

II

(Meddelanden)

MEDDELANDEN FRÅN EUROPEISKA UNIONENS INSTITUTIONER, BYRÅER
OCH ORGAN

EUROPEISKA KOMMISSIONEN

Meddelande från kommissionen – Detaljerade riktlinjer för ansökan till de behöriga myndigheterna om tillstånd för en klinisk prövning av ett humanläkemedel, anmälan av väsentliga ändringar och besked om att den kliniska prövningen avslutats ("CT-1")

(2010/C 82/01)

1. INLEDNING

1.1 Rättslig grund

1. Dessa detaljerade riktlinjer bygger på artikel 9.8 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel⁽¹⁾ (nedan kallat *direktiv 2001/20/EG*), i vilket följande fastställs:

"Kommissionen skall i samråd med medlemsstaterna utarbeta och offentliggöra detaljerade riktlinjer för

a) utformningen av och innehållet i den ansökan som avses i punkt 2 (dvs. inlämnandet av en ansökan i laga ordning om tillstånd till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sponsorn avser att utföra den kliniska prövningen) och vilka handlingar som skall inges till stöd för ansökan och som rör kvaliteten på och tillverkningen av försökläkemedlet, toxikologiska och farmakologiska tester, prövningsprotokoll och klinisk information om försökläkemedlet inklusive prövarens broschyr,

b) utformningen av och innehållet i sådana ändringsförslag som avses i artikel 10 avseende väsentliga ändringar av prövningsprotokollet,

c) beskedet om att den kliniska prövningen avslutats."

2. I dessa riktlinjer behandlas aspekter beträffande etikkommittéer endast i den mån bestämmelserna i direktiv 2001/20/EG är identiska för den nationella behöriga myndigheten och etikkommittén. Det innebär att följande avsnitt i dessa riktlinjer även gäller etikkommittéer:

— Förfarandemässiga aspekter av anmälan av "väsentliga ändringar" (avsnitten 3.1-3.3, och 3.5-3.8).

— Beskedet om att den kliniska prövningen avslutats (avsnitt 4).

Beträffande övriga aspekter hänvisas till kommissionens särskilda riktlinjer baserade på artikel 8 i direktiv 2001/20/EG.

3. Enligt artikel 3.1 i direktiv 2001/20/EG ska alla nationella krav i fråga om kliniska prövningar överensstämma med förfarandena och tidsfristerna i direktiv 2001/20/EG, till exempel förfarandena och tidsfristerna för tillstånd för en klinisk prövning, anmälan av en väsentlig ändring och beskedet om att den kliniska prövningen avslutats. I detta dokument ges vägledning om dessa aspekter.

4. EU-medlemsstater, avtalslutande parter till Europeiska ekonomiska samarbetsområdet ("EES")⁽²⁾ och personer som ansöker om tillstånd för en klinisk prövning ("sökande"), anmäler väsentliga ändringar och lämnar besked om att den kliniska prövningen har avslutats inom EU bör beakta dessa riktlinjer vid tillämpningen av direktiv 2001/20/EG.

⁽¹⁾ EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

⁽²⁾ I detta dokument ska hänvisningar till EU, EU-medlemsstater eller medlemsstater även tolkas som hänvisningar till EES-medlemsstater eller avtalslutande parter till EES, om inte annat anges.

1.2 Tillämpningsområde

5. I dessa riktlinjer behandlas ansökningar om tillstånd, ändringar och besked om att den kliniska prövningen har avslutats inom ramen för tillämpningsområdet för direktiv 2001/20/EG. Direktiv 2001/20/EG omfattar alla kliniska prövningar enligt definitionen i artikel 2 a i det direktivet. Termen "läkemedel" avser humanläkemedel enligt definitionen i artikel 1.2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel ⁽¹⁾ (nedan kallat direktiv 2001/83/EG). Detta inkluderar läkemedel vars farmakologiska, immunologiska eller metaboliska verkan fortfarande är ovisst och granskas.

6. Detta inkluderar även läkemedel som specifikt behandlas i EU:s läkemedelslagstiftning, såsom läkemedel för avancerad terapi ⁽²⁾ eller läkemedel som härrör från blod eller plasma från människor enligt definitionen i artikel 1.10 i direktiv 2001/83/EG.

7. Direktiv 2001/20/EG omfattar även kliniska prövningar av läkemedel för barn och kliniska prövningar av läkemedel som tillverkas eller bereds i (sjukhus-)apotek och är avsedda att ges direkt till försökspersonerna i de kliniska prövningarna.

8. Undantagen i artikel 3 i direktiv 2001/83/EG är inte tillämpliga med avseende på tillämpningsområdet för direktiv 2001/20/EG och dessa riktlinjer.

9. Direktiv 2001/20/EG omfattar inte

- medicintekniska produkter, aktiva medicintekniska produkter för implantation och medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik enligt definitionen i gemenskapslagstiftningen ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ EGT L 311, 28.11.2001, s. 67, ändrad.

⁽²⁾ Enligt definitionen i artikel 2.1 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004, EUT L 324, 10.12.2007, s. 121 (nedan kallad *förordning (EG) nr 1394/2007*).

⁽³⁾ Rådets direktiv 93/42/EEG av den 14 juni 1993 om medicintekniska produkter (EGT L 169, 12.7.1993, s. 1), ändrat.

⁽⁴⁾ Rådets direktiv 90/385/EEG av den 20 juni 1990 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om aktiva medicintekniska produkter för implantation (EGT L 189, 20.7.1990, s. 17), ändrat.

⁽⁵⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 98/79/EG av den 27 oktober 1998 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (EGT L 331, 7.12.1998, s. 1), ändrat.

- kosmetiska produkter enligt definitionen i gemenskapslagstiftningen ⁽⁶⁾,

- livsmedel enligt definitionen i gemenskapslagstiftningen ⁽⁷⁾.

10. För att dra en gräns mellan dessa sektorsvisa rättsakter (till exempel läkemedel/livsmedel, läkemedel/kosmetiska produkter, läkemedel/medicintekniska produkter), gäller de fastställda kriterierna i EG-domstolens rättspraxis och hänvisning görs till de relevanta riktlinjerna ⁽⁸⁾.

1.3 Definitioner

11. Definitionerna i direktiv 2001/20/EG, dess genomförandakter och de aktuella versionerna av de relevanta vägledningarna gäller även för dessa riktlinjer. Beträffande riktlinjerna för genomförandet innehåller i synnerhet följande vägledningar värdefulla kompletterande definitioner:

- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (om termen "försöksläkemedel") ⁽⁹⁾.

- Bilaga 13 till *Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products* ⁽¹⁰⁾.

- *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (om termen "observationsstudie") ⁽¹¹⁾.

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

⁽⁶⁾ Rådets direktiv 76/768/EEG av den 27 juli 1976 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om kosmetiska produkter (EGT L 262, 27.9.1976, s. 169), ändrat.

⁽⁷⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002 av den 28 januari 2002 om allmänna principer och krav för livsmedelslagstiftning, om inrättande av Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet och om förfaranden i frågor som gäller livsmedelssäkerhet (EGT L 31, 1.2.2002, s. 1), ändrad.

⁽⁸⁾ Se till exempel 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⁾ Volum 9A av *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (september 2008), del 1, punkt 7.1 (s. 90).

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

12. I denna vägledning avses med "berörd medlemsstat" den medlemsstat där den kliniska prövningen ska utföras. Det kan finnas flera berörda medlemsstater för en viss klinisk prövning (multinationella kliniska prövningar). Med "ICH-land" avses ett tredjeland som är part i Internationella konferensen för harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel, dvs. USA och Japan.

2. ANSÖKAN OM TILLSTÅND FÖR KLINISK PRÖVNING

2.1 Förfarandemässiga aspekter

2.1.1 Rättslig grund

13. I artikel 9.1 andra stycket och artikel 9.2 i direktiv 2001/20/EG anges följande:

"Sponsorn får inte påbörja den kliniska prövningen förrän etikkommittén har avgett ett positivt yttrande och endast under förutsättning att den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten inte har meddelat sponsorn att den har motiverade invändningar. [...]"

Innan en klinisk prövning påbörjas är sponsorn skyldig att lämna in en ansökan i laga ordning om tillstånd till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där sponsorn avser att genomföra prövningen ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Se även skäl 11 i direktiv 2001/20/EG: 'Som regel bör ett tillstånd vara implicit, det vill säga de kliniska prövningarna kan påbörjas om det föreligger ett positivt yttrande från etikkommittén och om den behöriga myndigheten inom den givna tidsfristen inte gjort några invändningar.'

2.1.2 Ansökan om tillstånd, tillämpliga tidsfrister, tyst godkännande

14. Sökanden lämnar in en ansökan om tillstånd för klinisk prövning till den nationella behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

15. I enlighet med artikel 9.4 i direktiv 2001/20/EG ska den nationella behöriga myndighetens behandling av en ansökan om tillstånd i laga ordning genomföras så snabbt som möjligt och får inte överstiga 60 kalenderdagar.

16. Godkännande av ansökan om tillstånd är inkluderat i perioden på 60 kalenderdagar. Dag 0 är den dag då ansökan mottas. Om ansökan är i laga ordning och inga motiverade invändningar har gjorts före dag 60, godkänns den kliniska prövningen av den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet (tyst godkännande ⁽¹⁾).

⁽¹⁾ Termen "godkännande" kommer att användas i hela detta dokument.

