzovania žiadosti o povolenie etickým výborom.

109. Článok 10 písm. a) smernice 2001/20/ES sa vzťahuje iba na zmeny a doplnenia schváleného *protokolu*. Tým sa má rozumieť súbor celej dokumentácie predloženej v súvislosti so schváleným protokolom.

110. Ročná správa o bezpečnosti („RSB“) v súlade s článkom 17 ods. 2 smernice 2001/20/ES nie je sama o sebe zmenou a doplnením, a preto sa nemusí oznámiť ako zásadná zmena a doplnenie vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu. Garant však musí overiť, či si údaje uvedené v RSB vyžadujú zmenu dokumentácie predloženej so žiadosťou o povolenie klinickej skúšky. Ak je táto zmena a doplnenie zásadná, na tieto zmeny sa uplatňujú pravidlá pre oznamovanie zásadných zmien a doplnení.

111. Zmena kontaktnej osoby alebo kontaktných údajov kontaktnej osoby (napr. zmena e-mailovej alebo poštovej adresy) sa nepovažuje za zmenu a doplnenie, ak garant a právny zástupca zostávajú rovnakí. Garant by mal však zabezpečiť, aby bol vnútroštátny príslušný orgán príslušného členského štátu informovaný o tejto zmene čo najskôr, aby vnútroštátny príslušný orgán mohol vykonávať svoju funkciu dohľadu.

### 3.3. Termín „zásadný“

112. Zmeny a doplnenia skúšky sa považujú za „zásadné“, ak je pravdepodobné, že majú podstatný vplyv na:

- bezpečnosť alebo fyzickú alebo mentálnu integritu účastníkov klinickej skúšky alebo
- vedeckú hodnotu skúšky.

113. Vo všetkých prípadoch sa zmena a doplnenie považuje za „zásadné“ iba, ak je splnené jedno z uvedených kritérií alebo obidve.

114. Garant posúdi, či sa má zmena a doplnenie považovať za „zásadné“. Toto posúdenie sa vykoná na individuálnom základe vzhľadom na uvedené kritériá. Zatiaľ čo zodpovednosť za toto posúdenie nesie garant, v prípadoch, keď garant konzultuje s príslušným vnútroštátnym orgánom, poradenstvo by sa malo poskytnúť bezodkladne a zadarmo.

115. Pri uplatňovaní týchto kritérií sa však musí venovať pozornosť tomu, aby sa predišlo zbytočnému oznamovaniu. Predovšetkým, nie každá zmena žiadosti o klinickú skúšku sa štandardne musí považovať za „zásadnú“ zmenu a doplnenie.

116. Ročná aktualizácia dokumentácie výskumného pracovníka v súlade s článkom 8 smernice 2005/28/ES nie je sama o sebe zásadnou zmenou a doplnením. Garant však musí overiť, či sa aktualizácia týka zmien, ktoré sa majú považovať za zásadné. V takomto prípade sa na zmenu uplatňujú pravidlá pre oznamovanie zásadných zmien a doplnení.

117. Garant by mal posúdiť, či kombinácia zásadných zmien a doplnení vedie k zmenám klinickej skúšky v takom rozsahu, že sa skúška musí považovať za úplne novú klinickú skúšku, ktorá by teda bola predmetom nového schvaľovacieho postupu.

### 3.4. Príklady

118. Tieto príklady by mali vzhľadom na tieto kritériá slúžiť ako usmernenie pre jednotlivé rozhodnutia garanta. Tieto príklady sa týkajú iba aspektov posudzovaných vnútroštátnym príslušným orgánom príslušného členského štátu. V prípade aspektov posudzovaných etickým výborom sa odvoláva na usmernenie Komisie založené na článku 8 smernice 2001/20/ES.

