

II

(Sporočila)

SPOROČILA INSTITUCIJ, ORGANOV IN TELES EVROPSKE UNIJE

EVROPSKA KOMISIJA

Sporočilo Komisije – Podrobna navodila o zahtevi za dovoljenje za klinično preskušanje zdravil za ljudi, ki se predloži pristojnim organom, uradnem obveščanju o znatnih spremembah in izjavi o koncu kliničnega preskušanja (CT-1)

(2010/C 82/01)

1. UVOD

1.1 Pravna podlaga

1. Ta podrobna navodila temeljijo na členu 9(8) Direktive 2001/20/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 4. aprila 2001 o približevanju zakonov in drugih predpisov držav članic v zvezi z izvajanjem dobre klinične prakse pri kliničnem preskušanju zdravil za ljudi⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2001/20/ES), ki določa, da:

„[v] posvetovanju z državami članicami Komisija pripravi in objavi podrobna navodila o:

(a) formatu in vsebini zahteve iz odstavka 2 (tj. predložitev veljavne zahteve za dovoljenje pristojnemu organu države članice, v kateri namerava naročnik izvajati klinično preskušanje) ter dokumentaciji o kakovosti in izdelavi zdravila v preskušanju, kakršnih koli toksikoloških in farmakoloških preskusih, protokolu in kliničnih informacijah o zdravilu v preskušanju, vključno z brošuro za raziskovalca, ki se mora predložiti v podporo zahtevi;

(b) obliki in vsebini predlagane spremembe iz točke (a) člena 10 o znatnih spremembah v protokolu;

(c) izjavi o koncu kliničnega preskušanja.“

2. Ta navodila obravnavajo vidike v zvezi z Odbori za etiko le, kadar so določbe Direktive 2001/20/ES enake za pristojni nacionalni organ in Odbor za etiko. To pomeni, da naslednji oddelki teh navodil veljajo tudi za Odbore za etiko:

— postopkovni vidiki uradnega obveščanja o „znatnih spremembah“ (oddelki 3.1 do 3.3 in 3.5 do 3.8) in

— izjava o koncu kliničnega preskušanja (oddelek 4).

V zvezi z drugimi vidiki se besedilo sklicuje na ločena navodila Komisije, ki temeljijo na členu 8 Direktive 2001/20/ES.

3. V skladu s členom 3(1) Direktive 2001/20/ES morajo biti vse nacionalne zahteve v zvezi s kliničnimi preskušanjmi skladne s postopki in časovnimi razporedi, ki so določeni v Direktivi 2001/20/ES, kot so postopki in časovni razporedi za dovoljenje za klinično preskušanje, uradno obveščanje o znatnih spremembah in izjavo o koncu kliničnega preskušanja. Ta dokument vsebuje navodila o teh vidikih.

4. Države članice EU, države pogodbenice Evropskega gospodarskega prostora (v nadaljnjem besedilu: EGP)⁽²⁾ in osebe, ki predložijo zahtevo za dovoljenje za klinično preskušanje (v nadaljnjem besedilu: vlagatelj), uradno sporočijo znatne spremembe ter razglasijo konec kliničnega preskušanja v EU, morajo pri uporabi Direktive 2001/20/ES upoštevati ta navodila.

⁽¹⁾ UL L 121, 1.5.2001, str. 34.

⁽²⁾ Treba je upoštevati, da v tem dokumentu pojmi EU, države članice EU ali države članice zajemajo EGP ali države pogodbenice EGP, če ni navedeno drugače.

1.2 Področje uporabe

5. Ta navodila obravnavajo zahteve za dovoljenje, spremembe in izjavo o koncu kliničnih preskušanj na področju uporabe Direktive 2001/20/ES. Direktiva 2001/20/ES se uporablja za vsa klinična preskušanja, kot je določeno v členu 2(a) te direktive. Izraz „zdravilo“ se nanaša na zdravila za ljudi, kot je določeno v členu 1(2) Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2001/83/ES). To vključuje zdravila, katerih farmakološko, imunološko ali presnovno delovanje še ni ugotovljeno in se še preučuje.

6. To vključuje tudi zdravila, ki se posebej obravnavajo v farmacevtski zakonodaji EU, kot so zdravila za napredno zdravljenje⁽²⁾ ali zdravila, izdelana iz človeške krvi ali človeške plazme, kot je določeno v členu 1(10) Direktive 2001/83/ES.

7. Direktiva 2001/20/ES se uporablja tudi za intervencijska klinična preskušanja z zdravili za pediatrično populacijo ter intervencijska klinična preskušanja z zdravili, ki so proizvedena ali rekonstituirana v (bolnišnični) lekarni in namenjena neposredni dobavi udeležencem v kliničnih preskušanjih.

8. Izključitve iz člena 3 Direktive 2001/83/ES se ne nanašajo na področje uporabe Direktive 2001/20/ES in teh navodil.

9. Direktiva 2001/20/ES se ne uporablja za:

- medicinske pripomočke, aktivne medicinske pripomočke za vsaditev ter *in vitro* diagnostične medicinske pripomočke, kot je določeno v zakonodaji Skupnosti, ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾

— kozmetične izdelke, kot je določeno v zakonodaji Skupnosti, ⁽⁶⁾

— živila, kot je določeno v zakonodaji Skupnosti. ⁽⁷⁾

10. Za določitev „meje“ med temi področnimi zakonodajami (npr. zdravila/živila, zdravila/kozmetični izdelki, zdravila/medicinski pripomočki) se uporabljajo vzpostavljena merila, kot so določena s sodno prakso Sodišča Evropske unije, besedilo pa se sklicuje na ustrezna navodila. ⁽⁸⁾

1.3 Opredelitev pojmov

11. Za ta navodila se uporabljajo tudi opredelitve pojmov iz Direktive 2001/20/ES, njeni izvedbeni akti in ustrezna navodila iz sedanje različice. V zvezi z izvajanjem smernic zlasti naslednja navodila zagotavljajo pomembne dodatne opredelitve pojmov:

— Navodila o zdravilih v preskušanju (IMP) in drugih zdravilih, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih (o izrazu „zdravila v preskušanju“), ⁽⁹⁾

— Priloga 13 k Smernicam dobre proizvodne prakse – Proizvodnja zdravil v preskušanju, ⁽¹⁰⁾

— Smernice Komisije o farmakovigilanci za zdravila za uporabo v humani medicini (o izrazu „ne-intervencijsko preskušanje“), ⁽¹¹⁾ in

— Dokument z vprašanji in odgovori v zvezi z Direktivo o kliničnih preskušanjih. ⁽¹²⁾

⁽¹⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67, kakor je bila spremenjena.

⁽²⁾ Kot je določeno v členu 2(1)(a) Uredbe (ES) št. 1394/2007 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 13. novembra 2007 o zdravilih za napredno zdravljenje ter o spremembi Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004, UL L 324, 10.12.2007, str. 121 (v nadaljnjem besedilu: Uredba (ES) št. 1394/2007).

⁽³⁾ Direktiva Sveta 93/42/EGS z dne 14. junija 1993 o medicinskih pripomočkih (UL L 169, 12.7.1993, str. 1), kakor je bila spremenjena.

⁽⁴⁾ Direktiva Sveta 90/385/EGS z dne 20. junija 1990 o približevanju zakonodaje držav članic o aktivnih medicinskih pripomočkih za vsaditev (UL L 189, 20.7.1990, str. 17), kakor je bila spremenjena.

⁽⁵⁾ Direktiva 98/79/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 27. oktobra 1998 o *in vitro* diagnostičnih medicinskih pripomočkih (UL L 331, 7.12.1998, str. 1), kakor je bila spremenjena.

⁽⁶⁾ Direktiva Sveta 76/768/EGS z dne 27. julija 1976 o približevanju zakonodaje držav članic v zvezi s kozmetičnimi izdelki (UL L 262, 27.9.1976, str. 169), kakor je bila spremenjena.

⁽⁷⁾ Uredba (ES) št. 178/2002 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 28. januarja 2002 o določitvi splošnih načel in zahtevah živilske zakonodaje, ustanovitvi Evropske agencije za varnost hrane in postopkih, ki zadevajo varnost hrane (UL L 31, 1.2.2002, str. 1), kakor je bila spremenjena.

⁽⁸⁾ Primerjaj npr. 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⁾ Zvezek 9A *Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji* (september 2008), del 1, točka 7.1 (str. 90).

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

12. V teh navodilih „zadevna država članica“ pomeni državo članico, v kateri naj bi se izvajalo klinično preskušanje. Pri posameznem kliničnem preskušanju je lahko zadevnih držav članic več (večnacionalno klinično preskušanje). „Država ICH“ pomeni tretjo državo, ki je pogodbenica *Mednarodne konference o usklajevanju tehničnih zahtev za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za ljudi (ICH)*, tj. Združene države in Japonska.

2. ZAHTEVA ZA DOVOLJENJE ZA KLINIČNO PRESKUŠANJE

2.1 Postopkovni vidiki

2.1.1 Pravna podlaga

13. Drugi pododstavek člena 9(1) in člen 9(2) Direktive 2001/20/ES določata:

„Naročnik kliničnega preskušanja ne sme začeti, dokler Odbor za etiko ne izda ugodnega mnenja in če pristojni organ zadevne države članice naročnika ne obvesti o kakršnih koli razlogih za nesprejetje. [...]“

Pred začetkom kakršnega koli kliničnega preskušanja je naročnik dolžan pristojnemu organu države članice, v kateri namerava izvajati klinično preskušanje, predložiti veljavno zahtevo za dovoljenje.⁽¹⁾

⁽¹⁾ Primerjaj tudi uvodno izjavo 11 Direktive 2001/20/ES: „Praviloma naj bi bilo dovoljenje implicitno, tj. če je Odbor za etiko glasoval za in če pristojni organ v danem roku ni ugovarjal, bi moralo biti mogoče s kliničnim preskušanjem začeti.“

2.1.2 Zahteva za dovoljenje, veljavni roki, tiho dovoljenje

14. Vlagatelj predloži zahtevo za dovoljenje za klinično preskušanje pristojnemu nacionalnemu organu zadevne države članice.

15. V skladu s členom 9(4) Direktive 2001/20/ES pristojni nacionalni organ veljavno zahtevo za dovoljenje preuči čim prej in najpozneje v 60 koledarskih dneh.