17. I artiklarna 9.4, 9.5 och 9.6 i direktiv 2001/20/EG fastställs dock viktiga undantag från reglerna om tidsfrister och tyst godkännande vad gäller vissa läkemedel, däribland läkemedel vars aktiva beståndsdelar är en biologisk produkt som härstammar från människa eller djur eller innehåller biologiska komponenter som härstammar från människa eller djur eller vars framställning kräver sådana komponenter. Undantag tillämpas också för läkemedel för genterapi, somatisk cellterapi, inklusive xenogen cellterapi, samt alla läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer.

2.1.3 Tillståndets räckvidd

18. Tillståndet för en klinisk prövning från den nationella behöriga myndigheten avser en klinisk prövning som utförs i den medlemsstaten. Detta tillstånd ska inte betraktas som ett vetenskapligt yttrande om utvecklingsprogrammet för det försökläkemedel som testas.

2.1.4 Uppföljning av ansökan om tillstånd

2.1.4.1 Ansökan är inte i laga ordning

19. Om en ansökan inte är i laga ordning ska den nationella behöriga myndigheten informera sökanden om detta inom de första tio kalenderdagarna av den period som avses i avsnitt 2.1.2. En motivering ska ges.

2.1.4.2 Ändringar av den inlämnade dokumentationen under bedömningen

20. Efter att en ansökan om tillstånd lämnats in kan den inlämnade dokumentationen ändras. Det kan ske av följande skäl:

— Om den nationella behöriga myndigheten meddelat att ansökan inte är i laga ordning (se avsnitt 2.1.4.1). I detta fall återupptas den tidsfrist som avses i artikel 9.4 i direktiv 2001/20/EG när en ansökan i laga ordning har mottagits.

— På sökandens initiativ. Sökanden kan i praktiken ha intresse av att ändra den inlämnade dokumentationen. Det kan vara fallet när den nationella behöriga myndigheten i en annan berörd medlemsstat eller ett berört tredjeland har gjort motiverade invändningar och sökanden vill se till att den dokumentation som lämnats in i alla berörda medlemsstater/tredjeländer är identisk. I detta fall återupptas den tidsfrist som avses i artikel 9.4 i direktiv 2001/20/EG.

— När den berörda medlemsstatens behöriga myndighet gjort motiverade invändningar: i det fallet gäller artikel 9.3 i direktiv 2001/20/EG.

2.1.4.3 Tillbakadraganden

21. Oförutsedda omständigheter eller ny information kan tvinga sökanden att dra tillbaka en ansökan om tillstånd innan den nationella behöriga myndigheten har beslutat om tillståndet. Sökanden ska informera den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet så snart han eller hon har för avsikt att dra tillbaka ansökan. Den inledande kontakten ska tas via fax eller e-post och innefatta EudraCT-numret och andra specifika uppgifter om prövningen. Om den inledande kontakten tas via telefon bör detta av spårbarhetsskäl följas upp via fax eller e-post. Den inledande kontakten ska snarast möjligt följas upp genom en formell skrivelse om tillbakadragande med en kortfattad beskrivning av skälen.
22. Om sökanden vill lämna in ansökan på nytt måste han eller hon ange att ansökan lämnas in på nytt både i följbrevet och i det därför avsedda fältet i ansökningsformuläret för den kliniska prövningen. Det ursprungliga EudraCT-numret används med en bokstav efter nummersekvensen: A för den först inlämnade ansökan, B för den andra ansökan och så vidare.

2.1.5 Överensstämmelse med andra godkännandekrav

23. Sökandens ansökningar ska i tillämpliga fall uppfylla andra krav som rör kliniska prövningar av försöksläkemedel. Om försöksläkemedlet till exempel är en genetiskt modifierad organism (GMO) kan det vara nödvändigt att få tillstånd från den berörda medlemsstatens behöriga myndighet för innesluten användning eller avsiktligt utsättande i enlighet med rådets direktiv 90/219/EEG av den 23 april 1990 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer⁽¹⁾ eller Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG⁽²⁾.

2.1.6 Övriga frågor

24. Ansökningshandlingarna ska endast lämnas elektroniskt, dvs. via ett telematiksysteem (om ett sådant finns i medlemsstaterna), e-post eller en postad cd-romskiva. Om handlingar sänds i pappersformat bör de begränsas till endast det undertecknade följbrevet.
25. Kommissionen uppmanar de nationella behöriga myndigheterna att godkänna engelska som språk i sin kommunikation med de sökande och i handlingar som inte är avsedda för allmänheten eller försökspersonen i den kliniska prövningen, till exempel vetenskapliga handlingar.

2.2 Tilldelning av EudraCT-nummer

26. Innan en ansökan lämnas in till den nationella behöriga myndigheten ska sökanden tilldelas ett unikt EudraCT-nummer från gemenskapens system för klinisk prövning EudraCT (*Community Clinical Trial System*)⁽³⁾ enligt det förfarande som beskrivs i den aktuella versionen av *Detailed guidance on the European clinical trials database*.⁽⁴⁾ Detta nummer avser protokollet för en prövning, oavsett om prövningen utförs på ett enda ställe eller på flera ställen i en eller flera medlemsstater. För att tilldelas ett EudraCT-nummer automatiskt från databasen måste sökanden lämna ett antal uppgifter⁽⁵⁾.

2.3 Följebrev

27. Sökanden ska lämna in ett undertecknat följbrev tillsammans med ansökan. Följbrevets ämnesrad ska innehålla EudraCT-numret och det konstanta sponsorprotokollnumret (om det är tillgängligt) samt prövningens titel.
28. I följbrevet ska sökanden ange prövningens särdrag.
29. Det är dock inte nödvändigt att i följbrevet ange information som redan angetts i ansökningsformuläret för den kliniska prövningen, med följande undantag:
- Om det finns specifika särdrag hos prövningsgruppen, till exempel försökspersoner i de kliniska prövningarna som inte kan ge ett informerat samtycke eller är minderåriga,
 - Om prövningen omfattar en första administrering av en ny aktiv substans till människor.
 - Om Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) eller den nationella behöriga myndigheten i en medlemsstat eller ett tredjeland avgett vetenskapliga yttranden om prövningen eller försöksläkemedlet.
 - Om prövningen ingår i eller ska ingå i ett pediatrikt prövningsprogram enligt avsnitt II, kapitel 3 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik användning⁽⁶⁾. Om läkemedelsmyndigheten redan har fattat ett beslut om det pediatrika prövningsprogrammet ska följbrevet innehålla en länk till beslutet på byråns webbplats (se även avsnitt 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Notera att även pediatrika kliniska prövningar som ingår i ett överenskommet pediatrikt prövningsprogram och som utförs i ett tredjeland måste föras in i EudraCT (se punkt 2.2.1. i kommissionens meddelande 2009/C28/01).

⁽⁶⁾ EUT L 378, 27.11.2006, s. 1.

⁽¹⁾ EGT L 117, 8.5.1990, s. 1, ändrat.

⁽²⁾ EGT L 106, 17.4.2001, s. 1, ändrat.

30. I följebrevet ska sökanden ange om försöksläkemedlet eller icke-försöksläkemedlet är en narkotisk och psykotrop substans.

31. Sökanden ska ange var i ansökningshandlingarna den relevanta informationen finns.

32. Sökanden ska i följebrevet i detalj ange var i ansökningshandlingarna den nödvändiga referenssäkerhetsinformationen finns för att bedöma om en biverkning är en misstänkt icke-förutsedd allvarlig biverkning (SUSAR).

33. Om en ansökan lämnas in på nytt (se avsnitt 2.1.4.3), ska sökanden markera ändringarna jämfört med den tidigare inlämnade ansökan.

2.4 Ansökningsformulär för kliniska prövningar

34. För kliniska prövningar som omfattas av tillämpningsområdet för direktiv 2001/20/EG föreskrivs och publiceras ett unikt EU-omfattande ansökningsformulär för kliniska prövningar i volym 10 av *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

35. En del av informationen i formuläret, till exempel informationen om sökanden och prövarnas namn, kommer endast att vara relevant i en medlemsstat.

36. Sökandens underskrift bekräftar att sponsorn är förvissad om följande:

— Den lämnade informationen är fullständig.

— De bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse av den tillgängliga informationen.

— Den kliniska prövningen kommer att utföras i enlighet med protokollet.

— Den kliniska prövningen kommer att utföras och SUSAR-meddelanden och resultatrelaterad information kommer att rapporteras i enlighet med den tillämpliga lagstiftningen.

37. Om formuläret lämnas in i pappersformat (se avsnitt 2.1.6), ska sökanden spara alla uppgifter i ansökningsformuläret för den kliniska prövningen som en XML-fil genom att använda hjälpfunktionen och lämna en elektronisk kopia av denna XML-fil på en cd-romskiva.

38. Mer information om ansökningsformuläret för den kliniska prövningen och om hur det ska fyllas i finns i den aktuella versionen av dessa dokument:

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

— *EudraCT User Manual* ⁽³⁾, och

— *EudraCT Frequently Asked Questions* ⁽⁴⁾.

39. Dessutom har läkemedelsmyndigheten en hjälp-desk till stöd för sökande som har frågor om EudraCT ⁽⁵⁾.

40. Vissa uppgifter i ansökningsformuläret för kliniska prövningar kommer att offentliggöras efter att de förts in i EudraCT av den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet. Detta sker genom att vissa uppgiftsfält i EudraCT offentliggörs i enlighet med de tillämpliga riktlinjer som publicerats av kommissionen ⁽⁶⁾.

2.5 Prövningsprotokollet

41. Enligt artikel 2 h första meningen i direktiv 2001/20/EG är prövningsprotokollet "ett dokument som beskriver prövningens syfte(n), utformning, metod, statistiska överväganden och uppläggning".

42. Prövningsprotokollet ska identifieras genom titeln, sponsorns specifika protokollkodnummer för alla versioner av protokollet (om det är tillgängligt), ett datum och versionsnummer som kommer att uppdateras vid ändringar, samt en kort titel och ett namn.