#### 3.4.1. Zmeny a doplnenia týkajúce sa protokolu klinických skúšok

119. Pokiaľ ide o protokol, toto je nevyčerpajúci zoznam zmien a doplnení, ktoré sú zvyčajne „zásadné“:

- a) zmena hlavného cieľa klinickej skúšky;

<sup>(1)</sup> V smernici 2001/20/ES sa rozlišujú *oznámenia* vnútroštátnemu príslušnému orgánu a *informácie* etického výboru. Na účely tohto usmernenia sa obidve predloženia označia ako „oznámenie“.

- b) zmena primárneho alebo sekundárneho koncového bodu, ktorá má pravdepodobne podstatný vplyv na bezpečnosť alebo vedeckú hodnotu klinickej skúšky;
- c) použitie nového merania pre primárny koncový bod;
- d) nové toxikologické alebo farmakologické údaje alebo nový výklad toxikologických alebo farmakologických údajov, ktorý má pravdepodobne vplyv na posúdenie rizika/výhod;
- e) zmena definície ukončenia skúšky aj v prípade, že sa skúška už prakticky ukončila;
- f) prídanie fázy skúšky alebo skupiny placeba;
- g) zmena kritérií na začlenenie alebo vylúčenie, ako sú zmeny vekového rozpätia, ak tieto zmeny majú pravdepodobne významný vplyv na bezpečnosť alebo vedeckú hodnotu klinickej skúšky;
- h) zníženie počtu monitorovacích návštev;
- i) zmena diagnostického alebo lekárskeho monitorovacieho postupu, ktorá má pravdepodobne významný vplyv na bezpečnosť alebo vedeckú hodnotu klinickej skúšky;
- j) zrušenie nezávislej rady pre monitorovanie údajov;
- k) zmena skúmaného lieku;
- l) zmena dávkovania skúmaného lieku;
- m) zmena spôsobu podávania skúmaného lieku;
- n) zmena návrhu štúdie, ktorá má pravdepodobne významný vplyv na primárnu alebo hlavnú sekundárnu štatistickú analýzu alebo posúdenie pomeru riziko/výhody.
120. Pokiaľ ide o protokol, toto je nevyčerpávajúci zoznam zmien a doplnení, ktoré zvyčajne *nie* sú „zásadné“:
- a) zmeny identifikácie skúšky (napr. zmena názvu atď.);
- b) prídanie/vymazanie prieskumných/terciárnych koncových bodov;
- c) nepodstatné predĺženie trvania skúšky (< 10 % celkového času skúšky);
- d) predĺženie trvania o > 10 % celkového času skúšky za predpokladu, že:
- vystavenie pôsobeniu skúmaného lieku nie je prekročené,
  - stanovenie ukončenia skúšky je nezmenené a
  - dohody týkajúce sa monitorovania sú nezmenené;
- e) zmena počtu účastníkov klinickej skúšky na miesto výkonu skúšky, ak je celkový počet účastníkov v príslušnom členskom štáte rovnaký alebo je zvýšenie/zníženie nepodstatné vzhľadom na absolútny počet účastníkov;
- f) zmena počtu účastníkov klinickej skúšky v príslušnom členskom štáte, ak je celkový počet účastníkov v príslušnom členskom štáte rovnaký alebo je zvýšenie/zníženie nepodstatné vzhľadom na absolútny počet účastníkov;
- g) zmena dokumentácie používanej výskumnou skupinou na zaznamenávanie údajov zo štúdie (napr. forma správy z prípadu alebo forma zberu údajov);
- h) dodatočné monitorovanie bezpečnosti, ktoré nie je súčasťou naliehavého bezpečnostného opatrenia, ale prijíma sa na preventívnom základe;
- i) menej významné spresnenia protokolu;
- j) oprava tlačových chýb.
- 3.4.2. *Zmeny a doplnenia týkajúce sa dokumentácie k skúmanému lieku*
121. Pokiaľ ide o zmeny dokumentácie k skúmanému lieku, usmernenia sú obsiahnuté v kapitole 8 usmernení o požiadavkách na chemickú a farmaceutickú kvalitu dokumentácie týkajúcej sa skúmaných liekov pri klinických skúškach <sup>(1)</sup>.
- 3.4.3. *Zmeny a doplnenia týkajúce sa dokumentácie výskumného pracovníka*
122. Pokiaľ ide o dokumentáciu výskumného pracovníka, toto je nevyčerpávajúci zoznam zmien a doplnení, ktoré sú zvyčajne „zásadné“:
- <sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 v konečnom znení ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

