

II

(Meddelelser)

MEDDELELSER FRA DEN EUROPÆISKE UNIONS INSTITUTIONER, ORGANER,
KONTORER OG AGENTURER

EUROPA-KOMMISSIONEN

Meddelelse fra Kommissionen — Retningslinjer for ansøgning til den kompetente myndighed om tilladelse til at foretage et klinisk forsøg med lægemidler til human brug, indberetning af væsentlige ændringer og meddelelse om afslutningen af det kliniske forsøg (CT-1)

(2010/C 82/01)

1. INDLEDNING

1.1. Retsgrundlag

1. Disse detaljerede retningslinjer er baseret på artikel 9, stk. 8, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/20/EF af 4. april 2001 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes love og administrative bestemmelser om anvendelse af god klinisk praksis ved gennemførelse af kliniske forsøg med lægemidler til human brug ⁽¹⁾ (i det følgende »direktiv 2001/20/EF«), der har følgende ordlyd:

»Efter høring af medlemsstaterne udarbejder og offentliggør Kommissionen detaljerede retningslinjer for:

- a) form og indhold af den i stk. 2 omhandlede ansøgning [dvs. indgivelse af en behørigt udformet ansøgning om tilladelse til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor sponsor planlægger at foretage det kliniske forsøg] samt den dokumentation, der skal forelægges til støtte for denne ansøgning med hensyn til testpræparatets kvalitet og fremstilling, de toksikologiske og farmakologiske forsøg, forsøgsprotokollen og de kliniske oplysninger om testpræparatet, herunder investigatorbrochuren
- b) form og indhold af den i artikel 10, litra a), omhandlede ændringsanmodning vedrørende væsentlige ændringer til forsøgsprotokollen
- c) indholdet af meddelelsen om afslutningen af det kliniske forsøg.«

2. Disse retningslinjer berører kun aspekter vedrørende etiske komitéer, i det omfang bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF er identiske med hensyn til både den nationale kompetente myndighed og den etiske komité. Det betyder, at følgende punkter i disse retningslinjer også finder anvendelse på etiske komitéer:

- de proceduremæssige aspekter af meddelelsen om »væsentlige ændringer« (pkt. 3.1 til 3.3 og 3.5 til 3.8), og
- meddelelsen om afslutningen af det kliniske forsøg (pkt. 4).

Med hensyn til de øvrige aspekter henvises der til de særskilte retningslinjer fra Kommissionen, jf. artikel 8 i direktiv 2001/20/EF.

3. Ifølge artikel 3, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF skal alle nationale krav vedrørende kliniske forsøg stemme overens med de procedurer og frister, der er fastlagt i direktiv 2001/20/EF, såsom procedurer og frister for tilladelse til at foretage et klinisk forsøg, indberetning af en væsentlig ændring og meddelelse om afslutning af et klinisk forsøg. Dette dokument indeholder retningslinjer for disse aspekter.
4. EU-medlemsstater, Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsrådes medlemsstater (»EØS«) ⁽²⁾ og personer, som ansøger om tilladelse til at foretage kliniske forsøg (ansøgere), indberetter væsentlige ændringer og giver meddelelse om afslutning af et klinisk forsøg i EU, bør læse disse retningslinjer, når de anvender direktiv 2001/20/EF.

⁽¹⁾ EFT L 121 af 1.5.2001, s. 34.

⁽²⁾ I dette dokument omfatter henvisning til EU, EU-medlemsstater eller medlemsstater også EØS og EØS-medlemsstater, medmindre andet er angivet.

1.2. Anvendelsesområde

5. Disse retningslinjer vedrører ansøgninger om tilladelse, ændringer og meddelelser om afslutning af kliniske forsøg inden for rammerne af direktiv 2001/20/EF. Direktiv 2001/20/EF finder anvendelse på alle kliniske forsøg som defineret i direktivets artikel 2, litra a). »Lægemidler« er lægemidler til human brug som defineret i artikel 1, stk. 2, i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF af 6. november 2001 om oprettelse af en fællesskabskodeks for humanmedicinske lægemidler⁽¹⁾ (i det følgende »direktiv 2001/83/EF«). Dette omfatter produkter, hvor produktets farmakologiske, immunologiske eller metaboliske virkning stadig er ukendt og stadig undersøges.

6. Dette gælder også lægemidler, der er omfattet af særlige EU-retsakter om lægemidler såsom lægemidler til avanceret terapi⁽²⁾ eller lægemidler fremstillet på basis af blod eller plasma fra mennesker som defineret i artikel 1, stk. 10, i direktiv 2001/83/EF.

7. Direktiv 2001/20/EF finder også anvendelse på kliniske interventionsforsøg med lægemidler til den pædiatriske gruppe og kliniske interventionsforsøg med lægemidler fremstillet eller rekonstitueret i et (hospitals)apoteke og beregnet til direkte udlevering til deltagere i kliniske forsøg.

8. Undtagelserne i artikel 3 i direktiv 2001/83/EF er ikke relevante i henseende til anvendelsesområdet for direktiv 2001/20/EF og disse retningslinjer.

9. Direktiv 2001/20/EF finder ikke anvendelse på:

- medicinsk udstyr, aktivt, implantabelt medicinsk udstyr og medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik som defineret i EU-lovgivningen⁽³⁾,⁽⁴⁾,⁽⁵⁾

- kosmetiske midler som defineret i EU-lovgivningen⁽⁶⁾

- fødevarer som defineret i EU-lovgivningen.⁽⁷⁾

10. For at trække en grænse mellem disse sektorbestemte retsakter (f.eks. lægemidler/fødevarer, lægemidler/kosmetiske produkter og lægemidler/medicinsk udstyr) finder kriterierne i Den Europæiske Unions Domstols retspraksis anvendelse, og der henvises til de relevante retningslinjer.⁽⁸⁾

1.3. Definitioner

11. Definitionerne i direktiv 2001/20/EF, gennemførelsesbestemmelser og relevante vejledende dokumenter i den nugældende udgave finder også anvendelse på disse retningslinjer. For gennemførelsesbestemmelsernes vedkommende indeholder navnlig nedenstående vejledende dokumenter værdifulde supplerende definitioner:

- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (vedrørende termen »testpræparater«)⁽⁹⁾

- *Guidelines on good manufacturing practice – Manufacture of investigational medicinal products*⁽¹⁰⁾, bilag 13

- *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (vedrørende termen »ikke-interventionsforsøg«)⁽¹¹⁾ og

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

⁽¹⁾ EFT L 311 af 28.11.2001, s. 67, med senere ændringer.