43. När det gäller prövningsprotokollets innehåll och format finns närmare uppgifter i avsnitt 6 i *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾. Prövningsprotokollet ska i synnerhet omfatta

— en klar och entydig definition av när den berörda prövningen avslutats. Det motsvaras i de flesta fall av datumet för det sista besöket av den sista patient som deltar i prövningen. Eventuella undantag från detta ska motiveras i prövningsprotokollet, och

⁽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⁾ EudraCT Helpdesk, e-post: eudract@ema.europa.eu; tfn +44 2075237523; fax +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, volym 10, kapitel 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

- en beskrivning av planen för tillhandahållande av eventuellt kompletterande vård av försökspersonerna i prövningen när deras deltagande i prövningen väl är avslutat, om detta skiljer sig från vad som normalt förväntas med tanke på försökspersonens medicinska tillstånd.
44. I prövningsprotokollet ska de undersökningar som utförs vid alla prövningsställen eller endast på specifika ställen tydligt anges.
45. Prövningsprotokollet ska även innehålla relevant information för etikkommitténs bedömning av den kliniska prövningen. Protokollet ska i detta syfte innehålla följande information:
- En analys av den kliniska prövningens relevans och av dess utformning för att möjliggöra en bedömning i enlighet med artikel 6.3 a i direktiv 2001/20/EG.
 - En utvärdering av den förväntade nyttan och de förväntade riskerna enligt kravet i artikel 3.2 a i direktiv 2001/20/EG (se artikel 6.3 b i direktiv 2001/20/EG).
 - En motivering av införlivandet av försökspersoner som är oförmögna att ge sitt informerade samtycke eller andra specifika grupper, till exempel minderåriga (se artikel 6.3 g i direktiv 2001/20/EG).
 - En detaljerad beskrivning av förfarandet för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke, särskilt då försökspersonerna är oförmögna att ge sitt informerade samtycke (se artikel 6.3 k i direktiv 2001/20/EG).
46. Närmare uppgifter finns i kommissionens särskilda riktlinjer baserade på artikel 8 i direktiv 2001/20/EG.
47. En sponsor kan vilja utföra en klinisk prövning med en aktiv substans som finns tillgänglig i Europeiska unionen under olika varumärken i ett antal läkemedel med godkännanden för försäljning i den berörda medlemsstaten. Det kan till exempel vara fallet när man vill beakta den lokala kliniska praxisen på varje ställe där klinisk prövning utförs i den berörda medlemsstaten. I det fallet får man i prövningsprotokollet endast definiera behandlingen med avseende på den aktiva substansen eller den anatomiska, terapeutiska och kemiska koden (ATC) (nivå 3–5) utan att ange varumärket för varje produkt.
48. När det gäller rapporteringen av incidenter ska följande anges i prövningsprotokollet:
- Allvarliga incidenter som prövaren inte måste rapportera omedelbart (se artikel 16.1 i direktiv 2001/20/EG).
 - Incidenter eller onormala laboratoriesvar som är avgörande för säkerhetsbedömningen och som ska rapporteras till sponsorn (se artikel 16.2 i direktiv 2001/20/EG).
49. I vissa fall kan frågor om brytning av försöksläkemedlets kod behöva tas upp i prövningsprotokollet. Närmare uppgifter finns i riktlinjerna för rapportering av biverkningar som publicerats i volym 10 av *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
50. Beträffande kliniska första prövningar på människor ges ytterligare riktlinjer i *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* ⁽²⁾.
51. Prövningsprotokollet ska åtföljas av en sammanfattning av protokollet.
52. Protokollet ska undertecknas av sponsorn och
- den prövare som ansvarar för den övergripande samordningen av en multicenterstudie (däribland multinationella studier), eller
 - den ansvariga prövaren vid prövning på ett ställe.

2.6 Prövarens broschyr

53. Enligt artikel 2 g i direktiv 2001/20/EG är prövarens broschyr en "sammanställning av de kliniska och icke-kliniska uppgifter om det/de läkemedel som prövas som är relevanta för studien av detta/dessa läkemedel på människor".
54. En ansökan om tillstånd för klinisk prövning måste åtföljas av en prövarbroschyr eller ett dokument i dess ställe (se nedan). Prövarens broschyr syftar till att ge prövarna och andra delaktiga i prövningen information som kan underlätta deras förståelse av den logiska grunden för och förenligheten med prövningsprotokollets centrala inslag, till exempel dosen, dosfrekvens/dosintervall, administreringsmetoder och förfaranden för övervakning av säkerheten.

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

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

55. Innehållet i, utformningen av och förfarandena för uppdatering av provarens broschyr måste vara förenliga med artikel 8.1 i kommissionens direktiv 2005/28/EG om fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om försöksläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter⁽¹⁾ (nedan kallat direktiv 2005/28/EG) och med *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95). Provarens broschyr ska sammanställas utifrån all tillgänglig information och alla bevis som stöder den logiska grunden för den föreslagna kliniska prövningen och den säkra användningen av försöksläkemedlet i prövningen och ska presenteras i form av sammanfattningar.
56. Den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper kan användas i stället för provarens broschyr om försöksläkemedlet har godkänts i någon medlemsstat eller något ICH-land och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning. För ICH-länder ska det dokument som motsvarar sammanfattningen av produktens egenskaper användas. Om användningsvillkoren i den kliniska prövningen skiljer sig från de som godkänts ska sammanfattningen av produktens egenskaper kompletteras med en sammanfattning av de relevanta icke-kliniska och kliniska uppgifter som stöder användningen av försöksläkemedlet i den kliniska prövningen. Då försöksläkemedlet endast identifieras i prövningsprotokollet genom sin aktiva substans ska sponsorn välja en sammanfattning av produktens egenskaper som motsvarar provarens broschyr för alla läkemedel som innehåller den aktiva substansen och som används på något ställe för klinisk prövning.
57. För multinationella prövningar där det läkemedel som ska användas i varje medlemsstat är det läkemedel som har godkänts på nationell nivå, och då sammanfattningen av produktens egenskaper skiljer sig åt mellan medlemsstaterna, ska sponsorn välja att ersätta provarens broschyr med en sammanfattning av produktens egenskaper för hela den kliniska prövningen. Denna sammanfattning av produktens egenskaper ska vara den som bäst garanterar patientsäkerheten.
58. Den senast ändrade prövarbroschyr som godkänts av den nationella behöriga myndigheten eller ett motsvarande dokument (till exempel sammanfattning av produktens egenskaper för saluförda produkter) används som referenssäkerhetsinformation för bedömningen av sannolikheten för eventuella biverkningar under den kliniska prövningen.

2.7 Dokumentation om försöksläkemedlet

59. I artikel 2 d i direktiv 2001/20/EG definieras försöksläkemedel på följande sätt:

”En farmaceutisk beredning av en aktiv substans eller placebo som prövas eller används som referens vid en klinisk prövning, inklusive produkter som redan har godkänts för

försäljning men som används eller sätts samman (formulerad eller förpackad) på annat sätt än det godkända, eller som används för en icke godkänd indikation, eller för att få ytterligare information om en redan godkänd användning.”

60. I dokumentationen om försöksläkemedlet ges information om kvaliteten hos alla försöksläkemedel (dvs. inklusive referensprodukt och placebo), tillverkningen och kontrollen av försöksläkemedlet samt uppgifter från icke-kliniska studier och från försöksläkemedlets kliniska användning. I många fall då försöksläkemedlet har ett godkännande för försäljning krävs dock ingen dokumentation om försöksläkemedlet. Mer uppgifter finns i avsnitt 2.7.1 (förenligheten med god tillverkningssed) och avsnitt 2.7.3 (uppgifter).

2.7.1 Förenlighet med god tillverkningssed

61. Vad gäller förenligheten med god tillverkningssed behöver inga handlingar lämnas in om

- försöksläkemedlet har godkänts för försäljning inom EU eller i ett ICH-land, inte har ändrats och tillverkas inom EU, eller
- om försöksläkemedlet inte tillverkas inom EU, men har ett godkännande för försäljning inom EU, och inte har ändrats.

62. Om försöksläkemedlet inte har ett godkännande för försäljning inom EU eller i ett ICH-land och inte tillverkas inom EU, ska följande handlingar lämnas:

- En kopia av importtillståndet enligt hänvisningen i artikel 13.1 i direktiv 2001/20/EG.
- Ett intyg utfärdat av personen med särskild kompetens inom EU om att tillverkningen är förenlig med en god tillverkningssed som åtminstone motsvarar EU:s goda tillverkningssed. Beträffande detta intyg finns specifika bestämmelser i avtalen om ömsesidigt godkännande mellan EU och tredjeländer⁽²⁾.

63. I alla övriga fall ska sökanden för att dokumentera förenligheten med god tillverkningssed enligt direktiv 2003/94/EG och de detaljerade genomföranderiktlinjerna för försöksläkemedel⁽³⁾, lämna en kopia av tillverknings-/importtillståndet enligt artikel 13.1 i direktiv 2001/20/EG med angivande av tillämpningsområdet för tillverknings-/importtillståndet.

2.7.2 Uppgifter om försöksläkemedlet

2.7.2.1 Inledande kommentarer

64. Beträffande uppgifter kan dokumentationen om försöksläkemedlet ersättas av annan dokumentation som kan lämnas för sig eller tillsammans med en förenklad dokumentation om försöksläkemedlet. Närmare uppgifter om denna ”förenklade dokumentation om försöksläkemedlet” anges i avsnitt 2.7.3.

⁽²⁾ Mer information finns på <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Bilaga 13 till volym 4 av *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ EUT L 91, 9.4.2005, s. 13.