- a) nové toxikologické alebo farmakologické údaje alebo nový výklad toxikologických alebo farmaceutologických údajov podstatných pre výskumného pracovníka;
- b) zmeny referenčných bezpečnostných informácií pre ročnú správu o bezpečnosti.
- 3.4.4. *Zmeny a doplnenia týkajúce sa iných počiatočných dokumentov na podporu žiadosti o povolenie klinickej skúšky*
123. Pokiaľ ide o iné počiatočné dokumenty, toto je nevyčerpávajúci zoznam zmien a doplnení, ktoré sú zvyčajne „zásadné“:
- a) zmena garanta alebo právneho zástupcu garanta;
- b) odvolanie alebo pozastavenie povolenia na predaj skúmaného lieku.
124. Pokiaľ ide o ďalšie počiatočné dokumenty, toto je zoznam zmien a doplnení, ktoré zvyčajne nie sú „zásadné“:
- a) akákoľvek zmena osôb iných ako garant alebo jeho právny zástupca, napríklad žiadateľ, členovia klinického výskumu („CRA“), ktorí monitorujú klinickú skúšku za výskumného pracovníka a organizácie klinického výskumu („CRO“) (treba pripomenúť, že zodpovednosť voči vnútroštátnemu príslušnému orgánu za klinickú skúšku má vždy garant alebo jeho právny zástupca);
- b) akákoľvek zmena kontaktných údajov osôb uvedených v dokumentácii (pozri však oddiel 3.2, pokiaľ ide o kontaktné údaje kontaktnej osoby);
- c) zmeny vnútornej organizácie garanta alebo osôb, ktorým sa zverili niektoré úlohy;
- d) zmeny v logistických úpravách pre skladovanie/prepravu;
- e) zmena technického vybavenia;
- f) samotné pridanie alebo vypustenie iného členského štátu alebo príslušnej tretej krajiny.
126. V prípade zásadných zmien a doplnení informácií, ktoré posudzuje iba vnútroštátny príslušný orgán príslušného členského štátu, garant by mal ohlásiť zmeny a doplnenia iba vnútroštátnemu príslušnému orgánu.
127. V prípade zásadných zmien a doplnení informácií, ktoré podľa smernice 2001/20/ES posudzuje iba etický výbor príslušného členského štátu, garant by mal ohlásiť zmeny a doplnenia iba etickému výboru. To je osobitne významne v prípade informácií týkajúcich sa:
- miesta vykonania klinickej skúšky [článok 6 ods. 3 písm. f) smernice 2001/20/ES],
- písomných informácií, ktoré sa majú poskytnúť účastníkovi klinickej skúšky s cieľom získať informovaný súhlas [článok 6 ods. 3 písm. g) smernice 2001/20/ES] a
- výskumného pracovníka [článok 6 ods. 3 písm. d) smernice 2001/20/ES].
128. Týmito aspektmi sa zaoberá samostatné usmernenie Komisie založené na článku 8 smernice 2001/20/ES.
129. Garant by mal v prípade zásadných zmien a doplnení, ktoré ovplyvňujú informácie posudzované vnútroštátnym príslušným orgánom a etickým výborom príslušného členského štátu, predložiť oznámenia súčasne.
130. Nie je potrebné ohlasovať zásadné zmeny a doplnenia „iba pre informáciu“ inému subjektu (vnútroštátny príslušný orgán alebo etický výbor), ak tieto informácie posudzuje iný príslušný subjekt.
131. V praxi je potrebné, aby vnútroštátny príslušný orgán a etický výbor v príslušnom členskom štáte navzájom komunikovali s cieľom zabezpečiť výmenu expertíz alebo informácií. To môže byť zvlášť významné napríklad na:
- posúdenie vedeckých informácií vyžadujúcich osobitnú expertízu,
- zabezpečenie účinných kontrol miest výkonu klinických skúšok a
- aktualizáciu príslušných informácií v Európskej databáze klinických skúšok.