⁽²⁾ Som defineret i artikel 2, stk. 1, litra a), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004, EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121 (i det følgende »forordning (EF) nr. 1394/2007«).

⁽³⁾ Rådets direktiv 93/42/EØF af 14. juni 1993 om medicinsk udstyr (EFT L 169 af 12.7.1993, s. 1), med senere ændringer.

⁽⁴⁾ Rådets direktiv 90/385/EØF af 20. juni 1990 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om aktivt, implantabelt medicinsk udstyr (EFT L 189 af 20.7.1990, s. 17), med senere ændringer.

⁽⁵⁾ Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 98/79/EF af 27. oktober 1998 om medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik (EFT L 331 af 7.12.1998, s. 1), med senere ændringer.

⁽⁶⁾ Rådets direktiv 76/768/EØF af 27. juli 1976 om indbyrdes tilnærmelse af medlemsstaternes lovgivning om kosmetiske midler (EFT L 262 af 27.9.1976, s. 169), med senere ændringer.

⁽⁷⁾ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 178/2002 af 28. januar 2002 om generelle principper og krav i fødevarerlovningen, om oprettelse af Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet og om procedurer vedrørende fødevarerikkerhed (EFT L 31 af 1.2.2002, s. 1), med senere ændringer.

⁽⁸⁾ Jf. f.eks. 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⁾ Bind 9A i *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (sept. 2008), del 1, pkt. 7.1. (s. 90).

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

12. I disse retningslinjer forstås ved »berørt medlemsstat« den medlemsstat, hvor det kliniske forsøg forventes gennemført. Der kan være flere berørte medlemsstater i et bestemt klinisk forsøg (multinationale kliniske forsøg). Ved »ICH-land« forstås et tredjeland, der er part i *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, dvs. USA og Japan.

2. ANSØGNING OM TILLADELSE TIL AT FORETAGE ET KLINISK FORSØG

2.1. Proceduremæssige aspekter

2.1.1. Retsgrundlag

13. Artikel 9, stk. 1, andet afsnit, og artikel 9, stk. 2, i direktiv 2001/20/EØF har følgende ordlyd:

»Sponsor kan først påbegynde et klinisk forsøg, når der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité, og hvis den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat ikke har sendt sponsor en begrundet indsigelse mod forsøget. ...

Inden et klinisk forsøg påbegyndes, skal sponsor indgive en behørigt udformet ansøgning om tilladelse til den kompetente myndighed i den medlemsstat, hvor han ønsker at gennemføre et klinisk forsøg⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Jf. også betragtning 11 i direktiv 2001/20/EF: »Som udgangspunkt bør der herske en formodning om, at et forsøg er tilladt, således at et klinisk forsøg kan påbegyndes, hvis der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité, og den kompetente myndighed ved udløbet af en fastsat frist ikke har fremsat indsigelser«.

2.1.2. Ansøgning om tilladelse, gældende frister og stiltiende tilladelse

14. Ansøgeren indgiver en ansøgning om tilladelse til at foretage et klinisk forsøg til den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat.

15. I overensstemmelse med artikel 9, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF skal den nationale kompetente myndighed afslutte behandlingen af en behørigt udformet ansøgning om tilladelse så hurtigt som muligt og under alle omstændigheder inden 60 dage.

16. Validering af ansøgningen om tilladelse indgår i fristen på 60 kalenderdage. Dag 0 er den dag, hvor ansøgningen modtages. Hvis ansøgningen er behørigt udformet, og der ikke inden for de 60 dage er fremført grunde til ikke at imødekomme den, giver den kompetente nationale myndighed i den berørte medlemsstat tilladelse til det kliniske forsøg (»stiltiende tilladelse«)⁽¹⁾.

⁽¹⁾ I hele dette dokument bruges termen »tilladelse«.

17. I artikel 9, stk. 4, 5 og 6, i direktiv 2001/20/EF er der imidlertid fastsat vigtige undtagelser til bestemmelserne om frister og stiltiende tilladelse for visse lægemidler, herunder lægemidler, hvis aktive ingrediens(er) er et biologisk produkt, der stammer fra dyr eller mennesker, eller som indeholder biologiske komponenter, der stammer fra dyr eller mennesker, eller hvis fremstilling kræver sådanne komponenter. Der er også fastsat undtagelser for lægemidler til genterapi og somatisk celleterapi, herunder xenogen celleterapi, samt alle lægemidler, der indeholder genetisk modificerede organismer.

2.1.3. Omfanget af tilladelsen

18. Den nationale kompetente myndigheds tilladelse til at foretage et klinisk forsøg gælder for et klinisk forsøg udført i den pågældende medlemsstat. Denne tilladelse kan ikke betragtes som videnskabelig rådgivning om udviklingsprogrammet for det testede testpræparat (Investigational Medicinal Product, IMP).

2.1.4. Opfølgning på ansøgning om tilladelse

2.1.4.1. Ansøgningen er ikke behørigt udformet

19. Hvis en ansøgning ikke er behørigt udformet, skal den nationale kompetente myndighed meddele ansøgeren dette senest ti kalenderdage efter det tidsrum, der er anført i afsnit 2.1.2. Årsagerne hertil skal angives.

2.1.4.2. Ændringer i den fremsendte dokumentation, der fremsendes i løbet af evalueringsfasen

20. Den indgivne dokumentation kan ændres efter indgivelse af en ansøgning om tilladelse. Dette kan ske enten:

— efter oplysning fra den nationale kompetente myndighed om, at ansøgningen ikke er behørigt udformet (jf. pkt. 2.1.4.1). I dette tilfælde begynder fristen som anført i artikel 9, stk. 4, i direktiv 2001/20/EF igen at løbe, når der er indgivet en behørigt udformet ansøgning

— på ansøgerens initiativ. I praksis kan ansøgeren have interesse i at ændre indgivet dokumentation, f.eks. hvis den nationale kompetente myndighed i en anden berørt medlemsstat eller et berørt tredjeland afviser ansøgningen, og ansøgeren ønsker at sikre, at der er indgivet samme dokumentation til alle berørte medlemsstater/tredjelande. I dette tilfælde begynder fristen som anført i artikel 9, stk. 4, i direktiv 2001/20/EF igen at løbe, eller

— efter meddelelse om, at den kompetente myndighed i den berørte medlemsstat har afvist ansøgningen. I dette tilfælde finder artikel 9, stk. 3, i direktiv 2001/20/EF anvendelse.

