

II

(Съобщения)

СЪОБЩЕНИЯ НА ИНСТИТУЦИИТЕ, ОРГАНИТЕ, СЛУЖБИТЕ И АГЕНЦИИТЕ НА
ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

ЕВРОПЕЙСКА КОМИСИЯ

Съобщение от Комисията — Подробни насоки относно заявлението до компетентните органи за разрешително за клинично изпитване на лекарствен продукт за хуманна употреба, уведомяването за съществени изменения и допълнения и декларацията за края на изпитването („СТ-1“)

(2010/С 82/01)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

1.1. Правно основание

1. Настоящите подробни насоки се основават на член 9, параграф 8 от Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба ⁽¹⁾ (по-долу „Директива 2001/20/ЕО“), в който се установява, че:

„В консултация с държавите-членки, Комисията изготвя и публикува подробни насоки относно:

а) формата и съдържанието на заявлението, посочено в параграф 2 (т.е. представяне на валидно заявление за разрешително на компетентните органи на държавата-членка, в която насърчителят планира да проведе клиничното изпитване), както и документите, които следва да се представят в подкрепа на заявлението, отнасяща се до качеството и производството на изпитвания лекарствен продукт, всички токсикологични и фармакологични изпитвания, протокола и клиничната информация относно изследвания лекарствен продукт, включително брошурата на изследвателя;

б) представянето и съдържанието на предложеното изменение и допълнение, посочено в член 10, буква а), за направените в протокола съществени изменения и допълнения;

в) декларацията за края на клиничното изпитване.“

2. Настоящите насоки се отнасят до въпросите, свързани с Комитетите по етика, само доколкото разпоредбите, съдържащи се в Директива 2001/20/ЕО, са сходни както по отношение на националния компетентен орган, така и на Комитета по етика. Това означава, че следните раздели от настоящите насоки се прилагат така също и за Комитетите по етика:

— процедурни въпроси относно уведомяването за „съществени изменения и допълнения“ (раздели 3.1—3.3 и 3.5—3.8), и

— декларация за края на изпитването (раздел 4).

По отношение на другите въпроси се прави позоваване на отделните насоки на Комисията, основани на член 8 от Директива 2001/20/ЕО.

3. Съгласно член 3, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО всички национални изисквания по отношение на клиничните изпитвания трябва да съответстват на процедурите и сроковете, предвидени в Директива 2001/20/ЕО, като процедурите и сроковете за разрешаването на клинично изпитване, уведомяването за съществено изменение и допълнение и декларацията за края на клиничното изпитване. Настоящият документ предоставя насоки относно тези въпроси.

4. Държавите-членки на ЕС, договарящите страни от Европейското икономическо пространство („ЕИП“) ⁽²⁾ и лицата, които представят заявление за разрешително за клинично изпитване („заявители“), уведомяват за съществени изменения и допълнения и декларират края на клинично изпитване в ЕС, следва да вземат предвид настоящите насоки при прилагане на Директива 2001/20/ЕО.

⁽¹⁾ ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

⁽²⁾ Позовавания на ЕС, държави-членки на ЕС или държави-членки следва да се разбира, за целите на настоящия документ, като включващи ЕИП или договарящите страни от ЕИП, освен ако не е посочено друго.

1.2. Приложно поле

5. Настоящите насоки се отнасят до заявленията за разрешително, изменения и допълнения и декларация за края на клинични изпитвания, които попадат в приложното поле на Директива 2001/20/ЕО. Директива 2001/20/ЕО се прилага за всички клинични изпитвания, както са определени в член 2, буква а) от посочената директива. Терминът „лекарствени продукти“ се отнася до лекарствени продукти за хуманна употреба, определен в член 1, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба⁽¹⁾ (по-долу „Директива 2001/83/ЕО“). Това включва лекарствени продукти, при които все още е несигурно какво е фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на продукта или то се изследва.

6. Това включва също така лекарствени продукти, които са специално третирани от правото на ЕС относно фармацевтичните продукти, като лекарствени продукти за модерна терапия⁽²⁾ или лекарствени продукти, производни от човешка кръв или плазма, както са определени в член 1, параграф 10 от Директива 2001/83/ЕО.

7. Директива 2001/20/ЕО се прилага също така по отношение на интервенционни клинични изпитвания с лекарствени продукти за населението в детска възраст и интервенционни клинични изпитвания с лекарствени продукти, произведени или повторно приготвени в (болнична) аптека и предназначени да се доставят директно на участниците в клиничните изпитвания.

8. Изключенията, които се съдържат в член 3 от Директива 2001/83/ЕО, не са от значение по отношение на приложното поле на Директива 2001/20/ЕО и на настоящите насоки.

9. Директива 2001/20/ЕО не се прилага по отношение на:

- медицински изделия, активни имплантируеми медицински изделия и диагностични медицински изделия *in vitro*, както са определени в законодателството на Общността⁽³⁾,⁽⁴⁾,⁽⁵⁾,

— козметични продукти, както са определени в законодателството на Общността⁽⁶⁾,

— храни, както са определени в законодателството на Общността⁽⁷⁾.

10. С цел определяне на „границата“ между тези секторни законодателства (например лекарствени продукти/храни, лекарствени продукти/козметични продукти, лекарствени продукти/медицински изделия) се прилагат установените критерии, посочени в съдебната практика на Съда на Европейския съюз, с позоваване на съответните насоки⁽⁸⁾.

1.3. Определения

11. Определенията, които се съдържат в Директива 2001/20/ЕО, актовете за нейното прилагане и съответните документи с насоки в своята актуална версия се прилагат също така и за настоящите насоки. По отношение на насоките за прилагане ценни допълнителни определения се съдържат по-специално в следните документи с насоки:

— *Насоки относно изпитваните лекарствени продукти (ИЛП) и други лекарствени продукти, използвани в клинични изпитвания* (за термина „изпитвани лекарствени продукти“)⁽⁹⁾,

— приложение 13 към *Насоки за добра производствена практика — Производство на изпитвани лекарствени продукти*⁽¹⁰⁾,

— *Насоки на Комисията относно фармакологичната бдителност за лекарствени продукти за хуманна употреба* (за термина „неинтервенционно изпитване“)⁽¹¹⁾, и

— *Документ с въпроси и отговори по Директивата за клиничните изпитвания*⁽¹²⁾.

⁽¹⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67, с измененията.

⁽²⁾ Както е определено в член 2, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004, ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121 (по-долу „Регламент (ЕО) № 1394/2007“).

⁽³⁾ Директива 93/42/ЕИО на Съвета от 14 юни 1993 г. относно медицинските изделия (ОВ L 169, 12.7.1993 г., стр. 1), с измененията.

⁽⁴⁾ Директива 90/385/ЕИО на Съвета от 20 юни 1990 г. относно сближаване на законодателството на държавите-членки, свързано с активните имплантируеми медицински изделия (ОВ L 189, 20.7.1990 г., стр. 17), с измененията.

⁽⁵⁾ Директива 98/79/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 27 октомври 1998 г. относно диагностичните медицински изделия *in vitro* (ОВ L 331, 7.12.1998 г., стр. 1), с измененията.

⁽⁶⁾ Директива 76/768/ЕИО на Съвета от 27 юли 1976 г. относно сближаването на законодателствата на държавите-членки, свързани с козметични продукти (ОВ L 262, 27.9.1976 г., стр. 169), с измененията.

⁽⁷⁾ Регламент (ЕО) № 178/2002 на Европейския парламент и на Съвета от 28 януари 2002 г. за установяване на общите принципи и изисквания на законодателството в областта на храните, за създаване на Европейски орган за безопасност на храните и за определяне на процедури относно безопасността на храните (ОВ L 31, 1.2.2002 г., стр. 1), с измененията.

⁽⁸⁾ Вж. например 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⁾ Том 9А от *Правилата относно лекарствените продукти в Европейския съюз* (септември 2008 г.), част 1, точка 7.1 (стр. 90).

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

12. За целите на настоящите насоки „съответна държава-членка“ означава държавата-членка, в която е предвидено да бъде проведено клиничното изпитване. За дадено клинично изпитване може да има няколко съответни държави-членки (многонационални клинични изпитвания). „Страна по ИСН“ означава трета държава, която е страна по *Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба*, т.е. САЩ и Япония.

2. ЗАЯВЛЕНИЕ ЗА РАЗРЕШИТЕЛНО ЗА КЛИНИЧНО ИЗПИТВАНЕ

2.1. Процедурни аспекти

2.1.1. Правно основание

13. Член 9, параграф 1, втора алинея и член 9, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО гласят следното:

„Насърчителят не може да започне клинично изпитване, докато Комитетът по етика не издаде положително становище и доколкото компетентният орган на съответната държава-членка не е информирал насърчителя за основателни възражения. [...]

Преди започването на всяко клинично изпитване, насърчителят се задължава да представи валидно заявление за разрешително до компетентния орган на държавата-членка, в която насърчителят възнамерява да проведе клиничното изпитване ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Вж. също така съображение 11 от Директива 2001/20/ЕО: „По правило разрешителното следва да бъде мълчаливо, т.е. в случай на положителен вот в Комитета по етика и на липса на възражение от страна на компетентния орган до изтичането на определен срок, клиничните изпитвания следва да могат да започнат.“

2.1.2. Заявление за разрешително, приложими срокове, мълчаливо разрешително

14. Заявителят подава заявление за разрешително за клинично изпитване до националния компетентен орган на съответната държава-членка.