### 3.5. Komu by sa malo oznamovať?

125. Zásadné zmeny a doplnenia sa môžu týkať informácií dôležitých na posúdenie vnútroštátnym príslušným orgánom, etickým výborom alebo obidvoma z nich.

### 3.6. Nezávažné zmeny a doplnenia

132. Garant nemusí oznamovať nezásadné zmeny a doplnenia vnútroštátnemu príslušnému orgánu alebo etickému výboru. Nezásadné zmeny a doplnenia by sa však mali zaznamenať a uviesť v dokumentácii, keď sa následne predloží, napríklad pri následnom ohlásení zásadnej zmeny a doplnenia. To je zvlášť významné pri žiadosti o klinickú skúšku: tento formulár by sa mal aktualizovať v jeho celistvosti pri príležitosti zásadnej zmeny a doplnenia. Dokumentácia k nezásadným zmenám a doplneniam by mala byť takisto k dispozícii na požiadanie na kontrolu na mieste výkonu skúšky alebo prípadne v priestoroch garanta.

### 3.7. Formát a obsah oznámenia

133. Oznámenie zásadnej zmeny a doplnenia by malo obsahovať:

a) Podpísaný sprievodný list obsahujúci:

- v predmete číslo v EudraCT a číslo protokolu garanta (ak je k dispozícii) spolu s názvom skúšky a kódovým číslom zmeny a doplnenia garanta, ktoré umožňujú jedinečnú identifikáciu zásadnej zmeny a doplnenia. Pozornosť by sa mala venovať jednotnému používaniu kódového čísla,
- identifikáciu žiadateľa,
- identifikáciu zmeny a doplnenia [kódové číslo zásadnej zmeny a doplnenia garanta <sup>(1)</sup> a dátum]. Jedna zmena a doplnenie by sa mohla vzťahovať na viaceré zmeny protokolu alebo vedeckých podporých dokumentov,
- zvýraznené označenie akýchkoľvek osobitných záležitostí týkajúcich sa zmeny a doplnenia a uvedenie toho, kde sú príslušné informácie alebo text v pôvodnej dokumentácii k žiadosti,
- identifikáciu všetkých informácií neobsiahnutých vo formulári na ohlásenie zmien a doplnení, ktoré môžu mať vplyv na riziko pre účastníkov skúšky,
- v prípade potreby, zoznam všetkých dotknutých klinických skúšok s číslami v EudraCT a príslušnými kódovými číslami zmeny a doplnenia (pozri vyššie);

<sup>(1)</sup> Kódové číslo identifikuje zmenu a doplnenie a vzťahuje sa na všetky predložené dokumenty. Garant sa rozhodne, ktorý kód sa použije. Oddiel E1 formulára pre zmeny a doplnenia by sa mal doplniť o dátum a verziu novej zmeny a doplnenia, ktorej sa tento formulár týka.

b) Formulár na ohlasovanie zmien a doplnení, v znení zmien a doplnení, ktorý je uverejnený vo zväzku 10 *EudraLex – Pravidlá pre lieky v Európskej únii* (?). Na ohlasovanie zmien a doplnení by sa mal používať iba tento formulár;

c) Opis zmeny a doplnenia:

- výňatok zo zmenených a doplnených dokumentov, ktorý dokazuje predchádzajúce a nové znenie pri zaznamenaní zmien, ako aj výňatok, ktorý obsahuje iba nové znenie,
- bez ohľadu na predchádzajúci bod, ak sú zmeny také rozšírené alebo ďalekosiahle, že opodstatňujú úplne novú verziu celého dokumentu, novú verziu celého dokumentu. V tomto prípade by sa mali v dodatočnej tabuľke uviesť zmeny a doplnenia dokumentov. V tomto zozname sa môžu rovnaké zmeny zoskupiť.