2.1.4.3. Tilbagetrækning

21. Uventede hændelser eller supplerende oplysninger kan medføre, at ansøgeren bliver nødt til at trække en ansøgning om tilladelse tilbage, før den nationale kompetente myndighed har truffet en afgørelse om tilladelse. Ansøgeren bør informere den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat, så snart han bliver klar over, at han vil trække ansøgningen tilbage. Den første kontakt bør være pr. fax eller e-mail og indeholde EudraCT-nummeret og anden identifikation af forsøget. Sker den første kontakt telefonisk, bør den af hensyn til sporbarhed følges op med fax eller e-mail. Den første kontakt skal hurtigst muligt følges op med et formelt brev om tilbagetrækning, som skal indeholde en kort redegørelse for årsagerne hertil.

22. Hvis ansøgeren ønsker at indgive ansøgningen igen, skal han identificere ansøgningen som en genindsendelse i følgebrevet (genindsendelsesbrev) og i det relevante felt i ansøgningsskemaet til det kliniske forsøg. Her anføres det oprindelige EudraCT-nummer efterfulgt af følgende bogstaver, A for første genindsendelse, B for anden genindsendelse osv.

2.1.5. Forhold til andre tilladelseskrav

23. Ansøgeren sikrer eventuelt, at ansøgningen opfylder andre krav i relation til kliniske forsøg med testpræparater. Hvis testpræparatet f.eks. er en genmodificeret organisme (gmo), kan det være nødvendigt at indhente tilladelse fra den relevante kompetente myndighed i den berørte medlemsstat til indesluttet anvendelse eller udsætning i miljøet i overensstemmelse med Rådets direktiv 90/219/EØF af 23. april 1990 om indesluttet anvendelse af genetisk modificerede mikroorganismer ⁽¹⁾ eller Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF ⁽²⁾.

2.1.6. Andet

24. Ansøgningsdossieret indsendes udelukkende elektronisk, dvs. via telematiksystem (hvis et sådan findes på nationalt plan), e-mail eller som cd-rom sendt med post. Hvis der indsendes dokumentation i papirudgave, skal denne begrænses til det underskrevne følgebrev.

25. Kommissionen opfordrer de nationale kompetente myndigheder til at acceptere engelsk som kommunikationssprog med ansøgere, også for dokumentation, der ikke er beregnet for offentligheden eller deltageren i det kliniske forsøg, såsom videnskabelig dokumentation.

⁽¹⁾ EFT L 117 af 8.5.1990, s. 1, med senere ændringer.

⁽²⁾ EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1, med senere ændringer.

2.2. Tildeling af et EudraCT-nummer

26. Før ansøgeren indgiver sin ansøgning til den nationale kompetente myndighed, skal han indhente et unikt EudraCT-nummer fra EudraCT Community Clinical Trial System ⁽³⁾ via den procedure, der er beskrevet i den nugældende version af den europæiske database med retningslinjer for kliniske forsøg, *Detailed guidance on the European clinical trials database* ⁽⁴⁾. Nummeret identificerer forsøgsprotokollen for et forsøg, om det gennemføres på et eller flere steder og i en eller flere medlemsstater. Ansøgeren skal fremsende forskellige oplysninger for at få tilsendt EudraCT-nummeret automatisk fra databasen ⁽⁵⁾.

2.3. Følgebrev

27. Ansøgeren skal indsende et underskrevet følgebrev sammen med ansøgningen. I emnelinjen anføres EudraCT-nummeret, det uændrede sponsorprotokolnummer (hvis relevant) og forsøgets betegnelse.

28. I følgebrevet gør ansøgeren opmærksom på særlige forhold vedrørende forsøget.

29. Det er ikke nødvendigt at gengive oplysninger, som allerede er indeholdt i ansøgningsskemaet til det kliniske forsøg, dog med følgende undtagelser:

— særlige egenskaber ved forsøgspopulationen, såsom at deltagerne i det kliniske forsøg ikke kan give et informeret samtykke eller er mindreårige

— om forsøget omfatter første indgivelse af et nyt aktivt stof til mennesker

— om Det Europæiske Lægemiddelagentur (agenturet) eller den nationale kompetente myndighed i en medlemsstat eller et tredjeland har udgivet videnskabelig rådgivning i relation til forsøget eller testpræparatet

— om forsøget indgår i eller forventes at indgå i en pædiatrisk undersøgelsesplan (PIP) som omhandlet i afsnit II, kapitel 3, i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug ⁽⁶⁾. Hvis agenturet allerede har udstedt en afgørelse om en PIP, skal følgebrevet indeholde et link til agenturets afgørelse på dets websted (jf. også pkt. 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Bemærk, at pædiatriske kliniske forsøg, der indgår i en godkendt PIP og gennemføres i et tredjeland, også skal med i EudraCT (jf. pkt. 2.2.1. i Kommissionens meddelelse 2009/C 28/01).

⁽⁶⁾ EUT L 378 af 27.11.2006, s. 1.

30. I følgebrevet anfører ansøgeren, om testpræparatet (IMP) eller ikke-testpræparatet (NIMP) er et narkotisk eller psykotropisk middel.

31. Ansøgeren skal angive, om de relevante oplysninger findes i ansøgningsdossieret.

32. I følgebrevet skal ansøgeren klart angive, hvor reference-sikkerhedsoplysningerne findes i ansøgningsdossieret med henblik på en vurdering af, om en bivirkning er en formodet, alvorlig uventet bivirkning (suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR).

33. For genindsendelsesbreve (jf. pkt. 2.1.4.3) skal ansøgeren gøre rede for ændringer i forhold til den tidligere indsendelse.