15. В съответствие с член 9, параграф 4 от Директива 2001/20/ЕО разглеждането на валидно заявление за разрешително от националния компетентен орган се извършва възможно най-бързо и не може да превишава 60 календарни дни.

16. Проверката на заявлението за разрешително е включена в периода от 60 календарни дни. Ден 0 е денят на получаване на заявлението. Ако заявлението е валидно и до ден 60 не е изтъкнато основание за неприемане, клиничното изпитване е разрешено от националния компетентен орган на съответната държава-членка („мълчаливо разрешително“ ⁽¹⁾).

⁽¹⁾ Терминът „разрешително“ ще се използва в целия настоящ документ.

17. Член 9, параграфи 4, 5 и 6 от Директива 2001/20/ЕО определят важни изключения от правилата за сроковете и мълчаливото разрешително по отношение на някои лекарствени продукти, включително лекарствени продукти, чиято активна съставка е биологичен продукт от човешки или животински произход или съдържа биологични компоненти от човешки или животински произход, или чието производство изисква такива компоненти. Изключения се прилагат също така и за лекарствени продукти за генна терапия, соматична клетъчна терапия, включително ксеногенна клетъчна терапия и всички лекарствени продукти, съдържащи генетично модифицирани организми.

2.1.3. Обхват на разрешителното

18. Разрешителното за клинично изпитване от националния компетентен орган е валидно за клинично изпитване, което се провежда в тази държава-членка. Това разрешително не следва да се счита за научна консултация относно програмата за развитие на изпитвания лекарствен продукт („ИЛП“), който е обект на изпитването.

2.1.4. Последващи действия след представяне на заявление за разрешително

2.1.4.1. Заявлението не е валидно

19. Ако заявлението не е валидно, националният компетентен орган информира заявителя за това в рамките на първите 10 календарни дни от срока, посочен в раздел 2.1.2. Причините следва да бъдат посочени.

2.1.4.2. Промени в представената документация през периода на оценяване

20. Представената документация може да бъде променяна след представянето на заявление за разрешително. Това може да бъде извършено или:

— вследствие на информация от националния компетентен орган, че заявлението не е валидно (вж. раздел 2.1.4.1). В този случай срокът, определен в член 9, параграф 4 от Директива 2001/20/ЕО, започва да тече отново, когато бъде получено валидно заявление,

— по инициатива на заявителя. На практика заявителят може да е заинтересован да промени представената документация. Това може да стане в резултат на неприемане от националния компетентен орган на друга съответна държава-членка или трета държава, ако заявителят желае да гарантира, че документацията, представена във всички съответни държави-членки/трети държави, е сходна. В този случай срокът, посочен в член 9, параграф 4 от Директива 2001/20/ЕО, започва да тече отново, или

— вследствие на уведомяване за основания за неприемане от компетентния орган на съответната държава-членка, като в този случай се прилага член 9, параграф 3 от Директива 2001/20/ЕО.

2.1.4.3. Оттегляния

21. В резултат на неочаквани събития или допълнителна информация заявителят може да е необходимо да оттегли заявлението за разрешително преди националния компетентен орган да е взел своето решение по разрешителното. Заявителят следва да уведоми националния компетентен орган на съответната държава-членка веднага щом реши, че възнамерява да оттегли заявлението. Първоначалният контакт следва да бъде осъществен по факс или електронна поща и да включва номера на EudraCT и друга идентификация на изпитването. Когато първоначалният контакт е осъществен по телефон, той следва да бъде потвърден по факс или електронна поща от съображения за проследяване. Първоначалният контакт следва да бъде потвърден възможно най-скоро с официално писмо за оттегляне, съдържащо кратко описание за причините.
22. Ако заявителят желае да представи отново заявлението, той следва да обозначи заявлението като повторно представяне в придружителното писмо („писмо за повторно представяне“) и в предвиденото поле на формуляра на заявление за клинично изпитване. Използва се първоначалният номер на EudraCT с буква след поредицата от цифри: „А“ — за първо повторно представяне, „В“ — за второ повторно представяне и т.н.

2.1.5. Връзка с други изисквания за разрешително

23. Заявителят следва да представя заявления за изпълнение на други изисквания, свързани с клинични изпитвания с ИЛП, когато е приложимо. Ако например ИЛП е генетично модифициран организъм („ГМО“), може да е необходимо да се получи позволение от съответния компетентен орган на съответната държава-членка за работа с него в контролирани условия или съзнателно освобождаване в съответствие с Директива 90/219/ЕИО на Съвета от 23 април 1990 г. относно работа с генетично модифицирани микроорганизми в контролирани условия⁽¹⁾ или Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване на генетично модифицирани организми в околната среда и за отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета⁽²⁾.

2.1.6. Други въпроси

24. Досието на заявлението следва да бъде представено единствено в електронна форма, т.е. чрез телематична система (ако е на разположение на национално ниво), електронна поща или изпратен по пощата CD-ROM. Ако бъде изпратена документация на хартиен носител, тя трябва да бъде ограничена единствено до подписаното придружително писмо.
25. Комисията приканва националните компетентни органи да възприемат английския език в своята комуникация със заявителите и за документацията, която не е предназначена за обществеността или за участника в клиничното изпитване, като например научна документация.

⁽¹⁾ ОВ L 117, 8.5.1990 г., стр. 1, с измененията.

⁽²⁾ ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1, с измененията.

2.2. Определяне на номер на EudraCT

26. Преди представяне на заявлението на националния компетентен орган заявителят следва да получи уникален номер на EudraCT от Системата за клинични изпитвания на Общността EudraCT⁽³⁾ чрез процедурата, описана в актуалната версия на *Подробни насоки относно европейската база данни за клинични изпитвания*⁽⁴⁾. Този номер идентифицира протокола за изпитването, дали то се провежда на едно място или на много места в една или повече държави-членки. С цел получаване на номер на EudraCT автоматично от базата данни заявителят ще трябва да предостави определена информация⁽⁵⁾.

2.3. Придружително писмо

27. Заедно със заявлението заявителят следва да представи подписано придружително писмо. На реда „относно“ с наименованието на изпитването следва да бъде посочен номерът на EudraCT и постоянният протоколен номер на насърчителя (ако е на разположение).
28. В придружителното писмо заявителят следва да обърне внимание на особеностите на изпитването.
29. В придружителното писмо обаче не е необходимо да се възпроизвежда информация, която вече се съдържа във формуляра на заявление за клиничното изпитване, със следните изключения:
- специфични характеристики на хората, участващи в изпитването, като участници в клиничното изпитване, които не са в състояние да дадат информирано съгласие, или малолетни и непълнолетни,
 - дали изпитването е свързано с първото прилагане на ново активно вещество върху хора,
 - дали има научни консултации, свързани с изпитването или ИЛП, предоставени от Европейската агенция по лекарствата („Агенцията“) или националния компетентен орган на държава-членка или трета държава, и
 - дали изпитването е част или е предвидено да бъде част от План за педиатрично изследване („ППИ“), както е посочен в дял II, глава 3 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба⁽⁶⁾. Ако Агенцията вече е издала решение относно ППИ, придружителното писмо следва да съдържа препратка към решението на Агенцията на нейния уебсайт (вж. също раздел 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Отбележете, че педиатричните клинични изпитвания, включени в одобрен план за педиатрично изследване (PIP) и извършвани в трета държава, също трябва да бъдат вписани в EudraCT (вж. точка 2.2.1 от Съобщение на Комисията 2009/C28/01).

⁽⁶⁾ ОВ L 378, 27.11.2006 г., стр. 1.

30. Заявителят следва да подчертае в придружителното писмо дали ИЛП или НИЛП е наркотично или психотропно вещество.
31. Заявителят следва да отбележи къде се намира съответната информация в досието на заявлението.
32. Заявителят следва точно да посочи в придружителното писмо къде в досието на заявлението се намира референтната информация за безопасност с цел оценяване дали дадена нежелана реакция е съмнителна сериозна неочаквана нежелана реакция („SUSAR“).
33. В случай на писмо за повторно представяне (вж. раздел 2.1.4.3) заявителят следва да подчертае промените в сравнение с предходното представяне.

2.4. Формуляр на заявление за клинично изпитване

34. За клинични изпитвания, попадащи в приложното поле на Директива 2001/20/ЕО, съществува единен за целия ЕС формуляр на заявление за клинични изпитвания, посочен и публикуван в том 10 на *EudraLex* — *Правилата относно лекарствените продукти в Европейския съюз* ⁽¹⁾.
35. Част от информацията във формуляра, като информация, свързана с кандидата и имената на изследователите, ще бъде уместна само в една държава-членка.
36. Подписът на заявителя ще потвърди, че насърчителят е удовлетворен, че:
- предоставената информация е изчерпателна,
 - приложените документи съдържат точно описание на наличната информация,
 - клиничното изпитване ще бъде проведено в съответствие с протокола, и
 - клиничното изпитване ще бъде проведено, а SUSAR и свързаната с резултатите информация ще бъдат докладвани в съответствие с приложимото законодателство.

37. Ако формулярът е подаден на хартиен носител (вж. раздел 2.1.6), заявителят следва да запише целия набор от данни на формуляра на заявление за клинични изпитвания като XML файл, като използва инструментите на неговата интернет страница, и да представи електронно копие на този XML файл на CD-ROM.