16. Preverjanje veljavnosti zahteve za dovoljenje je vključeno v obdobje 60 koledarskih dni. Dan 0 je dan prejema zahteve. Če je zahteva veljavna in do dneva 60 ni bil podan noben razlog za nesprejetje, pristojni nacionalni organ zadevne države članice dovoli klinično preskušanje („tiho dovoljenje“⁽¹⁾).

⁽¹⁾ V tem dokumentu se bo uporabljal izraz „dovoljenje“.

17. Vendar člen 9(4), (5) in (6) Direktive 2001/20/ES določa pomembne izjeme od pravil o rokih in tistem dovoljenju v zvezi z nekaterimi zdravili, vključno z zdravili, pri katerih je zdravilna učinkovina biološki izdelek človeškega ali živalskega izvora, ki vsebuje biološke sestavine človeškega ali živalskega izvora ali katere izdelava take sestavine zahteva. Izjeme veljajo tudi za zdravila za gensko zdravljenje, zdravljenje s somatskimi celicami, vključno z zdravljenjem s ksenogenimi celicami in vsemi zdravili, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme.

2.1.3 Obseg dovoljenja

18. Dovoljenje za klinično preskušanje, ki ga izda pristojni nacionalni organ, je veljavno za klinično preskušanje, ki se izvaja v tej državi članici. To dovoljenje se ne sme šteti za znanstveno mnenje o razvojnem programu zdravila v preskušanju (v nadaljnjem besedilu: IMP), ki se preskuša.

2.1.4 Nadaljnje ukrepanje v zvezi z zahtevo za dovoljenje

2.1.4.1 Vloga ni veljavna

19. Če vloga ni veljavna, mora pristojni nacionalni organ o tem obvestiti vlagatelja v prvih 10 koledarskih dneh obdobja iz oddelka 2.1.2. Navesti mora razloge.

2.1.4.2 Spremembe predložene dokumentacije v fazi ocenjevanja

20. Po predložitvi zahteve za dovoljenje se lahko predložena dokumentacija spremeni. To se lahko zgodi:

— po obvestilu pristojnega nacionalnega organa, da vloga ni veljavna (glej oddelek 2.1.4.1). V tem primeru začne rok iz člena 9(4) Direktive 2001/20/ES znova teči, ko je prejeta veljavna zahteva,

— na pobudo vlagatelja. V praksi lahko ima vlagatelj interes za spremembo predložene dokumentacije. Razlog za to je lahko, da pristojni nacionalni organ druge zadevne države članice ali tretje države poda razloge za nesprejetje, vlagatelj pa želi zagotoviti, da je predložena dokumentacija v vseh zadevnih državah članicah/tretjih državah enaka. V tem primeru začne rok iz člena 9(4) Direktive 2001/20/ES znova teči, ali

— če pristojni organ zadevne države članice sporoči razloge za nesprejetje: v tem primeru se uporablja člen 9(3) Direktive 2001/20/ES.

2.1.4.3 Umiki

21. Zaradi nepričakovanih dogodkov ali dodatnih informacij mora vlagatelj morda umakniti zahtevo za dovoljenje, preden pristojni nacionalni organ sprejme odločitev v zvezi z dovoljenjem. Vlagatelj mora pristojni nacionalni organ zadevne države članice o tem obvestiti takoj, ko ugotovi, da bo umaknil vlogo. Prvi stik je treba vzpostaviti po telefaksu ali elektronski pošti, pri čemer mora biti navedena številka EudraCT in druga identifikacija preskušanja. Kadar je prvi stik vzpostavljen po telefonu, mora zaradi sledljivosti slediti telefaks ali elektronsko sporočilo. Po prvem stiku je treba čim prej poslati uradni dopis o umiku s kratkim opisom razlogov.

22. Če želi vlagatelj ponovno predložiti vlogo, mora vlogo označiti kot ponovno predložitev v spremnem dopisu (v nadaljnjem besedilu: dopis o ponovni predložitvi) in v namenskem polju obrazca vloge za klinično preskušanje. Prvotna številka EudraCT se uporablja s črko za številčnim zaporedjem: A za prvo predložitev, B za drugo predložitev itd.

2.1.5 Povezave z drugimi zahtevami v zvezi z dovoljenjem

23. Vlagatelj mora predložiti vloge za izpolnitev drugih zahtev, ki so povezane s kliničnimi preskušnji z IMP, kjer je primerno. Če je IMP na primer gensko spremenjeni organizem (GSO), je morda treba pridobiti dovoljenje ustreznega pristojnega organa v zadevni državi članici za njegovo uporabo v zaprtih sistemih ali namerno sproščanje v skladu z Direktivo Sveta 90/219/EGS z dne 23. aprila 1990 o uporabi gensko spremenjenih mikroorganizmov v zaprtih sistemih ⁽¹⁾ ali Direktivo 2001/18/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS. ⁽²⁾

2.1.6 Drugo

24. Dokumentacijo vloge je treba predložiti le v elektronski obliki, tj. prek telematskega sistema (če je dosegljiv v državi), elektronske pošte ali poslane zgoščenke. Če se dokumentacija pošilja v papirni obliki, mora zajemati le podpisan spremni dopis.
25. Komisija spodbuja pristojne nacionalne organe, naj pri komuniciranju z vlagatelji in za dokumentacijo, ki ni namenjena javnosti ali udeležencu v kliničnem preskušanju, npr. znanstveno dokumentacijo, sprejmejo angleški jezik.

⁽¹⁾ UL L 117, 8.5.1990, str. 1, kakor je bila spremenjena.

⁽²⁾ UL L 106, 17.4.2001, str. 1, kakor je bila spremenjena.

2.2 Dodeljevanje številke EudraCT

26. Vlagatelj mora pred predložitvijo vloge pristojnemu nacionalnemu organu od sistema EudraCT Skupnosti za klinično preskušanje pridobiti enkratno številko EudraCT ⁽³⁾ v postopku, opisanem v sedanji različici *Podrobnih navodil o evropski zbirki podatkov o kliničnih preskušanjih*. ⁽⁴⁾ S to številko je identificiran protokol za preskušanje ne glede na to, ali se izvaja v enem ali več krajih v eni ali več državah članicah. Za samodejno pridobitev številke EudraCT iz zbirke podatkov bo moral vlagatelj predložiti nekatere informacije. ⁽⁵⁾

2.3 Spremni dopis

27. Vlagatelj mora z vlogo predložiti podpisan spremni dopis. Zadeva mora vsebovati številko EudraCT in nesprenjljivo številko naročnikovega protokola (če je na voljo) z naslovom preskušanja.
28. V spremnem dopisu mora vlagatelj opozoriti na posebnosti preskušanja.
29. Vendar ni treba, da spremni dopis vsebuje informacije, ki so že navedene v obrazcu vloge za klinično preskušanje, z naslednjimi izjemami:
- posebnosti populacije preskušanja, kot so udeleženci v kliničnem preskušanju, ki ne morejo dati prostovoljnega soglasja, ali mladoletne osebe,
 - podatek, ali preskušanje vključuje prvo dajanje nove zdravilne učinkovine ljudem,
 - podatek, ali v zvezi s preskušanjem ali IMP obstaja znanstveno mnenje Evropske agencije za zdravila (v nadaljnjem besedilu: Agencija) ali pristojnega nacionalnega organa države članice ali tretje države, in
 - podatek, ali je preskušanje del ali je namenjeno kot del načrta pediatričnih raziskav iz poglavja 3 naslova II Uredbe (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo. ⁽⁶⁾ Če je Agencija že izdala sklep o načrtu pediatričnih raziskav, mora spremni dopis vsebovati povezavo na sklep Agencije na njeni spletni strani (glej tudi oddelek 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Upoštevati je treba, da morajo biti pediatrična klinična preskušanja, ki so vključena v sprejeti načrt pediatričnih raziskav in se izvajajo v tretji državi, prav tako vnesena v zbirko podatkov EudraCT (primerjaj točko 2.2.1 Sporočila Komisije 2009/C28/01).

⁽⁶⁾ UL L 378, 27.11.2006, str. 1.

30. V spremnem dopisu mora vlagatelj izpostaviti, ali je IMP ali NIMP narkotična in psihotropna snov.
31. Vlagatelj mora navesti, kadar so v dokumentaciji vloge pomembne informacije.
32. Vlagatelj mora v spremnem dopisu natančno določiti, kje v dokumentaciji vloge so navedene referenčne varnostne informacije za oceno, ali neželen učinek predstavlja sum na nepredviden resen neželen učinek (v nadaljnjem besedilu: SUSAR).
33. V primeru dopisa o ponovni predložitvi (glej oddelek 2.1.4.3) mora vlagatelj izpostaviti spremembe v primerjavi s predhodno predložitvijo.

2.4 Obrazec vloge za klinično preskušanje

34. Za klinična preskušanja, ki spadajo na področje uporabe Direktive 2001/20/ES, se uporablja enoten obrazec vloge za klinično preskušanje za celo EU, ki je določen in objavljen v zvezku 10 zbirke *EudraLex – Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*.⁽¹⁾
35. Nekatere informacije na obrazcu, kot so informacije v zvezi z vlagateljem in imena raziskovalcev, bodo pomembne le za eno državo članico.
36. S podpisom vlagatelja bo potrjeno, da se je naročnik prepričal, da:
- so predložene informacije popolne,
 - predloženi dokumenti vsebujejo natančen pregled vseh razpoložljivih informacij,
 - se bo klinično preskušanje izvajalo v skladu s protokolom, in
 - se bo klinično preskušanje izvajalo ter se bo o SUSAR in informacijah v zvezi z rezultati poročalo v skladu z veljavno zakonodajo.
37. Če je obrazec predložen v papirni obliki (primerjaj oddelek 2.1.6), mora vlagatelj shraniti vse podatke z obrazca vloge za klinično preskušanje v formatu XML z uporabo funkcije in predložiti elektronski izvod te datoteke XML na zgoščenki.