2.4. Ansøgningskema til kliniske forsøg

34. For kliniske forsøg, der henhører under direktiv 2001/20/EF, er der et unikt ansøgningskema til kliniske forsøg for hele EU. Det kan findes i Eudralex, bind 10, *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

35. Nogle af oplysningerne i skemaet, bl.a. om ansøgeren og navnet på investigatorene, er kun relevante i én medlemsstat.

36. Ansøgeren bekræfter med sin underskrift, at sponsor tilslutter sig følgende:

- de afgivne oplysninger er fuldstændige
- der gøres i de vedlagte dokumenter nøjagtigt rede for de tilgængelige oplysninger
- det kliniske forsøg gennemføres i overensstemmelse med forsøgsprotokollen, og
- de kliniske forsøg gennemføres, og SUSAR'er og resultatrelateret information indberettes i overensstemmelse med gældende lovgivning.

37. Hvis skemaet indsendes i papirformat (jf. pkt. 2.1.6), skal ansøgeren gemme samtlige data, der indgår i ansøgningskemaet til kliniske forsøg, som en xml-fil ved at bruge hjælpefunktionen og sende en elektronisk kopi af denne xml-fil på en cd-rom.

38. Flere oplysninger om skemaet til kliniske forsøg, og hvordan det udfyldes, findes i den nugældende version af følgende dokumenter:

- *Detailed guidance on the European clinical trials database* ⁽²⁾
- *EudraCT User Manua* ⁽³⁾ og
- *EudraCT Frequently Asked Questions* ⁽⁴⁾.

39. Desuden råder agenturet over en helpdesk, der kan hjælpe ansøgere, som har spørgsmål vedrørende EudraCT ⁽⁵⁾.

40. Nogle af oplysningerne i skemaet til kliniske forsøg vil blive offentliggjort efter indlæsning i EudraCT af den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat. Dette sker ved at gøre bestemte datafelter i EudraCT offentligt tilgængelige i overensstemmelse med Kommissionens retningslinjer ⁽⁶⁾.

2.5. Forsøgsprotokol

41. Ifølge artikel 2, litra h), første punktum, i direktiv 2001/20/EF, er forsøgsprotokollen »et dokument, som beskriver målsætning eller målsætninger, udformning, metodologi, statistiske overvejelser og tilrettelæggelse i forbindelse med et forsøg«.

42. Forsøgsprotokollen identificeres ved hjælp af dens titel, sponsors protokolkodenummer, der gælder for alle versioner af forsøgsprotokollen, dato og nummer af versionen, som ajourføres i forbindelse med ændringer, samt en kort betegnelse for forsøgsprotokollen.

43. Vedrørende forsøgsprotokollens indhold og format henvises til afsnit 6 i *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾. Forsøgsprotokollen skal især indeholde følgende:

- en klar, entydig definition af afslutningen af det pågældende forsøg. I de fleste tilfælde vil dette være datoen for det sidste besøg af den sidste patient, der deltager i forsøget. Undtagelser skal begrundes i forsøgsprotokollen, og

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

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

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

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

⁽⁵⁾ EudraCT Helpdesk, e-mail: eudract@ema.europa.eu, tlf. +44 2075237523, fax +44 2074188669.

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

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

- en beskrivelse af planen for eventuel supplerende pleje af forsøgsdeltagerne efter deres deltagelse i forsøget, hvis denne adskiller sig fra, hvad der normalt forventes i henhold til forsøgspersonens sundhedsmæssige tilstand.
44. Delundersøgelser, der er udført på alle forsøgssteder eller kun på bestemte steder, skal angives tydeligt i forsøgsprotokollen.
45. Forsøgsprotokollen skal også indeholde information af relevans for den etiske komité's bedømmelse af det kliniske forsøg. Forsøgsprotokollen skal derfor indeholde følgende oplysninger:
- en drøftelse af relevansen af det kliniske forsøg og dets form af hensyn til bedømmelse i overensstemmelse med artikel 6, stk. 3, litra a), i direktiv 2001/20/EF
 - en evaluering af de forudseelige risici og ulemper i forhold til gevinsten som krævet i artikel 3, stk. 2, litra a), i direktiv 2001/20/EF (jf. artikel 6, stk. 3, litra b), i direktiv 2001/20/EF)
 - en begrundelse for at medtage deltagere, som ikke er i stand til at afgive et informeret samtykke, eller andre specielle patientgrupper såsom mindreårige (jf. artikel 6, stk. 3, litra g), i direktiv 2001/20/EF), og
 - en detaljeret beskrivelse af proceduren for hvervning og sikring af informeret samtykke, når deltagerne ikke er i stand til at afgive informeret samtykke (jf. artikel 6, stk. 3, litra k), i direktiv 2001/20/EF).
46. Der findes flere oplysninger i de særskilte retningslinjer fra Kommissionen, jf. artikel 8 i direktiv 2001/20/EF.
47. En sponsor ønsker måske at gennemføre et klinisk forsøg med et aktivt stof, der findes i EU under forskellige varemærker i en række lægemidler med markedsføringstilladelser i den berørte medlemsstat. Formålet kan være at følge lokal klinisk praksis på hvert klinisk forsøgssted i den berørte medlemsstat. I dette tilfælde kan man i forsøgsprotokollen definere behandlingen alene på baggrund af det aktive stof eller ATC-koden (Anatomical Therapeutic Chemical) (niveau 3-5) og undlade at specificere varemærket for hvert produkt.
48. Med hensyn til indberetning af hændelser
- kan der i forsøgsprotokollen identificeres alvorlige hændelser, som ikke kræver forudgående indberetning af investigatoren (jf. artikel 16, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF) og
 - kan der i forsøgsprotokollen identificeres alvorlige hændelser eller uregelmæssigheder på laboratoriet/rne, som ikke kræver forudgående indberetning af investigatoren (jf. artikel 16, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF).
49. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at behandle spørgsmål i forbindelse med afblinding af testpræparater i protokollen. For yderligere oplysninger henvises til retningslinjerne for indberetning af bivirkninger i bind 10 i *EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.
50. Vedrørende første kliniske forsøg på mennesker findes der yderligere retningslinjer i *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* ⁽²⁾.
51. Protokollen skal ledsages af et sammendrag af protokollen.
52. Protokollen underskrives af sponsor og:
- den overordnede koordinerende investigator for multicenterforsøg (herunder multinationale forsøg) eller
 - hovedinvestigatoren i et enkeltstedsforsøg.

