

II

(Komunikaty)

KOMUNIKATY INSTYTUCJI, ORGANÓW I JEDNOSTEK ORGANIZACYJNYCH
UNII EUROPEJSKIEJ

KOMISJI EUROPEJSKIEJ

Komunikat Komisji – Szczegółowe wytyczne dotyczące składanych do właściwych organów wniosków o zezwolenie na badanie kliniczne produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zgłaszania znacznych zmian oraz oświadczenia o zakończeniu badania („CT-1”)

(2010/C 82/01)

1. WPROWADZENIE**1.1. Podstawa prawna**

1. Podstawą niniejszych szczegółowych wytycznych jest art. 9 ust. 8 dyrektywy 2001/20/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 4 kwietnia 2001 r. w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka ⁽¹⁾ (zwanej dalej „dyrektywą 2001/20/WE”), który stanowi, że:

„W porozumieniu z państwami członkowskimi Komisja opracowuje i publikuje szczegółowe wytyczne dotyczące:

a) formatu i treści wniosku, określonego w ust. 2 (tj. przedłożenia ważnego wniosku o zezwolenie właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym sponsor planuje przeprowadzenie badania), a także dokumentacji, którą należy przedłożyć dla poparcia wniosku, dotyczącej jakości i wytwarzania badanego produktu leczniczego, jakichkolwiek badań toksykologicznych i farmakologicznych, protokołu oraz informacji klinicznych dotyczących badanego produktu leczniczego, w szczególności broszury prowadzącego badanie;

b) formy i treści proponowanej zmiany, określonej w art. 10 lit. a), dotyczącej istotnych zmian w protokole;

c) oświadczenia o zakończeniu badania klinicznego.”

2. Niniejsze wytyczne dotyczą aspektów związanych z komitetami etyki jedynie o tyle, o ile przepisy zawarte w dyrektywie 2001/20/WE są takie same w stosunku do właściwego organu krajowego i komitetu etyki. Oznacza to, że następujące punkty zawarte w niniejszych wytycznych mają zastosowanie również do komitetów etyki:

— proceduralne aspekty zgłaszania „znacznych zmian” (pkt 3.1–3.3 i 3.5–3.8), oraz

— oświadczenie o zakończeniu badania klinicznego (pkt 4).

Jeżeli chodzi o inne aspekty, odnieść należy się do odrębnych wytycznych Komisji opartych na art. 8 dyrektywy 2001/20/WE.

3. Zgodnie z art. 3 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE wszystkie wymogi krajowe dotyczące badań klinicznych muszą być zgodne z procedurami i terminami określonymi w dyrektywie 2001/20/WE, takimi jak procedury i terminy dotyczące zezwolenia na badanie kliniczne, zgłoszenia znacznej zmiany oraz oświadczenia o zakończeniu badania klinicznego. Niniejszy dokument zawiera wytyczne dotyczące tych aspektów.

4. Państwa członkowskie UE, Umawiające się Państwa-Strony Porozumienia o Europejskim Obszarze Gospodarczym („EOG”) ⁽²⁾ oraz osoby składające wnioski o zezwolenia na badania kliniczne („wnioskodawcy”), zgłaszające znaczne zmiany i składające oświadczenia o zakończeniu badania klinicznego na terenie UE powinny przestrzegać niniejszych wytycznych w ramach stosowania dyrektywy 2001/20/WE.

⁽¹⁾ Dz.U. L 121 z 1.5.2001, s. 34.

⁽²⁾ Na potrzeby niniejszego dokumentu należy rozumieć, że odniesienia do UE, państw członkowskich UE lub państw członkowskich obejmują EOG lub Państwa-Strony Porozumienia EOG, chyba że określono inaczej.

1.2. Zakres

5. Niniejsze wytyczne dotyczą wniosków o zezwolenie, zmian i oświadczeń o zakończeniu badania klinicznego podlegających dyrektywie 2001/20/WE. Dyrektywa 2001/20/WE ma zastosowanie do wszystkich badań klinicznych określonych w art. 2 lit. a) tej dyrektywy. Jeżeli chodzi o pojęcie „produkty lecznicze” odnosi się ono do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, określonych w art. 1 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi ⁽¹⁾ (zwanej dalej „dyrektywą 2001/83/WE”). Obejmuje ono produkty lecznicze, w przypadku których farmakologiczne, immunologiczne i metaboliczne działanie produktu jest wciąż niepewne i jest przedmiotem badań.

6. Pojęcie to obejmuje również produkty lecznicze, które są szczegółowo ujęte w prawodawstwie UE w sprawie produktów farmaceutycznych, takich jak produkty lecznicze terapii zaawansowanej ⁽²⁾ czy produkty lecznicze na bazie ludzkiej krwi i ludzkiego osocza, o których mowa w art. 1 ust. 10 dyrektywy 2001/83/WE.

7. Dyrektywa 2001/20/WE ma również zastosowanie do interwencyjnych badań klinicznych produktów leczniczych przeznaczonych dla populacji pediatrycznej oraz do interwencyjnych badań klinicznych produktów leczniczych wytwarzanych lub odtwarzanych w farmacji (szpitalnej), które mają być przekazywane bezpośrednio uczestnikom badań klinicznych.

8. Wyłączenia ujęte w art. 3 dyrektywy 2001/83/WE nie mają zastosowania w odniesieniu do zakresu dyrektywy 2001/20/WE i niniejszych wytycznych.

9. Dyrektywy 2001/20/WE nie stosuje się do:

- wyrobów medycznych, aktywnych wyrobów medycznych do implantacji oraz wyrobów medycznych używanych do diagnozy *in vitro*, określonych w prawodawstwie wspólnotowym ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾,

— produktów kosmetycznych określonych w prawodawstwie wspólnotowym ⁽⁶⁾;

— produktów żywnościowych określonych w prawodawstwie wspólnotowym ⁽⁷⁾.

10. Aby wyznaczyć „granicę” między tymi przepisami sektorowymi (na przykład między produktami leczniczymi a produktami żywnościowymi, produktami leczniczymi a produktami kosmetycznymi, produktami leczniczymi a wyrobami medycznymi), zastosowanie mają ustalone kryteria określone w orzecznictwie Europejskiego Trybunału Sprawiedliwości oraz odpowiednie wytyczne ⁽⁸⁾.

1.3. Definicje

11. Definicje zawarte w dyrektywie 2001/20/WE, aktach wykonawczych do niej i odpowiednich wytycznych w aktualnej wersji mają również zastosowanie do niniejszych wytycznych. Jeżeli chodzi o wytyczne wykonawcze, dodatkowo ważne definicje zawarte są w szczególności w następujących wytycznych:

— *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (w zakresie pojęcia „badane produkty lecznicze”) ⁽⁹⁾,

— załącznik 13 do *Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products* ⁽¹⁰⁾,

— *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (w zakresie pojęcia „badanie nieinterwencyjne”) ⁽¹¹⁾, oraz

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

⁽¹⁾ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67, z późniejszymi zmianami.

⁽²⁾ O których mowa w art. 2 ust. 1 lit. a) rozporządzenia (WE) nr 1394/2007 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 13 listopada 2007 r. w sprawie produktów leczniczych terapii zaawansowanej i zmieniającego dyrektywę 2001/83/WE oraz rozporządzenie (WE) nr 726/2004, Dz.U. L 324 z 10.12.2007, s. 121 (zwanego dalej „rozporządzeniem (WE) nr 1394/2007”).

⁽³⁾ Dyrektywa Rady 93/42/EWG z dnia 14 czerwca 1993 r. dotycząca wyrobów medycznych (Dz.U. L 169 z 12.7.1993, s. 1), z późniejszymi zmianami.

⁽⁴⁾ Dyrektywa Rady 90/385/EWG z dnia 20 czerwca 1990 r. w sprawie zbliżania ustawodawstw państw członkowskich odnoszących się do wyrobów medycznych aktywnego osadzania (Dz.U. L 189 z 20.7.1990, s. 17), z późniejszymi zmianami.

⁽⁵⁾ Dyrektywa 98/79/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 października 1998 r. w sprawie wyrobów medycznych używanych do diagnozy *in vitro* (Dz.U. L 331 z 7.12.1998, s. 1), z późniejszymi zmianami.

⁽⁶⁾ Dyrektywa Rady 76/768/EWG z dnia 27 lipca 1976 r. w sprawie zbliżania ustawodawstw państw członkowskich dotyczących produktów kosmetycznych (Dz.U. L 262 z 27.9.1976, s. 169), z późniejszymi zmianami.

⁽⁷⁾ Rozporządzenie (WE) nr 178/2002 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 28 stycznia 2002 r. ustanawiające ogólne zasady i wymagania prawa żywnościowego, powołujące Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności oraz ustanawiające procedury w zakresie bezpieczeństwa żywności (Dz.U. L 31 z 1.2.2002, s. 1), z późniejszymi zmianami.

⁽⁸⁾ Por. na przykład 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⁾ Tom 9A publikacji *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (wrzesień 2008), część 1, pkt 7.1. (s. 90).

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

12. Na potrzeby niniejszych wytycznych „zainteresowane państwo członkowskie” oznacza państwo członkowskie, w którym ma być przeprowadzone badanie kliniczne. W przypadku danego badania klinicznego może być kilka zainteresowanych państw członkowskich (wielonarodowe badania kliniczne). „Państwo ICH” oznacza państwo trzecie będące stroną Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Farmaceutycznych Stosowanych u Ludzi, tj. USA i Japonię.

2. WNIOSEK O ZEZWOLENIE NA BADANIE KLINICZNE

2.1. Aspekty proceduralne

2.1.1. Podstawa prawna

13. Artykuł 9 ust. 1 akapit drugi i art. 9 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE mają następujące brzmienie:

„Sponsor nie może rozpocząć badania klinicznego, dopóki komitet etyki nie wyda pozytywnej opinii i o ile właściwy organ zainteresowanego państwa członkowskiego nie poinformuje sponsora o jakichkolwiek istniejących podstawach do nieudzielenia zezwolenia. ...

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek badania klinicznego sponsor będzie zobowiązany do przedłożenia ważnego wniosku o zezwolenie właściwemu organowi państwa członkowskiego, w którym sponsor planuje przeprowadzenie badania ⁽¹⁾.

(¹) Por. również motyw 11 dyrektywy 2001/20/WE: »Jako zasadę należy przyjąć domniemanie udzielenia zgody, tzn. jeżeli wynik głosowania w Komitecie Etyki jest pozytywny, a właściwy organ władzy nie zgłosił zastrzeżeń w przewidzianym czasie, powinno być możliwe rozpoczęcie badań klinicznych.«”.

2.1.2. Wniosek o zezwolenie, obowiązujące ramy prawne, zezwolenie milczące

14. Wnioskodawca składa wniosek o zezwolenie na badanie kliniczne do właściwego organu krajowego zainteresowanego państwa członkowskiego.