Nová verzia by mali byť označená dátumom a aktualizovaným číslom verzie.

d) Podporné informácie v prípade vhodnosti vrátane:

- zhrnutia údajov,
- aktualizované posúdenie celkového rizika a výhod,
- možné dôsledky na subjekty už zapojené do skúšky,
- možné dôsledky na hodnotenie výsledkov;

e) Ak zásadná zmena a doplnenie zahŕňa zmeny vstupných údajov v žiadosti o povolenie klinickej skúšky, revidovaná kópia v súbore XML obsahujúca zmenené a doplnené údaje. Ak formulár nie je predložený prostredníctvom telematického systému, polia dotknuté zásadnou zmenou a doplnením by sa mali v revidovanom formulári zvýrazniť <sup>(3)</sup>.

134. Ak sa zásadná zmena a doplnenie dotýka viac ako jednej klinickej skúšky toho istého garanta a rovnakého skúšaného lieku, garant môže urobiť jednotné ohlásenie vnútroštátnemu príslušnému orgánu/etickému výboru príslušného členského štátu. Sprievodný list a oznámenie by mali obsahovať zoznam všetkých dotknutých klinických skúšok spolu s ich číslami v EudraCT a príslušnými kódovými číslami zmien a doplnení. Ak zásadná zmena a doplnenie zahŕňa zmeny viacerých žiadostí o vykonanie klinických skúšok, všetky žiadosti by sa mali aktualizovať (pozri oddiel 3.7).

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> Oddiel A4 formulára žiadosti o klinickú skúšku by mal obsahovať verziu a dátum pôvodne schváleného protokolu a toto by sa nemalo meniť, keď sa protokol neskôr zmení a doplní. Oddiel B4 formulára na zmenu a doplnenie by mal obsahovať verziu a dátum súčasne schváleného protokolu. Treba pripomenúť, že oddiel H formulára žiadosti o klinickú skúšku sa nemusí meniť, pretože sa týka stavu žiadosti o klinickú skúšku v etickom výbore v čase podania žiadosti o klinickú skúšku príslušnému orgánu.



### 3.8. Čas na odpoveď, vykonanie

135. Článok 10 písm. a) druhý a tretí pododsek smernice 2001/20/ES znie takto:

„Na základe údajov uvedených v článku 6 ods. 3 a v súlade s článkom 7, vydá etický výbor stanovisko najneskôr 35 dní od dátumu prijatia navrhovaných zmien a doplnení v správnej a náležitej forme. Ak je toto stanovisko nepriaznivé, sponzor nemusí vykonať zmenu a doplnenie protokolu.“

„Ak je stanovisko etického výboru priaznivé a príslušné orgány členských štátov nevzniesli žiadne dôvody na zamietnutie vyššie uvedených zásadných zmien a doplnení, sponzor pristúpi k vykonávaniu klinického pokusu po zmene a doplnení protokolu. V opačnom prípade sponzor buď zohľadní dôvody zamietnutia a náležite upraví navrhované zmeny a doplnenia protokolu, alebo stiahne navrhované zmeny a doplnenia.“