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

38. Повече информация за формуляра на заявление за клинични изпитвания и за неговото попълване е на разположение в актуалната версия на тези документи:

— *Подробни насоки относно европейската база данни за клинични изпитвания* ⁽²⁾,

— *Ръководството за потребители на EudraCT* ⁽³⁾, и

— *Често задавани въпроси за EudraCT* ⁽⁴⁾.

39. Освен това Агенцията обслужва информационно бюро, което подпомага заявителите, които имат въпроси, свързани с EudraCT ⁽⁵⁾.
40. Определена информация, съдържаща се във формуляра на заявление за клинични изпитвания, ще бъде оповестена след нейното въвеждане в EudraCT от националния компетентен орган на съответна държава-членка. Това се прави чрез оповестяване на някои полета с данни, съдържащи се в EudraCT, в съответствие с приложимите насоки, публикувани от Комисията ⁽⁶⁾.

2.5. Протокол

41. Съгласно член 2, буква з), първо изречение от Директива 2001/20/ЕО протоколът е „документ, който описва целта (целите), проекта, методологията, статистическите съображения и организацията на изпитването“.
42. Протоколът следва да бъде идентифициран със своето наименование, номера на кода на протокола на насърчителя, които е характерен за всички негови версии (ако е на разположение), дата и номер на версията, които ще бъдат актуализирани, когато той бива изменен и допълван, и кратко наименование или име, което му е дадено.
43. По отношение на съдържанието и формата на протокола се прави позоваване на раздел 6 от *Насоките на Общността за добра клинична практика (CPMP/ICH/135/95)* ⁽⁷⁾. Поспециално протоколът следва да включва:
- ясно и недвусмислено определяне на края на въпросното изпитване. В повечето случаи това ще бъде датата на последното посещение на последния пациент, подложен на изпитването. Всички изключения от това следва да бъдат обосновани в протокола, и

⁽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⁾ Информационно бюро на EudraCT, електронна поща: eudract@ema.europa.eu, тел. +44 2075237523, факс +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, том 10, глава 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

- описание на плана за предоставяне на всякакви допълнителни грижи на участниците в изпитването след приключване на тяхното участие в изпитването, когато се различават от нормално очакваните според медицинското състояние на участника в клиничното изпитване.
44. Протоколът следва ясно да се позовава на подизследвания, проведени на всички места на изпитването или само на определени места.
45. Протоколът следва да съдържа също така съответната информация за оценяване на клиничните изпитвания от Комитета по етика. За тази цел протоколът следва да включва следната информация:
- обсъждане на значението на клиничното изпитване и плана на изпитването така, че да позволи оценяване с оглед на член 6, параграф 3, буква а) от Директива 2001/20/ЕО,
 - оценка на очакваните ползи и рискове, както е предвидено в член 3, параграф 2, буква а) от Директива 2001/20/ЕО (вж. член 6, параграф 3, буква б) от Директива 2001/20/ЕО),
 - обосновка за включване на участници, които не са в състояние да дадат информирано съгласие, или други специални групи от населението, като малолетни и непълнолетни (вж. член 6, параграф 3, буква ж) от Директива 2001/20/ЕО), и
 - подробно описание на процедурата по набиране и информирано съгласие, особено когато участниците не са в състояние да дадат информирано съгласие (вж. член 6, параграф 3, буква к) от Директива 2001/20/ЕО).
46. Повече подробности са предоставени в отделни насоки на Комисията, основани на член 8 от Директива 2001/20/ЕО.
47. Насърчителят може да желае да проведе клинично изпитване с активно вещество, което е на разположение в Европейския съюз с различни търговски имена в редица лекарства с разрешителни за пускане на пазара в съответната държава-членка. Такъв може да е например случаят за разглеждане на местна клинична практика на всяко място на клинични изпитвания в съответната държава-членка. В този случай протоколът може да определя лечението от гледна точка на активно вещество или само на анатомичен терапевтичен химичен („АТС“) код (ниво 3—5), без да се посочва търговското име на всеки продукт.
48. По отношение на уведомяването за нежелани събития протоколът:
- може да идентифицира сериозни нежелани събития, които не изискват незабавно докладване от изследователя (вж. член 16, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО), и
 - идентифицира нежелани събития или лабораторни аномалии, които са от значение за оценките на безопасността, които следва да бъдат докладвани на насърчителя (вж. член 16, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО).
49. В някои случаи може да е необходимо въпросите с разкриването на ИЛП да бъдат засегнати в протокола. За подробности е направено позоваване на насоките за докладване на нежелани реакции, публикувани в том 10 на *EudraLex* — *Правилата относно лекарствени продукти в Европейския съюз* ⁽¹⁾.
50. Допълнителни насоки по отношение на клинични изпитвания, провеждани за пръв път върху хора, са предоставени в *Насоки относно стратегиите за идентифициране и стетчаване на рисковете при клинични изпитвания, провеждани за пръв път върху хора с изпитвани лекарствени продукти* ⁽²⁾.
51. Протоколът следва да бъде придружен от резюме на протокола.
52. Протоколът следва да бъде подписан от насърчителя и:
- изследователя, отговорен за цялостната координация на многоцентрово (вкл. многонационално) изпитване, или
 - главния изследовател при изпитване на едно място.
- ### 2.6. Брошура на изследователя
53. В съответствие с член 2, буква ж) от Директива 2001/20/ЕО брошурата на изследователя („БИ“) е „свкупността от клиничните и неклинични данни за изпитвания лекарствен продукт(-и), които са от значение за изследването на продукта или продуктите върху хората“.
54. Заявлението за разрешително за изпитване трябва да бъде придружено от БИ или документ, използван вместо БИ (вж. по-долу). Нейната цел е да предостави информация на изследователите и другите участващи в изпитването, за да улесни тяхното разбиране на обосновката за и спазването от тяхна страна на ключовите характеристики на протокола, като доза, честота/интервал на дозите, методи на предписване и процедури за наблюдение на безопасността.

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

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

55. Съдържанието, формата и процедурите за актуализиране на БИ трябва да отговарят на член 8, параграф 1 от Директива 2005/28/ЕО на Комисията относно определяне на принципи и подробни насоки за добра клинична практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени за изследване, както и изискванията относно издаването на разрешително за производството или вноса на такива продукти⁽¹⁾ (по-долу „Директива 2005/28/ЕО“) и на *Насоките на Общността за добра клинична практика* (СРМР/ICN/135/95). Тя трябва да бъде изготвена въз основа на цялата налична информация и доказателствата, които подкрепят обосновката за предложеното клинично изпитване и безопасната употреба на ИЛП в изпитването, и да бъде представена във вид на обобщения.

56. Одобреното обобщение на характеристиките на продукта („ОбХП“) може да бъде използвано вместо БИ, ако ИЛП е разрешен за всяка държава-членка или държава по ICN и се използва в съответствие с условията на разрешителното за пускане на пазара. По отношение на държавите по ICN се използва наличен документ, равностоен на ОбХП. Ако условията на употреба в клиничното изпитване се различават от разрешените, ОбХП следва да бъде допълнено с обобщение на съответните неклинични и клинични данни, които подпомагат използването на ИЛП в клиничното изпитване. Когато ИЛП е идентифициран в протокола само с неговото активно вещество, насърчителят следва да избере едно ОбХП като еквивалент на БИ за всички лекарствени продукти, които съдържат това активно вещество и се използват на всяко място на клинично изпитване.

57. За многонационално изпитване, при което лекарственият продукт, който следва да се използва във всяка държава-членка, е разрешен на национално равнище и ОбХП варира между държавите-членки, насърчителят следва да избере едно ОбХП, което да замени БИ за цялото клинично изпитване. Това ОбХП следва да бъде възможно най-подходящото, за да се гарантира безопасността на пациентите.

58. БИ, последно изменена и одобрена от националния компетентен орган, или еквивалентен документ (например ОбХП за предлаганите на пазара продукти) служи за референтна информация по безопасността за оценяването на очакването на всяка нежелана реакция, която би могла да възникне по време на клиничното изпитване.

2.7. Досие на ИЛП

59. Член 2, буква г) от Директива 2001/20/ЕО определя ИЛП, както следва:

„Фармацевтична форма на активно вещество или плацебо, което се изпитва или използва като сравнение в клинично изпитване, включително продуктите, за които има вече разрешително за пускане на пазара, но използвани или

формулирани (представяне или опаковане) по начин, различен от разрешената форма или използвани за неразрешено обозначение, или с оглед получаване на допълнителна информация за разрешената форма.“

60. Досието на ИЛП („ДИЛП“) съдържа информация, свързана с качеството на всеки ИЛП (т.е. включително референтен продукт и плацебо), производство и контрол на ИЛП и данни от неклинични изследвания и от неговата клинична употреба. В много случаи обаче, когато ИЛП разполага с разрешително за пускане на пазара, ДИЛП не се изисква. Прави се позоваване на раздел 2.7.1 (по отношение на съответствието с Добрата производствена практика, „ДПП“) и раздел 2.7.3 (по отношение на данните).

2.7.1. Съответствие с ДПП

61. По отношение на съответствието с ДПП в следните случаи не е необходимо да се представя никаква информация:

— ИЛП разполага с разрешително за пускане на пазара в ЕС или в държава по ICN, не е изменен и е произведен в ЕС, или

— ИЛП не е произведен в ЕС, но разполага с разрешително за пускане на пазара в ЕС и не е изменен.