15. Zgodnie z art. 9 ust. 4 dyrektywy 2001/20/WE, właściwy organ krajowy rozpatruje ważny wniosek o zezwolenie tak szybko, jak to możliwe, nie później jednak niż w terminie 60 dni.

16. Zatwierdzenie wniosku o zezwolenie mieści się w terminie 60 dni kalendarzowych. Dniem 0 jest dzień przyjęcia wniosku. Jeżeli wniosek jest ważny, a do 60. dnia nie wskazano żadnych podstaw do nieudzielenia zezwolenia, właściwy organ krajowy zainteresowanego państwa członkowskiego udziela zezwolenia na badanie kliniczne („zezwolenie milczące” ⁽¹⁾).

(¹) W całym niniejszym dokumencie używany będzie termin „zezwo- lenie”.

17. Jednakże art. 9 ust. 4, 5 i 6 dyrektywy 2001/20/WE określa istotne wyjątki od zasad dotyczących ram czasowych i zezwoleń milczących w odniesieniu do niektórych produktów leczniczych, w tym produktów leczniczych, których aktywnym składnikiem jest produkt biologiczny pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego lub których wytwarzanie wymaga stosowania takich składników. Wyjątki dotyczą również produktów leczniczych do terapii genowej, somatycznej terapii komórkowej, w tym terapii z zastosowaniem obcych komórek oraz wszystkich produktów leczniczych zawierających genetycznie modyfikowane organizmy.

2.1.3. Zakres zezwolenia

18. Zezwolenie na badanie kliniczne wydane przez właściwy organ krajowy jest ważne dla badania klinicznego prowadzonego w danym państwie członkowskim. Zezwolenia takiego nie można uznawać za naukowe wskazania dotyczące programu rozwoju badanego produktu leczniczego („IMP”).

2.1.4. Następstwa wniosku o zezwolenie

2.1.4.1. Wniosek nie jest ważny

19. Jeżeli wniosek nie jest ważny, właściwy organ krajowy powinien poinformować o tym wnioskodawcę w ciągu pierwszych 10 dni kalendarzowych okresu, o którym mowa w pkt 2.1.2. Należy podać uzasadnienie.

2.1.4.2. Zmiany w przedłożonej dokumentacji na etapie oceny

20. Po złożeniu wniosku o zezwolenie złożona dokumentacja może ulec zmianie. Może to mieć miejsce:

— w wyniku informacji przekazanej przez właściwy organ krajowy, że wniosek nie jest ważny (zob. pkt 2.1.4.1). W takim przypadku termin określony w art. 9 ust. 4 dyrektywy 2001/20/WE rozpoczyna się ponownie w momencie otrzymania ważnego wniosku,

— z inicjatywy wnioskodawcy. W praktyce zmiana złożonej dokumentacji może leżeć w interesie wnioskodawcy. Może tak się zdarzyć w konsekwencji zaistnienia podstaw do nieudzielenia zezwolenia przez właściwy organ krajowy innego zainteresowanego państwa członkowskiego lub państwa trzeciego, jeżeli wnioskodawca chce dopilnować, aby dokumentacja złożona we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich/państwach trzecich była identyczna. W takim przypadku termin określony w art. 9 ust. 4 dyrektywy 2001/20/WE rozpoczyna się ponownie; lub

— w wyniku zgłoszenia podstaw do nieudzielenia zezwolenia przez właściwy organ krajowy zainteresowanego państwa członkowskiego: w takim przypadku zastosowanie ma art. 9 ust. 3 dyrektywy 2001/20/WE.

2.1.4.3. Wycofania

21. Nieoczekiwane zdarzenia lub dodatkowe informacje mogą powodować, że wnioskodawca jest zmuszony do wycofania wniosku o zezwolenie, zanim właściwy organ krajowy podejmie decyzję w sprawie zezwolenia. Wnioskodawca powinien poinformować właściwy organ krajowy zainteresowanego państwa członkowskiego, gdy tylko uświadomi sobie, że zamierza wycofać wniosek. Początkowa informacja powinna zostać przekazana faksem lub e-mailem i zawierać numer EudraCT oraz inne dane identyfikacyjne badania. W przypadku gdy początkowa informacja jest przekazana telefonicznie, po niej należy wysłać faks lub e-mail w celu potwierdzenia. Po początkowej informacji należy jak najszybciej przesłać formalne pismo dotyczące wycofania, zawierające krótki opis powodów.
22. Jeżeli wnioskodawca chce ponownie złożyć wniosek, w liście przewodnim oraz w specjalnym polu formularza wniosku dotyczącego badania klinicznego musi oznaczyć aplikację jako ponowne złożenie wniosku („pismo w sprawie ponownego złożenia wniosku”). Wykorzystać należy początkowy numer EudraCT, dodając odpowiednią literę po sekwencji liczb: A w przypadku ponownego złożenia wniosku po raz pierwszy, B w przypadku ponownego złożenia wniosku po raz drugi i tak dalej.

2.1.5. Interfejs z innymi wymogami dotyczącymi zezwoleń

23. W odpowiednich przypadkach wnioskodawca powinien sporządzić wnioski celem wypełnienia innych wymogów dotyczących badań klinicznych badanych produktów leczniczych. Na przykład, jeżeli badany produkt leczniczy jest organizmem zmodyfikowanym genetycznie („GMO”), konieczne może być uzyskanie pozwolenia od właściwego organu zainteresowanego państwa członkowskiego dotyczącego jego ograniczonego stosowania lub zamierzonego uwalniania zgodnie z dyrektywą Rady 90/219/EWG z dnia 23 kwietnia 1990 r. w sprawie ograniczonego stosowania mikroorganizmów zmodyfikowanych genetycznie⁽¹⁾ lub dyrektywą 2001/18/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylającą dyrektywę Rady 90/220/EWG.⁽²⁾

2.1.6. Inne kwestie

24. Dokumentacja wniosku powinna być złożona jedynie w formie elektronicznej, tj. poprzez system telematyczny (jeżeli jest dostępny w danym kraju), e-mail lub na przesłanym pocztą CD-ROM'ie. W przypadku gdy dokumentacja jest przesłana w formie papierowej, powinna się ona ograniczać tylko do podpisanego listu przewodniego.
25. Komisja zachęca właściwe organy krajowe do akceptowania języka angielskiego w ramach komunikacji z wnioskodawcami i na potrzeby dokumentacji, która nie jest przeznaczona dla opinii publicznej ani uczestników badań klinicznych, na przykład dokumentacji naukowej.

2.2. Przydzielenie numeru EudraCT

26. Przed złożeniem wniosku do właściwego organu krajowego wnioskodawca powinien uzyskać ze Wspólnotowego Systemu Badań Klinicznych EudraCT⁽³⁾ niepowtarzalny numer EudraCT w ramach procedury opisanej w aktualnej wersji wytycznych *Detailed guidance on the European clinical trials database*⁽⁴⁾. Numer ten identyfikuje protokół dotyczący badania, czy to prowadzonego w jednym ośrodku czy w wielu ośrodkach, w jednym lub kilku państwach członkowskich. Aby uzyskać numer EudraCT automatycznie z bazy danych wnioskodawca będzie musiał przekazać kilka informacji⁽⁵⁾.

2.3. List przewodni

27. Z wnioskiem wnioskodawca powinien przedłożyć podpisany list przewodni. Pole wskazujące temat powinno zawierać numer EudraCT i niezmienny numer protokołu sponsora (jeżeli istnieje) wraz z tytułem badania.
28. W liście przewodnim wnioskodawca powinien zwrócić uwagę na szczególne cechy badania.
29. Jednakże w liście przewodnim nie trzeba powielać informacji, które już są zawarte w formularzu wniosku dotyczącego badania klinicznego, z wyjątkiem:
- charakterystycznych cech badanej populacji, na przykład uczestników badania klinicznego, którzy nie są w stanie udzielić świadomej zgody, lub osób małoletnich,
 - tego, czy badanie obejmuje pierwsze podanie ludziom nowej substancji czynnej,
 - tego, czy istnieją naukowe wskazania dotycząca badania lub badanego produktu leczniczego przekazane przez Europejską Agencję Leków („Agencję”) lub właściwy organ krajowy państwa członkowskiego lub państwa trzeciego, oraz
 - tego, czy badanie jest lub ma być częścią planu badań klinicznych z udziałem populacji pediatrycznej („PIP”), o którym mowa w tytule II, rozdziale 3 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii⁽⁶⁾. Jeżeli Agencja wydała już decyzję dotyczącą PIP, list przewodni powinien zawierać łącznie do decyzji Agencji zawarty na jej stronie internetowej (zob. również pkt 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Należy zwrócić uwagę, że kliniczne badania pediatryczne ujęte w uzgodnionej PIP i prowadzone w państwie trzecim również muszą być wpisane do bazy EudraCT (por. pkt 2.2.1 komunikatu Komisji 2009/C28/01).

⁽⁶⁾ Dz.U. L 378 z 27.11.2006, s. 1.

⁽¹⁾ Dz.U. L 117 z 8.5.1990, s. 1, z późniejszymi zmianami.

⁽²⁾ Dz.U. L 106 z 17.4.2001, s. 1, z późniejszymi zmianami.

30. W liście przewodnim wnioskodawca powinien podkreślić, czy IMP lub NIMP jest środkiem odurzającym i psychotropowym.

31. Wnioskodawca powinien wskazać, w której części dokumentacji wniosku znajdują się stosowane informacje.

32. Wnioskodawca powinien dokładnie określić w liście przewodnim, w której części dokumentacji wniosku znajdują się informacje referencyjne dotyczące bezpieczeństwa, służące ocenie, czy niepożądane działania mają charakter podejrzewanych poważnych niespodziewanych działań niepożądanych („SUSAR”).

33. W przypadku pisma w sprawie ponownego złożenia wniosku (zob. pkt 2.1.4.3), wnioskodawca powinien wskazać zmiany w stosunku do poprzednio złożonego wniosku.

2.4. Formularz wniosku dotyczącego badania klinicznego

34. W przypadku badań klinicznych podlegających dyrektywie 2001/20/WE istnieje specjalny ogólnowspólnotowy formularz wniosku dotyczącego badania klinicznego, który został zawarty i opublikowany w tomie 10 publikacji *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

35. Niektóre informacje zawarte w formularzu, na przykład informacje dotyczące wnioskodawcy oraz imię i nazwisko prowadzących badanie, będą się odnosiły tylko do jednego państwa członkowskiego.

36. Podpis wnioskodawcy stanowi potwierdzenie, że sponsor jest przekonany, że:

- przekazane informacje są kompletne,
- załączone dokumenty w sposób dokładny przedstawiają dostępne informacje,
- badanie kliniczne będzie prowadzone zgodnie z protokołem, oraz
- badanie kliniczne będzie prowadzone, a działania SUSAR i informacje dotyczące rezultatów będą zgłaszane zgodnie z obowiązującym prawodawstwem.