65. Dokumentationen om försöksläkemedlet ska inledas med en detaljerad innehållsförteckning och en ordlista.
66. Informationen i dokumentationen om försöksläkemedlet ska vara koncis. Dokumentationen om försöksläkemedlet bör inte vara onödigt omfattande. Uppgifter bör helst lämnas i tabellform med kortfattade beskrivningar av de viktigaste punkterna.
67. Beträffande de olika specifika typerna av försöksläkemedel ger läkemedelsmyndigheten också vägledning i volym 3 av *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
72. Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska uppgifter ska ställas upp logiskt, till exempel enligt rubrikerna i den aktuella versionen av modul 4 av *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet) ⁽⁴⁾, eller enligt eCTD-formatet.
73. Närmare uppgifter finns i de specifika gemenskapsriktlinjerna i volym 3 av *EudraLex* ⁽⁵⁾, och särskilt i den ändrade versionen av *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals* (CPMP/ICH/286/95).
74. Detta avsnitt ska innehålla en kritisk analys av uppgifterna, däribland en motivering till utelämnade uppgifter och en bedömning av produktens säkerhet i samband med den föreslagna kliniska prövningen snarare än en rent faktamässig sammanfattning av de utförda studierna.

2.7.2.2 Uppgifter om kvaliteten

68. Uppgifter om kvaliteten ska ställas upp logiskt, till exempel enligt rubrikerna i den aktuella versionen av *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾. I detta dokument ges även vägledning om kvaliteten hos placebo preparat.
69. Vad gäller biotekniska försöksläkemedel finns närmare uppgifter i den ändrade versionen av *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products* ⁽³⁾.
75. Prövningsprotokollen ska i tillämpliga fall uppfylla kraven i riktlinjerna om god labororiesed. Sökanden ska lämna ett uttalande om alla studiers status i fråga om god labororiesed.
76. Det testmaterial som används i toxicitetsstudier ska vara representativt för det material som föreslås för användning i de kliniska prövningarna vad gäller profilerna för kvalitativ och kvantitativ orenhet. Förberedelsen av testmaterialet ska vara föremål för de kontroller som krävs för att garantera detta och därmed stödja studiens giltighet.
70. I undantagsfall, då orenheter inte är motiverade genom specifikationen eller då oväntade orenheter (som inte omfattas av en specifikation) upptäcks ska analysintyget för testprodukter bifogas. Sökandena ska bedöma behovet av att lämna ett TSE-certifikat.

2.7.2.3 Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska uppgifter

71. Sökanden ska också lämna sammanfattningar av icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska uppgifter om alla försöksläkemedel som används i den kliniska prövningen. Sökanden ska också lämna en referensförteckning över utförda studier och lämpliga litteraturhänvisningar. Fullständiga uppgifter från studierna och kopior av referenserna ska tillgängliggöras på begäran. När det är lämpligt bör uppgifter lämnas in i tabellform med kortfattade beskrivningar av de viktigaste punkterna. Sammanfattningarna av de studier som utförts ska möjliggöra en bedömning av studiens lämplighet och huruvida studien har utförts i enlighet med ett godtagbart protokoll.
77. Uppgifter om kliniska prövningar och prövningar på människor ska ställas upp logiskt, till exempel enligt rubrikerna i den aktuella versionen av modul 5 av *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet) ⁽⁶⁾, eller enligt eCTD-formatet.
78. I detta avsnitt ska sammanfattningar av alla tillgängliga uppgifter från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor av de föreslagna försöksläkemedlen ges.
79. Alla studier ska ha utförts i enlighet med principerna för god klinisk sed. I detta syfte ska sökanden lämna följande uppgifter:
- Ett uttalande om förenligheten med god klinisk sed hos de kliniska prövningar som avses.

2.7.2.4 Uppgifter om tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor

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

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

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

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

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

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

— Vid hänvisning till en klinisk prövning som har utförts i tredjeländer ska det finnas en hänvisning till införandet av denna kliniska prövning i ett offentligt register om detta finns tillgängligt. Om en klinisk prövning inte har publicerats i ett register ska detta förklaras och motiveras.

80. Det finns inga särskilda krav på att uppgifter från kliniska studier måste lämnas in innan ett tillstånd för en klinisk prövning kan beviljas. Detta ska snarare bedömas från fall till fall. I detta hänseende ges vägledning i riktlinjerna *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5 Allmän risk- och nytto bedömning

81. Detta avsnitt ska innehålla en kortfattad integrerad sammanfattning med en kritisk analys av de icke-kliniska och kliniska uppgifterna om de potentiella riskerna och den potentiella nyttan med den föreslagna prövningen om inte denna information redan lämnats i prövningsprotokollet. I det senare fallet ska sökanden göra en korshänvisning till det berörda avsnittet i protokollet. I texten ska alla studier som avslutats i förtid anges med en redogörelse av skälen. Vid all utvärdering av förutsebara risker och förväntad nytta för studier med minderåriga eller oförmögna vuxna bör bestämmelserna i artiklarna 3–5 i direktiv 2001/20/EG beaktas.

82. I förekommande fall bör sponsorn diskutera säkerhetsmarginalerna i termer av den relativa systemiska exponeringen för försöksläkemedlet, helst på grundval av uppgifter om arean under kurvan (AUC) eller om den maximala koncentrationen (C_{max}), beroende på vilket som anses vara mest relevant, snarare än i termer av den tillämpade dosen. Sponsorn bör även diskutera den kliniska relevansen av alla resultat i de icke-kliniska och kliniska studierna samt göra eventuella rekommendationer om vidare övervakning av effekterna och säkerheten i de kliniska prövningarna.

2.7.3 Förenklad dokumentation om försöksläkemedlet genom hänvisning till annan dokumentation

83. Sökanden kan hänvisa till annan dokumentation som kan lämnas in för sig eller tillsammans med en förenklad dokumentation om försöksläkemedlet. Dokumentationen ska innehålla de uppgifter som anges i tabell 1.

87.

Tabell 1

Innehållet i en förenklad dokumentation om ett försöksläkemedel

Typer av tidigare bedömning	Uppgifter om kvaliteten	Icke-kliniska uppgifter	Kliniska uppgifter
Försöksläkemedlet har ett godkännande för försäljning i en annan EU-medlemsstat eller ett ICH-land och används i prövningen			
— enligt villkoren i sammanfattningen av produktens egenskaper	Sammanfattning av produktens egenskaper		
— utan hänsyn till villkoren i sammanfattningen av produktens egenskaper	Sammanfattning av produktens egenskaper	Om tillämpligt	Om tillämpligt
— efter ändring (t.ex. brytning av koden)	P+A	Sammanfattning av produktens egenskaper	Sammanfattning av produktens egenskaper

2.7.3.1 Möjlighet att hänvisa till prövarens broschyr

84. Sökanden kan antingen lämna fristående dokumentation om försöksläkemedlet eller göra en korshänvisning till prövarens broschyr för de prekliniska och kliniska delarna av dokumentationen om försöksläkemedlet. I det senare fallet ska sammanfattningarna av den prekliniska informationen och den kliniska informationen omfatta uppgifter, helst i tabellform, som är tillräckligt detaljerade för att bedömarna ska kunna fatta ett beslut om försöksläkemedlets eventuella toxicitet och om säkerheten hos dess användning i den föreslagna prövningen. Om någon särskild aspekt av de prekliniska uppgifterna eller de kliniska uppgifterna kräver en detaljerad expertförklaring eller en analys utöver vad som normalt införlivas i prövarens broschyr ska sökanden lämna den prekliniska och kliniska informationen som en del av dokumentationen om försöksläkemedlet.

2.7.3.2 Möjlighet att hänvisa till sammanfattningen av produktens egenskaper eller till bedömningen av dokumentationen om försöksläkemedlet i en annan tillämpning av kliniska prövningar

85. Sökanden kan lämna in den aktuella versionen av sammanfattningen av produktens egenskaper (eller, för ICH-länder, den dokumentation som motsvarar denna sammanfattning) som dokumentation om försöksläkemedlet om ett försöksläkemedel har ett godkännande för försäljning i en medlemsstat eller i ett ICH-land. De exakta kraven anges i tabell 1.

86. Dessutom kan dokumentationen om försöksläkemedlet ha lämnats in tidigare av samma sökande eller av en annan sökande och innehas av den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet. I dessa fall får sökandena göra en korshänvisning till den tidigare inlämnade dokumentationen. Om dokumentationen lämnats in av en annan sökande ska ett brev från denna sökande lämnas som tillåter den nationella behöriga myndigheten att göra en korshänvisning till dessa uppgifter. De exakta kraven anges i tabell 1.

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

Typer av tidigare bedömning	Uppgifter om kvaliteten	Icke-kliniska uppgifter	Kliniska uppgifter
En annan beredningsform eller styrka av försöksläkemedlet har ett godkännande för försäljning i en EU-medlemsstat eller ett ICH-land och försöksläkemedlet distribueras av innehavaren av godkännandet för försäljning	Sammanfattning av produktens egenskaper+P+A	Ja	Ja
Försöksläkemedlet har inte något godkännande för försäljning i någon EU-medlemsstat eller något ICH-land, men den aktiva substansen ingår i ett läkemedel med ett godkännande för försäljning i en EU-medlemsstat och			
— distribueras av samma tillverkare	Sammanfattning av produktens egenskaper+P+A	Ja	Ja
— distribueras av en annan tillverkare	Sammanfattning av produktens egenskaper+S+P+A	Ja	Ja
Försöksläkemedlet har varit föremål för en tidigare ansökan om klinisk prövning och har godkänts i den berörda medlemsstaten ⁽¹⁾ och har inte ändrats och			
— inga nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning	Hänvisning till den tidigare inlämnade ansökan		
— nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning	Nya uppgifter	Nya uppgifter	Nya uppgifter
— används under andra omständigheter	Om tillämpligt	Om tillämpligt	Om tillämpligt

(S: Uppgifter om den aktiva substansen; P: Uppgifter om försöksläkemedlet; A: Tillägg till den aktuella versionen av *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾.)