38. Več informacij o obrazcu vloge za klinično preskušanje in izpolnjevanju obrazca je na voljo v sedanji različici teh dokumentov:

— *Podrobna navodila o evropski zbirki podatkov o kliničnih preskušanjih*,⁽²⁾

— *Priročnik za uporabo zbirke podatkov EudraCT*,⁽³⁾ in

— *Pogosta vprašanja v zvezi z zbirko podatkov EudraCT*.⁽⁴⁾

39. Poleg tega ima Agencija službo za pomoč uporabnikom, da pomaga vlagateljem, ki imajo vprašanja v zvezi z zbirko podatkov EudraCT.⁽⁵⁾

40. Nekatere informacije na obrazcu vloge za klinično preskušanje bodo javne, potem ko jih bo pristojni nacionalni organ zadevne države članice vnesel v zbirko podatkov EudraCT. To se naredi tako, da se nekatera polja s podatki v EudraCT označijo kot javna v skladu z veljavnimi smernicami, ki jih objavi Komisija.⁽⁶⁾

2.5 Protokol

41. V skladu s prvim stavkom člena 2(h) Direktive 2001/20/ES je protokol „dokument, ki opisuje cilj(-e), obliko, metodologijo, statistične vidike in organizacijo preskušanja.“

42. Protokol je treba označiti z naslovom, kodno številko naročnikovega protokola za vse njegove različice (če so na voljo), datumom in številko različice, ki bo posodobljena po spremembi, ter dodeljenim kratkim naslovom ali nazivom.

43. Glede vsebine in oblike protokola se besedilo sklicuje na oddelek 6 *Smernic Skupnosti o dobri klinični praksi* (CPMP/ICH/135/95).⁽⁷⁾ Protokol mora vsebovati zlasti:

— jasno in nedvoumno opredelitev konca zadevnega preskušanja. V večini primerov bo to datum zadnjega obiska zadnjega bolnika, ki je prestal preskušanje. Vse izjeme od tega je treba utemeljiti v protokolu, in

⁽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⁾ Služba za pomoč uporabnikom zbirke podatkov EudraCT, elektronski naslov: eudract@ema.europa.eu; tel. +44 2075237523; faks +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, zvezek 10, poglavje V (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

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

- opis načrta za zagotovitev kakršne koli dodatne oskrbe za udeležence v preskušanju po koncu njihovega sodelovanja v preskušanju, kadar se ta razlikuje od oskrbe, ki se običajno pričakuje glede na zdravstveno stanje udeleženca v kliničnem preskušanju.
44. Protokol mora jasno obravnavati podštudije, opravljene v vseh krajih preskušanja ali le v posameznih krajih.
45. Protokol mora vsebovati tudi pomembne informacije za oceno kliničnega preskušanja, ki jo poda Odbor za etiko. Zato mora protokol vsebovati naslednje informacije:
- obravnavo pomena kliničnega preskušanja in njegovo zasnovu, da se omogoči ocena v skladu s členom 6(3)(a) Direktive 2001/20/ES,
 - oceno pričakovanih koristi in tveganj, kot jo zahteva člen 3(2)(a) Direktive 2001/20/ES (primerjaj člen 6(3)(b) Direktive 2001/20/ES),
 - utemeljitev vključitve udeležencev, ki so nezmožni dati prostovoljno soglasje, ali drugih posebnih populacij, kot so mladoletne osebe (primerjaj člen 6(3)(g) Direktive 2001/20/ES), in
 - podroben opis postopka pridobivanja in prostovoljnega soglasja, zlasti kadar so udeleženci nezmožni dati prostovoljno soglasje (primerjaj člen 6(3)(k) Direktive 2001/20/ES).
46. Več podrobnosti je navedenih v ločenih navodilih Komisije, ki temeljijo na členu 8 Direktive 2001/20/ES.
47. Naročnik lahko želi izvesti klinično preskušanje z zdravilno učinkovino, ki je v Evropski uniji na voljo z različnimi trgovskimi imeni v več zdravilih z dovoljenji za promet v zadevni državi članici. To se lahko na primer zgodi zaradi upoštevanja lokalne klinične prakse v posameznem kraju kliničnega preskušanja v zadevni državi članici. V tem primeru je lahko v protokolu zdravljenje opredeljeno le v smislu zdravilne učinkovine ali anatomsko terapevtsko kemijske oznake (v nadaljnjem besedilu: ATC) (ravni 3–5) in ne navaja trgovskega imena posameznega izdelka.
48. V zvezi z obveščanjem o neželenih dogodkih protokol
- lahko opredeljuje resne neželene dogodke, o katerih raziskovalcu ni treba takoj poročati (primerjaj člen 16(1) Direktive 2001/20/ES), in
 - opredeljuje neželene dogodke ali laboratorijske pomanjkljivosti, ki so pomembne za oceno varnosti in jih je treba sporočiti naročniku (primerjaj člen 16(2) Direktive 2001/20/ES).
49. V nekaterih primerih morajo biti v protokolu obravnavana vprašanja v zvezi z razkrivanjem IMP. Za podrobnosti je navedeno sklicevanje na smernice o poročanju o neželenih učinkih, objavljene v zvezku 10 zbirke *EudraLex – Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*.⁽¹⁾
50. V zvezi s kliničnimi preskušaji, ki se prvič izvajajo na ljudeh, so dodatna navodila na voljo v *Smernicah o strategijah za ugotavljanje in zmanjševanje tveganj pri kliničnih preskušanjih z zdravili v preskušanju, ki se prvič izvajajo na ljudeh*.⁽²⁾
51. Protokolu mora biti priložen povzetek protokola.
52. Protokol morata podpisati naročnik in:
- raziskovalec za splošno usklajevanje za multicentrično (vključno z večnacionalnim) preskušanje ali
 - glavni raziskovalec v preskušanju, ki poteka v enem kraju.

2.6 Brošura za raziskovalca

53. V skladu s členom 2(g) Direktive 2001/20/ES je brošura za raziskovalca „zbir kliničnih in ne-kliničnih podatkov o zdravilu ali zdravilih v preskušanju, ki so pomembni za raziskovanje zdravila ali zdravil pri ljudeh.“
54. Zahtevi za dovoljenje za klinično preskušanje mora biti priložena brošura za raziskovalca ali dokument, ki se uporablja namesto brošure za raziskovalca (glej spodaj). Njen namen je raziskovalcem in drugim, vključenim v preskušanje, zagotoviti informacije za lažje razumevanje utemeljitve ključnih elementov protokola, kot so odmerki, pogostost/interval odmerka, metode dajanja in postopki spremljanja varnosti, in njihovo izpolnjevanje.

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

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

55. Vsebina, oblika in postopki za posodabljanje brošure za raziskovalca morajo biti v skladu s členom 8(1) Direktive Komisije 2005/28/ES o načelih in podrobnih smernicah za dobro klinično prakso v zvezi z zdravili v preskušanju za humano uporabo ter o zahtevah za pridobitev dovoljenja za proizvodnjo ali uvoz takšnih izdelkov⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Direktiva 2005/28/ES) in s *Smernicami Skupnosti o dobri klinični praksi* (CPMP/ICH/135/95). Pripravljena mora biti na podlagi vseh razpoložljivih informacij in dokazov, ki podpirajo utemeljitev za predlagano klinično preskušanje in varno uporabo IMP v preskušanju ter mora biti predstavljena v obliki povzetkov.

56. Odobren povzetek temeljnih značilnosti zdravila (v nadaljnjem besedilu: SmPC) se lahko uporabi namesto brošure za raziskovalca, če je IMP odobreno v kateri koli državi članici ali državi ICH in se uporablja v skladu s pogoji dovoljenja za promet. V zvezi z državami ICH se uporablja dokument, enakovreden SmPC. Če se pogoji uporabe v kliničnem preskušanju razlikujejo od odobrenih pogojev uporabe, je treba SmPC priložiti povzetek pomembnih kliničnih in ne-kliničnih podatkov, ki podpirajo uporabo IMP v kliničnem preskušanju. Kadar je IMP v protokolu opredeljeno le s svojo zdravilno učinkovino, mora naročnik izbrati en SmPC kot enakovreden brošuri za raziskovalca za vsa zdravila, ki vsebujejo to zdravilno učinkovino in se uporabljajo v katerem koli kraju kliničnega preskušanja.

57. Za večnacionalno preskušanje, v katerem je zdravilo, ki se bo uporabilo v vsaki državi članici, odobreno na nacionalni ravni in se SmPC v državah članicah razlikuje, mora naročnik izbrati en SmPC za nadomestitev brošure za raziskovalca za celo klinično preskušanje. Ta SmPC mora biti tisti, ki najbolj zagotavlja varnost bolnika.

58. Brošura za raziskovalca, kakor je bila nazadnje spremenjena in odobrena s strani pristojnega nacionalnega organa, ali enakovreden dokument (npr. SmPC za tržene izdelke) predstavlja referenčne varnostne informacije za oceno kakršnih koli pričakovanih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo med kliničnim preskušanjem.

2.7 Dokumentacija o IMP

59. Člen 2(d) Direktive 2001/20/ES opredeljuje IMP na naslednji način:

„farmaceutska oblika zdravilne učinkovine ali placeba, ki se preskuša ali uporablja kot primerjava v kliničnem preskušanju, vključno z izdelki, ki že imajo dovoljenje za promet, vendar pa se uporabljajo ali pripravljajo (oblika ali pakiranje) drugače kot v dovoljeni obliki, ali ki se

uprabljajo za indikacije, ki niso odobrene ali za pridobivanje dodatnih informacij o dovoljeni obliki.“

60. Dokumentacija o IMP zagotavlja informacije o kakovosti katerega koli IMP (tj. vključno z referenčnim izdelkom in placebo), proizvodnji in nadzoru IMP ter podatke iz nekliničnih študij in njegove klinične uporabe. Kljub temu v mnogih primerih, v katerih ima IMP dovoljenje za promet, dokumentacija o IMP ni potrebna. Navedeno je sklicevanje na oddelek 2.7.1 (v zvezi s skladnostjo z dobro proizvodno prakso) in oddelek 2.7.3 (v zvezi s podatki).

2.7.1 Skladnost z dobro proizvodno prakso

61. V zvezi s skladnostjo z dobro proizvodno prakso v naslednjih primerih ni treba predložiti dokumentacije:

— IMP ima dovoljenje za promet v EU ali državi ICH, ni spremenjeno in je proizvedeno v EU, ali

— IMP ni proizvedeno v EU, vendar ima dovoljenje za promet v EU in ni spremenjeno.