62. Ако ИЛП не разполага с разрешително за пускане на пазара в ЕС или държава по ICN и не е произведен в ЕС, следва да бъде предоставена следната документация:

— копие от разрешителното за внос, посочено в член 13, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО, и

— удостоверение от квалифицираното лице („КЛ“) в ЕС, че производството съответства на ДПП, която е поне еквивалентна на ДПП в ЕС. По отношение на това удостоверение съществуват специфични мерки, предвидени в Споразуменията за взаимно признаване между ЕС и трети държави⁽²⁾.

63. Във всички други случаи, с цел документиране на съответствието с ДПП, както е посочено в Директива 2003/94/ЕО и подробните насоки за прилагане за ИЛП⁽³⁾, заявителят следва да представи копие от разрешителното за производство/внос, както е посочено в член 13, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО, в което е определен обхвата на разрешителното за производство/внос.

2.7.2. Данни, свързани с ИЛП

2.7.2.1. Въвеждащи бележки

64. По отношение на данните ДИЛП може да бъде заменено от друга документация, която може да бъде представена самостоятелно или с опростено ДИЛП. Подробна информация относно това „опростено ДИЛП“ са представени в раздел 2.7.3.

⁽²⁾ Повече информация е на разположение тук: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Приложение 13 към том 4 на *EudraLex* — Правила относно лекарствените продукти в Европейския съюз (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ ОВ L 91, 9.4.2005 г., стр. 13.

65. ДИП следва да започва с подробно съдържание и речник на термините.
66. Информацията в ДИП следва да бъде кратка. ДИП не трябва да бъде ненужно обширно. За предпочитане е да се представят данните в табличен вид, придружени от кратко описание, подчертаващо основните характерни точки.
67. По отношение на различните специфични видове ИПП Агенцията също дава насоки, които са на разположение в том 3 на *EudraLex* — *Правилата относно лекарствени продукти в Европейския съюз* ⁽¹⁾.

2.7.2.2. Данни за качеството

68. Данните за качеството следва да бъдат представени в логична структура, като заглавията на актуалната версия на *Насоки относно изискванията за документация по качеството на химични и фармацевтични продукти по отношение на изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания* ⁽²⁾. Този документ съдържа също така насоки за качеството на плацебо.
69. По отношение на биотехнологични ИПП се прави позоваване на *Насоки за оценка на вирусната безредност на биотехнологични изпитвани лекарствени продукти*, с измененията ⁽³⁾.
70. В изключителни случаи, когато примесите не са обосновани от спецификациите или когато бъдат открити неочаквани примеси (които не са обхванати от спецификацията), следва да бъде приложено удостоверението за анализ на изпитваните продукти. Заявителите следва да оценят необходимостта от представяне на Удостоверение за ТСЕ.

2.7.2.3. Неклинични фармакологични и токсикологични данни

71. Заявителят следва да предостави също така обобщения на неклинични фармакологични и токсикологични данни за всеки ИПП, използван в клиничното изпитване. Той следва да предостави също така референтен списък на проведените изследвания и позоваване на съответната литература. Пълните данни от изследванията и копията от референциите следва да се предоставят при поискване. Когато е целесъобразно, за предпочитане е данните да бъдат представяни в табличен вид, придружени от кратко описание, подчертаващо основните характерни точки. Обобщенията на проведените изследвания следва да позволяват оценка на съответствието на изследването и дали изследването е било проведено в съответствие с приемлив протокол.

72. Неклиничните фармакологични и токсикологични данни следва да бъдат представени в логична структура, като заглавията на актуалната версия на Модул 4 от *Общия технически документ* ⁽⁴⁾ или на електронния формат на *Общия технически документ* (eCTD).
73. Прави се позоваване на *Насоките на Общността, съдържащи се в том 3 на EudraLex* ⁽⁵⁾, и по-специално на *Ръководство относно неклинични изследвания за безопасност за провеждането на клинични изпитвания с хора и разрешително за пускане на пазара за фармацевтични продукти*, с измененията (CPMP/ICH/286/95).
74. Настоящият раздел предоставя критичен анализ на данните, включително обосновка на пропуски на данни, и оценка на безопасността на продукта в контекста на предложеното клинично изпитване, а не само фактическо обобщение на проведените изследвания.
75. Протоколите следва да отговарят на изискванията на насоките за добра лабораторна практика („ДЛП“), където е целесъобразно. Заявителят следва да предостави декларация за статуса на всички изследвания от гледна точка на ДЛП.
76. Пробният материал, използван в изследванията на токсичността, следва да бъде представителен за този, който е предложен за употреба в клиничното изпитване, от гледна точка на качествени и количествени профили на примесите. Приготвянето на пробния материал следва да бъде предмет на контролите, които са необходими, за да се гарантира това и следователно да се подкрепи валидността на изследването.

2.7.2.4. Предишни клинични изпитвания и данни за човешкия опит

77. Клиничните изпитвания и данните за човешкия опит следва да бъдат представени в логична структура, като заглавията на актуалната версия на Модул 5 на *Общия технически документ* ⁽⁶⁾ или на електронния формат на *Общия технически документ* (eCTD).
78. Този раздел следва да предостави обобщения на всички налични данни от предишни клинични изпитвания и човешкия опит с предложените ИПП.
79. Всички изследвания следва да бъдат провеждани в съответствие с принципите на добрата клинична практика („ДКП“). За тази цел заявителят следва да представи следното:

— декларация за съответствие с ДКП на посочените клинични изпитвания,

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

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

⁽³⁾ Реф. ЕМЕА/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

- когато посочено клинично изпитване е било проведено в трети държави, позоваване на това клинично изпитване в обществен регистър, ако има такъв. Когато дадено клинично изпитване не е публикувано в регистър, това следва да бъде обяснено и обосновано.
80. Няма специфични изисквания за данни от клинични изследвания, които трябва да бъдат предоставени преди да бъде издадено разрешително за клинично изпитване. Това по-скоро се преценява на база конкретен случай. В това отношение указания са предоставени в насоките *Общи съображения за клинични изпитвания* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5. Обща оценка на риска и ползите

81. Този раздел следва да предостави кратко и интегрирано обобщение, в което критично се анализират неклинични и клинични данни във връзка с потенциални рискове и ползи от предложеното изпитване, освен ако тази информация вече е предоставена в протокола. В последния случай заявителят следва да направи кръстосано позоваване на съответния раздел от протокола. Текстът следва да идентифицира всички изследвания, които са били преждевременно прекратени, и да разясни причините. Всяка оценка на предвидими рискове и очаквани ползи за изследвания върху малолетни и непълнолетни или недееспособни възрастни следва да взема предвид разпоредбите, посочени в членове 3—5 от Директива 2001/20/ЕО.
82. Когато е целесъобразно, насърчителят следва да обсъди границите на безопасността от гледна точка на относително системно излагане на ИЛП, за предпочитане основано на данните за площта под кривата („AUC“) или данни за максималната концентрация (C_{max}), което се счита за по-важно, а не от гледна точка на приложена доза. Насърчителят следва също така да обсъди клиничното значение на всички резултати от неклиничните и клиничните изследвания заедно с всички препоръки за допълнителен мониторинг на ефектите и на безопасността на клиничните изпитвания.

2.7.3. Опростено ДИЛП чрез позоваване на друга документация

83. Заявителят има възможност да се позове на друга документация, която може да бъде представена самостоятелно или с опростено ДИЛП, което следва да съдържа информацията, посочена в таблица 1.

2.7.3.1. Възможност за позоваване на БИ

84. Заявителят може да предостави или самостоятелно ДИЛП, или да направи кръстосано позоваване на БИ за предклиничните и клиничните части на ДИЛП. В последния случай обобщенията на предклиничната информация и на клиничната информация следва да включват данни, за предпочитане в таблици, предоставящи достатъчни подробности, за да се позволи на оценителите да вземат решение относно потенциалната токсичност на ИЛП и безопасността на неговата употреба в предложеното изпитване. Ако има някакъв специален аспект от предклиничните данни или от клиничните данни, който изисква подробно експертно проучване или обсъждане извън това, което обичайно би било включено в БИ, заявителят следва да представи предклиничната и клиничната информация като част от ДИЛП.

2.7.3.2. Възможност за позоваване на ОбХП или на оценката на ДИЛП в друго заявление за клинични изпитвания

85. Заявителят може да представи актуалната версия на ОбХП (или — по отношение на държавите по ICH — документацията, еквивалентна на ОбХП) като ДИЛП, ако ИЛП разполага с разрешително за пускане на пазара в някоя държава-членка или държава по ICH. Точните изисквания са подробно представени в таблица 1.
86. Освен това ДИЛП е възможно преди това да е представяно от същия заявител или от друг заявител и да се съхранява от националния компетентен орган на съответната държава-членка. В тези случаи на заявителите е позволено да правят кръстосано позоваване на предишното представяне. Ако представянето е направено от друг заявител, следва да бъде представено писмо от този заявител, с което той упълномощава националния компетентен орган да направи кръстосано позоваване на тези данни. Точните изисквания са подробно представени в таблица 1.

Таблица 1

87.