⁽¹⁾ Sponsorn ska lämna in ett brev med tillstånd att göra korshänvisningar till uppgifter som lämnats in av en annan sökande.

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

88. Om sökanden är innehavare till godkännandet för försäljning och har lämnat en ansökan om att ändra sammanfattningen av produktens egenskaper som ännu inte har godkänts och som är relevant för bedömningen av dokumentationen om försöksläkemedlet ur patientsäkerhetsaspekt ska ändringarnas art och skälen till dessa anges.

89. Om försöksläkemedlet definieras i protokollet i termer av den aktiva substansen eller ATC-koden (se ovan, avsnitt 2.5), kan sökanden ersätta dokumentationen om försöksläkemedlet med en representativ sammanfattning av produktens egenskaper för varje aktiv substans/aktiv substans

som rör denna ATC-grupp. Sökanden kan alternativt lämna ett kollationerat dokument med information som motsvarar informationen i den representativa sammanfattningen av produktens egenskaper för varje aktiv substans som kan användas som försöksläkemedel i den kliniska prövningen.

2.7.4 Dokumentation om försöksläkemedel vid placebo

90. Om försöksläkemedlet är ett placebopreparat kan informationskraven sänkas i enlighet med kraven i tabell 2.

91.

Tabell 2

Dokumentation om försöksläkemedel vid placebo

Dokumentation om försöksläkemedel som är placebopreparat	Uppgifter om kvaliteten	Icke-kliniska uppgifter	Kliniska uppgifter
Försöksläkemedlet är ett placebopreparat	P+A	Nej	Nej
Försöksläkemedlet är ett placebopreparat som har samma sammansättning som det testade försöksläkemedlet, tillverkas av samma tillverkare och är inte sterilt	Nej	Nej	Nej

Dokumentation om försöksläkemedel som är placebo-preparat	Uppgifter om kvaliteten	Icke-kliniska uppgifter	Kliniska uppgifter
Försöksläkemedlet är ett placebo-preparat för vilket en tidigare ansökan om klinisk prövning har lämnats in i den berörda medlemsstaten	Nej	Nej	Nej

(S: Uppgifter om den aktiva substansen; P: Uppgifter om försöksläkemedlet; A: Tillägg till den aktuella versionen av *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾.)

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

2.8 Icke-undersökta läkemedel som används i prövningen

92. Läkemedel som används i en klinisk prövning och som inte omfattas av definitionen av ett försöksläkemedel kallas icke-undersökta läkemedel. Gränsen mellan försöksläkemedel och icke-undersökta läkemedel beskrivs i *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ⁽¹⁾.
93. Det rekommenderas starkt att icke-undersökta läkemedel med godkännande för försäljning i den berörda medlemsstaten används. Om detta inte är möjligt ska i stället icke-undersökta läkemedel med godkännande för försäljning i en annan medlemsstat användas. Om detta inte är möjligt ska i stället icke-undersökta läkemedel med godkännande för försäljning i ett ICH-land eller ett tredjeland med ett avtal om ömsesidigt godkännande med EU användas ⁽²⁾. Om detta inte är möjligt ska i stället icke-undersökta läkemedel med godkännande för försäljning i ett annat tredjeland användas. I annat fall kan ett icke-undersökt läkemedel utan godkännande för försäljning användas.
94. Beträffande kraven i dokumentationen om icke-undersökta läkemedel finns närmare uppgifter i den tillämpliga vägledning som publicerats i *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, volym 10 ⁽³⁾.

2.9 Andra dokument som ska lämnas in, översikt

95. Följande kompletterande dokument ska finnas med i de ansökningshandlingar som lämnas in till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndigheter:
1. En kopia av yttrandet från den berörda medlemsstatens etikkommitté så snart det är tillgängligt, oavsett om ansökan har lämnats in samtidigt eller efteråt, om inte etikkommittén informerar sökanden om att den har lämnat en kopia av sitt yttrande till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet. Om detta dokument lämnas in efter en ansökan om tillstånd ska det inte uppfattas som en ändring av dokumentationen enligt avsnitt 2.1.4.2.
 2. En kopia av sammanfattningen (om tillgänglig) av ett vetenskapligt yttrande från en medlemsstat eller läkemedelsmyndigheten beträffande den kliniska pröv-

ningen. Om detta dokument lämnas in efter att en ansökan om tillstånd har lämnats in ska det inte betraktas som en ändring av dokumentationen enligt avsnitt 2.1.4.2.

3. Om den kliniska prövningen ingår i ett överenskommet pediatrikt prövningsprogram ska en kopia av byråns beslut om överenskommelsen om det pediatrika prövningsprogrammet och yttrandet från den pediatrika kommittén lämnas in, om inte dessa dokument i sin helhet är tillgängliga via Internet. I det senare fallet är länken till denna dokumentation i följebrevet tillräckligt (se avsnitt 2.3). Om detta dokument lämnas in efter en ansökan om tillstånd ska det inte uppfattas som en ändring av dokumentationen enligt avsnitt 2.1.4.2.
4. Uppgifterna i märkningen av försöksläkemedlet.
5. Vid avgifter, bevis på betalning.
96. I tabell 3 ges en slutlig översikt över den dokumentation som ska lämnas in.

Tabell 3

Förteckning över den dokumentation som ska lämnas till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet i enlighet med dessa detaljerade riktlinjer

-
- Följebrev med det innehåll som anges i avsnitt 2.3.
 - Ansökningsformulär för kliniska prövningar.
 - Protokoll med det innehåll som anges i avsnitt 2.5.
 - Prövarens broschyr, eller dokument som ersätter detta, enligt avsnitt 2.6.
 - Dokumentation om försöksläkemedlet/förenklad dokumentation om försöksläkemedlet, enligt vad som anges i avsnitten 2.7 och 2.7.3.
 - Dokumentation om icke-undersökta läkemedel enligt avsnitt 2.8.
 - De kompletterande handlingar som avses i avsnitt 2.9.
-

2.10 Kompletterande nationella krav på dokument

97. De nationella kraven på innehållet i dokumentationen för ansökan om klinisk prövning kan vara mer omfattande än förteckningen över dokumentation i avsnitt 2.9 i följande två fall:

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

⁽²⁾ Dessa tredjeländer är Kanada, Japan, Schweiz, Australien och Nya Zeeland.

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

2.10.1 *Dokument om information med relevans för etikkommittéerna, som i undantagsfall granskas av de nationella behöriga myndigheterna i enlighet med artikel 6.4 i direktiv 2001/20/EG*

98. Dokument om information som, i enlighet med artikel 6.2 i direktiv 2001/20/EG, endast granskas av etikkommittén ska inte lämnas till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet.

99. Om en medlemsstat dock i enlighet med artikel 6.4 i direktiv 2001/20/EG har beslutat att dess nationella behöriga myndighet är ansvarig för granskningen av

- bestämmelserna om skadestånd eller gottgörelse,
- försäkring eller skadestånd för att täcka prövarens/sponsorns ansvar,
- gottgörelse och belöning av prövare och försökspersoner i den kliniska prövningen, eller
- avtalet mellan sponsorn och ställena för klinisk prövning

ska den relevanta dokumentationen lämnas till den nationella behöriga myndigheten i denna medlemsstat.

100. Medlemsstater som beslutar att utöka räckvidden för den nationella behöriga myndighetens bedömning är skyldiga att underrätta kommissionen, de övriga medlemsstaterna och läkemedelsmyndigheten om detta. Dessa medlemsstater finns med i förteckningen på Europeiska kommissionens "webbplats för kliniska prövningar" ⁽¹⁾.

2.10.2 *Dokument som rör information om ett mer omfattande skydd av försökspersoner i kliniska prövningar i enlighet med artikel 3.1 i direktiv 2001/20/EG*

101. Vissa medlemsstater kan ha nationella bestämmelser om skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar som är mer omfattande än bestämmelserna i direktiv 2001/20/EG (se artikel 3.1 i direktiv 2001/20/EG).

102. För att den nationella behöriga myndigheten ska kunna bedöma förenligheten med dessa nationella bestämmelser (nedan kallade bakomliggande nationella bestämmelser) kan medlemsstaterna kräva ytterligare information i ansökningshandlingarna om klinisk prövning.

103. Medlemsstaterna kan dock endast begära denna kompletterande information om den bakomliggande nationella bestämmelsen är förenlig med direktiv 2001/20/EG. Därför måste den bakomliggande nationella bestämmelsen i synnerhet

- vara tydligt inriktad på ett mer omfattande skydd av försökspersoner vid kliniska prövningar än bestämmelserna i direktiv 2001/20/EG,
- vara lämplig och proportionerlig med tanke på det eftersträfvade syftet,
- vara förenlig med förfarandena i direktiv 2001/20/EG, och
- vara förenlig med tidsfristerna i direktiv 2001/20/EG.