136. Etický výbor musí preto vydať stanovisko k platnému podaniu navrhovanej zásadnej zmeny a doplnenia do 35 kalendárnych dní. Ak etický výbor nepovažuje podanie za platné, etický výbor by mal o tom informovať žiadateľa v priebehu prvých 10 kalendárnych dní tejto 35-dňovej lehoty. Mali by sa uviesť dôvody.
137. Pokiaľ ide o vnútroštátny príslušný orgán, v smernici 2001/20/ES nie je uvedená žiadna lehota, a pokiaľ ide o čas na schválenie žiadostí o povolenie, vnútroštátne príslušné orgány sa vyzývajú, aby odpovedali do 35 kalendárnych dní od prijatia platného oznámenia zmeny a doplnenia. Potvrdenie platnosti podaných dokumentov je zahrnuté v tejto lehote. Ak podané dokumenty nie sú platné (napríklad, zložka neobsahuje dokumentáciu požadovanú podľa tohto usmernenia), vnútroštátny príslušný orgán sa vyzýva, aby informoval žiadateľa v priebehu prvých 10 kalendárnych dní tejto 35-dňovej lehoty. Mali by sa uviesť dôvody. Tento čas na odpoveď sa môže predĺžiť, ak je takéto predĺženie opodstatnené vzhľadom na charakter zásadnej zmeny a doplnenia, napríklad, ak vnútroštátny príslušný orgán musí konzultovať skupinu alebo výbor expertov. V takýchto prípadoch by mal vnútroštátny príslušný orgán oznámiť garantovi trvanie predĺženia a svoje dôvody. Ak vnútroštátny príslušný orgán uvedie, že nevzniesie žiadne dôvody zamietnutia, garant môže vykonať zmeny aj prípade, že od podania zásadnej zmeny a doplnenia uplynulo menej ako 35 dní.

138. V prípade zmien a doplnení predložených iba etickému výboru alebo len vnútroštátnemu príslušnému orgánu, garant môže vykonať zmenu a doplnenie, keď je stanovisko etického výboru priaznivé alebo vnútroštátny príslušný orgán nevzniesol žiadne dôvody na zamietnutie.

139. Skúška môže dovedy pokračovať na základe pôvodnej dokumentácie, pokiaľ sa neuplatňujú pravidlá pre naliehavé bezpečnostné opatrenia.

140. Žiadatelia by mali byť informovaní o tom, že tieto postupy sú určené na zabezpečenie rýchleho a účinného spracovania zásadných zmien a doplnení. Vzhľadom na tieto skutočnosti je pravdepodobné, že neuspokojivá dokumentácia povedie k zamietnutiu zásadnej zmeny a doplnenia. Zamietnutie nemá vplyv na právo žiadateľa na opätovné podanie.

141. Garant zodpovedá za zabezpečenie oznámenia zmien po schválení výskumným pracovníkom.

### 3.9. Oznámenie naliehavých bezpečnostných opatrení

142. Článok 10 písm. b) smernice 2001/20/ES znie takto:

„Bez toho, aby bolo dotknuté písm. a) a vzhľadom na okolnosti, menovite výskyt akejkoľvek novej skutočnosti, ktorá sa týka vykonávania pokusu alebo vývoja skúmaného lieku, kedy môže táto nová skutočnosť ovplyvniť bezpečnosť subjektov, príjme sponzor a výskumný pracovník príslušné naliehavé bezpečnostné opatrenia na ochranu subjektov voči bezprostrednému riziku. Sponzor bezodkladne informuje príslušné orgány o týchto nových skutočnostiach a prijatých opatreniach a musí zaručiť, že o nich bude zároveň informovať aj etický výbor.“

143. Príklady naliehavých bezpečnostných opatrení sú, ak je skúška z dôvodov bezpečnosti účastníkov klinickej skúšky dočasne pozastavená (pozri oddiel 3.10) alebo sa ustanovili dodatočné monitorovacie opatrenia.

144. Naliehavé bezpečnostné opatrenia možno vykonať bez predchádzajúceho oznámenia vnútroštátnemu príslušnému orgánu. Garant však musí čo najskôr informovať *ex post* vnútroštátny príslušný orgán a etický výbor príslušného členského štátu o nových udalostiach, prijatých opatreniach a pláne na ďalšiu akciu. Ak je prvotný kontakt telefonický, z dôvodov sledovateľnosti by mal za ním nasledovať kontakt faxom alebo e-mailom. Následne by sa mala poslať písomná správa.