Съдържание на опростеното ДИЛП

Видове предишни оценки	Данни за качеството	Неклинични данни	Клинични данни
ИЛП разполага с РПП (разрешително за пускане на пазара) във всяка държава-членка на ЕС или държава по ICH и се използва в изпитването:			
— в рамките на условията на ОбХП,	ОбХП		
— извън условията на ОбХП,	ОбХП	Ако е целесъобразно	Ако е целесъобразно
— след изменение (например замаскиране).	P+A	ОбХП	ОбХП

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

Видове предишни оценки	Данни за качеството	Неклинични данни	Клинични данни
Друга фармацевтична форма или концентрация на ИЛП разполага с РПП във всяка държава-членка на ЕС или държава по ICH и ИЛП е предоставено от притежателя на РПП.	ОбХП+P+A	Да	Да
ИЛП не разполага с РПП в никоя държава-членка на ЕС или държава по ICH, но активното вещество е част от лекарствен продукт с РПП в държава-членка на ЕС и			
— е доставен от същия производител,	ОбХП+P+A	Да	Да
— е доставен от друг производител.	ОбХП+S+P+A	Да	Да
ИЛП е бил предмет на предишно РКИ (разрешително за клинично изпитване) и е разрешен в съответната държава-членка ⁽¹⁾ и не е изменен и			
— няма да разположение нови данни след последното изменение на РКИ,	Позоваване на предишно представяне		
— има на разположение нови данни след последното изменение на РКИ,	Нови данни	Нови данни	Нови данни
— се използва при различни условия.	Ако е целесъобразно	Ако е целесъобразно	Ако е целесъобразно

(S: данни, свързани с активното вещество; P: данни, свързани с ИЛП; A: допълнения към актуалната версия на Насоки относно изискванията за документация по качеството на химични и фармацевтични продукти по отношение на изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания ⁽²⁾.)

⁽¹⁾ Насърчителят следва да представи писмо за упълномощаване на кръстосаното позоваване на данните, представени от друг заявител.

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

88. Ако заявителят е притежателят на РПП и е представил заявление за изменение на ОбХП, което все още не е разрешено и което е от значение за оценката на ДИЛП от гледна точка на безопасност на пациентите, естеството на промяната и причината за нея следва да бъдат обяснени.

89. Ако ИЛП е определен в протокола от гледна точка на активно вещество или АТС код (вж. по-горе раздел 2.5), заявителят може да замени ДИЛП с едно представително ОбХП за всяко активно вещество/активно вещество,

принадлежащо на АТС група. Вместо това той може да представи сверен документ, съдържащ еквивалентна информация на тази в представителното ОбХП за всяко активно вещество, което може да се използва като ИЛП в клиничното изпитване.

2.7.4. ДИЛП в случаи на плацебо

90. Ако ИЛП е плацебо, изискванията за информация могат да бъдат намалени в съответствие с изискванията, посочени в таблица 2.

91.

Таблица 2

ДИЛП в случаи на плацебо

ДИЛП за плацебо	Данни за качеството	Неклинични данни	Клинични данни
ИЛП е плацебо	P+A	Не	Не
ИЛП е плацебо и плацебото има същия състав като изследвания ИЛП, произведено е от същия производител и не е стерилно	Не	Не	Не

ДИЛП за плацебо	Данни за качеството	Неклинични данни	Клинични данни
ИЛП е плацебо и е бил представен в предишно РКИ в съответната държава-членка	Не	Не	Не

(S: данни, свързани с активното вещество; P: данни, свързани с ИЛП; A: допълнения към актуалната версия на *Насоки относно изискванията за документация по качеството на хитични и фармацевтични продукти по отношение на изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания* ⁽¹⁾.)

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

2.8. Неизпитвани лекарствени продукти, използвани в изпитването

92. Лекарствените продукти, използвани в контекста на клинично изпитване, които не попадат в обхвата на определението на ИЛП, са неизпитвани лекарствени продукти („НИЛП“). „Границата“ между ИЛП и НИЛП е описана в *Насоки относно изпитваните лекарствени продукти (ИЛП) и други лекарствени продукти, използвани в клинични изпитвания* ⁽¹⁾.
93. Силно се препоръчва да се използват НИЛП с разрешително за пускане на пазара в съответната държава-членка. Когато това не е възможно, следващият избор трябва да бъдат НИЛП с разрешително за пускане на пазара в друга държава-членка. Когато това не е възможно, следващият избор трябва да бъдат НИЛП с разрешително за пускане на пазара в държава по ИСН или трета държава, която е сключила споразумение за взаимно признаване с ЕС („държава със СВП“) ⁽²⁾. Когато това не е възможно, следващият избор трябва да бъдат НИЛП с разрешително за пускане на пазара в друга трета държава. В противен случай може да бъде използван НИЛП без разрешително за пускане на пазара.
94. За изискванията на досието на НИЛП се прави позоваване на приложимите насоки, публикувани в *EudraLex — Правилата относно лекарствените продукти в Европейския съюз*, том 10 ⁽³⁾.

2.9. Други документи за представяне — обзор

95. Досието на заявлението, представено на националния компетентен орган на съответната държава-членка, следва да съдържа следните допълнителни документи:
1. копие от становището на Комитета по етика на съответната държава-членка дали заявлението е било представено успоредно или впоследствие, веднага щом е на разположение, освен ако Комитетът по етика информира заявителя, че той е направил копие на своето становище за националния компетентен орган на съответната държава-членка. Представянето на този документ след представяне на заявление за разрешително не следва да се счита за промяна на документацията, както е посочено в раздел 2.1.4.2;
 2. ако е на разположение, екземпляр от научната консултация от която и да е държава-членка или

агенцията по отношение на клиничното изпитване. Представянето на този документ след представянето на заявление за разрешително не следва да се счита за промяна на документацията, както е споменато в раздел 2.1.4.2;

3. ако клиничното изпитване е част от одобрен ППИ, копие от решение на Агенцията за одобряване на ППИ и становището на Педиатричния комитет, освен ако тези документи не са изцяло достъпни в интернет. В последния случай ще бъде достатъчна връзката към тази документация в придружителното писмо (вж. раздел 2.3). Представянето на този документ след представянето на заявление за разрешително не следва да се счита за промяна на документацията, както е посочено в раздел 2.1.4.2;
 4. съдържанието на етикета на ИЛП;
 5. в случай на такси — доказателство за плащане.
96. Таблица 3 съдържа последния обзор на документацията, която следва да бъде представена.

Таблица 3

Списък на документацията, която следва да бъде предадена на националния компетентен орган на съответната държава-членка в съответствие с настоящите подробни насоки

-
- придружително писмо със съдържанието, посочено в раздел 2.3,
 - формуляр на заявление за клинично изпитване,
 - протокол със съдържанието, посочено в раздел 2.5,
 - БИ или документ, заместващ БИ, както е посочено в раздел 2.6,
 - ДИЛП/опростено ДИЛП, както е посочено в раздели 2.7 и 2.7.3,
 - НИЛП досие, както е посочено в раздел 2.8,
 - допълнителните документи, посочени в раздел 2.9.
-

2.10. Допълнителни национални изисквания за документи

97. Националните изисквания за съдържанието на досието на заявлението за клинично изпитване могат да бъдат по-обширни от списъка на документацията, посочен в раздел 2.9, в следните два случая:

⁽¹⁾ Вж. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm

⁽²⁾ Тези трети държави са Канада, Япония, Швейцария, Австралия и Нова Зеландия.

⁽³⁾ Вж. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm

2.10.1. Документи, свързани с информация, която е от значение за Комитетите по етика, но по изключение се разглежда от националните компетентни органи в съответствие с член 6, параграф 4 от Директива 2001/20/ЕО

98. Документи, свързани с информация, която в съответствие с член 6, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО се оценява единствено от Комитета по етика, не следва да се представят на националния компетентен орган на съответната държава-членка.

99. Ако обаче държава-членка реши в съответствие с член 6, параграф 4 от Директива 2001/20/ЕО, че нейният национален компетентен орган отговаря за разглеждането на:

- разпоредбите за обезщетение или възстановяване,
- застраховка или обезщетение, покриващо отговорността на изследователя/насърчителя,
- възнаграждение или обезщетение на изследователите и на участниците в клиничното изпитване, или
- договора между насърчителя и обектите на клиничното изпитване,

на националния компетентен орган на тази държава-членка следва да бъде предоставена съответната документация.

100. Държавите-членки, които решат да разширят обхвата на оценката на националния компетентен орган, са задължени да уведомят за това Комисията, другите държави-членки и Агенцията. Тези държави-членки са изброени на уебсайта за клинични изпитвания на Европейската комисия ⁽¹⁾.

2.10.2. Документи, свързани с информация за по-пълна защита на участника в клиничното изпитване в съответствие с член 3, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО

101. В определени държави-членки може да съществуват национални разпоредби относно защитата на участниците в клинични изпитвания, които са по-обширни от разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО (вж. член 3, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО).

102. С цел извършване на оценка на съответствието с тези национални разпоредби (наричани по-долу „основни национални разпоредби“) от страна на националния компетентен орган, държавите-членки могат да изискват

допълнителна информация в досието на заявлението за клинично изпитване.

103. Държавите-членки обаче могат единствено да изискват тази допълнителна информация, ако основната национална разпоредба съответства с Директива 2001/20/ЕО. Това изисква по-специално основната национална разпоредба:

- да бъде ясно насочена към по-пълна защита на участника в клиничното изпитване отколкото разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО,
- да бъде подходяща и пропорционална с оглед на преследваната цел,
- да съответства на процедурите, определени в Директива 2001/20/ЕО, и
- да съответства на сроковете, определени в Директива 2001/20/ЕО.

104. Комисията ще гарантира съответствието на основните национални разпоредби с тези изисквания.