62. Če IMP nima dovoljenja za promet v EU ali državi ICH in ni proizvedeno v EU, je treba predložiti naslednjo dokumentacijo:

— izvod dovoljenja za uvoz iz člena 13(1) Direktive 2001/20/ES, in

— potrdilo kvalificirane osebe v EU, da je proizvodnja v skladu z dobro proizvodno prakso, ki je vsaj enakovredna dobri proizvodni praksi v EU. V zvezi s tem potrdilom je posebna ureditev določena v sporazumu o vzajemnem priznavanju med EU in tretjimi državami.⁽²⁾

63. V vseh drugih primerih mora vlagatelj zaradi dokumentiranja skladnosti z dobro proizvodno prakso, kot je določeno v Direktivi 2003/94/ES in izvedbenih podrobnih smernicah za IMP⁽³⁾, predložiti izvod dovoljenja za proizvodnjo/uvoz iz člena 13(1) Direktive 2001/20/ES, pri čemer mora določiti obseg dovoljenja za proizvodnjo/uvoz.

2.7.2 Podatki v zvezi z IMP

2.7.2.1 Uvodne pripombe

64. V zvezi s podatki se lahko dokumentacija o IMP nadomesti z drugo dokumentacijo, ki je lahko predložena sama ali s poenostavljeno dokumentacijo o IMP. Podrobnosti za to „poenostavljeno dokumentacijo o IMP“ so določene v oddelku 2.7.3.

⁽²⁾ Za več informacij glej: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Priloga 13 k zvezku 4 *EudraLexa – Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji* (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ UL L 91, 9.4.2005, str. 13.

65. Dokumentacija o IMP mora imeti predgovor s podrobnim kazalom in glosarjem izrazov.
66. Informacije v dokumentaciji o IMP morajo biti kratke in jedrnate. Dokumentacija o IMP ne sme biti po nepotrebnem obsežna. Priporoča se, da se podatki predstavijo v preglednici, ki ji je priložena kratka predstavitev, v kateri so izpostavljene glavne točke.
67. V zvezi z različnimi posebnimi vrstami IMP Agencija zagotavlja tudi navodila, ki so na voljo v zvezku 3 zbirke *EudraLex – Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji*.⁽¹⁾
72. Ne-klinične farmakološke in toksikološke podatke je treba predložiti v logični obliki, kot so poglavja sedanje različice Modula 4 *Skupnega tehničnega dokumenta*⁽⁴⁾ ali elektronskega skupnega tehničnega dokumenta.
73. Navedeno je sklicevanje na smernice Skupnosti iz zvezka 3 zbirke *EudraLex*⁽⁵⁾ ter zlasti *Navodila o nekliničnih varnostnih študijah za izvajanje kliničnih preskušanj na ljudeh in dovoljenju za promet za farmacevtske izdelke*, kakor so bila spremenjena (CPMP/ICH/286/95).
74. V tem oddelku mora biti zagotovljena kritična analiza podatkov, vključno z razlogi za izpustitev podatkov, in ocena varnosti izdelka v okviru predlaganega kliničnega preskušanja in ne le povzetek dejstev iz opravljenih študij.

2.7.2.2 Podatki o kakovosti

68. Podatke o kakovosti je treba predložiti v logični obliki, kot so poglavja sedanje različice *Smernice o zahtevah v zvezi z dokumentacijo o kemični in farmacevtski kakovosti zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih*⁽²⁾. Ta dokument vsebuje tudi navodila za kakovost placeba.
69. V zvezi z biotehnoškimi IMP je navedeno sklicevanje na *Smernice o virusni varnosti biotehnoških zdravil v preskušanju*, kakor so bile spremenjene.⁽³⁾
70. V izjemnih primerih, kadar nečistote niso upravičene v specifikaciji ali kadar so zaznane nepričakovane nečistote (ki niso zajete v specifikaciji), je treba priložiti potrdilo o analizi preskušanih zdravil. Vlagatelji morajo oceniti potrebo po predložitvi potrdila TSE.
75. Protokoli morajo po potrebi izpolnjevati zahteve iz smernic dobre laboratorijske prakse. Vlagatelj mora predložiti izjavo o stanju glede dobre laboratorijske prakse za vse študije.
76. Preskusna snov, uporabljena v študijah toksičnosti, mora biti glede kakovostnega in količinskega profila nečistot reprezentativna za preskusno snov, ki se predlaga za klinično preskušanje. Priprava preskusne snovi mora biti pod nadzorom, ki je potreben, da se to zagotovi in s tem potrdi veljavnost študije.

2.7.2.4 Podatki na podlagi predhodnega kliničnega preskušanja in izkušenj ljudi

77. Podatke na podlagi prejšnjega kliničnega preskušanja in izkušenj ljudi je treba predložiti v logični obliki, kot so poglavja sedanje različice Modula 5 *Skupnega tehničnega dokumenta*⁽⁶⁾ ali elektronskega skupnega tehničnega dokumenta.
78. V tem oddelku morajo biti zagotovljeni povzetki vseh razpoložljivih podatkov iz predhodnih kliničnih preskušanj in izkušenj ljudi s predlaganimi IMP.
79. Vse študije bi morale biti opravljene v skladu z načeli dobre klinične prakse. Zato mora vlagatelj predložiti naslednje:
- izjavo o skladnosti obravnavanih kliničnih preskušanj z dobro klinično prakso,

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

⁽²⁾ CHMP/QWP/185401/2004 konč. (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

— v primeru izvajanja obravnavanega kliničnega preskušanja v tretjih državah sklicevanje na vnos tega kliničnega preskušanja v javni register, če je na voljo. Kadar klinično preskušanje ni objavljeno v registru, je treba to obrazložiti in utemeljiti.

80. Glede podatkov iz kliničnih študij, ki jih je treba predložiti, preden se izda dovoljenje za klinično preskušanje, ni posebnih zahtev. To je treba oceniti za vsak primer posebej. V zvezi s tem so navodila v smernicah z naslovom *Splošna načela kliničnih preskušanj* (CPMP/ICH/291/95).⁽¹⁾

2.7.2.5 Celovita ocena tveganja in koristi

81. V tem oddelku mora biti zagotovljen kratek integriran povzetek, v katerem so kritično analizirani ne-klinični in klinični podatki v zvezi z morebitnimi tveganji in koristmi predlaganega preskušanja, razen če so te informacije navedene že v protokolu. V tem primeru se mora vlagatelj sklicevati na ustrezne oddelke protokola. V besedilu morajo biti opredeljene vse študije, ki so se končale predčasno, in obravnavni razlogi. Vsaka ocena predvidljivih tveganj in pričakovanih koristi za študije o mladoletnih osebah in nezmožnih odraslih osebah mora upoštevati določbe členov 3 do 5 Direktive 2001/20/ES.

82. Po potrebi mora naročnik obravnavati meje varnosti glede relativne sistemske izpostavljenosti IMP, po možnosti na podlagi podatkov površine pod krivuljo (AUC) ali podatkov največje koncentracije (C_{max}), kar se šteje za ustrežnejše, namesto glede uporabljenega odmerka. Naročnik mora obravnavati tudi klinično ustreznost vseh ugotovitev v ne-kliničnih in kliničnih študijah, skupaj z vsemi priporočili za nadaljnje spremljanje učinkov in varnosti v kliničnih preskušanjih.

2.7.3 Poenostavljena dokumentacija o IMP s sklicevanjem na drugo dokumentacijo

83. Vlagatelj se lahko sklicuje na drugo dokumentacijo, ki je lahko predložena sama ali s poenostavljeno dokumen-

tacijo o IMP, da vsebuje informacije, določene v preglednici 1.

2.7.3.1 Možnost sklicevanja na brošuro za raziskovalca

84. Vlagatelj lahko predloži samostojno dokumentacijo o IMP ali navede sklicevanje na brošuro za raziskovalca za predklinične in klinične dele dokumentacije o IMP. V tem primeru morajo povzetki predkliničnih in kliničnih informacij vključevati podatke, po možnosti v preglednicah, ki zagotavljajo dovolj podrobnosti, da lahko ocenjevalci sprejmejo odločitev o morebitni toksičnosti IMP in varnosti pri njegovi uporabi v predlaganem preskušanju. V primeru nekega posebnega vidika predkliničnih podatkov ali kliničnih podatkov, zaradi katerega je potrebna podrobna strokovna obrazložitev ali razprava, obsežnejša od tiste, ki je običajno vključena v brošuro za raziskovalca, mora vlagatelj predložiti predklinične in klinične informacije kot del dokumentacije o IMP.

2.7.3.2 Možnost sklicevanja na SmPC ali oceno dokumentacije o IMP v logi za druga klinična preskušanja

85. Vlagatelj lahko predloži sedanjo različico SmPC (ali v primeru držav ICH dokumentacijo, ki je enakovredna SmPC) kot dokumentacijo o IMP, če ima IMP dovoljenje za promet v kateri koli državi članici ali v državi ICH. Natančne zahteve so podrobno opisane v preglednici 1.
86. Poleg tega je isti vlagatelj ali drug vlagatelj morda predhodno predložil dokumentacijo o IMP, ki jo ima pristojni nacionalni organ zadevne države članice. V teh primerih se lahko vlagatelji sklicujejo na predhodno predložitev. Če je dokumentacijo o IMP predložil drug vlagatelj, mora navedeni vlagatelj predložiti dopis, v katerem pooblašča pristojni nacionalni organ, da se sklicuje na navedene podatke. Natančne zahteve so podrobno opisane v preglednici 1.

87.