145. Oznámenie *ex post* naliehavých bezpečnostných opatrení je nezávislé od povinnosti:

- oznámiť zásadné zmeny a doplnenia (pozri vyššie),
- oznámiť predčasné ukončenie skúšky do 15 dní v súlade s článkom 10 písm. c) smernice 2001/20/ES (pozri oddiel 4.2.2) a
- oznámiť nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce reakcie v súlade s článkami 16 a 17 smernice 2001/20/ES.

### 3.10. Dočasné zastavenie skúšky

146. Dočasné zastavenie skúšky je prerušenie skúšky, ktoré nie je plánované v schválenom protokole, a existuje zámer znovu ju začať.

147. Dočasné zastavenie môže byť:

- zásadnou zmenou a doplnením alebo
- súčasťou naliehavého bezpečnostného opatrenia uvedeného v článku 10 písm. b) smernice 2001/20/ES. V takomto prípade by sa malo oznámenie dočasného zastavenia skúšky vykonať bezodkladne a v súlade s lehotou stanovenou v článku 10 písm. c) druhej vete smernice 2001/20/ES najneskôr do 15 dní od dočasného zastavenia skúšky.

148. Dôvody a rozsah, napr. zastavenie výberu subjektov alebo prerušenie liečenia už začlenených subjektov, by sa mali jasne objasniť v oznámení (v prípade zásadnej zmeny a doplnenia pozri oddiel 3.7) alebo v informácii *ex post* (v prípade naliehavých bezpečnostných opatrení pozri oddiel 3.9).

149. Opätovné začatie skúšky by sa malo považovať za zásadnú zmenu a doplnenie, pričom sa poskytne dôkaz, že opätovné spustenie skúšky je bezpečné.

150. Ak sa garant rozhodne opätovne nezačať dočasne zastavenú skúšku, mal by to oznámiť vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušných členských štátov do 15 dní od prijatia jeho rozhodnutia v súlade s článkom 10 písm. c) druhá veta smernice 2001/20/ES (pozri oddiel 4.2).

### 3.11. Pozastavenie/zakázanie klinickej skúšky vnútroštátnym príslušným orgánom v prípade pochybností o bezpečnosti alebo vedeckom význame

151. Článok 12 ods. 1 smernice 2001/20/ES znie takto:

„Ak má členský štát objektívne dôvody predpokladať, že podmienky žiadosti o povolenie ustanovené v článku 9

ods. 2 nie sú dodržiavané, alebo disponuje informáciami, ktoré spochybňujú bezpečnosť alebo vedecký význam klinického pokusu, môže pozastaviť alebo zakázať klinický pokus a s touto skutočnosťou oboznámi sponzora.

Skôr ako členský štát dospeje k takémuto rozhodnutiu, okrem prípadov bezprostredného rizika, požiada sponzora alebo výskumného pracovníka, aby v priebehu jedného týždňa vyjadril svoje stanovisko.

V takomto prípade príslušný členský štát informuje ostatné príslušné orgány, etický výbor, agentúru a Komisiu o rozhodnutí pozastaviť alebo zakázať test a uvedie dôvody svojho rozhodnutia.“

152. Ak sa skúška skončí na základe pozastavenia, uplatňujú sa pravidlá na predloženie vyhlásenia ukončenia skúšky (pozri oddiel 4.2).

### 3.12. Nedodržanie platných pravidiel pre klinické skúšky

153. Článok 12 ods. 2 smernice 2001/20/ES znie takto:

„Ak má príslušný orgán objektívne dôvody predpokladať, že sponzor alebo výskumný pracovník, alebo akákoľvek iná osoba zúčastňujúca sa pokusu nespĺňa povinnosti, ktoré mu boli uložené, okamžite o tom upovedomí príslušnú stranu a uvedie činnosti, ktorými musí zabezpečiť nápravu. Príslušný orgán o tom čo najskôr informuje etický výbor, ostatné príslušné orgány a Komisiu pre danú oblasť.“

154. „Priebeh akcie“ vnútroštátnemu príslušnému orgánu by mal obsahovať časový plán pre jej vykonanie a dátum, kedy by garant mal vnútroštátnemu príslušnému orgánu predložiť správu o pokroku a ukončení jej vykonania.