104. Kommissionen kommer att garantera de bakomliggande nationella bestämmelsernas förenlighet med dessa krav.

3. ANMÄLAN AV ÄNDRINGAR OCH DÄRMED RELATERADE ÅTGÄRDER

3.1 Rättslig grund och tillämpningsområde

105. I artikel 10 a i direktiv 2001/20/EG anges följande:

"Efter det att den kliniska prövningen påbörjats får sponsorn göra ändringar i prövningsprotokollet. Om det rör sig om väsentliga ändringar, som kan påverka försökspersonernas säkerhet, eller ändra tolkningen av de vetenskapliga dokument som stöder prövningens utförande eller om de är betydelsefulla av något annat skäl, skall sponsorn meddela den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter skälen till att dessa ändringar görs och deras innehåll samt underrätta den berörda etikkommittén eller de berörda etikkommittéerna om detta i enlighet med artiklarna 6 ('Etikkommitté') och 9 ('Påbörjande av en klinisk prövning')."

106. Eftersom ändringar som är "väsentliga [...], som kan påverka försökspersonernas säkerhet, eller ändra tolkningen av de vetenskapliga dokument som stöder prövningens utförande" och ändringar som är "betydelsefulla av något annat skäl" har samma rättsliga konsekvenser ska termen "väsentlig ändring" som används i dessa riktlinjer avse båda typerna av ändring.

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

107. Anmälan/inlämnande av information ⁽¹⁾ är endast obligatoriskt om ändringen är av väsentlig art. Enligt direktiv 2001/20/EG krävs ingen anmälan eller något omedelbart inlämnande av information om icke-väsentliga ändringar. Varken den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndigheter eller dess etikkommitté kan tvinga sponsorn att anmäla icke-väsentliga ändringar. I detta fall gäller reglerna för icke-väsentliga ändringar (se avsnitt 3.6).

3.2 Begreppet "ändring"

108. Följande ändringar räknas inte som en ändring enligt artikel 10 a i direktiv 2001/20/EG:

- En ändring av den dokumentation som lämnats in till den nationella behöriga myndigheten under den nationella behöriga myndighetens pågående bedömning av ansökan om tillstånd (för dessa aspekter se avsnitt 2.1.4.2).
- En ändring av den dokumentation som lämnats in till etikkommittén under etikkommitténs pågående bedömning av ansökan om tillstånd.

109. I artikel 10 a i direktiv 2001/20/EG hänvisas endast till ändringar av det godkända provningsprotokollet. Detta ska tolkas som att det omfattar all dokumentation som lämnats in inom ramen för det godkända provningsprotokollet.

110. Den årliga säkerhetsrapporten i enlighet med artikel 17.2 i direktiv 2001/20/EG är i sig inte en ändring och behöver därför inte anmälas som en väsentlig ändring till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet. Sponsorn måste dock kontrollera om uppgifterna i den årliga säkerhetsrapporten kräver en ändring av den dokumentation som lämnats in med ansökan om tillstånd för klinisk prövning. Om denna ändring är väsentlig ska reglerna om anmälan av väsentliga ändringar gälla för dessa ändringar.

111. En ändring avseende kontaktpersonen eller kontaktuppgifterna till kontaktpersonen (till exempel ändrad e-postadress eller postadress) betraktas inte som en ändring, om sponsorn och det juridiska ombudet förblir densamma. Sponsorn ska dock se till att den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet får kännedom om denna ändring snarast möjligt, så att den nationella behöriga myndigheten kan utöva sin kontrollfunktion.

3.3 Begreppet "väsentlig"

112. Ändringar av prövningen betraktas som väsentliga om de kan få en betydande inverkan på

- säkerheten eller den fysiska eller psykiska integriteten hos försökspersonerna i den kliniska prövningen, eller
- prövningens vetenskapliga värde.

113. En ändring ska hur som helst endast betraktas som väsentlig om ett eller båda av ovanstående kriterier är uppfyllda.

114. Det är sponsorns uppgift att bedöma om en ändring ska betraktas som väsentlig. Denna bedömning ska göras från fall till fall mot bakgrund av ovanstående kriterier. Sponsorn ansvarar för bedömningen, men i de fall när sponsorn rådfrågar den nationella behöriga myndigheten ska den yttra sig utan dröjsmål och kostnadsfritt.

115. Vid tillämpningen av dessa kriterier ska åtgärder dock vidtas för att undvika överrapportering. Alla ändringar av ansökningsformuläret för den kliniska prövningen ska i synnerhet inte rutinmässigt betraktas som väsentliga ändringar.

116. Den årliga uppdateringen av prövarens broschyr i enlighet med artikel 8 i direktiv 2005/28/EG är i sig inte en väsentlig ändring. Sponsorn ska dock kontrollera om uppdateringen rör ändringar som ska betraktas som väsentliga eller inte. I det fallet ska reglerna för anmälan av väsentliga ändringar gälla för ändringen.

117. Sponsorn ska även bedöma om kombinationen av väsentliga ändringar leder till ändringar av den kliniska prövningen i sådan utsträckning att den måste betraktas som en helt ny klinisk prövning, som i så fall skulle bli föremål för ett nytt tillståndsförfarande.

3.4 Exempel

118. Mot bakgrund av dessa kriterier kan följande exempel tjäna som vägledning för sponsorns beslut från fall till fall. Dessa exempel rör endast de aspekter som bedöms av den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet. För aspekter som granskas av etikkommittén hänvisas till kommissionens vägledning baserad på artikel 8 i direktiv 2001/20/EG.

3.4.1 Ändringar av protokollet för kliniska prövningar

119. Nedan följer en icke-uttömmande förteckning över ändringar i protokollet som normalt betraktas som väsentliga:

- a) Ändring av den kliniska prövningens huvudsyfte.

⁽¹⁾ I direktiv 2001/20/EG görs skillnad mellan den nationella behöriga myndighetens "anmälan" och etikkommitténs "information". I denna vägledning kommer båda dessa att kallas anmälan.

- b) Ändring av det primära eller sekundära effektmåttet som kan få en betydande inverkan på den kliniska prövningens säkerhet eller vetenskapliga värde.
- c) Användning av en ny mätningmetod för det primära effektmåttet.
- d) Nya toxikologiska eller farmakologiska uppgifter eller ny tolkning av de toxikologiska eller farmakologiska uppgifterna som kan inverka på risk-/nyttobedömningen.
- e) Ändring av definitionen av när prövningen avslutas, även om prövningen i praktiken redan har avslutats.
- f) Tillägg av en prövningsmyndighet eller placebogrupp.
- g) Ändring av införlivande- eller uteslutandekriterierna, såsom ändringar av åldersgruppen, om dessa ändringar kan få en betydande inverkan på den kliniska prövningens säkerhet eller vetenskapliga värde.
- h) Färre övervakningsbesök.
- i) Utbyte av ett diagnostiskt eller medicinskt övervakningsförfarande som kan få en betydande inverkan på den kliniska prövningens säkerhet eller vetenskapliga värde.
- j) Tillbakadragande av ett oberoende organ för uppgiftsövervakning.
- k) Ändring av försöksläkemedlen.
- l) Ändring av doseringen av försöksläkemedlen.
- m) Ändring av administrerings sättet för försöksläkemedlen.
- n) Ändring av en studies utformning som kan få en betydande inverkan på den primära eller mer omfattande sekundära statistiska analysen eller risk-/nyttobedömningen.
120. Nedan följer en icke-uttömmande förteckning över ändringar i protokollet som normalt *inte* betraktas som väsentliga:
- a) Ändringar av identifikationen av prövningen (till exempel ändrad titel etc.).
- b) Tillägg/borttagande av ett förberedande/tertiärt effektmått.
- c) En mindre ökning av prövningens varaktighet (< 10 % av den totala tiden för prövningen).
- d) En ökning av varaktigheten på > 10 % av den totala tiden för prövningen, under förutsättning att
- exponeringen för behandlingen med försöksläkemedlet inte utökas,
 - definitionen av när prövningen avslutas är oförändrad, och
 - övervakningsarrangemangen är oförändrade.
- e) En ändring av antalet försökspersoner i den kliniska prövningen per prövningsställe, om det totala antalet försökspersoner i den berörda medlemsstaten är detsamma eller om ökningen/minskningen är obetydlig mot bakgrund av det totala antalet försökspersoner.
- f) En ändring av antalet försökspersoner i den kliniska prövningen i den berörda medlemsstaten, om det totala antalet försökspersoner i den berörda medlemsstaten är detsamma eller om ökningen/minskningen är obetydlig mot bakgrund av det totala antalet försökspersoner.
- g) En ändring av den dokumentation som används av forskningsgruppen för registrering av studieuppgifter (till exempel studierapporteringsformuläret eller formuläret för uppgiftsinsamling).
- h) Kompletterande säkerhetsövervakning som inte ingår i en brådskande säkerhetsåtgärd utan utförs av försiktighetsskäl.
- i) Smärre förtydliganden av protokollet.
- j) Korrigering av stavfel.
- 3.4.2 *Ändringar av dokumentationen om försöksläkemedlet*
121. Vägledning avseende ändringar i dokumentationen om försöksläkemedlet ges i kapitel 8 i Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials ⁽¹⁾.
- 3.4.3 *Ändringar av prövarens broschyr*
122. Nedan följer en icke-uttömmande förteckning över ändringar i prövarens broschyr som normalt betraktas som väsentliga:
- ⁽¹⁾ CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- a) Nya toxikologiska eller farmakologiska uppgifter eller ny tolkning av toxikologiska eller farmakologiska uppgifter av relevans för prövaren.
- b) Ändringar av referenssäkerhetsinformationen för den årliga säkerhetsrapporten.
- 3.4.4 *Ändringar beträffande andra ursprungliga dokument till stöd för ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen*
123. Nedan följer en icke-uttömmande förteckning över ändringar i andra ursprungliga dokument som normalt betraktas som väsentliga:
- a) En ändring av sponsorn eller sponsorns juridiska ombud.
- b) Återkallelse eller upphävande av försökläkemedlets godkännande för försäljning.
124. Nedan följer en förteckning över ändringar i andra ursprungliga dokument som normalt *inte* betraktas som väsentliga:
- a) Utbyte av andra personer än sponsorn eller dennes juridiska ombud, till exempel sökanden, de kliniska forskningspartner som övervakar den kliniska prövningen åt prövaren och de kliniska forskningsorganisationerna (notera att ansvaret för den kliniska prövningen gentemot den nationella behöriga myndigheten alltid åligger sponsorn eller dennes juridiska ombud).
- b) Ändringar av kontaktuppgifterna till de personer som det hänvisas till i dokumentationen (se emellertid avsnitt 3.2 beträffande kontaktuppgifter till kontaktpersonen).
- c) Ändringar av den interna organisationen för sponsorn eller de personer som vissa uppgifter har delegerats till.
- d) Ändringar av de logistiska arrangemangen för lagring/transport av prover.
- e) Ändring av den tekniska utrustningen.
- f) Tillägg eller borttagande av en annan berörd medlemsstat eller ett annat berört tredjeland.
125. Väsentliga ändringar kan röra information som är relevant för den bedömning som görs av den nationella behöriga myndigheten, etikkommittén eller båda.
126. För väsentliga ändringar av information som endast bedöms av den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet ska sponsorn endast underrätta den nationella behöriga myndigheten om ändringen.
127. För väsentliga ändringar av information som, i enlighet med direktiv 2001/20/EG, endast bedöms av den berörda medlemsstatens etikkommitté ska sponsorn endast underrätta etikkommittén om ändringen. Det gäller särskilt information som rör
- stället för den kliniska prövningen (artikel 6.3 f i direktiv 2001/20/EG),
- den skriftliga information som ska lämnas till försökspersonen i den kliniska prövningen för att få dennes informerade samtycke (artikel 6.3 g i direktiv 2001/20/EG), och
- prövaren (artikel 6.3 d i direktiv 2001/20/EG).
128. Dessa aspekter tas upp i kommissionens särskilda riktlinjer baserade på artikel 8 i direktiv 2001/20/EG.
129. När väsentliga ändringar påverkar information som bedöms av såväl den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet som dess etikkommitté ska sponsorn lämna in anmälningar till båda dessa organ.
130. Väsentliga ändringar behöver inte anmälas endast i informations syfte till bägge organen (den nationella behöriga myndigheten och etikkommittén) om det bara är det ena organet som ska bedöma information.
131. Det är i praktiken nödvändigt att den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet och dess etikkommitté kommunicerar med varandra för att garantera utbytet av expertkunskap eller information. Det kan till exempel särskilt gälla
- bedömning av vetenskaplig information som kräver specifik expertkunskap,
- säkerställande av effektiva inspektioner av ställen för klinisk prövning, och
- uppdatering av relevant information i EudraCT.