2.6. Investigatorbrochure

53. Ifølge artikel 2, litra g), i direktiv 2001/20/EF er investigatorbrochuren »en samling af kliniske og ikke-kliniske data om testpræparatet eller testpræparaterne, som er relevante for undersøgelsen af dette præparats eller disse præparaters virkning på mennesker.«
54. En ansøgning om tilladelse til at foretage et klinisk forsøg skal ledsages af en investigatorbrochure eller et dokument, som kan bruges i stedet for denne brochure (jf. nedenfor). Formålet med brochuren er at give investigatorene og andre, der er involveret i forsøget, oplysninger, som bidrager til deres forståelse af begrundelsen for og deres overholdelse af hovedkravene i protokollen såsom doser, dosishyppighed/-interval, indgivelsesmetoder og sikkerhedskontrolprocedurer.

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

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

55. Indholdet og formatet af samt procedurer for ajourføring af investigatorbrochuren skal overholde bestemmelserne i artikel 8, stk. 1, i Kommissionens direktiv 2005/28/EF om principper og detaljerede retningslinjer for god klinisk praksis i forbindelse med testpræparater til human brug og om krav i forbindelse med tilladelse til fremstilling eller import af sådanne præparater⁽¹⁾ (i det følgende direktiv 2005/28/EF) og med *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95). Den skal udarbejdes på baggrund af al foreliggende information og dokumentation, som understøtter argumentationen for det foreslåede kliniske forsøg og sikker anvendelse af testpræparatet i forsøget, samt beskrives i form af resuméer.

56. Det godkendte produktresumé kan bruges i stedet for investigatorbrochuren, hvis testpræparatet er tilladt i en medlemsstat eller et ICH-land og bruges i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen. For ICH-landes vedkommende bruges det dokument, der svarer til produktresuméet. Hvis betingelserne for brug i det kliniske forsøg adskiller sig fra de godkendte betingelser, skal produktresuméet suppleres med et resumé af relevante ikke-kliniske og kliniske data, der understøtter brugen af testpræparatet i det kliniske forsøg. Hvor testpræparatet kun identificeres i protokollen ved det aktive stof, skal sponsor vælge et produktresumé, som skal svare til investigatorbrochuren, for alle lægemidler, der indeholder det aktive stof og bruges på et klinisk forsøgssted.

57. I et multinationalt forsøg, hvor det lægemiddel, der skal bruges i hver medlemsstat, er det lægemiddel, som er godkendt på nationalt plan, og produktresuméet varierer fra medlemsstat til medlemsstat, skal sponsor vælge et enkelt produktresumé, der skal erstatte investigatorbrochuren i hele det kliniske forsøg. Dette produktresumé skal være det bedst egnede til at tilgodese patientsikkerheden.

58. Investigatorbrochuren som senest ændret og godkendt af den nationale kompetente myndighed eller et tilsvarende dokument (f.eks. produktresumé for markedsførte produkter) tjener som referencelighedsinformation til bedømmelse af, i hvilken grad en bivirkning, der kan indtræde under det kliniske forsøg, kan forventes.

2.7. Testpræparatdossier

59. I artikel 2, litra d), i direktiv 2001/20/EF defineres et testpræparat som følger:

»En lægemiddelform af et virksomt stof eller placebo, der afprøves eller anvendes som referencepræparat i et klinisk forsøg, herunder et præparat med en markedsføringstilladelse, når dets anvendelse eller formulering (udseende eller pakning) adskiller sig fra den godkendte form, eller når det anvendes til en ikke-godkendt indikation, eller når

det anvendes for at opnå yderligere oplysninger om en godkendt anvendelse.«

60. Testpræparatdossieret skal indeholde information om kvaliteten af ethvert testpræparat (dvs. også for referenceprodukt og placebo), fremstilling af og kontrol med testpræparatet samt data fra ikke-kliniske undersøgelser og dets kliniske anvendelse. I mange tilfælde, hvor der er givet en markedsføringstilladelse til et testpræparat, er der imidlertid ikke behov for et testpræparatdossier. Der henvises til pkt. 2.7.1 (om overholdelse af god fremstillingspraksis, GMP) og pkt. 2.7.3 (om data).

2.7.1. Overholdelse af GMP

61. For så vidt angår overholdelse af GMP, skal der ikke indsendes dokumentation i følgende tilfælde:

— der er givet markedsføringstilladelse til testpræparatet i EU eller et ICH-land, testpræparatet er ikke blevet ændret, og det fremstilles i EU, eller

— testpræparatet fremstilles ikke i EU, men har en markedsføringstilladelse i EU og er ikke blevet ændret.

62. Hvis testpræparatet ikke har en markedsføringstilladelse i EU eller et ICH-land og ikke fremstilles i EU, skal følgende dokumentation indsendes:

— en kopi af importtilladelsen som anført i artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF og

— et certifikat udstedt af en sagkyndig person i EU, der påviser, at fremstillingen overholder en GMP, som mindst svarer til GMP i EU. Dette certifikat er omfattet af særlige bestemmelser i aftalerne om gensidig anerkendelse mellem EU og tredjelande⁽²⁾.

63. I alle andre tilfælde skal ansøgeren for at dokumentere overholdelse af GMP som anført i direktiv 2003/94/EF og de detaljerede retningslinjer for testpræparater⁽³⁾ indsende en kopi af fremstillings-/importtilladelsen som omhandlet i artikel 13, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF, som skal indeholde en beskrivelse af fremstillings-/importtilladelsens dækningsområde.

2.7.2. Data vedrørende testpræparatet

2.7.2.1. Indledende bemærkninger

64. Testpræparatdossieret kan erstattes af anden dokumentation, som kan indsendes alene eller i et forenklet testpræparatdossier. Oplysninger om dette forenkledede testpræparatdossier findes i afsnit 2.7.3.

⁽²⁾ Flere oplysninger findes på: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Bilag 13 til bind 4 i *EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

⁽¹⁾ EUT L 91 af 9.4.2005, s. 13.