37. Jeżeli formularz jest złożony w formie papierowej (por. pkt 2.1.6), wnioskodawca powinien zapisać pełny zestaw danych z formularza wniosku dotyczącego badania klinicznego jako plik XML, używając opcji „narzędzia” (*utilities*), i przedłożyć elektroniczną wersję tego pliku XML na płycie CD-ROM.

38. Więcej informacji na temat formularza wniosku dotyczącego badania klinicznego oraz o tym, jak go wypełniać, znajduje się w aktualnej wersji poniższych dokumentów:

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

— *EudraCT User Manual* ⁽³⁾, oraz

— *EudraCT Frequently Asked Questions* ⁽⁴⁾.

39. Ponadto Agencja prowadzi centrum informacyjne wspomagające wnioskodawców, którzy mają pytania dotyczące EudraCT ⁽⁵⁾.

40. Niektóre informacje zawarte w formularzu wniosku dotyczącego badania klinicznego zostaną upublicznione po wpisaniu go do EudraCT przez właściwy organ krajowy zainteresowanego państwa członkowskiego. Dokonuje się tego poprzez upublicznianie niektórych pól danych zawartych w EudraCT zgodnie z obowiązującymi wytycznymi opublikowanymi przez Komisję ⁽⁶⁾.

2.5. Protokół

41. Zgodnie z art. 2 lit. h) zdanie pierwsze dyrektywy 2001/20/WE, protokół jest „dokumentem opisującym cele, plan, metodologię, zagadnienia statystyczne i organizację badania”.

42. Protokół powinien być oznaczony tytułem, niezmiennym numerem kodowym protokołu sponsora dla wszystkich jego wersji (jeżeli takie istnieją), datą i numerem wersji, która będzie uaktualniana w momencie zmiany protokołu, oraz krótkim tytułem lub nazwą przypisaną protokołowi.

43. Jeżeli chodzi o treść i format protokołu, należy odnieść się do sekcji 6 wytycznych *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾. W szczególności protokół powinien obejmować:

- jasne i jednoznaczne określenie zakończenia danego badania. W większości przypadków będzie to data ostatniej wizyty ostatniego pacjenta objętego badaniem. Wszelkie wyjątki od tej zasady należy uzasadnić w protokole, oraz

⁽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⁾ Centrum informacyjne EudraCT, e-mail: eudract@ema.europa.eu, tel. +44 2075237523, faks +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, tom 10, rozdział 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 planu dodatkowej opieki dla uczestników badania po zakończeniu ich udziału w badaniu, w przypadku gdy różni się on od zwykłych oczekiwań dotyczących stanu zdrowia uczestnika badania klinicznego.
44. Protokół powinien wyraźnie wskazywać wtórne badania prowadzone we wszystkich ośrodkach badań lub tylko w konkretnych ośrodkach.
45. Protokół powinien zawierać również istotne informacje dotyczące oceny badania klinicznego sporządzonej przez komitet etyki. W tym celu protokół powinien zawierać następujące informacje:
- omówienie przydatności badania klinicznego i jego planu umożliwiające ocenę w ujęciu art. 6 ust. 3 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE,
 - oszacowanie przewidywanych korzyści i ryzyka, zgodnie z wymogiem przewidzianym w art. 3 ust. 2 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE (por. art. 6 ust. 3 lit. b) dyrektywy 2001/20/WE),
 - uzasadnienie włączenia do badania uczestników, którzy nie są w stanie udzielić świadomej zgody, lub innych szczególnych grup, na przykład osób małoletnich (por. art. 6 ust. 3 lit. g) dyrektywy 2001/20/WE), oraz
 - szczegółowy opis procedury rekrutacji i świadomej zgody, w szczególności jeżeli uczestnicy nie są w stanie udzielić świadomej zgody (por. art. 6 ust. 3 lit. k) dyrektywy 2001/20/WE).
46. Więcej szczegółowych informacji znajduje się w odrębnych wytycznych Komisji opartych na art. 8 dyrektywy 2001/20/WE.
47. Sponsor może chcieć przeprowadzić badanie kliniczne substancji czynnej dostępnej w Unii Europejskiej pod różnymi nazwami handlowymi w szeregu leków posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanym państwie członkowskim, na przykład w celu zajęcia się lokalnymi praktykami klinicznymi w każdym ośrodku badań klinicznych w zainteresowanym państwie członkowskim. W takim przypadku protokół może określać postępowanie jedynie w odniesieniu do kodów substancji czynnej lub Anatomiczno-Terapeutycznej Klasyfikacji Chemicznej („ATC”) (poziom 3–5), a nie wskazywać nazwy handlowej każdego produktu.
48. Jeżeli chodzi o zgłaszanie niepożądanych zdarzeń, protokół:
- może wskazywać poważne zdarzenia niepożądane, które nie wymagają natychmiastowego zgłoszenia przez prowadzącego badanie (por. art. 16 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE), oraz
 - wskazuje niepożądane zdarzenia lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych mające decydujące znaczenie dla oceny bezpieczeństwa, które należy zgłosić sponsorowi (por. art. 16 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE).
49. W niektórych przypadkach konieczne może być poruszenie w protokole kwestii ujawnienia badanych produktów leczniczych. Szczegółowe informacje można uzyskać w wytycznych dotyczących zgłaszania niepożądanych działań opublikowanych w tomie 10 publikacji *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
50. Jeżeli chodzi o badania kliniczne, w których po raz pierwszy uczestniczą ludzie, dodatkowe wskazówki są zawarte w *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* ⁽²⁾.
51. Do protokołu powinno być dołączone jego streszczenie.
52. Protokół powinien być podpisany przez sponsora oraz:
- prowadzącego badanie koordynującego całość badań w przypadku badania prowadzonego w wielu ośrodkach (w tym w przypadku badania wielonarodowego), lub
 - głównego prowadzącego badanie w przypadku badania w jednej lokalizacji.
- ## 2.6. Broszura prowadzącego badanie
53. Zgodnie z art. 2 lit. g) dyrektywy 2001/20/WE broszura prowadzącego badanie („IB”) to „zbiór danych klinicznych i nieklinicznych dotyczących badanego produktu lub produktów leczniczych, mających związek z prowadzeniem badań tego produktu lub produktów, których uczestnikami są ludzie.”
54. Do wniosku o zezwolenie na badanie należy dołączyć broszurę prowadzącego badanie lub zastępujący ją dokument (zob. poniżej). Jej celem jest przedstawienie prowadzącemu badanie i innym osobom zaangażowanym w badanie informacji ułatwiających im zrozumienie przesłanek badania oraz zastosowanie się do kluczowych właściwości protokołu, takich jak dawkowanie, częstotliwość dawkowania/przerwy w dawkowaniu, metody podawania i procedury monitorowania bezpieczeństwa.

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

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

55. Treść, format i procedury uaktualniania broszury muszą być zgodne z art. 8 ust. 1 dyrektywy Komisji 2005/28/WE ustalającej zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów⁽¹⁾ (zwanej dalej „dyrektywą 2005/28/WE”) oraz z wytycznymi *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95). Broszura powinna być sporządzona na podstawie wszelkich dostępnych informacji i dowodów uzasadniających proponowane badanie kliniczne i bezpieczne użycie badanego produktu leczniczego oraz przedstawiona w formie streszczeń.

56. Zamiast broszury prowadzącego badanie można użyć zatwierdzony skrócony opis produktu („SmPC”), jeżeli badany produkt leczniczy jest zarejestrowany w jakimkolwiek państwie członkowskim lub państwie ICH i jest stosowany zgodnie z warunkami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W odniesieniu do państw ICH stosuje się dokument równorzędny skróconemu opisowi produktu. Jeżeli warunki użycia w badaniu klinicznym różnią się od warunków zarejestrowanych, SmPC należy uzupełnić o streszczenie istotnych danych nieklinicznych i klinicznych potwierdzających użycie badanego produktu leczniczego w badaniu klinicznym. W przypadku gdy w protokole identyfikuje się badany produkt leczniczy jedynie poprzez jego substancję czynną, sponsor powinien wybrać jeden SmPC równorzędny broszurze prowadzącego badanie dla wszystkich produktów leczniczych, które zawierają substancję czynną i są używane w którymkolwiek ośrodku badania klinicznego.

57. W przypadku badania wielonarodowego, w którym produkt leczniczy, który ma być użyty w każdym państwie członkowskim jest produktem zarejestrowanym na poziomie krajowym, a skrócone opisy produktu różnią się w poszczególnych państwach członkowskich, sponsor powinien wybrać jeden SmPC zastępujący IB dla całego badania klinicznego. Danym SmPC powinien być opis mogący najlepiej zapewnić bezpieczeństwo pacjentów.

58. Broszura prowadzącego badanie w wersji ostatecznie zmienionej i zatwierdzonej przez właściwy organ krajowy lub dokument równorzędny (na przykład skrócony opis produktu w przypadku produktów wprowadzanych do obrotu) zawierają informacje referencyjne w zakresie bezpieczeństwa, służące ocenie prawdopodobieństwa działania niepożądanego, które może wystąpić w trakcie badania klinicznego.

2.7. Dokumentacja IMP

59. W art. 2 lit. d) dyrektywy 2001/20/WE badany produkt leczniczy jest definiowany w następujący sposób:

„Postać farmaceutyczna czynnej substancji leczniczej lub placebo, badana lub wykorzystywana jako produkt referencyjny w badaniu klinicznym; definicja obejmuje

produkty już zarejestrowane, ale stosowane lub przygotowane (w postaci farmaceutycznej lub opakowaniu) w sposób odmienny od postaci zarejestrowanej lub stosowane we wskazaniu nieobjętym rejestracją, lub stosowane w celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących już zarejestrowanej postaci”.

60. Dokumentacja badanego produktu leczniczego („IMPD”) zawiera informacje dotyczące jakości jakiegokolwiek IMP (tj. w tym produktu referencyjnego i placebo), wytwarzania i kontroli IMP oraz dane pochodzące z opracowań nieklinicznych i jego zastosowania klinicznego. Jednakże w wielu przypadkach gdy IMP ma pozwolenie do dopuszczenia do obrotu, IMPD nie jest wymagana. Należy wskazać tu pkt 2.7.1 (dotyczący zgodności z dobrą praktyką wytwarzania, „GMP”) oraz pkt 2.7.3 (dotyczący danych).

2.7.1. Zgodność z GMP

61. Jeżeli chodzi o zgodność z GMP, w następujących przypadkach nie jest konieczne przedkładanie dokumentacji:

- IMP ma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE lub w państwie ICH, nie jest zmodyfikowany i jest wytwarzany na terenie UE, lub
- IMP nie jest wytwarzany na terenie UE, ale ma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie UE i nie jest zmodyfikowany.

62. Jeżeli IMP nie ma pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE lub państwa ICH i nie jest wytwarzany na terenie UE, przedkładać należy następujące dokumenty:

- kopię zezwolenia na przywóz, o którym mowa w art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE, oraz
- zaświadczenie wystawione przez wykwalifikowaną osobę („QP”) w UE, że wytwarzanie produktu jest zgodne z GMP, która jest co najmniej równorzędna GMP stosowanej w UE. Jeżeli chodzi o to zaświadczenie, istnieją szczegółowe ustalenia przewidziane w umowach o wzajemnym uznawaniu pomiędzy UE i państwami trzecimi⁽²⁾.