3. УВЕДОМЯВАНЕ ЗА ИЗМЕНЕНИЯ И ДОПЪЛНЕНИЯ И СВЪРЗАНИ МЕРКИ

3.1. Правно основание и обхват

105. Член 10, буква а) от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„След започване на клиничното изпитване насърчителят може да направи изменения и допълнения в протокола. Ако тези изменения и допълнения са съществени и могат да окажат влияние върху безопасността на участниците в изпитването или да изменят тълкуването на научните документи в подкрепа на провеждането на изпитването, или ако те са по друг начин значими, насърчителят уведомява компетентните органи на съответната държава-членка или държави-членки за причините и съдържанието на тези изменения и допълнения и информира съответния комитет или комитети по етика в съответствие с членове 6 („Комитет по етика“) и 9 („Начало на клинично изпитване“).

106. С оглед на сходните правни последици на изменения и допълнения, които са „съществени и могат да окажат влияние върху безопасността на участниците в изпитването или да изменят тълкуването на научните документи в подкрепа на провеждането на изпитването“ и изменения и допълнения, които са „по друг начин значими“, терминът „съществено изменение и допълнение“, използван в настоящите насоки, се отнася до двата вида изменения и допълнения.

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

107. Уведомяването/представянето на информация⁽¹⁾ е задължително единствено ако изменението и допълнението е съществено изменение и допълнение. Директива 2001/20/ЕО не изисква нито уведомяване, нито незабавно представяне на информация за несъществени изменения и допълнения. Нито националните компетентни органи на съответната държава-членка, нито нейният Комитет по етика могат да задължат насърчителя да представя несъществени изменения и допълнения. В това отношение се прилагат правилата за несъществени изменения и допълнения (вж. раздел 3.6).

3.2. Понятието „изменение и допълнение“

108. Следните промени не се считат за „изменения и допълнения“, както е посочено в член 10, буква а) от Директива 2001/20/ЕО:

- промяна в документацията, представена на националния компетентен орган по време на текущото оценяване на заявлението за разрешително от националния компетентен орган (за тези въпроси вж. раздел 2.1.4.2), и
- промяна в документацията, представена на Комитета по етика по време на текущото оценяване на заявлението за разрешително от Комитета по етика.

109. Член 10, буква а) от Директива 2001/20/ЕО се отнася единствено до изменения и допълнения на одобрения протокол. Това следва да се разбира като обхващащо цялата документация, която е представена в контекста на одобрения протокол.

110. Годишният доклад за безопасността („ГДБ“) в съответствие с член 17, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО не е *per se* изменение и допълнение и следователно не е необходимо да бъде съобщаван на националния компетентен орган на съответната държава-членка като съществено изменение и допълнение. Насърчителят обаче трябва да провери дали данните, които са представени в ГДБ, изискват изменение на документацията, представена със заявлението за разрешително за клинично изпитване. Ако това изменение и допълнение е съществено, за тези промени се прилагат правилата за уведомяване за съществени изменения и допълнения.

111. Промяна на лицето за контакт или в данните за контакт на лицето за контакт (например промяна на електронен или пощенски адрес) не се счита за изменение и допълнение, ако насърчителят и законният представител остават същите. Насърчителят обаче следва да гарантира, че националният компетентен орган на съответната държава-членка ще бъде уведомен за тази промяна възможно най-скоро, за да се позволи на националния компетентен орган да упражнява своята надзорна функция.

3.3. Понятието „съществен“

112. Изменения и допълнения на изпитването се считат за „съществени“, когато има вероятност те да окажат съществено въздействие върху:

⁽¹⁾ Директива 2001/20/ЕО прави разлика между *уведомяване* на националния компетентен орган и *информтиране* на Комитета по етика. За целите на настоящите насоки и двата вида предоставяне на документ ще бъдат наричани „уведомяване“.

— безопасността или физическия или душевен интегритет на участниците в клиничното изпитване, или

— научната стойност на изпитването.

113. Във всички случаи изменението и допълнението следва да се счита за „съществено“ само, когато единият или и двата горни критерии са изпълнени.

114. Насърчителят прави оценката дали изменението и допълнението следва да се счита за „съществено“. Тази оценка следва да се прави на база конкретен случай с оглед на горните критерии. Макар отговорността за тази оценка да е на насърчителя, в случаите, когато насърчителят се допитва до националния компетентен орган, консултацията следва да се предостави незабавно и безплатно.

115. При прилагането на тези критерии обаче трябва да се внимава, за да се избегне прекомерно докладване. По специално не всяка промяна на формуляра на заявление за клинично изпитване следва да се счита по подразбиране за „съществено“ изменение и допълнение.

116. Годишната актуализация на БИ в съответствие с член 8 от Директива 2005/28/ЕО не представлява *per se* съществено изменение и допълнение. Насърчителят обаче трябва да провери дали актуализацията е свързана с промени, които трябва да се считат за съществени. В този случай по отношение на промяната се прилагат правилата за уведомяване за съществени изменения и допълнения.

117. Насърчителят следва да направи оценка така също дали комбинацията от съществени изменения и допълнения води до промени на клиничното изпитване до такава степен, че то да трябва да се счита за напълно ново клинично изпитване, което в такъв случай трябва да бъде предмет на нова процедура за разрешително.

3.4. Примери

118. С оглед на тези критерии следните примери служат за насоки за решението на насърчителя на база конкретен случай. Тези примери са свързани само с аспектите, оценявани от националния компетентен орган на съответната държава-членка. За аспектите, разглеждани от Комитета по етика, се прави позоваване на насоките на Комисията, основани на член 8 от Директива 2001/20/ЕО.

3.4.1. *Изменения и допълнения на протокола за клинични изпитвания*

119. Следва неизчерпателен списък на измененията и допълненията, които обикновено са „съществени“ по отношение на протокола:

а) промяна на основната цел на клиничното изпитване;

- б) промяна на първичната или вторичната крайна точка, която има вероятност да окаже съществено въздействие върху безопасността или научната стойност на клиничното изпитване;
- в) използване на ново измерване за първичната крайна точка;
- г) нови токсикологични или фармакологични данни или ново тълкуване на токсикологични или фармакологични данни, което има вероятност да окаже въздействие върху оценката на риска и ползите;
- д) промяна в определянето на края на изпитването, дори ако изпитването на практика вече е приключило;
- е) добавяне на рамо на изпитването или плацебо група;
- ж) изменение на критериите за включване или изключване, като промени във възрастовия диапазон, ако има вероятност тези промени да окажат съществено въздействие върху безопасността или научната стойност на клинично изпитване;
- з) ограничаване на броя на посещенията за наблюдение;
- и) промяна на диагностична или медицинска процедура за наблюдение, което има вероятност да окаже съществено въздействие върху безопасността или научната стойност на клиничното изпитване;
- й) оттегляне на независима комисия за наблюдение на данните;
- к) промяна на ИПП;
- л) промяна на дозирането на ИПП;
- м) промяна на начина на прилагане на ИПП;
- н) промяна на проекта на изследването, която има вероятност да окаже съществено въздействие върху първичния или главен вторичен статистически анализ или оценката на рисковете и ползите.
120. Следва неизчерпателен списък на измененията и допълненията, които обичайно не са „съществени“ по отношение на протокола:
- а) промени в идентификацията на изпитването (например изменение на наименованието и т.н.);
- б) добавяне/заличаване на изследователски/третични крайни точки;
- в) незначително увеличение на продължителността на изпитването (< 10 % от цялото времетраене на изпитването);
- г) увеличение на продължителността, по-голяма от > 10 % от цялото времетраене на изпитването, при условие че:
- излагането на лечение с ИПП не е удължено,
 - определението на края на изпитването е непроменено, и
 - мерките за наблюдение са непроменени;
- д) промяна на броя на участниците в клиничното изпитване на обект на изпитване, ако общият брой на участниците в съответната държава-членка остава същият или увеличението/понижението е незначително с оглед на абсолютния брой участници;
- е) промяна в броя на участниците в клиничното изпитване в съответната държава-членка, ако общият брой на участниците остава същият или увеличението/понижението е незначително с оглед на абсолютния брой участници;
- ж) промяна на документацията, използвана от изследователския екип за записване на данните от изследването (например формуляр на доклад за случай или формуляр за събиране на данни);
- з) допълнително наблюдение на безопасността, което не е част от спешна мярка за безопасност, а е предприето на предохранителна база;
- и) незначителни разяснения в протокола;
- й) коригиране на печатни грешки.
- 3.4.2. *Изменения и допълнения на ДИПП*
121. Насоки по отношение на ДИПП се съдържат в глава 8 от *Насоки относно изискванията за документация по качеството на хилични и фармацевтични продукти по отношение на изпитвани лекарствени продукти в клинични изпитвания* ⁽¹⁾.
- 3.4.3. *Изменения и допълнения на БИ*
122. Следва неизчерпателен списък на изменения и допълнения, които обикновено са „съществени“ по отношение на БИ:

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

- а) нови токсикологични или фармакологични данни или ново тълкуване на токсикологични или фармакологични данни, което е от значение за изследователя;
- б) промени на референтната информация по безопасността за годишния доклад по безопасността.
- 3.4.4. *Изменения по отношение на други първоначални документи в подкрепа на заявлението за разрешително за клинично изпитване*
123. Следва неизчерпателен списък на измененията и допълненията, които обикновено се считат за „съществени“ по отношение на другите първоначални документи:
- а) промяна на насърчителя или на законния представител на насърчителя;
- б) оттегляне или временно прекратяване на разрешително за пускане на пазара на ИЛП.
124. Следва списък на измененията и допълненията, които обикновено не са считани за „съществени“ по отношение на други първоначални документи:
- а) всяка промяна на лица, различни от насърчителя или неговия законен представител, например заявител, монитори на клинични изследвания („МКИ“), които наблюдават клиничното изпитване за изследователя, и организации за клинични изследвания („ОКИ“) (отбележете, че насърчителят или законният му представител винаги носи отговорност пред националния компетентен орган за клиничното изпитване);
- б) всяка промяна в данните за контакт на лицата, посочени в документацията (вж. обаче раздел 3.2 по отношение на данните за контакт на лицето за контакт);
- в) промени във вътрешната организация на насърчителя или на лицата, на които са възложени определени задачи;
- г) промени в логистичната организация за съхранение/транспортиране на проби;
- д) промяна на техническото оборудване;
- е) добавяне или заличаване *per se* на друга съответна държава-членка или трета държава.
125. Съществени изменения и допълнения могат да бъдат свързани с информация, която е от значение за оценката от националния компетентен орган, Комитета по етика или и двата органа.
126. По отношение на съществени изменения и допълнения на информацията, която се оценява единствено от националния компетентен орган на съответната държава-членка, насърчителят следва да уведомява за изменения и допълнения само националния компетентен орган.
127. По отношение на съществени изменения и допълнения на информацията, която се оценява в съответствие с Директива 2001/20/ЕО единствено от Комитета по етика на съответната държава-членка, насърчителят следва да уведомява за изменения и допълнения само Комитета по етика. Това е от особено значение за информацията, свързана с:
- мястото на клинично изпитване (член 6, параграф 3, буква е) от Директива 2001/20/ЕО),
 - писмената информация, която следва да бъде предоставена на участника в клиничното изпитване с цел получаване на информирано съгласие (член 6, параграф 3, буква ж) от Директива 2001/20/ЕО), и
 - изследователя (член 6, параграф 3, буква г) от Директива 2001/20/ЕО).
128. Тези аспекти са разглеждани в отделни насоки на Комисията въз основа на член 8 от Директива 2001/20/ЕО.
129. В случай на съществени изменения и допълнения, които засягат информацията, оценявана както от националния компетентен орган, така и от Комитета по етика на съответната държава-членка, насърчителят следва да изпрати уведомления и на двата органа.
130. Не е необходимо да се изпраща уведомление „само за информация“ относно съществени изменения и допълнения до един орган (националния компетентен орган или Комитета по етика), ако тази информация се оценява от съответния друг орган.
131. На практика е необходимо националният компетентен орган и Комитетът по етика в съответната държава-членка да общуват един с друг, за да се гарантира обменът на експертни мнения или информация. По-специално това може да е от значение например за:
- оценка на научната информация, която изисква специфични експертни знания,
 - гарантиране на ефективни инспекции на местата на клинични изпитвания, и
 - актуализиране на съответната информация в EudraCT.
- 3.5. **Кой следва да бъде уведомен?**

3.6. Несъществени изменения и допълнения

132. Не е необходимо насърчителят да изпраща уведомления за несъществени изменения и допълнения до националния компетентен орган или до Комитета по етика. Несъществени изменения обаче следва да бъдат записвани и да се съдържат в документацията, когато тя се представя впоследствие, например при последващо уведомяване за съществено изменение и допълнение. Това е от особено значение за формуляра на заявление за клинично изпитване: този формуляр следва да се актуализира в своята цялост по повод на съществено изменение и допълнение. При поискване документацията за несъществени изменения и допълнения също следва да бъде на разположение за проверка на мястото на изпитването или в помещенията на насърчителя, което е целесъобразно.

3.7. Формат и съдържание на уведомяването

133. Уведомяването за съществено изменение и допълнение следва да включва следното:

- а) подписано придружително писмо, включващо:
- на ред „относно“: номера на EudraCT и номера на протокола на насърчителя (ако е на разположение) с наименованието на изпитването и номера на кода за изменение и допълнение на насърчителя, който позволява уникално идентифициране на същественото изменение и допълнение. Трябва да се внимава номерът на кода да се използва последователно,
 - идентификация на заявителя,
 - идентификация на изменението и допълнението (номер на код за съществено изменение и допълнение на насърчителя⁽¹⁾ и дата). Едно изменение и допълнение може да се отнася до няколко промени в протокола или научните подкрепящи документи,
 - подчертаване на всички специални въпроси, свързани с изменението и допълнението и посочване къде се намира съответната информация или текст в първоначалното досие на заявлението,
 - идентифициране на цялата информация, която не се съдържа във формуляра за уведомяване за изменение и допълнение и която би могла да окаже въздействие върху риска за участниците в изпитването,
 - където е приложимо, списък на всички засегнати клинични изпитвания с номера на EudraCT и съответните номера на код за изменение и допълнение (вж. по-горе);

⁽¹⁾ Номерът на кода идентифицира изменението и допълнението и се отнася до всички представени документи. Насърчителят решава кой код да бъде използван. Раздел Д1 от формуляра за изменение и допълнение следва да бъде попълнен с датата и версията на новото изменение и допълнение, за което се отнася този формуляр.

б) формуляра за уведомяване за изменение и допълнение, с измененията, който е публикуван в том 10 на *EudraLex* — *Правилата относно лекарствените продукти в Европейския съюз* ⁽²⁾. Следва да се използва само този формуляр за уведомяване за изменение и допълнение;

в) описание на изменението и допълнението:

— откъс от изменените и допълнени документи, показващ предишната и новата формулировка с проследяване на поправките, както и откъс, показващ единствено новата формулировка,

— въпреки предходната точка, ако промените са толкова широко разпространени или от голямо значение, че да е необходима цялостна нова версия на документа, нова версия на целия документ. В този случай измененията и допълненията на документите следва да бъдат изброени в допълнителна таблица. Идентичните промени могат да бъдат групирани в този списък.

Новата версия следва да бъде идентифицирана с датата и актуализиран номер на версия;

г) подкрепяща информация, включваща, когато е приложимо:

— обобщения на данни,

— актуализирана обща оценка на риска и ползите,

— възможни последствия за участниците, които вече са включени в изследването,

— възможни последствия за оценката на резултатите;

д) ако съществено изменение и допълнение е свързано с промени в записите във формуляра на заявление за клинично изпитване, ревизирано копие на XML файла, включващ изменените и допълнени данни. Ако формулярът не бъде подаден чрез телематична система, полетата, засегнати от същественото изменение и допълнение, следва да бъдат осветени в ревизирания формуляр ⁽³⁾.

134. Когато съществено изменение засяга повече от едно клинично изпитване на един и същ насърчител и едно и също ИПП, насърчителят може да направи еднократно уведомяване на националния компетентен орган/Комитета по етика на съответната държава-членка. Придружителното писмо и уведомяването следва да съдържат списък на всички засегнати клинични изпитвания с техните номера на EudraCT и съответните номера на код на изменението и допълнението. Ако същественото изменение и допълнение е свързано с промени в няколко формуляра на заявление за клинично изпитване, всички формуляри следва да бъдат актуализирани (вж. раздел 3.7).

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

⁽³⁾ Раздел А4 от формуляра на РКИ следва да съдържа версията и датата на протокола, който първоначално е разрешен, като това не следва да се променя, когато протоколът бъде изменен по-късно. Раздел Б4 от формуляра за изменение и допълнение следва да съдържа версията и датата на понастоящем разрешения протокол. Отбележете, че не е необходимо да се променя раздел З на формуляра на РКИ, тъй като той се отнася до статуса на заявлението за РКИ пред Комитета по етика в момента на подаване на РКИ на КО.

3.8. Време за отговор, прилагане

135. Член 10, буква а), втора и трета алинея от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Въз основа на данните, посочени в член 6, параграф 3 и в съответствие с член 7, Комитетът по етика дава становище в максимален срок от 35 дни, считано от датата на получаване на предложението за изменение и допълнение в надлежна форма. Ако това становище е отрицателно, насърчителят не може да направи изменение и допълнение в протокола.

Ако становището на Комитета по етика е положително и компетентните органи в държавите-членки не са направили обосновани възражения по отношение на горепосочените съществени изменения, насърчителят продължава провеждането на клиничното изпитване, като следва изменения и допълнен протокол. В противен случай, или насърчителят взема под внимание тези възражения и привежда в съответствие с тях предвиденото изменение и допълнение на протокола, или оттегля предложението си за изменение и допълнение.“

136. Следователно Комитетът по етика, в рамките на 35 календарни дни, трябва да даде, становище относно валидно представяне на предложение за съществено изменение и допълнение. Ако представеното не бъде счетоно за валидно от Комитета по етика, Комитетът по етика следва да уведоми заявителя за това в рамките на първите 10 календарни дни от този 35-дневен период. Следва да бъдат посочени причините.