Preglednica 1

Vsebina poenostavljene dokumentacije o IMP

Vrste predhodne ocene	Podatki o kakovosti	Ne-klinični podatki	Klinični podatki
IMP ima dovoljenje za promet v kateri koli državi članici EU ali državi ICH in se uporablja v preskušanju:			
— pod pogoji iz SmPC	SmPC		
— brez upoštevanja pogojev iz SmPC	SmPC	Po potrebi	Po potrebi
— po spremembi (na primer razkritju).	P+A	SmPC	SmPC

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

Vrste predhodne ocene	Podatki o kakovosti	Ne-klinični podatki	Klinični podatki
Druga farmacevtska oblika ali jakost IMP ima dovoljenje za promet v kateri koli državi članici EU ali državi ICH, pri čemer IMP dobavlja imetnik dovoljenja za promet.	SmPC+P+A	Da	Da
IMP nima dovoljenje za promet v nobeni državi članici EU ali državi ICH, zdravilna učinkovina pa je del zdravila z dovoljenjem za promet v državi članici EU in			
— jo dobavlja isti proizvajalec	SmPC+P+A	Da	Da
— jo dobavlja drug proizvajalec.	SmPC S+P+A	Da	Da
IMP je bilo zajeto v predhodnem dovoljenju za klinično preskušanje in je bilo odobreno v zadevni državi članici ⁽¹⁾ ter ni bilo spremenjeno, pri čemer			
— od zadnje spremembe dovoljenja za klinično preskušanje niso na voljo novi podatki	Sklicevanje na predhodno predložitev		
— so od zadnje spremembe dovoljenja za klinično preskušanje na voljo novi podatki	Novi podatki	Novi podatki	Novi podatki
— se uporablja pod drugačnimi pogoji.	Po potrebi	Po potrebi	Po potrebi

(S: podatki v zvezi z zdravilno učinkovino; P: podatki v zvezi z IMP; A: Dodatki k sedanji različici *Smernic o zahtevah v zvezi z dokumentacijo o kemični in farmacevtski kakovosti zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih.* ⁽²⁾)

⁽¹⁾ Naročnik mora predložiti dopis o dovoljenju za sklicevanje na podatke, ki jih je predložil drug vlagatelj.

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

88. Če je vlagatelj imetnik dovoljenja za promet in je predložil vlogo za spremembo SmPC, ki še ni bila odobrena, vloga pa je pomembna za oceno dokumentacije o IMP glede varnosti bolnikov, je treba obrazložiti naravo spremembe in razloge zanjo.

89. Če je IMP v protokolu opredeljeno glede na zdravilno učinkovino ali oznako ATC (glej zgoraj, oddelek 2.5), lahko vlagatelj dokumentacijo o IMP nadomesti z reprezentativnim SmPC za posamezno zdravilno učinkovino/

zdravilno učinkovino, povezano z navedeno skupino ATC. Poleg tega lahko predloži ločen dokument, ki vsebuje informacije, enakovredne tistim v reprezentativnih SmPC za posamezno zdravilno učinkovino, ki bi se lahko uporabila kot IMP v kliničnem preskušanju.

2.7.4 Dokumentacija o IMP v primerih placeba

90. Če je IMP placebo, se lahko zahteve v zvezi z informacijami zmanjšajo v skladu z zahtevami iz preglednice 2.

91.

Preglednica 2

Dokumentacija o IMP v primerih placeba

Dokumentacija o IMP v primerih placeba	Podatki o kakovosti	Ne-klinični podatki	Klinični podatki
IMP je placebo.	P+A	Ne	Ne
IMP je placebo, ki ima enako sestavo kot preskušeno IMP, ga proizvaja isti proizvajalec in ni steril.	Ne	Ne	Ne

Dokumentacija o IMP v primerih placeba	Podatki o kakovosti	Ne-klinični podatki	Klinični podatki
IMP je placebo in je bilo odobreno v predhodnem dovoljenju za klinično preskušanje v zadevni državi članici.	Ne	Ne	Ne

(S: podatki v zvezi z zdravilno učinkovino; P: podatki v zvezi z IMP; A: Dodatki k sedanji različici *Smernic o zahtevah v zvezi z dokumentacijo o kemični in farmacevtski kakovosti zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih.* ⁽¹⁾)

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

2.8 Zdravila, ki niso v preskušanju in se uporabljajo v kliničnem preskušanju

92. Zdravila, ki se uporabljajo v okviru kliničnega preskušanja in niso zajeta v opredelitev IMP, so zdravila, ki niso v preskušanju („NIMP“). Razlika med IMP in NIMP je opisana v *Navodilih o zdravilih v preskušanju (IMP) in drugih zdravilih, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih.* ⁽¹⁾
93. Zelo se priporoča, da se uporabljajo NIMP z dovoljenjem za promet v zadevni državi članici. Kadar to ni mogoče, je treba uporabiti NIMP z dovoljenjem za promet v drugi državi članici. Kadar to ni mogoče, je treba uporabiti NIMP z dovoljenjem za promet v državi ICH ali tretji državi, ki ima z EU sklenjen sporazum o vzajemnem priznavanju. ⁽²⁾ Kadar to ni mogoče, je treba uporabiti NIMP z dovoljenjem za promet v drugi tretji državi. Če to ni mogoče, se lahko uporabijo NIMP brez dovoljenja za promet.
94. V zvezi z zahtevami glede dokumentacije o NIMP se besedilo sklicuje na ustrezne smernice, objavljene v zvezku 10 zbirke *EudraLex – Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji.* ⁽³⁾

2.9 Drugi dokumenti, ki jih je treba predložiti – pregled

95. Dokumentacija vloge, ki se predloži pristojnemu nacionalnemu organu zadevne države članice, mora vsebovati naslednje dodatne dokumente:
- izvod mnenja Odbora za etiko zadevne državne članice o tem, ali je bila vloga predložena sočasno ali naknadno, pri čemer je treba ta izvod predložiti takoj, ko je na voljo, razen če Odbor za etiko obvesti vlagatelja, da je izvod svojega mnenja predložil pristojnemu nacionalnemu organu zadevne države članice. Predložitev tega dokumenta po predložitvi zahteve za dovoljenje se ne sme šteti za spremembo dokumentacije iz oddelka 2.1.4.2;
 - izvod povzetka znanstvenega mnenja katere koli države članice ali Agencije v zvezi s kliničnim preskušanjem, če je na voljo. Predložitev tega dokumenta po predložitvi zahteve za dovoljenje se ne sme šteti za spremembo dokumentacije iz oddelka 2.1.4.2;

3. če je klinično preskušanje del dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav, izvod sklepa Agencije o soglasju z načrtom pediatričnih raziskav in mnenje Odbora za pediatrijo, razen če so ti dokumenti v celoti dostopni prek interneta. V tem primeru zadostuje povezava do te dokumentacije v spremnem dopisu (glej oddelek 2.3). Predložitev tega dokumenta po predložitvi zahteve za dovoljenje se ne sme šteti za spremembo dokumentacije iz oddelka 2.1.4.2;

4. vsebino označevanja IMP;

5. dokazilo o plačilu v primeru pristojbin.

96. Preglednica 3 vsebuje končni pregled dokumentacije, ki jo je treba predložiti.

Preglednica 3

Seznam dokumentacije, ki jo je treba predložiti pristojnemu nacionalnemu organu zadevne države članice v skladu s temi podrobnimi navodili

-
- spremni dopis z vsebino, določeno v oddelku 2.3;
 - obrazec vloge za klinično preskušanje;
 - protokol z vsebino, določeno v oddelku 2.5;
 - brošura za raziskovalca ali dokument, ki nadomešča brošuro za raziskovalca, kot je določeno v oddelku 2.6;
 - dokumentacija o IMP/poenostavljena dokumentacija o IMP, kot je določeno v oddelkih 2.7 in 2.7.3;
 - dokumentacija o NIMP, kot je določeno v oddelku 2.8;
 - dodatni deli dokumentacije, kot je določeno v oddelku 2.9.
-

2.10 Dodatne nacionalne zahteve za dokumente

97. Nacionalne zahteve glede vsebine dokumentacije vloge za klinično preskušanje so v naslednjih dveh primerih lahko obsežnejše od seznama dokumentacije, določene v oddelku 2.9:

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

⁽²⁾ Te tretje države so Kanada, Japonska, Švica, Avstralija in Nova Zelandija.

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

- 2.10.1 Dokumenti v zvezi z informacijami, ki so pomembne za Odbor za etiko, vendar jih pristojni nacionalni organi izjemoma upoštevajo v skladu s členom 6(4) Direktive 2001/20/ES
98. Dokumenti v zvezi z informacijami, ki jih v skladu s členom 6(2) Direktive 2001/20/ES oceni le Odbor za etiko, se ne smejo predložiti pristojnemu nacionalnemu organu zadevne države članice.
99. V primeru, da država članica v skladu s členom 6(4) Direktive 2001/20/ES odloči, da je njen pristojni nacionalni organ odgovoren za
- zagotovitev odškodnine ali nadomestila,
 - zavarovanje ali odškodnino za kritje odgovornosti raziskovalca/naročnika,
 - nadomestila in nagrade za raziskovalce in udeležence v kliničnem preskušanju ali
 - dogovor med naročnikom in kraji preskušanja,
- je treba ustrezno dokumentacijo predložiti pristojnemu nacionalnemu organu te države članice.
100. Države članice, ki se odločijo razširiti obseg ocene, ki jo izvede pristojni nacionalni organ, morajo o tem uradno obvestiti Komisijo, druge države članice in Agencijo. Te države članice so navedene na spletni strani Evropske komisije o kliničnih preskušanjih. ⁽¹⁾
- 2.10.2 Dokumenti v zvezi z informacijami o obsežnejši zaščiti udeleženca v kliničnem preskušanju v skladu s členom 3(1) Direktive 2001/20/ES
101. Nekatere države članice lahko imajo uvedene nacionalne določbe o zaščiti preizkušancev, ki so obsežnejše od določb Direktive 2001/20/ES (primerjaj člen 3(1) Direktive 2001/20/ES).
102. Da bi pristojni nacionalni organ ocenil skladnost s temi nacionalnimi določbami (v nadaljnjem besedilu: temeljne nacionalne določbe), lahko države članice zahtevajo
103. Vendar lahko države članice te dodatne informacije zahtevajo le, če je temeljna nacionalna določba v skladu z Direktivo 2001/20/ES. Zato mora biti temeljna nacionalna določba zlasti
- jasno usmerjena v obsežnejšo zaščito preizkušanca v primerjavi z določbami Direktive 2001/20/ES,
 - ustrezna in sorazmerna glede na zastavljeni cilj,
 - v skladu s postopki, določenimi v Direktivi 2001/20/ES, in
 - v skladu s časovnimi razporedi, določenimi v Direktivi 2001/20/ES.
104. Komisija bo zagotovila skladnost temeljnih nacionalnih določb s temi zahtevami.