63. We wszystkich pozostałych przypadkach, aby udokumentować zgodność z GMP, określoną w dyrektywie 2003/94/WE i szczegółowych wytycznych wykonawczych dotyczących badanych produktów leczniczych⁽³⁾, wnioskodawca powinien przedłożyć kopię zezwolenia na wytwarzanie/przywóz, o którym mowa w art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE, określającego zakres zezwolenia na wytwarzanie/przywóz.

2.7.2. Dane dotyczące IMP

2.7.2.1. Uwagi wstępne

64. Jeżeli chodzi o dane, IMPD może być zastąpiona inną dokumentacją, która może być złożona niezależnie lub wraz z uproszczoną IMPD. Szczegółowe informacje dotyczące „uproszczonej IMPD” są zawarte w pkt 2.7.3.

⁽²⁾ Więcej informacji znajduje się na stronie: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Załącznik 13 do tomu 4 publikacji *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⁾ Dz.U. L 91 z 9.4.2005, s. 13.

65. Na wstępie IMPD powinien znajdować się szczegółowy spis treści i słowniczek terminologiczny.
66. Informacje zawarte w IMPD powinny być zwięzłe. IMPD nie powinna być nadmiernie obszerna. Preferuje się prezentację danych w formie tabelarycznej, której towarzyszy zwięzły opis wskazujący najistotniejsze kwestie.
67. W odniesieniu do różnych szczególnych rodzajów badanych produktów leczniczych Agencja również sporządziła wytyczne, które są dostępne w tomie 3 publikacji *EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

2.7.2.2. Dane dotyczące jakości

68. Dane dotyczące jakości należy przedkładać w ramach logicznej struktury, na przykład według nagłówków wskazanych w aktualnej wersji wytycznych *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾. Dokument ten zawiera również wytyczne dotyczące jakości placebo.
69. W przypadku biotechnologicznych badanych produktów leczniczych wskazuje się na wytyczne *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, z późniejszymi zmianami ⁽³⁾.
70. W wyjątkowych przypadkach, gdy nieczystości nie są uzasadnione w specyfikacji lub gdy wykryte zostaną nieoczekiwane nieczystości (nie ujęte w specyfikacji), dołączyć należy zaświadczenie dotyczące produktów testowych. Wnioskodawcy powinni ocenić, czy istnieje potrzeba przedkładania certyfikatu zgodności w zakresie TSE.

2.7.2.3. Dane dotyczące nieklinicznej farmakologii i toksykologii

71. Wnioskodawca powinien również przedstawić streszczenia danych dotyczących nieklinicznej farmakologii i toksykologii w odniesieniu do badanego produktu leczniczego używanego w badaniu klinicznym. Powinien również przedstawić wykaz przeprowadzonych badań i odpowiednią bibliografię. Pełne informacje dotyczące badań i kopie materiałów źródłowych powinny być dostępne na żądanie. Gdy tylko to jest wskazane, preferuje się prezentację danych w formie tabelarycznej, której towarzyszy zwięzły opis wskazujący najistotniejsze kwestie. Streszczenia przeprowadzonych badań powinny uwzględniać ocenę adekwatności badania i tego, czy badanie zostało przeprowadzone zgodnie z przyjętym protokołem.

72. Dane dotyczące nieklinicznej farmakologii i toksykologii należy przedkładać w ramach logicznej struktury, na przykład według nagłówków wskazanych w aktualnej wersji modułu 4 *Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD)* ⁽⁴⁾ lub formatu eCTD.
73. Wskazuje się tu szczegółowe wytyczne wspólnotowe zawarte w tomie 3 *EudraLex* ⁽⁵⁾, a w szczególności *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, z późniejszymi zmianami (CPMP/ICH/286/95).
74. Sekcja ta powinna przedstawiać krytyczną analizę danych, w tym uzasadnienie pominięcia danych, oraz ocenę bezpieczeństwa produktu w kontekście proponowanego badania klinicznego, a nie tylko proste streszczenie przeprowadzonych badań.
75. W odpowiednich przypadkach protokoły powinny spełniać wymogi wytycznych dotyczących dobrej praktyki laboratoryjnej („GLP”). Wnioskodawca powinien przedstawić oświadczenie dotyczące statusu wszystkich badań pod kątem GLP.

76. Badany materiał używany w badaniach toksyczności powinien być reprezentatywny dla materiału zaproponowanego do wykorzystania w badaniu klinicznym pod względem jakościowej i ilościowej charakterystyki nieczystości. Przygotowanie materiału badanego powinno podlegać kontrolom koniecznym do zapewnienia tego warunku i tym samym do potwierdzenia zasadności badania.

2.7.2.4. Dane dotyczące poprzednich badań klinicznych i doświadczeń w stosowaniu u ludzi

77. Dane dotyczące poprzednich badań klinicznych i doświadczeń w stosowaniu u ludzi należy przedstawiać w ramach logicznej struktury, na przykład według nagłówków wskazanych w aktualnej wersji modułu 5 *Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD)* ⁽⁶⁾ lub formatu eCTD.
78. Sekcja ta powinna przedstawiać streszczenia wszystkich dostępnych danych z poprzednich badań klinicznych i doświadczeń w stosowaniu u ludzi dotyczących proponowanych badanych produktów leczniczych.
79. Wszystkie badania powinny być prowadzone zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej („GCP”). W tym celu wnioskodawca powinien przedłożyć następujące dokumenty:

— oświadczenie o zgodności przedmiotowych badań klinicznych z GCP,

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

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

⁽³⁾ Dot. 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

— w przypadku gdy przedmiotowe badanie kliniczne zostało przeprowadzone w państwie trzecim, wskazanie wpisu tego badania klinicznego w publicznym rejestrze, jeżeli taki istnieje. W przypadku gdy badanie kliniczne nie jest opublikowane w rejestrze, należy to wyjaśnić i uzasadnić.

80. Nie istnieją żadne szczególne wymogi dotyczące danych z badań klinicznych, które muszą zostać przedstawione przed udzieleniem zezwolenia na badanie kliniczne. Sytuację należy natomiast oceniać indywidualnie. W tym względzie wskazówki są zawarte w wytycznych *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5. Ogólna ocena zagrożeń i korzyści

81. Sekcja ta powinna zawierać zwięzłe zintegrowane streszczenie z krytyczną analizą nieklinicznych i klinicznych danych dotyczących potencjalnych zagrożeń i korzyści związanych z proponowanym badaniem, o ile informacje te nie zostały już przedstawione w protokole. Jeżeli zostały przedstawione w protokole, wnioskodawca powinien umieścić odesłania do odpowiedniej sekcji protokołu. Tekst powinien wskazywać wszelkie badania, które przedwcześnie zakończono i omówić powody. Ocena przewidywanych zagrożeń i oczekiwanych korzyści w odniesieniu do badań dotyczących osób małoletnich lub niesprawnych dorosłych powinna uwzględniać przepisy określone w art. 3–5 dyrektywy 2001/20/WE.

82. W odpowiednich przypadkach sponsor powinien omówić ograniczenia bezpieczeństwa w ujęciu systematycznej ekspozycji relatywnej na IMP, najlepiej w oparciu o obszar pod krzywą („AUC”) lub szczytową koncentrację (C_{maks}), w zależności od tego, która z tych wartości zostanie uznana za bardziej istotną, a nie w ujęciu zastosowanego dawkowania. Sponsor powinien również omówić istotność kliniczną wszelkich ustaleń w badaniach nieklinicznych i klinicznych oraz zalecenia dotyczące dalszego monitorowania działania i bezpieczeństwa w ramach badań klinicznych.

2.7.3. Uproszczona IMPD poprzez odsyłanie do innych dokumentów

83. Wnioskodawca ma możliwość odsyłania do innych dokumentów, które mogą być składane niezależnie lub wraz

z uproszczoną IMPD, zawierając informacje określone w tabeli 1.

2.7.3.1. Możliwość odsyłania do broszury prowadzącego badanie

84. Wnioskodawca może przedstawić niezależną IMPD lub zrobić odesłanie do broszury prowadzącego badanie w przypadku przedklinicznych i klinicznych części IMPD. W tym drugim przypadku streszczenia informacji przedklinicznych i informacji klinicznych powinny zawierać dane, najlepiej w tabelach, przedstawiające dostatecznie szczegółowe informacje umożliwiające oceniającym podjęcie decyzji o potencjalnej toksyczności IMP i bezpieczeństwie jego użycia w proponowanym badaniu. Jeżeli istnieje jakiś szczególny aspekt danych przedklinicznych lub danych klinicznych, który wymaga szczegółowego wyjaśnienia fachowego lub dyskusji wykraczającej poza zwyczajowy zakres broszury prowadzącego badanie, wnioskodawca powinien przedłożyć informacje przedkliniczne i kliniczne w ramach IMPD.

2.7.3.2. Możliwość odsyłania do SmPC lub do oceny IMPD w innym wniosku dotyczącym badań klinicznych

85. Wnioskodawca może przedłożyć aktualną wersję SmPC (lub w przypadku państw ICH dokumentację równorzędną SmPC) jako IMPD, jeżeli badany produkt leczniczy ma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w jakimkolwiek państwie członkowskim lub państwie ICH. Dokładne wymogi są szczegółowo opisane w tabeli 1.

86. Ponadto IMPD mogła zostać złożona wcześniej przez tego samego wnioskodawcę lub innego wnioskodawcę i być przechowywana przez właściwy organ krajowy zainteresowanego państwa członkowskiego. W takich przypadkach wnioskodawcy mogą umieszczać odesłania do poprzednio złożonych dokumentów. Jeżeli dokumentację złożył inny wnioskodawca, należy przedłożyć pismo od tego wnioskodawcy, zezwalające właściwemu organowi krajowemu na odwoływanie się do tych danych. Dokładne wymogi są szczegółowo opisane w tabeli 1.

87.