65. Testpræparatdossieret skal indeholde en detaljeret indholdsfortegnelse og en ordforklaring.
66. Oplysningerne i testpræparatdossieret skal være nøjagtige. Testpræparatdossieret må ikke være unødigt omfattende. Data bør fremlægges i tabelform, ledsaget af korte beskrivelse af hovedpunkter.
67. Vedrørende de forskellige specifikke former for testpræparatdossierer kan man også få vejledning hos agenturet, jf. bind 3 i *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*.⁽¹⁾

2.7.2.2. Kvalitetsdata

68. Kvalitetsdata indsendes i en logisk struktur i lighed med inddelingen af den nugældende version af *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials*.⁽²⁾ Dette dokument indeholder også vejledning vedrørende kvaliteten af placebo.
69. Med hensyn til bioteknologiske testpræparatdossierer henvises der til den ændrede version af *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*.⁽³⁾
70. I exceptionelle tilfælde, hvor urenheder ikke begrundes i specifikationen, eller hvor uventede urenheder (ikke dækket af specifikationen) afsløres, skal certifikatet for analysen af testprodukterne vedlægges. Ansøgerne skal overveje, om det er nødvendigt at vedlægge et TSE-certifikat.

2.7.2.3. Ikke-kliniske data vedrørende toksikologi og farmakologi

71. Ansøgeren skal også vedlægge resuméer af ikke-kliniske data vedrørende farmakologi og toksikologi fra alle testpræparatdossierer, der er brugt i det kliniske forsøg. Desuden skal han vedlægge en referenceliste over undersøgelser og relevante litteraturreferencer. Fuldstændige data fra undersøgelser og kopier af referencer skal stilles til rådighed på given foranledning. Hvor det er relevant, bør data fremlægges i tabelform, ledsaget af en kort beskrivelse af hovedpunkterne. Resuméer af undersøgelser skal gøre det muligt at bedømme undersøgelsens relevans, og om den er gennemført i overensstemmelse med en acceptabel protokol.

72. Ikke-kliniske data vedrørende farmakologi og toksikologi skal indsendes i en logisk struktur i lighed med overskrifterne i den nugældende version af modul 4 i *Common Technical Document* ⁽⁴⁾ eller af eCTD-formatet.
73. Der henvises til de specifikke fællesskabsretningslinjer i bind 3 i *EudraLex* ⁽⁵⁾ og især *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, som ændret (CPMP/ICH/286/95).
74. Dette afsnit skal indeholde en kritisk analyse af data, herunder begrundelsen for at udelade data, samt en vurdering af produktets sikkerhed i tilknytning til det foreslåede kliniske forsøg og ikke blot et faktuel resumé af de gennemførte undersøgelser.
75. Protokollerne skal, hvor det er relevant, opfylde kravene i retningslinjerne for god laboratoriepraksis (GLP). Ansøgeren skal vedlægge en erklæring om alle undersøgelsers GLP-status.
76. Det testmateriale, der er brugt i toksicitetsundersøgelserne, skal være repræsentativt for det pågældende foreslåede kliniske forsøg i henseende til kvalitative og kvantitative urenhedsprofiler. Testmateriale skal forberedes under den nødvendige kontrol for at sikre dette og dermed bestyrke undersøgelsens validitet.

2.7.2.4. Data fra tidligere kliniske forsøg og erfaring fra mennesker

77. Kliniske data og data for erfaring fra mennesker skal indsendes i en logisk struktur i lighed med overskrifterne i den nugældende version af modul 5 i *Common Technical Document* ⁽⁶⁾ eller af eCTD-formatet.
78. Dette afsnit skal bestå af resuméer af samtlige tilgængelige data fra tidligere kliniske forsøg og erfaringer fra mennesker med de foreslåede testpræparater.
79. Alle undersøgelser skal være gennemført i overensstemmelse med principperne for god klinisk praksis (GCP). Ansøgeren skal derfor indsende følgende:
- en erklæring om, at de angivne kliniske forsøg overholder GCP

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

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

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

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

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

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

— hvis et klinisk forsøg er gennemført i tredjelande: om muligt en reference til dette kliniske forsøgs registrering i et offentligt register. Er et klinisk forsøg ikke offentliggjort i et register, skal dette forklares og begrundes.

80. Der stilles ingen særlige krav til data fra kliniske undersøgelser, som skal indsendes, før der kan gives tilladelse til et klinisk forsøg. Denne vurdering vil normalt skulle foretages sag for sag. Vejledning herom kan findes i retningslinjerne *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5. Generel vurdering af fordele/risici

81. I dette afsnit gives et kort, integreret resumé samt en kritisk analyse af ikke-kliniske og kliniske data i relation til de potentielle risici og fordele ved det foreslåede forsøg, medmindre disse oplysninger allerede findes i protokollen. I så tilfælde skal ansøgeren krydshenvisse til det relevante afsnit i protokollen. I teksten angives undersøgelser, der blev afsluttet før tid, og årsagerne hertil diskuteres. I evalueringer af forudsigelige risici og forventede fordele ved undersøgelser af mindreårige eller umyndiggjorte voksne skal der tages hensyn til bestemmelserne i artikel 3-5 i direktiv 2001/20/EF.

82. Sponsor bør i påkommende tilfælde drøfte sikkerhedsmargener i henseende til relativ systemisk eksponering for testpræparatet, fortrinsvis baseret på data for arealet under kurven (AUC-data) eller data for topkoncentration (C_{max}) data, afhængigt af hvilken af dem der betragtes som mest relevant, og ikke i henseende til anvendt dosis. Sponsor skal også drøfte den kliniske relevans af eventuelle resultater fra ikke-kliniske og kliniske undersøgelser samt eventuelle anbefalinger for fremtidig kontrol med virkninger og sikkerhed ved kliniske forsøg.

2.7.3. Forenklet testpræparatdossier ved henvisning til anden dokumentation

83. Ansøgeren har mulighed for at henvisse til anden dokumentation, der kan indsendes alene eller sammen med et

forenklet testpræparatdossier, som skal indeholde de i tabel 1 anførte oplysninger.