3.5 Vem ska underrättas?

3.6 Icke-väsentliga ändringar

132. Sponsorn behöver inte meddela icke-väsentliga ändringar till den nationella behöriga myndigheten eller till etikkommittén. Icke-väsentliga ändringar ska dock registreras och föras in i dokumentationen när den sedan lämnas in, till exempel i den efterföljande anmälan av en väsentlig ändring. Detta är särskilt viktigt för ansökningsformuläret för klinisk prövning: detta formulär ska uppdateras i sin helhet vid en väsentlig ändring. Dokumentation om icke-väsentliga ändringar ska på begäran också göras tillgänglig för inspektion antingen på provningsstället eller i sponsorns lokaler.

3.7 Utformning av och innehåll i anmälan

133. Anmälan av en väsentlig ändring ska innehålla följande:

- a) Ett undertecknat följebrev, som innefattar följande:
- I ämnesraden, EudraCT-numret samt sponsorns protokollnummer (om tillgängligt) med provningens titel och sponsorns ändringskodnummer, vilket möjliggör en unik identifikation av den väsentliga ändringen. Samma kodnummer ska användas genomgående.
 - Identifikation av sökanden.
 - Identifikation av ändringen (sponsorns väsentliga ändringskodnummer⁽¹⁾ och datum). En ändring kan gälla flera ändringar i protokollet eller den vetenskapliga styrkande dokumentationen.
 - En markerad angivelse av eventuella särskilda frågor som rör ändringen och angivande av var den relevanta informationen eller texten finns i den ursprungliga ansökningsdokumentationen.
 - Identifikation av eventuell information som inte finns i ändringsanmälningsformuläret och som kan påverka risken för försökspersonerna i provningen.
 - I tillämpliga fall en förteckning över alla berörda kliniska provningar med EudraCT-nummer och respektive ändringskodnummer (se ovan).

b) Det ändrade ändringsanmälningsformuläret, som publiceras i volym 10 av *EudraLex — The Rules Governing*

⁽¹⁾ Kodnumret identifierar ändringen och hänvisar till alla dokument som lämnats in. Sponsorn beslutar vilken kod som ska användas. Avsnitt E1 i ändringsformuläret ska fyllas i med datum och version av den nya ändring som formuläret avser.

Medicinal Products in the European Union ⁽²⁾. Endast detta ändringsanmälningsformulär ska användas.

c) En beskrivning av ändringen enligt följande:

- Ett utdrag ur de ändrade dokumenten med de tidigare och nya ordalydelsena med ändringsmarkeringar, samt ett utdrag som endast visar den nya ordalydelsen.
- Trots vad som anges i föregående led, en ny version av hela dokumentet om ändringarna är så omfattande och långtgående att de motiverar detta. I det fallet ska ytterligare en tabell införas med en förteckning över ändringarna av dokumenten. I denna förteckning kan identiska ändringar slås samman.

Den nya versionen ska identifieras med datum och ett uppdaterat versionsnummer.

d) Styrkande uppgifter, däribland i tillämpliga fall

- sammanfattningar av uppgifter,
 - en uppdaterad övergripande risk-/nyttobedömning,
 - möjliga konsekvenser för försökspersoner som redan deltar i provningen,
 - möjliga konsekvenser för utvärderingen av resultatet.
- e) Om en väsentlig ändring innebär ändringar av uppgifter i ansökningsformuläret för den kliniska provningen ska en reviderad kopia av XML-filen lämnas in med de ändrade uppgifterna. Om formuläret inte lämnas in via ett telematiskt system, ska de fält som påverkas av den väsentliga ändringen markeras i det reviderade formuläret ⁽³⁾.

134. Om en väsentlig ändring påverkar mer än en klinisk provning av samma sponsor och samma försökläkemedel kan sponsorn göra en enda anmälan till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet/etikkommitté. Följebrevet och anmälan bör innehålla en förteckning över alla kliniska provningar som påverkas med provningarnas EudraCT-nummer och respektive ändringskodnummer. Om den väsentliga ändringen innebär ändringar av flera kliniska provningsansökningsformulär ska alla formulär uppdateras (se avsnitt 3.7).

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

⁽³⁾ I avsnitt A4 i formuläret för ansökan om klinisk prövning (CTA-formuläret) ska versionen och datumet för det protokoll som ursprungligen godkännts anges. Dessa uppgifter får inte ändras när protokollet senare ändras. I avsnitt B4 i ändringsformuläret ska versionen och datumet för det aktuella godkända protokollet anges. Notera att avsnitt H i CTA-formuläret inte behöver ändras, eftersom det rör statusen för ansökan om tillstånd för klinisk prövning till etikkommittén vid tidpunkten för inlämnandet av ansökan till den behöriga myndigheten.

3.8 Svarensfrist, genomförande

135. I artikel 10 a andra och tredje stycket i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”På grundval av de detaljer som avses i artikel 6.3 och i enlighet med artikel 7 skall etikkommittén yttra sig om ändringsförslaget inom 35 dagar från dagen för mottagandet av förslaget i laga ordning. Om yttrandet inte är positivt får sponsorn inte genomföra ändringarna i provningsprotokollet.

Om etikkommittén avger ett positivt yttrande och medlemsstaternas behöriga myndigheter inte har gjort några motiverade invändningar mot dessa väsentliga ändringar skall sponsorn fortsätta att genomföra den kliniska prövningen enligt det ändrade provningsprotokollet. I annat fall skall sponsorn antingen ta hänsyn till invändningarna och till följd därav anpassa den föreslagna ändringen i provningsprotokollet eller ta tillbaka sitt ändringsförslag.”

136. Följaktligen ska etikkommittén inom 35 kalenderdagar avge ett yttrande om en föreslagen väsentlig ändring i laga ordning. Om etikkommittén inte anser att ett inlämnad ändring är i laga ordning ska den informera sökanden om detta inom de första tio kalenderdagarna av denna 35-dagarsperiod. En motivering ska ges.

137. Beträffande den nationella behöriga myndigheten fastställs ingen tidsfrist i direktiv 2001/20/EG, och mot bakgrund av godkännandetiden för ansökningar om tillstånd uppmanas den nationella behöriga myndigheten att svara inom 35 kalenderdagar från mottagandet av en anmälan om ändring i laga ordning. Godkännandet av den inlämnade ändringen är inkluderat i denna period. Om en inlämnad ändring inte är i laga ordning (till exempel om handlingarna inte innehåller de dokument som krävs i enlighet med dessa riktlinjer), uppmanas den nationella behöriga myndigheten att underrätta sökanden om detta inom de första tio kalenderdagarna av denna 35-dagarsperiod. En motivering ska ges. Denna svarstid kan förlängas om det är motiverat mot bakgrund av den väsentliga ändringens natur, till exempel om den nationella behöriga myndigheten måste rådfråga en expertgrupp eller kommitté. I sådana fall ska den nationella behöriga myndigheten underrätta sponsorn om varaktigheten för förlängningen och dess skäl. Om den nationella behöriga myndigheten anger att den inte har några invändningar kan sponsorn genomföra ändringarna, även om färre än 35 dagar har gått sedan den väsentliga ändringen registrerades.