Tabela 1

Zawartość uproszczonej IMPD

| Rodzaje poprzedniej oceny | Dane dotyczące jakości | Dane niekliniczne | Dane kliniczne |
|--|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| IMP ma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w jakimkolwiek państwie członkowskim UE lub państwie ICH i jest używany w badaniu: | | | |
| — w ramach warunków SmPC | SmPC | | |
| — wykraczając poza warunki SmPC | SmPC | W odpowiednich przypadkach | W odpowiednich przypadkach |
| — po zmianie (np. zatajenie) | P+A | SmPC | SmPC |

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

| Rodzaje poprzedniej oceny | Dane dotyczące jakości | Dane niekliniczne | Dane kliniczne |
|--|--|----------------------------|----------------------------|
| Inna farmaceutyczna forma lub moc IMP ma pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim UE lub państwie ICH, a IMP jest dostarczany przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | SmPC+P+A | Tak | Tak |
| IMP nie ma pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w jakimkolwiek państwie członkowskim UE ani państwie ICH, ale substancja czynna jest częścią produktu leczniczego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwie członkowskim UE oraz | | | |
| — jest dostarczany przez tego samego producenta | SmPC+P+A | Tak | Tak |
| — jest dostarczany przez innego producenta | SmPC+S+P+A | Tak | Tak |
| IMP podlegał poprzedniemu CTA i został zarejestrowany w zainteresowanym państwie członkowskim ⁽¹⁾ oraz nie został zmieniony i | | | |
| — brak jest nowych danych od ostatniej zmiany w CTA | Odesłanie do poprzednio złożonych dokumentów | | |
| — dostępne są nowe dane od ostatniej zmiany w CTA | Nowe dane | Nowe dane | Nowe dane |
| — jest używany w innych warunkach | W odpowiednich przypadkach | W odpowiednich przypadkach | W odpowiednich przypadkach |

(S: Dane dotyczące substancji czynnej; P: Dane dotyczące IMP; A: Załączniki do aktualnej wersji wytycznych *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾).

⁽¹⁾ Sponsor powinien przedstawić pismo z pozwoleniem na odsyłanie do danych złożonych przez innego wnioskodawcę.

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

88. Jeżeli wnioskodawca jest posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i złożył wniosek dotyczący zmiany SmPC, który nie został jeszcze zarejestrowany, a który ma istotne znaczenie dla oceny IMPD pod kątem bezpieczeństwa pacjentów, należy wyjaśnić charakter i przyczynę zmiany.

89. Jeżeli IMP jest opisany w protokole w ramach klasyfikacji substancji czynnych lub klasyfikacji ATC (zob. pkt 2.5 powyżej), wnioskodawca może zastąpić IMPD jednym reprezentatywnym SmPC dla każdej substancji czynnej/substancji czynnej należącej do danej grupy ATC.

Alternatywnie wnioskodawca może przedstawić pogrupowany dokument zawierający informacje równorzędne do informacji zawartych w reprezentatywnych skróconych opisach produktów dla każdej substancji czynnej, która może być użyta jako IMP w badaniu klinicznym.

2.7.4. IMPD w przypadkach placebo

90. Jeżeli IMP jest placebo, wymogi informacyjne mogą być ograniczone zgodnie z wymogami określonymi w tabeli 2.

91.

Tabela 2

IMPD w przypadku placebo

| IMPD w przypadku placebo | Dane dotyczące jakości | Dane niekliniczne | Dane kliniczne |
|--|------------------------|-------------------|----------------|
| IMP jest placebo | P+A | Nie | Nie |
| IMP jest placebo, które ma taki sam skład, jak testowany IMP, jest wytwarzane przez tego samego producenta i nie jest jałowe | Nie | Nie | Nie |

| IMPD w przypadku placebo | Dane dotyczące jakości | Dane niekliniczne | Dane kliniczne |
|--|------------------------|-------------------|----------------|
| IMP jest placebo, które zostało przedłożone w poprzednim CTA w zainteresowanym państwie członkowskim | Nie | Nie | Nie |

(S: Dane dotyczące substancji czynnej; P: Dane dotyczące IMP; A: Załączniki do aktualnej wersji wytycznych *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾.)

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

2.8. Inne niż badane produkty lecznicze użyte w badaniu

92. Produkty lecznicze użyte w kontekście badania klinicznego, które nie mieszczą się w definicji IMP, określa się jako inne niż badane produkty lecznicze („NIMP”). „Granica” między IMP a NIMP jest opisana w wytycznych *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ⁽¹⁾.
93. Zdecydowanie zaleca się używanie NIMP z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w zainteresowanym państwie członkowskim. Gdy nie jest to możliwe, najbliższą alternatywą powinny być NIMP z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w innym państwie członkowskim. Gdy to nie jest możliwe, kolejną alternatywą powinny być NIMP z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w państwie ICH lub państwie trzecim mającym umowę o wzajemnym uznawaniu z UE („państwie MRA”) ⁽²⁾. Gdy to nie jest możliwe, kolejną alternatywą powinny być NIMP z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w innym państwie trzecim. W innym przypadku można użyć NIMP bez pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
94. W przypadku wymogów związanych z dokumentacją NIMP, wskazać należy obowiązujące wytyczne opublikowane w *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, tom 10 ⁽³⁾.

2.9. Przegląd innych dokumentów, które należy przedłożyć

95. Dokumentacja wniosku złożona do właściwego organu krajowego zainteresowanego państwa członkowskiego powinna zawierać następujące dokumenty dodatkowe:
- 1) kopię opinii komitetu etyki zainteresowanego państwa członkowskiego, czy wniosek złożono równolegle czy etapami, gdy tylko jest ona dostępna, chyba że komitet etyki poinformuje wnioskodawcę o przekazaniu kopii opinii właściwemu organowi krajowemu zainteresowanego państwa członkowskiego. Złożenie tego dokumentu po przedłożeniu wniosku o zezwolenie nie będzie uznawane za zmianę dokumentacji, o której mowa w pkt 2.1.4.2;

- 2) jeśli jest dostępne, kopię streszczenia wskazań naukowych z dowolnego państwa członkowskiego lub Agencji w odniesieniu do badania klinicznego. Złożenie tego dokumentu po przedłożeniu wniosku o zezwolenie nie będzie uznawane za zmianę dokumentacji, o której mowa w pkt 2.1.4.2;
 - 3) jeśli badanie kliniczne jest częścią uzgodnionego PIP, kopię decyzji Agencji dotyczącej porozumienia w sprawie PIP i opinię komitetu pediatrycznego, o ile dokumenty te nie są w pełni dostępne przez Internet. Jeżeli są dostępne poprzez Internet, wystarczy podać łącze do tej dokumentacji w liście przewodnim (zob. pkt 2.3). Złożenie tego dokumentu po przedłożeniu wniosku o zezwolenie nie będzie uznawane za zmianę dokumentacji, o której mowa w pkt 2.1.4.2;
 - 4) treść etykiety badanego produktu leczniczego;
 - 5) w przypadku opłat, dowód płatności.
96. Tabela 3 zawiera ostateczny przegląd dokumentów, które należy przedłożyć.

Tabela 3

Wykaz dokumentów, które należy przedłożyć właściwemu organowi krajowemu zainteresowanego państwa członkowskiego zgodnie z niniejszymi szczegółowymi wytycznymi

-
- List przewodni o treści określonej w pkt 2.3
 - Formularz wniosku dotyczącego badania klinicznego
 - Protokół o treści określonej w pkt 2.5
 - Broszura prowadzącego badanie lub dokument ją zastępujący, zgodnie z pkt 2.6
 - IMPD/uproszczona IMPD, zgodnie z pkt 2.7 i 2.7.3
 - Dokumentacja NIMP zgodnie z pkt 2.8
 - Dodatkowe dokumenty, o których mowa w pkt 2.9
-

2.10. Dodatkowe wymogi krajowe dotyczące dokumentów

97. Krajowe wymogi w zakresie zawartości dokumentacji wniosku dotyczącego badania klinicznego mogą być pełniejsze niż wykaz dokumentów określony w pkt 2.9 w dwóch następujących przypadkach:

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

⁽²⁾ Państwami tymi są Kanada, Japonia, Szwajcaria, Australia i Nowa Zelandia.

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

- 2.10.1. Dokumenty dotyczące informacji mających znaczenie dla komitetów etyki, jednak rozpatrywane przez właściwe organy krajowe w drodze wyjątku, zgodnie z art. 6 ust. 4 dyrektywy 2001/20/WE
98. Dokumenty dotyczące informacji, które zgodnie z art. 6 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE są oceniane jedynie przez komitet etyki, nie powinny być przedkładane właściwemu organowi krajowemu zainteresowanego państwa członkowskiego.
99. Jednakże, jeśli państwo członkowskie zdecyduje, zgodnie z art. 6 ust. 4 dyrektywy 2001/20/WE, że właściwy organ krajowy będzie odpowiedzialny za rozpatrywanie:
- spraw związanych z udzielaniem odszkodowań lub rekompensat,
 - spraw związanych z ubezpieczeniem lub odszkodowaniem z tytułu odpowiedzialności prowadzącego badanie/sponsora,
 - spraw związanych z rekompensatami i wynagrodzeniami prowadzących badania i uczestników badań klinicznych, lub
 - umów pomiędzy sponsorem i ośrodkami badań klinicznych,
- odpowiednie dokumenty powinny zostać przedłożone właściwemu organowi krajowemu zainteresowanego państwa członkowskiego.
100. Państwa członkowskie, które decydują się poszerzyć zakres oceny prowadzonej przez właściwy organ krajowy mają obowiązek powiadomić o tym Komisję, pozostałe państwa członkowskie i Agencję. Takie państwa członkowskie są wymienione na „stronie internetowej Komisji Europejskiej poświęconej badaniom klinicznym”⁽¹⁾.
- 2.10.2. Dokumenty dotyczące informacji na temat pełniejszej ochrony uczestników badania klinicznego zgodnie z art. 3 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE
101. W niektórych państwach członkowskich mogą obowiązywać krajowe przepisy dotyczące ochrony uczestników badań klinicznych, które są pełniejsze niż przepisy dyrektywy 2001/20/WE (por. art. 3 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE).
102. Aby właściwy organ krajowy mógł ocenić zgodność z tymi przepisami krajowymi (zwanymi dalej „podstawowymi przepisami krajowymi”), państwa członkowskie mogą żądać dodatkowych informacji w dokumentacji wniosku dotyczącego badania klinicznego.
103. Jednakże państwa członkowskie mogą żądać takich dodatkowych informacji, jedynie gdy „podstawowy przepis krajowy” jest zgodny z dyrektywą 2001/20/WE. To oznacza w szczególności konieczność, aby podstawowy przepis krajowy był:
- wyraźnie nakierowany na pełniejszą ochronę uczestników badań klinicznych niż to przewidują przepisy dyrektywy 2001/20/WE,
 - odpowiedni i proporcjonalny z punktu widzenia założonego celu,
 - zgodny z procedurami określonymi w dyrektywie 2001/20/WE, oraz
 - zgodny z ramami czasowymi określonymi w dyrektywie 2001/20/WE.
104. Komisja zapewni zgodność podstawowych przepisów krajowych z tymi wymogami.

3. ZGŁASZANIE ZMIAN I ZWIĄZANE Z TYM ŚRODKI

3.1. Podstawa prawna i zakres

105. Artykuł 10 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE ma następujące brzmienie:

„Po rozpoczęciu badania klinicznego sponsor może dokonywać zmian w protokole. Jeżeli zmiany te są znaczne i mogą mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania lub zmienić interpretację dokumentów naukowych uzasadniających prowadzenie badania lub jeżeli są one istotne z innych względów, sponsor informuje właściwe organy zainteresowanego państwa członkowskiego lub państw członkowskich o przyczynach wprowadzenia zmian i ich treści, a także informuje odpowiedni komitet lub komitety naukowe zgodnie z art. 6 (»Komitet etyki«) i 9 (»Rozpoczęcie badania klinicznego«).”