3. URADNO OBVEŠČANJE O SPREMEMBAH IN POVEZANIH UKREPIH

3.1 Pravna podlaga in področje uporabe

105. Člen 10(a) Direktive 2001/20/ES določa, da lahko:

„po začetku kliničnega preskušanja [...] naročnik protokol spremeni. Če so te spremembe znatne in če bodo verjetno vplivale na varnost preizkušancev ali spremenile razlago znanstvenih dokumentov, ki podpirajo izvajanje preskušanja, ali če so kako drugače pomembne, naročnik o razlogih za spremembe in njihovi vsebini uradno obvesti pristojne organe zadevne države članice ali zadevnih držav članic ter zadevni Odbor za etiko ali zadevne Odbore za etiko v skladu s členoma 6 („Odbor za etiko“) in 9 („Začetek kliničnega preskušanja“).“

106. Glede na enake pravne posledice spremembe, ki je „znatna in bo verjetno vplivala na varnost preizkušancev ali spremenila razlago znanstvenih dokumentov, ki podpirajo izvajanje preskušanja“, ter spremembe, ki je „kako drugače pomembna“, se izraz „znatna sprememba“ v teh navodilih nanaša na obe vrsti sprememb.

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

107. Uradno obveščanje/predložitev informacij⁽¹⁾ je obvezno le, če je sprememba znatna. Direktiva 2001/20/ES ne zahteva uradnega obveščanja ali takojšnje predložitve informacij o neznatnih spremembah. Pristojni nacionalni organi zadevne države članice in Odbor za etiko ne morejo od naročnika zahtevati, da predloži neznatne spremembe. V zvezi s tem veljajo pravila za neznatne spremembe (primerjaj oddelek 3.6).

3.2 Pojem „sprememba“

108. Naslednje spremembe se ne obravnavajo kot „sprememba“ iz člena 10(a) Direktive 2001/20/ES:

- sprememba dokumentacije, predložene pristojnemu nacionalnemu organu med ocenjevanjem zahteve za dovoljenje, ki jo izvaja pristojni nacionalni organ (v zvezi s temi vidiki glej oddelek 2.1.4.2), in
- sprememba dokumentacije, predložene Odboru za etiko med ocenjevanjem zahteve za dovoljenje, ki jo izvaja Organ za etiko.

109. Člen 10(a) Direktive 2001/20/ES se nanaša le na spremembe odobrenega protokola. Upoštevati je treba, da to zajema vso dokumentacijo, predloženo v okviru odobrenega protokola.

110. Letno poročilo o varnosti v skladu s členom 17(2) Direktive 2001/20/ES samo po sebi ni sprememba in ga zato pristojnim nacionalnim organom zadevne države članice ni treba predložiti kot znatno spremembo. Vendar mora naročnik preveriti, ali je zaradi podatkov, predstavljenih v letnem poročilu o varnosti, potrebna sprememba dokumentacije, predložene z zahtevo za dovoljenje za klinično preskušanje. Če je ta sprememba znatna, za njo veljajo pravila za uradno obveščanje o znatnih spremembah.

111. Sprememba kontaktne osebe ali njenih kontaktnih podatkov (npr. sprememba elektronskega ali poštnega naslova) se ne šteje za spremembo, če naročnik in pravni zastopnik ostaneta ista. Vendar mora naročnik zagotoviti, da je pristojni nacionalni organ zadevne države članice čim prej obveščen o tej spremembi, da lahko opravlja svojo nadzorno funkcijo.

3.3 Pojem „znatno“

112. Spremembe preskušanja se štejejo za „znatne“, če bodo verjetno pomembno vplivale na:

- varnost ali telesno ali duševno celovitost udeležencev v kliničnem preskušanju, ali
- znanstveno vrednost preskušanja.

113. V vseh primerih se sprememba šteje za „znatno“ le, če je izpolnjeno eno ali obe navedeni merili.

114. Naročnik oceni, ali se bo sprememba štela za „znatno“. Ta ocena se izvede za vsak primer posebej ob upoštevanju navedenih meril. Čeprav je za oceno odgovoren naročnik, mora biti mnenje nacionalnega pristojnega organa, za katerega zaprosi naročnik, brezplačno in izdano čim prej.

115. Vendar se je treba pri uporabi teh meril izogniti prekomernemu poročanju. Zlasti ni treba vsake spremembe obrazca vloge za klinično preskušanje šteti za „znatno“ spremembo.

116. Letna posodobitev brošure za raziskovalca v skladu s členom 8 Direktive 2005/28/ES sama po sebi ni znatna sprememba. Vendar mora naročnik preveriti, ali posodobitev zadeva spremembe, ki se morajo šteti za znatne. V tem primeru za spremembo veljajo pravila za uradno obveščanje o znatnih spremembah.

117. Naročnik mora oceniti tudi, ali kombinacija znatnih sprememb prispeva k spremembam kliničnega preskušanja do te mere, da je treba to preskušanje obravnavati kot povsem novo klinično preskušanje, za katerega bi veljal nov postopek za izdajo dovoljenja.

3.4 Primeri

118. Ob upoštevanju teh meril morajo naslednji primeri predstavljati navodila za odločitev naročnika za vsak primer posebej. Ti primeri zadevajo le vidike, ki jih oceni pristojni nacionalni organ zadevne države članice. V zvezi z vidiki, ki jih obravnava Odbor za etiko, se besedilo sklicuje na navodila Komisije, ki temeljijo na členu 8 Direktive 2001/20/ES.

3.4.1 Spremembe protokola kliničnih preskušanj

119. V zvezi s protokolom je v nadaljevanju naveden nepopoln seznam sprememb, ki so običajno „znatne“:

- (a) sprememba glavnega cilja kliničnega preskušanja;

⁽¹⁾ Direktiva 2001/20/ES razlikuje med *uradnim obveščanjem* pristojnega nacionalnega organa in *obveščanjem* Odbora za etiko. V teh navodilih se bo za obe vrsti predložitve uporabljal izraz „uradno obvestilo“.

- (b) sprememba primarne ali sekundarne končne točke, ki bo verjetno pomembno vplivala na varnost ali znanstveno vrednost kliničnega preskušanja;
- (c) uporaba novega merila za primarno končno točko;
- (d) novi toksikološki ali farmakološki podatki ali nova razlaga toksikoloških ali farmakoloških podatkov, ki bo verjetno vplivala na oceno tveganja/koristi;
- (e) sprememba opredelitve konca preskušanja, tudi če se je preskušanje v praksi že končalo;
- (f) dodajanje kontrolne podskupine ali skupine, ki prejema placebo;
- (g) sprememba meril za vključitev ali izključitev, kot so spremembe starostnega razpona, če bodo te spremembe verjetno pomembno vplivale na varnost ali znanstveno vrednost kliničnega preskušanja;
- (h) zmanjšanje števila opazovalnih obiskov;
- (i) sprememba diagnostičnega ali zdravstvenega opazovalnega postopka, ki bo verjetno pomembno vplivala na varnost ali znanstveno vrednost kliničnega preskušanja;
- (j) umik neodvisnega odbora za spremljanje podatkov;
- (k) sprememba IMP;
- (l) sprememba odmerjanja IMP;
- (m) sprememba načina dajanja IMP;
- (n) sprememba zasnove študije, ki bo verjetno pomembno vplivala na primarno ali glavno sekundarno statistično analizo ali oceno tveganja/koristi.
120. V zvezi s protokolom je v nadaljevanju naveden nepopoln seznam sprememb, ki običajno *niso* „znatne“:
- (a) spremembe identifikacije preskušanja (npr. sprememba naslova itd.);
- (b) dodajanje/črtanje raziskovalnih/terciarnih končnih točk;
- (c) manjše podaljšanje trajanja preskušanja (manj kot 10 % skupnega časa preskušanja);
- (d) podaljšanje trajanja za več kot 10 % skupnega časa preskušanja, če:
- izpostavljenost zdravljenju z IMP ni podaljšana,
 - ostane opredelitev konca preskušanja nespremenjena in
 - ostane ureditev opazovanja nespremenjena;
- (e) sprememba števila udeležencev v kliničnem preskušanju na kraj preskušanja, če je skupno število udeležencev v zadevni državi članici enako ali če je povečanje/zmanjšanje nepomembno glede na absolutno število udeležencev;
- (f) sprememba števila udeležencev v kliničnem preskušanju v zadevni državi članici, če je skupno število udeležencev v zadevni državi članici enako ali če je povečanje/zmanjšanje nepomembno glede na absolutno število udeležencev;
- (g) sprememba dokumentacije, ki jo uporablja raziskovalna ekipa za evidentiranje podatkov študije (npr. obrazec za poročanje o posameznih primerih ali obrazec za zbiranje podatkov);
- (h) dodatno spremljanje varnosti, ki ni del nujnega varnostnega ukrepa, vendar se izvaja iz previdnosti;
- (i) manjša pojasnila k protokolu;
- (j) popravek tipkarskih napak.
- 3.4.2 *Spremembe dokumentacije o IMP*
121. Navodila v zvezi s spremembami dokumentacije o IMP so navedena v poglavju 8 *Smernic o zahtevah v zvezi z dokumentacijo o kemični in farmacevtski kakovosti zdravil v preskušanju, ki se uporabljajo v kliničnih preskušanjih*.⁽¹⁾
- 3.4.3 *Spremembe brošure za raziskovalca*
122. V zvezi z brošuro za raziskovalca je v nadaljnjem besedilu naveden nepopoln seznam sprememb, ki so običajno „znatne“:
- (¹) CHMP/QWP/185401/2004 konč. (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- (a) novi toksikološki ali farmakološki podatki ali nova razlaga toksikoloških ali farmakoloških podatkov, ki so pomembni za raziskovalca;
- (b) spremembe referenčnih varnostnih informacij za letno poročilo o varnosti.
- 3.4.4 *Spremembe drugih prvotnih dokumentov, priloženih k zahtevi za dovoljenje za klinično preskušanje*
123. V zvezi z drugimi prvotnimi dokumenti je v nadaljevanju naveden nepopoln seznam sprememb, ki so običajno „znatne“:
- (a) sprememba naročnika ali naročnikovega pravnega zastopnika;
- (b) preklic ali začasno zadržanje dovoljenja za promet IMP.
124. V zvezi z drugimi prvotnimi dokumenti je v nadaljevanju naveden seznam sprememb, ki običajno niso „znatne“:
- (a) kakršna koli sprememba oseb razen naročnika ali njegovega pravnega zastopnika, na primer vlagatelja, pomožnih kliničnih raziskovalcev, ki spremljajo klinično preskušanje za raziskovalca, in kliničnih raziskovalnih organizacij (opozoriti je treba, da je odgovornost do pristojnega nacionalnega organa v zvezi s kliničnim preskušanjem vedno na strani raziskovalca ali njegovega pravnega zastopnika);
- (b) kakršna koli sprememba kontaktnih podatkov oseb, navedenih v dokumentaciji (kljub temu glej oddelek 3.2 v zvezi s kontaktnimi podatki kontaktne osebe);
- (c) spremembe notranje organizacije naročnika ali oseb, na katere so bile prenesene nekatere naloge;
- (d) spremembe logističnih ureditev za shranjevanje/prevoz vzorcev;
- (e) sprememba tehnične opreme;
- (f) dodajanje ali črtanje druge zadevne države članice ali tretje države.
- 3.5 Koga je treba uradno obvestiti?**
125. Znatne spremembe se lahko nanašajo na informacije, pomembne za oceno, ki jo izvede pristojni nacionalni organ ali Odbor za etiko ali oba.
126. Za znatne spremembe informacij, ki jih oceni le pristojni nacionalni organ zadevne države članice, mora naročnik o spremembi uradno obvestiti le pristojni nacionalni organ.
127. Za znatne spremembe informacij, ki jih v skladu z Direktivo 2001/20/ES oceni le Odbor za etiko zadevne države članice, mora naročnik o spremembi uradno obvestiti le Odbor za etiko. To zlasti velja za informacije, ki se nanašajo na
- kraj kliničnega preskušanja (člen 6(3)(f) Direktive 2001/20/ES),
- pisne informacije, ki se predložijo udeležencu v kliničnem preskušanju za pridobitev prostovoljnega soglasja (člen 6(3)(g) Direktive 2001/20/ES), in
- raziskovalca (člen 6(3)(d) Direktive 2001/20/ES).
128. Ti vidiki so obravnavani v ločenih navodilih Komisije, ki temeljijo na členu 8 Direktive 2001/20/ES.
129. V primeru znatnih sprememb, ki vplivajo na informacije, ki jih ocenita pristojni nacionalni organ in Odbor za etiko zadevne države članice, mora naročnik uradna obvestila predložiti sočasno.
130. Če informacije o znatnih spremembah ocenjuje le eden od organov (pristojni nacionalni organ ali Odbor za etiko), o teh spremembah ni treba informativno obvestiti drugega organa.
131. V praksi morata pristojni nacionalni organ in Odbor za etiko zadevne države članice med seboj komunicirati, da zagotovita izmenjavo strokovnega znanja in izkušenj ali informacij. To je lahko zlasti pomembno na primer za
- ocenjevanje znanstvenih informacij, ki zahtevajo posebno strokovno znanje in izkušnje,
- zagotavljanje učinkovitega nadzora krajev kliničnih preskušanj, in
- posodabljanje ustreznih informacij v zbirki podatkov EudraCT.