2.7.3.1. Mulighed for at henvisse til investigatorbrochuren

84. Ansøgeren kan enten udelukkende fremsende testpræparatdossieret eller krydshenvisse til investigatorbrochuren med hensyn til de prækliniske og kliniske dele af testpræparatdossieret. I sidstnævnte tilfælde skal resuméerne af prækliniske og kliniske oplysninger omfatte data, fortrinsvis i tabelform, med et tilstrækkeligt detaljeringsniveau til at gøre det muligt for assessorerne at afgøre testpræparatets potentielle toksicitet og sikker brug af præparatet i det foreslåede forsøg. Hvis et bestemt aspekt af de prækliniske eller kliniske data kræver en detaljeret redegørelse af eksperter eller en diskussion ud over, hvad der normalt ville blive medtaget i investigatorbrochuren, skal ansøgeren fremsende de prækliniske og kliniske oplysninger som en del af testpræparatdossieret.

2.7.3.2. Mulighed for at henvisse til produktresuméet eller bedømmelsen af testpræparatdossieret i en anden ansøgning om tilladelse til kliniske forsøg

85. Ansøgeren kan indsende den gældende version af produktresuméet (eller for IHC-lande dokumentation, der svarer til produktresuméet) som testpræparatdossier, hvis der er givet markedsføringstilladelse til et testpræparat i en anden medlemsstat eller i et ICH-land. De nøjagtige krav er beskrevet i tabel 1.

86. Desuden kan testpræparatdossieret være blevet indsendt på et tidligere tidspunkt af samme ansøger eller en anden ansøger og opbevares af den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat. I disse tilfælde kan ansøgere krydshenvisse til den tidligere ansøgning. Hvis ansøgningen blev indgivet af en anden ansøger, skal der medsendes et brev fra denne ansøger med tilladelse til, at den nationale kompetente myndighed kan krydshenvisse til disse data. De nøjagtige krav er beskrevet i tabel 1.

87.

Tabel 1

Indhold af et forenklet testpræparatdossier

Typer tidligere bedømmelse	Kvalitetsdata	Ikke-kliniske data	Kliniske data
Der er givet markedsføringstilladelse til testpræparatet i en EU-medlemsstat eller et ICH-land, som bruges i forsøget:			
— inden for rammerne af produktresuméet	Produktresumé		
— ikke inden for rammerne af produktresuméet	Produktresumé	Hvis relevant	Hvis relevant
— efter ændring (f.eks. afblinding)	P+A	Produktresumé	Produktresumé

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

Typer tidligere bedømmelse	Kvalitetsdata	Ikke-kliniske data	Kliniske data
Der er givet markedsføringstilladelse til et andet testpræparat i en anden lægemiddelform eller styrke i en EU-medlemsstat eller et ICH-land, og testpræparatet leveres af indehaveren af markedsføringstilladelsen	Produktresumé+P+A	Ja	Ja
Der er ikke givet markedsføringstilladelse til testpræparatet i en EU-medlemsstat eller et ICH-land, men det aktive stof indgår i et lægemiddel med en markedsføringstilladelse i en EU-medlemsstat og			
— leveres af samme fabrikant	Produktresumé+P+A	Ja	Ja
— leveres af en anden fabrikant	ProduktresuméS+P+A	Ja	Ja
Testpræparatet omfattet af en ansøgning om tilladelse til kliniske forsøg (CTA) og tilladt i den berørte medlemsstat ⁽¹⁾ og er ikke blevet ændret, og			
— ingen nye data er blevet tilgængelige siden seneste ændring af CTA	Henvisning til tidligere indgivet ansøgning		
— nye data er blevet tilgængelige siden seneste ændring af CTA	Nye data	Nye data	Nye data
— bruges under andre betingelser	Hvis relevant	Hvis relevant	Hvis relevant

(S: data vedrørende det aktive stof, P: data vedrørende testpræparatet, A: bilag til nugældende version af *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials*.⁽²⁾)

⁽¹⁾ Sponsor skal tilvejebringe en skriftlig tilladelse til at krydshenvisse til data indsendt af en anden ansøger.

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

88. Hvis ansøgeren er indehaver af markedsføringstilladelsen og har indsendt en ansøgning om at ændre produktresuméet, hvortil der endnu ikke er givet tilladelse, og som er relevant for bedømmelsen af testpræparatdossieret i henseende til patientsikkerhed, ændringens art og årsagen til ændringen, skal der gøres rede herfor.

89. Hvis testpræparatet er defineret i protokollen ud fra aktivt stof eller ansøgningens kode (jf. ovenfor, pkt. 2.5), kan ansøgeren udskifte testpræparatdossieret med et repræsentativt produktresumé for hvert aktivt stof/aktivt stof

enhørende under denne ansøgningsgruppe. Alternativt kan han indgive et samlet dokument med oplysninger, der svarer til oplysningerne i det repræsentative produktresumé for hvert aktivt stof, der kan bruges som et testpræparat i det kliniske forsøg.

2.7.4. Testpræparatdossierer i sager med placebo

90. Hvis testpræparatet er placebo, kan informationskravene reduceres i overensstemmelse med kravene i tabel 2.

91.

Tabel 2

Testpræparatdossierer i sager med placebo

Testpræparatdossierer i sager med placebo	Kvalitetsdata	Ikke-kliniske data	Kliniske data
Testpræparatet er placebo	P+A	Nej	Nej
Testpræparatet er placebo, og dette middel har samme indhold som det testede testpræparat, fremstilles af samme fabrikant og er ikke steril	Nej	Nej	Nej

Testpræparatdossierer i sager med placebo	Kvalitetsdata	Ikke-kliniske data	Kliniske data
Testpræparatet er placebo og indsendt i en tidligere ansøgning om tilladelse til klinisk forsøg i den berørte medlemsstat	Nej	Nej	Nej

(S: data vedrørende det aktive stof, P: data vedrørende testpræparatet, A: Bilag til nugældende version af *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾).