138. För ändringar som inlämnats antingen endast till etikkommittén eller endast till den nationella behöriga myndigheten kan sponsorn genomföra ändringen när etikkommittén avgett ett positivt yttrande eller om den nationella behöriga myndigheten inte har gjort några invändningar.

139. Fram till dess kan prövningen fortsätta på grundval av den ursprungliga dokumentationen, såvida inte reglerna för brådskande säkerhetsåtgärder gäller.

140. Sökande ska känna till att dessa förfaranden är avsedda att garantera en snabb och effektiv behandling av väsentliga ändringar. Mot denna bakgrund kan otillfredsställande dokumentation leda till att den väsentliga ändringen inte godkänns. Att ändringen inte godkänns inverkar inte på sökandens rätt att på nytt lämna in en ansökan.

141. Vid godkännande är det sponsorns ansvar att se till att prövarna informeras om ändringarna.

3.9 Anmälan av brådskande säkerhetsåtgärder

142. I artikel 10 b i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Utan att det påverkar tillämpningen av punkt a skall sponsorn och prövaren i förekommande fall, särskilt om en ny omständighet framkommer angående prövningen eller utvecklingen av försöksläkemedlet om dessa omständigheter kan hota försökspersonernas säkerhet, vidta brådskande säkerhetsåtgärder som är lämpliga för att skydda försökspersonerna mot en omedelbar fara. Sponsorn skall omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna om dessa nya omständigheter och om de åtgärder som vidtagits samt tillse att etikkommittén samtidigt underrättas om detta.”

143. Exempel på brådskande säkerhetsåtgärder är om prövningen, av hänsyn till säkerheten för försökspersonerna i den kliniska prövningen, tillfälligt stoppas (se avsnitt 3.10) eller om kompletterande övervakningsåtgärder införs.

144. Brådskande säkerhetsåtgärder kan vidtas utan förhandsanmälan till den nationella behöriga myndigheten. Sponsorn ska dock i efterhand snarast möjligt informera den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet och etikkommitté om de nya omständigheterna, om vilka åtgärder som vidtagits och om planen för vidare åtgärder. Om den inledande kontakten tas via telefon bör detta av spårbarhetsskäl följas upp via fax eller e-post. Detta ska följas upp genom en skriftlig rapport.

145. Efterhandsanmälan av de brådskande säkerhetsåtgärderna omfattas inte av skyldigheten att

- anmäla väsentliga ändringar (se ovan),
- anmäla om en prövning avslutas tidigare än beräknat inom 15 dagar i enlighet med artikel 10 c i direktiv 2001/20/EG (se nedan, avsnitt 4.2.2), och
- rapportera incidenter och allvarliga biverkningar i enlighet med artiklarna 16 och 17 i direktiv 2001/20/EG.

3.10 Tillfälligt avbrytande av en prövning

146. Ett tillfälligt avbrytande av en prövning innebär ett avbrytande av prövningen som inte planerats i det godkända protokollet när avsikten är att prövningen ska återupptas.
147. Ett tillfälligt avbrytande kan vara
- en väsentlig ändring, eller
 - en del av en brådskande säkerhetsåtgärd enligt artikel 10 b i direktiv 2001/20/EG. I detta fall ska anmälan av det tillfälliga avbrytandet göras omedelbart och, i enlighet med direktiv 2001/20/EG, senast inom 15 dagar från det datum då prövningen tillfälligt avbryts.
148. Skälen och omfattningen, till exempel att rekryteringen avbryts eller att behandlingen av försökspersoner som redan deltar i prövningen avbryts, ska tydligt förklaras i anmälan (för väsentlig ändring, se avsnitt 3.7) eller i efterhandsinformationen (för brådskande säkerhetsåtgärder, se avsnitt 3.9).
149. Återupptagandet av prövningen ska betraktas som en väsentlig ändring som styrker att det är säkert att återuppta prövningen.
150. Om sponsorn beslutar att inte återuppta en tillfälligt avbruten prövning ska han eller hon anmäla detta till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet inom 15 dagar från sitt beslut i enlighet med artikel 10 c andra meningen i direktiv 2001/20/EG (se avsnitt 4.2).

3.11 Avbrytande av/förbud mot en klinisk prövning av den nationella behöriga myndigheten vid tvivel beträffande säkerheten eller det vetenskapliga berättigandet

151. I artikel 12.1 i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Om en medlemsstat på objektiva grunder anser att villkoren i ansökan om tillstånd enligt artikel 9.2 inte längre är uppfyllda eller om den har tillgång till uppgifter som

inger tvivel beträffande den kliniska prövningens säkerhet eller vetenskapliga berättigande kan den avbryta eller förbjuda den kliniska prövningen och skall underrätta sponsorn om detta.

Innan medlemsstaten fattar beslut skall sponsorn och/eller prövaren höras utom i de fall då dröjsmål skulle innebära en risk och deras svar skall lämnas inom en vecka.

Den berörda behöriga myndigheten skall i sådant fall omedelbart underrätta de övriga behöriga myndigheterna, den berörda etikkommittén, läkemedelsmyndigheten och kommissionen om sitt beslut om avbrytande eller förbud samt om skälen till detta.”

152. Om prövningen avslutas efter ett avbrytande gäller reglerna om anmälan om avslutande av en prövning (se nedan, avsnitt 4.3).

3.12 Bristande efterlevnad av de tillämpliga reglerna om kliniska prövningar

153. I artikel 12.2 i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Om en behörig myndighet på objektiva grunder anser att sponsorn eller prövaren eller någon annan person som medverkar i prövningen inte längre fullgör sina skyldigheter skall myndigheten omedelbart underrätta denne härom och ange vilka åtgärder han skall vidta för att avhjälpa bristen. Den berörda behöriga myndigheten skall omedelbart underrätta etikkommittén, de övriga behöriga myndigheterna och kommissionen om dessa åtgärder.”

154. Genomförandet av den nationella behöriga myndighetens åtgärder ska omfattas av en tidsplan, och ett datum ska anges för när sponsorn ska rapportera tillbaka till den nationella behöriga myndigheten om framstegen för och slutförandet av genomförandet.

155. Sponsorn ska se till att de åtgärder som vidtagits av den nationella behöriga myndigheten omedelbart tillämpas och rapportera till den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet om framstegen i och slutförandet av åtgärdernas genomförande i enlighet med den fastställda tidsplanen.

156. Den nationella behöriga myndigheten ska informera de övriga nationella behöriga myndigheterna, den berörda medlemsstatens etikkommitté och kommissionen om åtgärderna.

4. BESKED OM ATT DEN KLINISKA PRÖVNINGEN AVSLUTATS

4.1 Rättslig grund och tillämpningsområde

157. I artikel 10 c i direktiv 2001/20/EG anges följande:

”Inom 90 dagar efter det att en klinisk prövning avslutats skall sponsorn underrätta den eller de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter och etikkommittén om detta. Denna tid skall minskas till 15 dagar om en prövning måste avslutas tidigare än beräknat, och skälen för detta skall klart redovisas.”

158. ”Prövningens avslutande” definieras inte i direktiv 2001/20/EG. Definitionen av avslutandet av den kliniska prövningen ska anges i protokollet (för vägledning, se avsnitt 2.5). För ändringar av definitionen, se avsnitt 3.4.1.

4.2 Förfarande för att lämna besked om att prövningen har avslutats

4.2.1 Allmänna regler

159. Sponsorn ska lämna besked om att prövningen avslutats när prövningen i sin helhet har avslutats i alla berörda medlemsstater/tredjeländer. Den kliniska prövningens avslutande definieras i protokollet (se avsnitt 4.1).

160. Beskedet om att prövningen avslutats måste lämnas till alla berörda medlemsstaters nationella behöriga myndighet och etikkommitté inom 90 dagar från det datum då den kliniska prövningen avslutats. I detta syfte ska formuläret i volym 10 i *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾ användas.

161. De underrättade medlemsstaterna är skyldiga att föra in denna information i EudraCT-databasen.

4.2.2 Förkortad tidsfrist för avslutande tidigare än beräknat

162. Att en klinisk prövning avslutas tidigare än beräknat av andra skäl än säkerhetsskäl, till exempel snabbare rekrytering än förväntat, betraktas inte som ett ”avslutande tidigare än beräknat”.

163. Vid avslutande tidigare än beräknat ska sponsorn omedelbart och senast inom 15 dagar från det datum då prövningen avbrutits underrätta den berörda medlemsstatens nationella behöriga myndighet och etikkommitté om att prövningen avslutats, med tydligt angivande av skälen och en beskrivning av vilka eventuella uppföljningsåtgärder som vidtagits av säkerhetsskäl.

4.3 Sammanfattande rapport om den kliniska prövningen

164. Den sammanfattande rapporten om den kliniska prövningen ingår i beskedet om att prövningen avslutats, även om den vanligtvis inte lämnas in förrän efter detta besked. Sponsorn ska lämna denna sammanfattande rapport inom ett år från det att den fullständiga prövningen avslutats för icke-pedriatiska kliniska prövningar. För pediatrika kliniska prövningar fastställs tidsplanerna i kommissionens meddelande 2009/C28/01. Närmare uppgifter om reglerna för inlämnande av den sammanfattande rapporten om klinisk prövning, dess utformning, innehåll och tillgänglighet för allmänheten finns i kommissionens meddelanden 2009/C28/01 och 2008/C168/02 samt i deras tillämpningsdokument med tekniska riktlinjer ⁽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