3.6 Neznatne spremembe

132. Naročniku o neznatnih spremembah ni treba uradno obvestiti pristojnega nacionalnega organa ali Odbora za etiko. Vendar je treba neznatne spremembe evidentirati in vključiti v dokumentacijo v primeru naknadne predložitve, na primer v naknadnem uradnem obvestilu o znatni spremembi. To je zlasti pomembno za obrazec vloge za klinično preskušanje. Ta obrazec je treba v primeru znatne spremembe v celoti posodobiti. Dokumentacija o neznatnih spremembah mora biti na zahtevo tudi dostopna za nadzor na kraju preskušanja ali v naročnikovih prostorih, če je to primerno.

3.7 Oblika in vsebina uradnega obvestila

133. Uradno obvestilo o znatni spremembi mora vključevati naslednje:

- (a) podpisan spremni dopis, ki vključuje:
- številko EudraCT in številko naročnikovega protokola (če je na voljo) v zadevi, skupaj z naslovom preskušanja in naročnikovo kodno številko spremembe, ki omogoča edinstveno identifikacijo znatne spremembe. Kodno številko je treba uporabljati dosledno,
 - identifikacijo vlagatelja,
 - identifikacijo spremembe (naročnikova kodna številka znatne spremembe⁽¹⁾ in datum). Ena sprememba se lahko nanaša na več sprememb protokola ali znanstvenih dokazil,
 - poudarjeno navedbo kakršnih koli posebnih vprašanj, povezanih s spremembo, in navedbo, kje v izvirni dokumentaciji vloge je ustrezna informacija ali besedilo,
 - identifikacijo kakršnih koli informacij, ki niso vključene v obrazec uradnega obvestila o spremembi in bi lahko vplivale na tveganje za udeležence v kliničnem preskušanju,
 - seznam vseh spremenjenih kliničnih preskušanj skupaj s številkami EudraCT in ustreznimi kodnimi številkami sprememb, kjer je primerno (glej zgoraj);

- (b) obrazec uradnega obvestila o spremembi, kakor je bil spremenjen, ki je objavljen v zvezku 10 zbirke

⁽¹⁾ Kodna številka identificira spremembo in se nanaša na vse predložene dokumente. Naročnik se odloči, katera kodna številka se bo uporabljala. Oddelek E1 obrazca za spremembo je treba dopolniti z datumom in različico nove spremembe, na katero se ta obrazec nanaša.

EudraLex – Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji. ⁽²⁾ Uporabljati je treba le ta obrazec uradnega obvestila o spremembi;

- (c) opis spremembe:

- izvleček iz spremenjenih dokumentov, ki prikazuje prejšnje in novo besedilo v obliki sledenja spremembam, ter izvleček, ki prikazuje le novo besedilo,
- nova različica dokumenta ne glede na prejšnjo točko, če so spremembe tako obsežne ali daljnosežne, da upravičujejo povsem novo različico dokumenta. V tem primeru mora seznam v dodatni preglednici navajati spremembe dokumentov. V tem seznamu je enake spremembe mogoče razvrstiti v skupine.

Novo različico je treba dopolniti z datumom in posodobljeno številko različice;

- (d) dodatne informacije, ki po potrebi vključujejo:

- povzetke podatkov,
- posodobljeno celovito oceno tveganja/koristi,
- morebitne posledice za preizkušance, ki so že vključeni v preskušanje,
- morebitne posledice za oceno rezultatov;

- (e) revidiran izvod datoteke XML, ki vključuje spremenjene podatke, če znatna sprememba zajema spremembe podatkov na obrazcu vloge za klinično preskušanje. Če obrazec ni predložen prek telematskega sistema, morajo biti polja, spremenjena zaradi znatne spremembe, označena v revidiranem obrazcu. ⁽³⁾

134. Kadar znatna sprememba vpliva na več kot eno klinično preskušanje istega naročnika in istega IMP, lahko naročnik pristojnemu nacionalnemu organu/Odboru za etiko zadevne države članice predloži enotno uradno obvestilo. Spremni dopis in uradno obvestilo morata vsebovati seznam vseh spremenjenih kliničnih preskušanj skupaj z njihovimi številkami EudraCT in kodnimi številkami sprememb. Če znatna sprememba vključuje spremembe več obrazcev vloge za klinično preskušanje, je treba vse obrazce posodobiti (glej oddelek 3.7).

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

⁽³⁾ Oddelek A4 obrazca vloge za klinično preskušanje mora vsebovati različico in datum prvotno odobrenega protokola, ki se po poznejši spremembi protokola ne smeta spremeniti. Oddelek B4 obrazca za spremembo mora vsebovati različico in datum trenutno odobrenega protokola. Opozoriti je treba, da oddelka H obrazca vloge za klinično preskušanje ni treba spremeniti, saj zadeva stanje vloge za dovoljenje za klinično preskušanje, predložene Odboru za etiko, v času njegove predložitve pristojnemu organu.

3.8 Rok za odziv – izvajanje

135. Drugi in tretji pododstavek člena 10(a) Direktive 2001/20/ES določata:

„Na podlagi podrobnosti iz člena 6(3) in v skladu s členom 7 Odbor za etiko najpozneje v 35 dneh od dneva prejema predlagane spremembe poda mnenje v pravilni in predpisani obliki. Če je to mnenje neugodno, naročnik spremembe protokola ne sme izvesti.

Če je mnenje Odbora za etiko ugodno in če pristojni organi držav članic ne podajo nobenih razlogov za nesprejetje [...] znatnih sprememb, naročnik klinično preskušanje izvaja naprej po spremenjenem protokolu. V nasprotnem primeru naročnik razloge za nesprejetje upošteva in predlagano spremembo protokola ustrezno prilagodi ali umakne“.

136. V skladu s tem mora Odbor za etiko v 35 koledarskih dneh predložiti mnenje o veljavni predložitvi predlagane znatne spremembe. Če Odbor za etiko predložitev obravnava kot neveljavno, mora v prvih 10 koledarskih dneh tega 35-dnevnega roka o tem obvestiti vlagatelja. Navesti mora razloge.

137. Direktiva 2001/20/ES ne določa roka za pristojni nacionalni organ, pri čemer je ob upoštevanju časa za odobritev zahtev za dovoljenje pristojni nacionalni organ pozvan, da se odzove v 35 koledarskih dneh od prejema veljavnega uradnega obvestila o spremembi. Čas za potrditev predložitve je vključen v ta rok. Če predložitev ni veljavna (če na primer dokumentacija ne vsebuje dokumentov, zahtevanih v skladu s temi navodili), je pristojni nacionalni organ pozvan, da v prvih 10 koledarskih dneh tega 35-dnevnega roka o tem obvesti vlagatelja. Navesti mora razloge. Ta rok za odziv se lahko podaljša, če je takšno podaljšanje upravičeno glede na naravo znatne spremembe, če se mora pristojni nacionalni organ na primer posvetovati s strokovno skupino ali odborom. V takšnih primerih mora pristojni nacionalni organ uradno obvestiti naročnika o trajanju podaljšanja in razlogih za podaljšanje. Če pristojni nacionalni organ izjavi, da ne podaja nobenih razlogov za nesprejetje, lahko naročnik izvede spremembe, čeprav je od predložitve znatne spremembe preteklo manj kot 35 dni.