137. Директива 2001/20/ЕО не определя срок по отношение на националния компетентен орган, като, що се отнася до срока за одобрение на заявления за разрешително, националните компетентни органи се приканват да отговорят в рамките на 35 календарни дни от получаване на валидно уведомление за изменение и допълнение. Проверката на представеното е включена в този период. Ако дадено представяне не е валидно (например досието не съдържа документацията, която се изисква в съответствие с настоящите насоки), националният компетентен орган се приканва да уведоми заявителя в рамките на първите 10 календарни дни от този 35-дневен период. Следва да бъдат посочени причините. Това време за отговор може да бъде удължено, ако това удължение е обосновано с оглед на естеството на същественото изменение и допълнение, ако например националният компетентен орган трябва да се консултира с експертна група или комитет. В такива случаи националният компетентен орган следва да уведоми насърчителя за продължителността на това удължаване и за причините за него. Ако националният компетентен орган заяви, че няма основания за неприемане, насърчителят може да приложи промените, дори ако са изминали по-малко от 35 дни от подаване на същественото изменение и допълнение.

138. За изменения и допълнения, представени или само на Комитета по етика, или само на националния компетентен орган, насърчителят може да приложи изменението и допълнението, когато становището на Комитета по етика е благоприятно или компетентният национален орган не е посочил основания за неприемане.

139. До този момент изпитването може да продължи въз основа на първоначалната документация, освен ако се прилагат правилата за спешни мерки за безопасност.

140. Заявителите следва да са наясно, че тези процедури са предназначени да гарантират бърза и ефективна обработка на съществените изменения и допълнения. На този фон незадоволителната документация има вероятност да доведе до неприемане на същественото изменение и допълнение. Неприемането не изключва правото на кандидата на повторно представяне.

141. При одобрение насърчителят носи отговорност да гарантира съобщаването на промените на изследователите.

3.9. Уведомяване за спешни мерки за безопасност

142. Член 10, буква б) от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Без да се засяга буква а) и съгласно обстоятелствата, в частност настъпването на ново събитие, свързано с провеждането на изпитването или разработването на изследвания лекарствен продукт, когато новото събитие може да засегне безопасността на участниците в изследването, насърчителят и изследователят вземат спешни мерки за безопасност, за да защитят участниците от непосредствена опасност. Насърчителят незабавно информира компетентните органи за тези нови събития и взетите мерки и гарантира, че Комитетът по етика е уведомен в същото време.“

143. Примери за спешни мерки за безопасност са, ако от съобщенията за безопасност на участниците в клиничното изпитване дадено изпитване бъде временно спряно (вж. раздел 3.10) или бъдат определени допълнителни мерки за наблюдение.

144. Спешните мерки за безопасност могат да бъдат предприемани без предварително уведомяване на националния компетентен орган. Насърчителят обаче трябва да уведоми *ex post* националния компетентен орган и Комитета по етика на съответната държава-членка за новите събития, предприетите мерки и плана за понататъшни действия възможно най-скоро. Когато първоначалният контакт е осъществен по телефона, той трябва да бъде последван от факс или електронно съобщение с цел проследяване. Той трябва да бъде последван от писмен доклад.

145. Уведомяването *ex post* за спешни мерки за безопасност е отделно от задължението за:

- уведомяване за съществени изменения и допълнения (вж. по-горе),
- уведомяване за предсрочно прекратяване на изпитването в рамките на 15 дни в съответствие с член 10, буква в) от Директива 2001/20/ЕО (вж. по-долу раздел 4.2.2), и
- уведомяване за нежелани събития и сериозни нежелани реакции в съответствие с членове 16 и 17 от Директива 2001/20/ЕО.

3.10. Временно спиране на изпитването

146. Временното спиране на изпитването представлява прекратяване на изпитване, което не е предвидено в одобрения протокол, когато има намерение за неговото възобновяване.
147. Временно спиране може да бъде:
- съществено изменение и допълнение, или
 - част от спешна мярка за безопасност, както е посочено в член 10, буква б) от Директива 2001/20/ЕО. В този случай уведомяването за временно спиране на дадено изпитване следва да бъде изпратено незабавно и най-късно съгласно крайния срок, определен в член 10, буква в), второ изречение от Директива 2001/20/ЕО, в рамките на 15 дни от момента, в който изпитването е било временно спряно.
148. Причините и обхватът, например спиране на набирането или прекъсване на лечението на участници, които вече са включени, трябва да бъдат ясно обяснени в уведомяването (в случай на съществено изменение и допълнение, вж. раздел 3.7) или в информацията *ex post* (в случай на спешни мерки за безопасност, вж. раздел 3.9).
149. Възобновяването на изпитването следва да се разглежда като съществено изменение и допълнение, като предоставя доказателства, че е безопасно изпитването да се възобнови.
150. Ако насърчителят реши да не възобновява временно спряно изпитване, той следва да уведоми националните компетентни органи на съответните държави-членки в срок от 15 дни от неговото решение в съответствие с член 10, буква в), второ изречение от Директива 2001/20/ЕО (вж. раздел 4.2).

3.11. Отмяна/забрана на клинично изпитване от националния компетентен орган при съмнения относно безопасността или научната валидност

151. Член 12, параграф 1 от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Когато държава-членка има обективни причини да счита, че условията в заявлението за разрешително, посочено в член 9, параграф 2, вече не са изгълнени или има информация, която поражда съмнения относно безопасността или научната валидност на клиничното изпитване, тя може да прекрати или да забрани клиничното изпитване и уведомява насърчителя за това.

Преди да вземе решение, държавата-членка, освен когато съществува непосредствен риск, изисква становището на насърчителя и/или изследователя, което следва да бъде предоставено в срок от една седмица.

В този случай съответният компетентен орган уведомява незабавно останалите компетентни органи, съответния Комитет по етика, Агенцията и Комисията за решението си да прекрати или да забрани изпитването и мотивите за това решение.“

152. Ако изпитването бъде прекратено вследствие на отмяна, се прилагат правилата за уведомяване за края на изпитването (вж. по-долу раздел 4.2).

3.12. Несъответствие с приложимите правила за клинични изпитвания

153. Член 12, параграф 2 от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„Ако компетентен орган има обективни причини да счита, че насърчителят или изследователят, или кое да е друго лице, участващо в изпитването, не изпълнява повече определените му задължения, той незабавно го информира за това, като посочва плана за действие, който трябва да изпълни, за да изправи фактическото състояние. Съответният компетентен орган незабавно уведомява Комитета по етика, останалите компетентни органи и Комисията за този план.“

154. „Планът за действие“ на националния компетентен орган следва да има програма за изпълнение и дата, на която насърчителят следва да докладва на националния компетентен орган за напредъка и завършването на неговото изпълнение.

155. Насърчителят следва да гарантира, че „планът за действие“, определен от националния компетентен орган, ще бъде незабавно изпълнен и да докладва на националния компетентен орган на съответната държава-членка за напредъка и за приключването на неговото изпълнение в съответствие с определената програма.

156. Националният компетентен орган трябва да уведоми другите национални компетентни органи, Комитета по етика на съответната държава-членка и Комисията за „плана за действие“.

4. ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА КРАЯ НА КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ

4.1. Правно основание и обхват

157. Член 10, буква в) от Директива 2001/20/ЕО гласи следното:

„В срок от 90 дни от края на клиничното изпитване, насърчителят уведомява компетентните органи на съответната държава-членка или държави-членки и Комитета по етика, че клиничното изпитване е приключило. Ако изпитването трябва да завърши по-рано от предвиденото, този срок е намален до 15 дни и причините, които го налагат, се посочват ясно.“

158. „Краят на изпитването“ не е определен в Директива 2001/20/ЕО. Определението за край на изпитването следва да бъде дадено в протокола (за насоки вж. раздел 2.5). За промени на определението вж. раздел 3.4.1.

4.2. Процедура за деклариране на края на изпитването

4.2.1. Общи правила

159. Насърчителят трябва да направи декларация, когато цялостното изпитване приключи във всички съответни държави-членки/трети държави. Краят на клиничното изпитване е определен в протокола (вж. раздел 4.1).

160. Декларацията, че изпитването е приключило, трябва да се направи пред националните компетентни органи и Комитети по етика на всички съответни държави-членки в срок от 90 дни от края на клиничното изпитване. За тази цел следва да се използва формулярът, публикуван в том 10 на *EudraLex* — *Правила относно лекарствени продукти в Европейския съюз* ⁽¹⁾.

161. Уведомените държави-членки носят отговорност за въвеждането на тази информация в базата данни EudraCT.

4.2.2. Съкратен срок за предсрочно прекратяване

162. По-ранният край на клинично изпитване, който не е по съображения за безопасност, а е на друга основа, като по-бързо от очакваното набиране на участници, не се счита за „предсрочно прекратяване“.

163. В случай на предсрочно прекратяване насърчителят трябва да уведоми незабавно националния компетентен орган и Комитета по етика на съответната държава-членка за края на изпитването и най-късно в срок от 15 дни след спирането на изпитването, като обясни ясно причините и опише последващите мерки, ако има такива, които са предприети от съображения за безопасност.

4.3. Обобщен доклад за клиничното изпитване

164. Обобщеният доклад за клиничното изпитване е част от уведомяването за край на изпитването, въпреки че обикновено се представя чак след уведомяването за края на изпитването. Насърчителят следва да представи този обобщен доклад в срок от една година от края на цялостното изпитване за непедиатрични клинични изпитвания. Сроковете за педиатрични клинични изпитвания са определени в Съобщение на Комисията 2009/C28/01. Съобщения на Комисията 2009/C28/01 и 2008/C168/02, както и техническите насоки за тяхното прилагане ⁽²⁾ определят условията за представяне на обобщения доклад за клиничното изпитване, неговия формат, съдържание и неговата достъпност за обществеността.

⁽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