155. Garant by mal zabezpečiť, aby sa „priebeh akcie“ stanovený vnútroštátnym príslušným orgánom bezodkladne realizoval a predložiť vnútroštátnemu príslušnému orgánu príslušného členského štátu správu o pokroku a ukončení jej realizácie v súlade s ustanoveným časovým plánom.

156. Vnútroštátny príslušný orgán musí informovať ostatné vnútroštátne príslušné orgány, etický výbor príslušného členského štátu a Komisiu o „priebehu akcie“.

#### 4. VYHLÁSENIE UKONČENIA KLINICKEJ SKÚŠKY

##### 4.1. Právny základ a rozsah pôsobnosti

157. Článok 10 písm. c) smernice 2001/20/ES znie takto:

„Do 90 dní odo dňa ukončenia klinického pokusu sponzor oboznámi príslušné orgány členského štátu alebo členských štátov, ako aj etický výbor o ukončení klinického pokusu. Ak sa pokus ukončí predčasne, táto lehota sa skraca na 15 dní a dôvody musia byť jasne udané.“

158. „Ukončenie skúšky“ nie je zadefinované v smernici 2001/20/ES. Definícia ukončenia skúšky by sa mala uviesť v protokole (usmernenie možno nájsť v oddiele 2.5). V prípade zmien definície pozri oddiel 3.4.1.

##### 4.2. Postup pri vyhlásení ukončenia skúšky

###### 4.2.1. Všeobecné pravidlá

159. Garant musí urobiť vyhlásenie ukončenia skúšky, keď sa celková skúška ukončila, vo všetkých príslušných členských štátoch/tretích krajinách. Ukončenie klinickej skúšky je vymedzené v protokole (pozri oddiel 4.1).

160. Toto vyhlásenie sa musí predložiť vnútroštátnemu príslušnému orgánu a etickému výboru všetkých príslušných členských štátov do 90 dní od ukončenia klinickej skúšky. Na tento účel by sa mal použiť formulár uverejnený v zväzku 10 EudraLex – Pravidlá pre lieky v Európskej únii <sup>(1)</sup>.

161. Informované členské štáty zodpovedajú za zaznamenanie týchto informácií do Európskej databázy klinických skúšok.

###### 4.2.2. Skrátená lehota na predčasné ukončenie

162. Predčasné ukončenie klinickej skúšky, ktoré sa nezakladá na bezpečnostných, ale na iných dôvodoch, ako sú rýchlejší výber účastníkov v porovnaní s očakávaniami, sa nepovažuje za „predčasné ukončenie“.

163. Garant musí v prípade predčasného ukončenia oznámiť ukončenie skúšky vnútroštátnemu príslušnému orgánu a etickému výboru príslušného členského štátu bezodkladne a najneskôr do 15 dní od zastavenia skúšky, jasne objasniť dôvody a prípadne opísať následné opatrenia prijaté z bezpečnostných dôvodov.

##### 4.3. Súhrnná správa z klinickej skúšky

164. Súhrnná správa z klinickej skúšky je súčasťou vyhlásenia ukončenia skúšky, hoci sa zvyčajne predkladá až po vyhlásení ukončenia skúšky. Garant by mal túto súhrnnú správu v prípade nepediatrických klinických skúšok predložiť do jedného roka po ukončení celej skúšky. V prípade pediatrických klinických skúšok sú lehoty ustanovené v oznámení Komisie 2009/C28/01. Pokiaľ ide o ustanovenia týkajúce sa predloženia súhrnnej správy z klinickej skúšky, jej formátu, obsahu a jej dostupnosti pre verejnosť, odkazuje sa na oznámenia Komisie 2009/C28/01 a 2008/C168/02 a ich vykonávacie technické usmerňovacie dokumenty <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)