138. V primeru sprememb, predloženih le Odboru za etiko ali le pristojnemu nacionalnemu organu, lahko naročnik

spremembe izvede, ko je mnenje Odbora za etiko ugodno ali ko pristojni nacionalni organ ne poda nobenih razlogov za nesprejetje.

139. Do takrat se lahko preskušanje nadaljuje na podlagi izvorne dokumentacije, razen če veljajo pravila za nujne varnostne ukrepe.

140. Vlagatelji se morajo zavedati, da so ti postopki namenjeni zagotavljanju hitre in učinkovite obdelave znatnih sprememb. Glede na to zaradi nezadovoljive dokumentacije znatna sprememba verjetno ne bo sprejeta. Nesprejetje ne posega v pravico vlagatelja do ponovne predložitve.

141. Po odobritvi je naročnik odgovoren, da o spremembah obvesti raziskovalce.

3.9 Uradno obveščanje o nujnih varnostnih ukrepih

142. Člen 10(b) Direktive 2001/20/ES določa, da:

„ne da bi posegali v točko (a), naročnik in raziskovalec glede na okoliščine, zlasti pojav kakršnega koli novega dogodka v zvezi z izvajanjem preskušanja ali razvojem zdravila v preskušanju, če je verjetno, da bi tak nov dogodek vplival na varnost preizkušancev, sprejmeta nujne varnostne ukrepe, da bi preizkušance zaščitila pred neposredno nevarnostjo. Naročnik o novih dogodkih in sprejetih ukrepih takoj obvesti pristojne organe in zagotovi, da se hkrati uradno obvesti tudi Odbor za etiko“.

143. Primer nujnih varnostnih ukrepov je začasna zaustavitev preskušanja (glej oddelek 3.10) ali uvedba dodatnih ukrepov opazovanja zaradi varnosti udeležencev v kliničnem preskušanju.

144. Nujne varnostne ukrepe je mogoče sprejeti brez predhodnega uradnega obvestila pristojnemu nacionalnemu organu. Vendar mora naročnik čim prej naknadno obvestiti pristojni nacionalni organ in Odbor za etiko zadevne države članice o novih dogodkih, sprejetih ukrepih in načrtu za nadaljnje ukrepe. Kadar je prvi stik vzpostavljen po telefonu, mora zaradi sledljivosti slediti telefaks ali elektronsko sporočilo. Temu mora slediti pisno poročilo.

145. Naknadno uradno obvestilo o nujnih varnostnih ukrepih ni povezano z obveznostjo:

- uradnega obveščanja o znatnih spremembah (glej zgoraj),
- uradnega obveščanja o predčasnem koncu preskušanja v 15 dneh v skladu s členom 10(c) Direktive 2001/20/ES (glej spodaj, oddelek 4.2.2), in
- uradnega obveščanja o neželenih dogodkih in resnih neželenih učinkih v skladu s členoma 16 in 17 Direktive 2001/20/ES.

3.10 Začasna zaustavitev preskušanja

146. Začasna zaustavitev preskušanja je prekinitev preskušanja, ki ni predvidena v odobrenem protokolu, pri čemer se s preskušanjem namerava nadaljevati.
147. Začasna zaustavitev je lahko:
- znatna sprememba, ali
 - del nujnega varnostnega ukrepa iz člena 10(b) Direktive 2001/20/ES. V tem primeru je treba uradno obvestilo o začasni zaustavitvi preskušanja predložiti takoj ali najpozneje v roku iz drugega stavka člena 10(c) Direktive 2001/20/ES, tj. v 15 dneh od začasne zaustavitve preskušanja.
148. Razloge in obseg, npr. prekinitev pridobivanja preizkušancev ali prekinitev zdravljenja že vključenih preizkušancev, je treba jasno obrazložiti v uradnem obvestilu (v primeru znatne spremembe, glej oddelek 3.7) ali naknadnem uradnem obvestilu (v primeru nujnih varnostnih ukrepov, glej oddelek 3.9).
149. Nadaljevanje preskušanja je treba obravnavati kot znatno spremembo, pri čemer je treba predložiti dokaze, da je s preskušanjem varno nadaljevati.
150. Če se naročnik odloči, da s preskušanjem, ki je bilo začasno zaustavljeno, ne bo nadaljeval, mora o svoji odločitvi uradno obvestiti pristojni nacionalni organ zadevnih držav članic v 15 dneh v skladu z drugim stavkom člena 10(c) Direktive 2001/20/ES (glej oddelek 4.2).

3.11 Začasna ustavitev/prepoved kliničnega preskušanja s strani pristojnega nacionalnega organa v primeru dvomov o varnosti ali znanstveni veljavnosti

151. Člen 12(1) Direktive 2001/20/ES določa:

„Kadar ima država članica objektivne razloge za to, da meni, da pogoji v zahtevi za dovoljenje iz člena 9(2) niso več izpolnjeni, ali ima podatke, ki vzbujajo dvome o varnosti ali znanstveni veljavnosti kliničnega preskušanja, lahko klinično preskušanje začasno ustavi ali prepove in o tem obvesti naročnika.

Razen če gre za neposredno nevarnost, država članica, preden sprejme odločitev, vpraša naročnika in/ali raziskovalca za mnenje, ki mora biti podano v enem tednu.

V tem primeru zadevni pristojni organ o svoji odločitvi o začasni ustavitvi ali prepovedi kliničnega preskušanja in razlogih zanj nemudoma obvesti druge pristojne organe, zadevni Odbor za etiko, Agencijo in Komisijo.“

152. Če je preskušanje po začasni ustavitvi končano, veljajo pravila o uradnem obveščanju o koncu preskušanja (glej spodaj, oddelek 4.2).

3.12 Neskladnost z veljavnimi pravili o kliničnih preskušanjih

153. Člen 12(2) Direktive 2001/20/ES določa:

„Ko ima pristojni organ objektivne razloge za to, da meni, da naročnik ali raziskovalec ali katera koli druga oseba, ki sodeluje pri izvajanju preskušanja, nič več ne izpolnjuje določenih obveznosti, to osebo o tem nemudoma obvesti ter navede, katere ukrepe mora sprejeti, da bo tako stanje odpravila. Zadevni pristojni organ o tem ukrepanju takoj obvesti Odbor za etiko, druge pristojne organe in Komisijo.“

154. Za „ukrepanje“ pristojnega nacionalnega organa mora veljati časovni raspored izvajanja in datum, do katerega mora naročnik pristojnemu nacionalnemu organu poročati o napredku in zaključku izvajanja.

155. Naročnik mora zagotoviti takojšnje izvajanje „ukrepanja“, ki ga določi pristojni nacionalni organ, ter poročati pristojnemu nacionalnemu organu o napredku in zaključku izvajanja v skladu z določenim časovnim razporedom.

156. Pristojni nacionalni organ mora o ukrepanju obvestiti druge pristojne nacionalne organe, Odbor za etiko zadevne države članice in Komisijo.

4. IZJAVA O KONCU KLINIČNEGA PRESKUŠANJA

4.1 Pravna podlaga in področje uporabe

157. Člen 10(c) Direktive 2001/20/ES določa, da:

„naročnik v 90 dneh od zaključka kliničnega preskušanja pristojne organe zadevne države članice ali zadevnih držav članic in Odbor za etiko obvesti, da je preskušanje zaključeno. Če se mora preskušanje končati predčasno, se ta rok skrajša na 15 dni, naročnik pa je dolžan razloge natančno pojasniti.“

158. Konec preskušanja v Direktivi 2001/20/ES ni opredeljen. Opredelitev konca preskušanja je treba zagotoviti v protokolu (za navodila glej oddelek 2.5). Za spremembe opredelitve glej oddelek 3.4.1.

4.2 Postopek za izjavo o koncu preskušanja

4.2.1 Splošna pravila

159. Naročnik mora po končanem preskušanju vsem zadevnim državam članicam/tretjim državam predložiti izjavo o koncu preskušanja. Konec kliničnega preskušanja je opredeljen v protokolu (glej oddelek 4.1).

160. To izjavo je treba pristojnemu nacionalnemu organu in Odboru za etiko vseh zadevnih držav članic predložiti v 90 dneh od konca kliničnega preskušanja. V ta namen je treba uporabiti obrazec, ki je objavljen v zvezku 10 zbirke *EudraLex – Pravila, ki urejajo zdravila v Evropski uniji* ⁽¹⁾.

161. Uradno obveščene države članice so odgovorne za vnos teh informacij v zbirko podatkov EudraCT.

4.2.2 Skrajšan rok za predčasni konec

162. Predčasni konec kliničnega preskušanja, ki ne temelji na razlogih varnosti, ampak na drugih razlogih, na primer hitrejše pridobivanje preizkušancev, kot je bilo načrtovano, se ne šteje za „predčasni konec“.

163. V primeru predčasnega konca mora naročnik pristojni nacionalni organ in Odbor za etiko zadevne države članice o koncu preskušanja uradno obvestiti takoj in najpozneje v 15 dneh po začasni zaustavitvi preskušanja, pri čemer mora jasno utemeljiti razloge in opisati morebitne nadaljnje ukrepe, sprejete zaradi varnosti.

4.3 Zbirno poročilo o kliničnem preskušanju

164. Zbirno poročilo o kliničnem preskušanju je del uradnega obvestila o koncu preskušanja, čeprav se običajno predloži šele po uradnem obvestilu o koncu preskušanja. Naročnik mora v primeru nepediatričnih kliničnih preskušanj to zbirno poročilo predložiti v enem letu po koncu celotnega preskušanja. Za pediatrična klinična preskušanja so časovni razporedi določeni v Sporočilu Komisije 2009/C28/01. V zvezi z ureditvami za predložitev zbirnega poročila o kliničnem preskušanju ter obliko, vsebino in dostopnostjo tega poročila javnosti se besedilo sklicuje na sporočili Komisije 2009/C28/01 in 2008/C168/02 ter njune izvedbene dokumente s tehničnimi navodili. ⁽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