106. Mając na uwadze identyczne konsekwencje prawne zmiany, która jest „znaczna i może mieć wpływ na bezpieczeństwo uczestników badania lub zmienić interpretację dokumentów naukowych uzasadniających prowadzenie badania”, oraz zmiany, która jest „istotna z innych względów”, pojęcie „znaczna zmiana” używane w niniejszych wytycznych odnosi się do obu rodzajów zmian.

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

107. Zgłoszenie/przedłożenie informacji⁽¹⁾ jest obowiązkowe, jedynie jeśli zmiana jest zmianą znaczną. Dyrektywa 2001/20/WE nie wymaga zgłoszenia ani natychmiastowego przedłożenia informacji o zmianach inne niż znaczne. Również właściwe organy krajowe zainteresowanego państwa członkowskiego ani jego komitet etyki nie mogą zobligować sponsora do przedkładania zmian innych niż znaczne. W tym względzie zastosowanie mają zasady dotyczące zmian innych niż znaczne (por. pkt 3.6).

3.2. Pojęcie „zmiany”

108. Za zmianę, o której mowa w art. 10 ust. a) dyrektywy 2001/20/WE, uznaje się następujące zmiany:

- zmiana dokumentacji przedłożonej właściwemu organowi krajowemu podczas bieżącej oceny wniosku o zezwolenie prowadzonej przez właściwy organ krajowy (informacje dotyczące tych aspektów znajdują się w pkt 2.1.4.2), oraz
- zmiana dokumentacji przedłożonej komitetowi etyki podczas bieżącej oceny wniosku o zezwolenie prowadzonej przez komitet etyki.

109. Artykuł 10 lit. a) dyrektywy 2001/20/WE odnosi się tylko do zmian w zatwierdzonym protokole. Należy rozumieć, że obejmuje wszelkie dokumenty przedłożone w kontekście zaakceptowanego protokołu.

110. Coroczny raport o bezpieczeństwie („ASR”) zgodny z art. 17 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE nie jest jako taka zmianą i dlatego nie musi być zgłaszany jako znaczna zmiana do właściwego organu krajowego zainteresowanego państwa członkowskiego. Jednakże sponsor musi sprawdzić, czy dane przedstawione w ASR wymagają zmiany w dokumentacji przedłożonej z wnioskiem o zezwolenie na badanie kliniczne. Jeśli zmiana taka jest znaczna, do zmian takich zastosowanie mają zasady dotyczące zgłaszania znacznych zmian.

111. Zmiany osoby kontaktowej lub danych kontaktowych osoby kontaktowej (na przykład zmiany adresu e-mail lub adresu pocztowego) nie uznaje się za zmianę, o ile sponsor i prawny przedstawiciel pozostają tacy sami. Jednakże sponsor powinien dopilnować, aby właściwy organ krajowy zainteresowanego państwa członkowskiego został jak najszybciej poinformowany o tej zmianie, w celu umożliwienia właściwemu organowi krajowemu realizacji powierzonej mu funkcji nadzorczej.

3.3. Pojęcie „znaczna”

112. Zmiany w badaniu są uznawane za „znaczne”, w przypadku gdy mogą mieć znaczący wpływ na:

⁽¹⁾ Dyrektywa 2001/20/WE rozróżnia zgłaszanie właściwemu organowi krajowemu i poinformowanie komitetu etyki. Na potrzeby niniejszych wytycznych oba przedłożenia określane będą mianem „zgłoszenia”.

— bezpieczeństwo lub fizyczną lub psychiczną integralność uczestników badania klinicznego, lub

— naukową wartość badania.

113. We wszystkich przypadkach zmiana może być uznana za „znaczna” jedynie wtedy, gdy spełnione jest jedno lub oba z powyższych kryteriów.

114. Od sponsora zależy ocena, czy zmiana ma być uznana za „znaczna”. Ocena ta ma być przeprowadzana indywidualnie dla każdego przypadku, z uwzględnieniem powyższych kryteriów. O ile odpowiedzialność za ocenę leży po stronie sponsora, to w przypadkach, gdy sponsor konsultuje się z właściwym organem krajowym, informacje powinny być mu udzielone niezwłocznie i bezpłatnie.

115. W ramach stosowania tych kryteriów należy jednak starać się uniknąć nadmiaru sprawozdawczości. W szczególności nie każda zmiana formularza wniosku dotyczącego badania klinicznego musi być domyślnie uznawana za zmianę „znaczna”.

116. Coroczna aktualizacja broszury prowadzącego badanie zgodnie z art. 8 dyrektywy 2005/28/WE nie jest jako taka zmianą znaczną. Jednakże sponsor musi zweryfikować, czy aktualizacja odnosi się do zmian, które należy uznać za znaczne. Jeżeli tak jest, stosuje się zasady zgłaszania znacznych zmian.

117. Sponsor powinien również ocenić, czy dana kombinacja znacznych zmian prowadzi do zmian w badaniu klinicznym w takim stopniu, że musi ono zostać uznane za kompletnie nowe badanie kliniczne, które tym samym podlega nowej procedurze uzyskania zezwolenia.

3.4. Przykłady

118. W świetle tych kryteriów poniższe przykłady powinny służyć jako wytyczne przy podejmowaniu przez sponsora indywidualnych decyzji dotyczących poszczególnych przypadków. Przykłady te dotyczą jedynie aspektów ocenianych przez właściwy organ krajowy danego państwa członkowskiego. W przypadku aspektów rozpatrywanych przez komitet etyki odnieść się należy do wytycznych Komisji opartych na art. 8 dyrektywy 2001/20/WE.

3.4.1. Zmiany dotyczące protokołu badania klinicznego

119. W odniesieniu do protokołu poniżej znajduje się niewyczerpujący wykaz zmian, które są zazwyczaj „znaczne”:

- a) zmiana głównego celu badania klinicznego;

- b) zmiana pierwotnego lub wtórnego parametru docelowego, co może mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo lub wartość naukową badania klinicznego;
- c) zastosowanie nowego pomiaru dla pierwotnego parametru docelowego;
- d) nowe dane toksykologiczne lub farmakologiczne lub nowa interpretacja danych toksykologicznych lub farmakologicznych, co może mieć wpływ na ocenę zagrożeń/korzyści;
- e) zmiana definicji zakończenia badania, nawet jeżeli badanie się w praktyce już zakończyło;
- f) dodanie ścieżki badania lub grupy placebo;
- g) zmiana kryteriów włączenia lub wyłączenia, na przykład zmiana zakresu wiekowego, jeśli zmiany te mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo lub wartość naukową badania;
- h) zmniejszenie liczby wizyt kontrolnych;
- i) zmiana procedury kontroli diagnostycznej lub lekarskiej, co może mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo lub wartość naukową badania;
- j) wycofanie niezależnej komisji monitorowania danych;
- k) zmiana badanych produktów leczniczych;
- l) zmiana dawkowania badanych produktów leczniczych;
- m) zmiana trybu podawania badanych produktów leczniczych;
- n) zmiana planu badania, która może mieć istotny wpływ na pierwotną lub większą wtórną analizę statystyczną lub ocenę zagrożeń/korzyści.
120. W odniesieniu do protokołu poniżej znajduje się niewyczerpujący wykaz zmian, które zazwyczaj nie są „znaczące”:
- a) zmiany danych identyfikacyjnych badania (na przykład zmiana tytułu itp.);
- b) dodanie/usunięcie eksploracyjnych/trzeciorzędowych parametrów docelowych;
- c) nieznaczne wydłużenie czasu trwania badania (<10 % całego czasu trwania badania);
- d) wydłużenie czasu trwania o ponad 10 % całego czasu trwania badania, pod warunkiem że:
- okres poddania się leczeniu badanym produktem leczniczym nie wydłuża się,
 - definicja zakończenia badania pozostaje niezmienną, oraz
 - niezmienione pozostają ustalenia dotyczące monitorowania;
- e) zmiana liczby uczestników badania klinicznego przypadających na jeden ośrodek badań, jeżeli całkowita liczba uczestników w danym państwie członkowskim pozostaje taka sama lub jej wzrost/spadek jest nieistotny w ujęciu bezwzględnej liczby uczestników;
- f) zmiana liczby uczestników badania klinicznego w zainteresowanym państwie członkowskim, jeżeli całkowita liczba uczestników pozostaje taka sama lub jej wzrost/spadek jest nieistotny w ujęciu bezwzględnej liczby uczestników;
- g) zmiana dokumentacji wykorzystywanej przez zespół badawczy do rejestracji danych z badania (na przykład karta obserwacji klinicznej lub formularz danych);
- h) dodatkowe środki monitorowania bezpieczeństwa, które nie są częścią natychmiastowych środków bezpieczeństwa, ale są podejmowane zapobiegawczo;
- i) drobne objaśnienia dotyczące protokołu;
- j) poprawa błędów typograficznych.
- 3.4.2. *Zmiany dotyczące IMPD*
121. Jeżeli chodzi o zmiany w IMPD, wytyczne są zawarte w rozdziale 8 publikacji *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾.
- 3.4.3. *Zmiany dotyczące broszury prowadzącego badanie*
122. Jeżeli chodzi o broszurę prowadzącego badanie poniżej znajduje się niewyczerpujący wykaz zmian, które zazwyczaj są „znaczące”:

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

- a) nowe dane toksykologiczne lub farmakologiczne lub nowa interpretacja danych toksykologicznych lub farmakologicznych, mające znaczenie dla prowadzącego badanie;
- b) zmiany informacji w referencyjnych dotyczących bezpieczeństwa zamieszczanych w corocznym raporcie o bezpieczeństwie.

3.4.4. *Zmiany dotyczące innych wstępnych dokumentów potwierdzających wnioski o zezwolenie na badanie kliniczne*

123. W odniesieniu do innych dokumentów wstępnych poniżej znajduje się niewyczerpujący wykaz zmian, które zazwyczaj są „znaczące”:

- a) zmiana sponsora lub prawnego przedstawiciela sponsora;
- b) unieważnienie lub zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie badanego produktu leczniczego do obrotu.

124. W odniesieniu do innych dokumentów wstępnych poniżej znajduje się niewyczerpujący wykaz zmian, które zazwyczaj nie są „znaczące”:

- a) wszelkie zmiany osób innych niż sponsor lub jego prawny przedstawiciel, na przykład wnioskodawcy, asystentów badań klinicznych („CRA”), którzy monitorują badanie kliniczne w imieniu osoby przeprowadzającej badanie, a także organizacji zajmujących się badaniami klinicznymi („CRO”) (należy zwrócić uwagę, że odpowiedzialność względem właściwego organu krajowego za badanie kliniczne zawsze spoczywa na sponsorze lub jego prawnym przedstawicielu);
- b) wszelkie zmiany danych kontaktowych osób wymienionych w dokumentacji (jednakże, zob. pkt 3.2 w odniesieniu do danych kontaktowych osoby kontaktowej);
- c) zmiany wewnętrznej organizacji sponsora lub osób, którym powierzono określone zadania;
- d) zmiany ustaleń logistycznych dotyczących przechowywania/transportu próbek;
- e) zmiany sprzętu technicznego;
- f) samo dodanie lub usunięcie innego zainteresowanego państwa członkowskiego lub państwa trzeciego.

3.5. Kogo należy powiadomić?

125. Znaczące zmiany mogą dotyczyć danych istotnych dla oceny prowadzonej przez właściwy organ krajowy, komitet etyki lub obie te instytucje.

126. W przypadku znacznych zmian danych, które są oceniane jedynie przez właściwy organ krajowy zainteresowanego państwa członkowskiego, sponsor powinien zgłosić zmianę jedynie do właściwego organu krajowego.

127. W przypadku znacznych zmian danych, które zgodnie z dyrektywą 2001/20/WE są oceniane jedynie przez komitet etyki zainteresowanego państwa członkowskiego, sponsor powinien zgłosić zmianę jedynie do komitetu etyki. Ma to szczególne znaczenie w przypadku danych dotyczących:

— ośrodka badania klinicznego (art. 6 ust. 3 lit. f) dyrektywy 2001/20/WE),

— pisemnych informacji, które mają być przekazane uczestnikowi badania klinicznego w celu uzyskania świadomej zgody (art. 6 ust. 3 lit. g) dyrektywy 2001/20/WE), oraz

— prowadzącego badanie (art. 6 ust. 3 lit. d) dyrektywy 2001/20/WE).

128. Aspekty te poruszone są w odrębnych wytycznych Komisji opartych na art. 8 dyrektywy 2001/20/WE.

129. W przypadku znacznych zmian, które mają wpływ na dane oceniane zarówno przez właściwy organ krajowy, jak i przez komitet etyki zainteresowanego państwa członkowskiego, sponsor powinien złożyć równoległe zgłoszenia.

130. Nie ma potrzeby zgłaszania znacznych zmian „jedynie do celów informacyjnych” jednemu organowi (właściwemu organowi krajowemu lub komitetowi etyki), jeżeli informacje są oceniane przez drugi organ.

131. W praktyce konieczna jest komunikacja między właściwym organem krajowym a komitetem etyki zainteresowanego państwa członkowskiego służąca zapewnieniu wymiany informacji i wiedzy fachowej. Na przykład może ona mieć szczególne znaczenie w przypadku:

— oceny danych naukowych wymagającej posiadania szczególnej wiedzy fachowej,

— zapewniania skutecznych kontroli ośrodków badań klinicznych, oraz

— aktualizacji odpowiednich danych w EudraCT.

3.6. Zmiany inne niż znaczne

132. Sponsor nie musi zgłaszać do właściwego organu krajowego lub komitetu etyki zmian innych niż znaczne. Jednakże zmiany inne niż znaczne powinny być zapisane i zawarte w dokumentacji, która będzie później dostarczana, na przykład przy okazji kolejnego zgłoszenia znacznej zmiany. Jest to szczególnie ważne w przypadku formularza wniosku dotyczącego badania klinicznego: formularz ten powinien być całościowo aktualizowany przy okazji znacznej zmiany. Dokumentacja zmian innych niż znaczne powinna być również dostępna do wglądu na żądanie odpowiednio w ośrodku badań lub w siedzibie sponsora.

3.7. Format i zawartość zgłoszenia

133. Zgłoszenie znacznej zmiany powinno obejmować następujące dokumenty:

a) podpisany list przewodni, zawierający:

- w linii tematu numer EudraCT i numer protokołu sponsora (jeżeli jest dostępny) oraz tytuł badania i numer kodowy zmiany wprowadzonej przez sponsora umożliwiający niepowtarzalną identyfikację znacznej zmiany. Należy starać się, aby konsekwentnie stosować numer kodowy,
- dane identyfikacyjne wnioskodawcy,
- dane identyfikacyjne zmiany (numer kodowy znacznej zmiany wprowadzonej przez sponsora⁽¹⁾ i data). Jedna zmiana może odnosić się do kilku poprawek w protokole lub naukowych dokumentach potwierdzających,
- uwydatnienie szczególnych kwestii związanych ze zmianą i wskazanie, w której części dokumentacji dotyczącej pierwotnego wniosku znajdują się istotne informacje lub teksty,
- wskazanie wszelkich informacji nieujętych w formularzu zgłoszenia zmiany, które mogą mieć wpływ na zagrożenia dla uczestników badania,
- w odpowiednich przypadkach wykaz wszystkich przedmiotowych badań klinicznych z podaniem numerów EudraCT i odpowiednich numerów kodowych zmian (zob. powyżej);

b) formularz zgłoszenia zmiany, z uwzględnieniem wprowadzonych zmian, który opublikowano w tomie 10 publikacji *EudraLex — The Rules Governing Medicinal*

⁽¹⁾ Numer kodowy identyfikuje zmianę i odsyła do wszystkich złożonych dokumentów. Sponsor decyduje, którego kodu użyć. W sekcji E1 formularza zmiany należy wpisać datę i wersję nowej zmiany, której dotyczy ten formularz.

Products in the European Union. ⁽²⁾ Stosować należy tylko ten formularz zgłoszenia zmiany;

c) opis zmiany:

- odpis zmienionych dokumentów wskazujący poprzednie i nowe wersje z zaznaczeniem zmian oraz odpis zawierający tylko nowe brzmienie,
- niezależnie od powyższego punktu, jeżeli zmiany są tak obszerne lub daleko idące, że uzasadniają stworzenie całkowicie nowej wersji dokumentu, zamieścić należy nową wersję całego dokumentu. W takim przypadku dodatkowa tabela powinna wymieniać zmiany w takich dokumentach. W wykazie tym identyczne zmiany można pogrupować.

Nowa wersja powinna być oznaczona datą i numerem uaktualnionej wersji;

d) informacje potwierdzające, zawierające w odpowiednich przypadkach:

- streszczenia danych,
- uaktualnioną ogólną ocenę zagrożeń i korzyści,
- możliwe konsekwencje dla osób już uwzględnionych w badaniu,
- możliwe konsekwencje dla oceny wyników;

e) jeżeli znaczna zmiana wiąże się z poprawkami zapisów w formularzu wniosku dotyczącego badania klinicznego, skorygowaną wersję pliku XML zawierającą zmienione dane. Jeżeli formularz nie jest przedłożony poprzez system telematyczny, pola skorygowane w ramach znacznej zmiany powinny zostać zaznaczone w skorygowanym formularzu⁽³⁾.

134. W przypadku gdy znaczna zmiana dotyczy więcej niż jednego badania klinicznego tego samego sponsora i tego samego badanego produktu leczniczego, sponsor może dokonać jednego zgłoszenia do właściwego organu krajowego/komiteu etyki zainteresowanego państwa członkowskiego. List przewodni i zgłoszenie powinny zawierać wykaz wszystkich badań klinicznych, których dotyczą zmiany, z podaniem numerów EudraCT i odpowiednich numerów kodowych zmian. Jeżeli znaczna zmiana odnosi się do poprawek w kilku formularzach wniosków dotyczących badań klinicznych, uaktualnić należy wszystkie formularze (zob. pkt 3.7).

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

⁽³⁾ Sekcja A4 formularza CTA powinna zawierać wersję i datę pierwotnie zarejestrowanego protokołu, czego nie należy korygować, gdy protokół podlega późniejszej zmianie. Sekcja B4 formularza zmiany powinna zawierać wersję i datę aktualnie zarejestrowanego protokołu. Należy zwrócić uwagę, że sekcja H formularza CTA nie musi być zmieniana, ponieważ dotyczy ona statusu wniosku CTA do komitetu etyki w momencie złożenia CTA do właściwego organu

3.8. Czas na odpowiedź, wdrożenie

135. Artykuł 10 lit. a), akapit drugi i trzeci dyrektywy 2001/20/WE ma następujące brzmienie:

„Na podstawie szczegółowych danych, określonych w art. 6 ust. 3 i zgodnie z art. 7, komitet etyki wydaje opinię w terminie nieprzekraczającym 35 dni od daty przedłożenia mu proponowanych zmian w prawidłowej i odpowiedniej formie. Jeżeli opinia ta jest negatywna, sponsor nie może wprowadzić zmian w protokole.

Jeżeli opinia komitetu etyki jest pozytywna, a właściwe organy państw członkowskich nie przedstawiły uzasadnionych zarzutów do tych istotnych zmian, sponsor kontynuuje prowadzenie badania klinicznego zgodnie ze zmienionym protokołem. W przeciwnym przypadku sponsor uwzględnia zarzuty do zmian i dostosowuje do nich proponowane zmiany w protokole albo je wycofuje.”.

136. Wobec powyższego komitet etyki musi w ciągu 35 dni kalendarzowych wydać opinię na temat ważnego wniosku dotyczącego proponowanej znacznej zmiany. Jeżeli komitet etyki nie uzna wniosku za ważny, powinien poinformować o tym fakcie wnioskodawcę w ciągu pierwszych 10 dni kalendarzowych tego trzydziestopięciodniowego okresu. Należy podać uzasadnienie.

137. W odniesieniu do właściwego organu krajowego dyrektywa 2001/20/WE nie ustanawia żadnego terminu, a w świetle czasu przewidzianego na zatwierdzenie wniosków o zezwolenie wzywa się właściwe organy krajowe do udzielania odpowiedzi w ciągu 35 dni kalendarzowych od otrzymania ważnego zgłoszenia zmiany. Okres ten obejmuje zatwierdzenie przedłożonego wniosku. Jeżeli przedłożony wniosek nie jest ważny (na przykład dokumentacja nie zawiera dokumentów zgodnie z niniejszymi wytycznymi), właściwy organ krajowy może poinformować wnioskodawcę o tym fakcie w ciągu pierwszych 10 dni kalendarzowych trzydziestopięciodniowego okresu. Należy podać uzasadnienie. Czas na udzielenie odpowiedzi może być przedłużony, jeżeli przedłużenie tego czasu jest uzasadnione względami dotyczącymi charakteru znacznej zmiany, na przykład jeżeli właściwy organ krajowy musi zasięgnąć opinii grupy lub komitetu ekspertów. W takich przypadkach właściwy organ krajowy powinien powiadomić sponsora o okresie przedłużeniu oraz podać uzasadnienie. Jeżeli właściwy organ krajowy stwierdzi, że nie zgłasza podstaw do nieudzielenia zezwolenia, sponsor może wprowadzić zmiany, nawet jeżeli upłynęło mniej niż 35 dni od zgłoszenia znacznej zmiany.

138. W przypadku zmian zgłoszonych jedynie komitetowi etyki lub jedynie właściwemu organowi krajowemu sponsor może wprowadzić zmianę, gdy opinia komitetu

etyki jest pozytywna lub gdy właściwy organ krajowy nie zgłosił podstaw do nieudzielenia zezwolenia.

139. Do tego czasu badania mogą być kontynuowane na podstawie pierwotnej dokumentacji, chyba że zastosowanie mają zasady dotyczące natychmiastowych środków bezpieczeństwa.
140. Wnioskodawcy powinni mieć świadomość, iż procedury te mają na celu zapewnienie szybkiego i efektywnego rozpatrywania znacznych zmian. W tym kontekście niewystarczająca dokumentacja może prowadzić do nieudzielenia zezwolenia na znaczną zmianę. Nieudzielenie zezwolenia nie stanowi uszczerbku dla prawa wnioskodawcy do ponownego złożenia wniosku.
141. Po zatwierdzeniu to sponsor odpowiada za poinformowanie o zmianach prowadzących badanie.

3.9. Zgłaszanie natychmiastowych środków bezpieczeństwa

142. Artykuł 10 lit. b) dyrektywy 2001/20/WE ma następujące brzmienie:

„Bez uszczerbku dla lit. a), w świetle okoliczności, a szczególnie w razie wystąpienia podczas prowadzenia badania klinicznego lub opracowywania badanego produktu leczniczego jakiegokolwiek nowego zdarzenia, które prawdopodobnie mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo uczestników badania, sponsor i prowadzący badanie stosują natychmiast odpowiednie środki bezpieczeństwa w celu ochrony uczestników badania przed jakimkolwiek bezpośrednim niebezpieczeństwem. Sponsor niezwłocznie informuje właściwe organy o tych zdarzeniach i o zastosowanych środkach oraz zapewnia równoczesne poinformowanie o tym komitetu etyki.”.

143. Przykłady natychmiastowych środków bezpieczeństwa mają zastosowanie, jeżeli z przyczyn bezpieczeństwa uczestników badania klinicznego badanie zostanie czasowo wstrzymane (zob. pkt 3.10) lub zostaną ustanowione dodatkowe środki monitorowania.
144. Natychmiastowe środki bezpieczeństwa mogą być podjęte bez uprzedniego zawiadomienia właściwego organu krajowego. Jednakże sponsor musi jak najszybciej poinformować *ex post* właściwy organ krajowy oraz komitet etyki zainteresowanego państwa członkowskiego o nowych zdarzeniach, podjętych środkach oraz planie dalszych działań. W przypadku gdy początkowa informacja jest przekazana telefonicznie, po niej należy wysłać faks lub e-mail w celu potwierdzenia. Po początkowej informacji należy przekazać pisemne sprawozdanie.
145. Zgłoszenie *ex post* natychmiastowych środków bezpieczeństwa jest niezależne od obowiązku:

- zgłoszenia znacznych zmian (zob. powyżej),
- zgłoszenia wcześniejszego zakończenia badania w ciągu 15 dni zgodnie z art. 10 lit. c) dyrektywy 2001/20/WE (zob. pkt 4.2.2 poniżej), oraz
- zgłoszenia zdarzeń niepożądanych oraz poważnych działań niepożądanych zgodnie z art. 16 oraz art. 17 dyrektywy 2001/20/WE.

3.10. Tymczasowe wstrzymanie badania

146. Tymczasowe wstrzymanie badania to przerwanie badania, które nie jest przewidziane w zatwierdzonym protokole i w przypadku którego istnieje zamiar wznowienia.

147. Tymczasowe wstrzymanie może być:

- znaczną zmianą, lub
- częścią natychmiastowego środka bezpieczeństwa, o którym mowa w art. 10 lit. b) dyrektywy 2001/20/WE. W tym przypadku zgłoszenia tymczasowego wstrzymania badania należy dokonać bezzwłocznie, a najpóźniej, zgodnie z terminem ustanowionym w art. 10 lit. c) zdanie drugie dyrektywy 2001/20/WE, w ciągu 15 dni od momentu tymczasowego wstrzymania badania.

148. Przyczyny i zakres, na przykład przerwanie rekrutacji lub wstrzymanie leczenia uczestników już ujętych w badaniu, powinny być wyraźnie wyjaśnione w zgłoszeniu (w przypadku znacznej zmiany, zob. pkt 3.7) lub w informacji *ex post* (w przypadku natychmiastowych środków bezpieczeństwa, zob. pkt 3.9).

149. Wznowienie badania powinno być traktowane jak znaczna zmiana wykazująca, że można bezpiecznie wznowić badanie.

150. Jeżeli sponsor zdecyduje się nie wznowiać tymczasowo wstrzymanego badania, powinien zgłosić swoją decyzję właściwemu organowi krajowemu zainteresowanego państwa członkowskiego w ciągu 15 dni, zgodnie z art. 10 lit. c) zdanie drugie dyrektywy 2001/20/WE (zob. pkt 4.2).

3.11. Zawieszenie/zakazanie badania klinicznego przez właściwy organ krajowy w przypadku wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa lub naukowej zasadności

151. Artykuł 12 ust. 1 dyrektywy 2001/20/WE ma następujące brzmienie:

„Jeżeli państwo członkowskie ma obiektywne podstawy, aby przypuszczać, że warunki określone we wniosku

o udzielenie zezwolenia, określonym w art. 9 ust. 2, przestały być spełniane lub jeżeli uzyska informacje poddające w wątpliwość bezpieczeństwo lub naukową zasadność badania klinicznego, może zawiesić badanie kliniczne, o czym informuje sponsora.

Zanim państwo członkowskie podejmie taką decyzję, z wyjątkiem sytuacji, w których występuje bezpośrednie zagrożenie, zwróci się do sponsora i/lub prowadzącego badanie o wyrażenie opinii, która musi być podana do wiadomości w terminie jednego tygodnia.

W takim przypadku właściwy organ niezwłocznie powiadamia inne właściwe organy, odpowiedni komitet etyki, Agencję oraz Komisję o swojej decyzji zawieszenia lub zakazu dalszego prowadzenia badania oraz o przyczynach jej podjęcia.”.

152. Jeżeli badanie zostanie zakończone w następstwie zawieszenia, zastosowanie mają zasady dotyczące zgłaszania zakończenia badania (zob. pkt 4.2 poniżej).

3.12. Niezgodność z obowiązującymi zasadami w zakresie badań klinicznych

153. Artykuł 12 ust. 2 dyrektywy 2001/20/WE ma następujące brzmienie:

„Jeżeli właściwy organ ma obiektywne powody, aby sądzić, że sponsor lub prowadzący badanie, bądź jakakolwiek inna osoba uczestnicząca w jego prowadzeniu przestała spełniać nałożone na nią obowiązki, niezwłocznie informuje on o tym daną osobę wskazując działania, jakie ma ona podjąć w celu zmiany tego stanu rzeczy. Właściwy organ niezwłocznie informuje komitet etyki, inne właściwe organy oraz Komisję o podjętych przez siebie czynnościach.”.

154. „Czynności” podjęte przez właściwy organ krajowy powinny uwzględniać harmonogram ich realizacji oraz termin, w którym sponsor powinien złożyć właściwemu organowi krajowemu sprawozdanie o postępach i zakończeniu ich realizacji.

155. Sponsor powinien dopilnować, aby „czynności” określone przez właściwy organ krajowy zostały zrealizowane bezzwłocznie oraz złożyć właściwemu organowi krajowemu zainteresowanego państwa członkowskiego sprawozdanie o postępach i zakończeniu ich realizacji zgodnie z ustalonym harmonogramem.

156. Właściwy organ krajowy musi poinformować inne właściwe organy krajowe, komitet etyki zainteresowanego państwa członkowskiego oraz Komisję o podjętych „czynnościach”.

4. OŚWIADCZENIE O ZAKOŃCZENIU BADANIA KLINICZNEGO

4.1. Podstawa prawna i zakres

157. Artykuł 10 lit. c) dyrektywy 2001/20/WE ma następujące brzmienie:

„W terminie 90 dni od zakończenia badania klinicznego, sponsor informuje właściwe organy zainteresowanego państwa lub państw członkowskich i komitet etyki o zakończeniu odnośnych badań klinicznych. Jeżeli badanie musi zostać zakończone wcześniej, termin ten zostaje skrócony do 15 dni i zostają podane przyczyny wcześniejszego zakończenia.”.

158. „Zakończenie badania” nie jest zdefiniowane w dyrektywie 2001/20/WE. Definicja zakończenia badania powinna się znajdować w protokole (wskazówki znajdują się w pkt 2.5). Informacje o zmianach definicji znajdują się w pkt 3.4.1.

4.2. Procedura oświadczenia o zakończeniu badania

4.2.1. Zasady ogólne

159. Sponsor musi złożyć oświadczenie o zakończeniu badania po zakończeniu pełnego badania we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich/państwach trzecich. W tym celu zakończenie badania klinicznego jest zdefiniowane w protokole (zob. pkt 4.1).

160. Oświadczenie to musi być złożone właściwemu organowi krajowemu oraz komitetowi etyki wszystkich zainteresowanych państw członkowskich w ciągu 90 dni od zakończenia badania klinicznego. W tym celu powinno się skorzystać z formularza opublikowanego w tomie 10

publikacji *EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

161. Powiadomione państwa członkowskie są odpowiedzialne za wprowadzenie tej informacji do bazy danych EudraCT.

4.2.2. Skrócony termin wcześniejszego zakończenia

162. Szybsze zakończenie badania klinicznego, które nie jest spowodowane względami bezpieczeństwa, lecz ma inne przyczyny, takie jak rekrutacja szybsza niż przewidziano, nie jest uznawane za „wcześniejsze zakończenie”.

163. W przypadku wcześniejszego zakończenia sponsor musi zgłosić zakończenie badania właściwemu organowi krajowemu oraz komitetowi etyki zainteresowanego państwa członkowskiego niezwłocznie, najpóźniej w ciągu 15 dni od wstrzymania badania, wyjaśnić wyraźnie przyczyny i opisać późniejsze działania, o ile takowe są, podjęte ze względów bezpieczeństwa.

4.3. Sprawozdanie podsumowujące badanie kliniczne

164. Sprawozdanie podsumowujące badanie kliniczne stanowi część zgłoszenia zakończenia badania, chociaż zwykle składa się je dopiero po zgłoszeniu zakończenia badania. Sponsor powinien przekazać sprawozdanie podsumowujące w ciągu jednego roku od zakończenia kompletnego badania w przypadku badań klinicznych innych niż pediatryczne. W przypadku pediatrycznych badań klinicznych terminy są wymienione w komunikacie Komisji 2009/C 28/01. Jeżeli chodzi o ustalenia dotyczące złożenia sprawozdania podsumowującego badanie kliniczne, jego formatu, zawartości oraz jego dostępności dla opinii publicznej, należy wskazać komunikaty Komisji 2009/C 28/01 i 2008/C 168/02 oraz odpowiadające im techniczne wytyczne wykonawcze ⁽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