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

2.8. Ikke-testpræparater brugt i forsøget

92. Lægemidler, der bruges i forbindelse med et klinisk forsøg og ikke er omfattet af definitionen af et testpræparat, er ikke-testpræparater. Grænsen mellem testpræparater og ikke-testpræparater er beskrevet i *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ⁽¹⁾.
93. Det anbefales kraftigt at bruge ikke-testpræparater med markedsføringstilladelse i den berørte medlemsstat. Hvor dette ikke er muligt, bør det næste valg være ikke-testpræparater med markedsføringstilladelse i en anden medlemsstat. Hvor dette ikke er muligt, bør det næste valg være ikke-testpræparater med markedsføringstilladelse i et ICH-land eller et tredjeland, der har indgået en aftale om gensidig anerkendelse med EU ⁽²⁾. Er dette ikke muligt, bør det næste valg være ikke-testpræparater med markedsføringstilladelse i et andet tredjeland. Ellers kan der bruges et ikke-testpræparat uden markedsføringstilladelse.
94. Vedrørende kravene til dossieret for ikke-testpræparater henvises til gældende retningslinjer i bind 10 i *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽³⁾.

2.9. Oversigt over andre dokumenter, der skal indgives

95. Følgende supplerende dokumenter skal indgå i ansøgningsdossieret, der sendes til den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat:
- 1) En kopi af udtalelsen fra den etiske komité i den berørte medlemsstat, uanset om ansøgningen er indgivet samtidig eller efterfølgende, så snart den foreligger, medmindre den etiske komité meddeler ansøgeren, at den har kopieret sin udtalelse til den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat. Indsendes dette dokument efter indsendelsen af ansøgningen om tilladelse til et klinisk forsøg, betragtes dette ikke som en ændring af dokumentationen som anført i afsnit 2.1.4.2.

- 2) En kopi af resuméet af den videnskabelige rådgivning fra en medlemsstat eller agenturet med hensyn til det kliniske forsøg. Indsendes dette dokument efter indsendelsen af ansøgningen om tilladelse til et klinisk forsøg, betragtes dette ikke som en ændring af dokumentationen som afsnit 2.1.4.2.
 - 3) Hvis det kliniske forsøg er en del af en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan (PIP), en kopi af agenturets afgørelse om aftalen om PIP og udtalelsen fra Det Pædiatriske Udvalg, medmindre disse dokumenter er fuldt tilgængelige via internettet. I så fald er det nok at indsætte et link til denne dokumentation i følgebrevet (jf. pkt. 2.3). Indsendes dette dokument efter indsendelsen af ansøgningen om tilladelse til et klinisk forsøg, betragtes dette ikke som en ændring af dokumentationen som anført i pkt. 2.1.4.2.
 - 4) Indholdet af testpræparatets mærkning.
 - 5) I tilfælde af gebyrer, bevis for betaling.
96. Tabel 3 viser den endelige oversigt over den dokumentation, der skal indgives.

Tabel 3

Liste over dokumentation, som skal indgives til den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat i overensstemmelse med disse retningslinjer

-
- Følgebrev med det i pkt. 2.3 anførte indhold
 - Ansøgningsskema til kliniske forsøg
 - Protokol med det i pkt. 2.5 anførte indhold
 - Investigatorbrochure eller dokument, der træder i stedet for investigatorbrochuren som anført i pkt. 2.6
 - Testpræparatdossier/forenklet testpræparatdossier som anført i pkt. 2.7 og 2.7.3
 - Dossier for ikke-testpræparat som anført i pkt. 2.8
 - Supplerende dokumentation som anført i pkt. 2.9.
-

2.10. Supplerende nationale krav til dokumenter

97. De nationale krav til indholdet af ansøgningen om tilladelse til kliniske forsøg kan i følgende to tilfælde være mere omfattende end listen over dokumentation i pkt. 2.9:

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

⁽²⁾ Disse tredjelande er Canada, Japan, Schweiz, Australien og New Zealand.

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

- 2.10.1. *Dokumenter i relation til information af relevans for etiske komitéer, men som undtagelsesvist behandles af de nationale kompetente myndigheder i overensstemmelse med artikel 6, stk. 4, i direktiv 2001/20/EF*
98. Dokumenter i relation til information, som ifølge artikel 6, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF kun skal bedømmes af den etiske komité, skal ikke indsendes til den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat.
99. Hvis en medlemsstat imidlertid i overensstemmelse med artikel 6, stk. 4, i direktiv 2001/20/EF har besluttet, at det er dens nationale kompetente myndighed, der er ansvarlig for vurdering af
- bestemmelserne vedrørende erstatning eller godtgørelse
 - forsikringer eller godtgørelser til dækning af investigators/sponsors ansvar
 - kompensation og honorar til investigatører og deltagere i kliniske forsøg eller
 - aftalen mellem sponsor og de kliniske forsøgssteder,
- skal den relevante dokumentation indsendes til den nationale kompetente myndighed i denne medlemsstat.
100. Medlemsstater, der beslutter at udvide den nationale kompetente myndigheds vurdering, er forpligtet til at meddele dette til Kommissionen, de øvrige medlemsstater og agenturet. Disse medlemsstater er opført på Europa-Kommissionens websted over kliniske forsøg ⁽¹⁾.
- 2.10.2. *Dokumenter i relation til information om en mere vidtrækkende beskyttelse af deltagere i kliniske forsøg i overensstemmelse med artikel 3, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF*
101. Nogle medlemsstater kan have indført nationale foranstaltninger for at beskytte deltagere i kliniske forsøg, der er mere vidtgående end foranstaltningerne i direktiv 2001/20/EF (jf. artikel 3, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF).
102. For at gøre det muligt for den nationale kompetente myndighed at vurdere overensstemmelse med disse nationale foranstaltninger (i det følgende betegnet »bagvedliggende nationale foranstaltninger«) kan medlemsstaterne kræve yderligere information i ansøgningen om tilladelse til kliniske forsøg.
103. Medlemsstaterne kan dog kun kræve supplerende information, hvis den bagvedliggende nationale foranstaltning er i overensstemmelse med direktiv 2001/20/EF. Dette forudsætter især, at den bagvedliggende nationale foranstaltning
- klart sigter mod en mere vidtrækkende beskyttelse af deltagere i kliniske forsøg end bestemmelserne i direktiv 2001/20/EF
 - er hensigtsmæssig og proportional i forhold til det ønskede mål
 - stemmer overens med procedureerne i direktiv 2001/20/EF og
 - overholder tidsfristerne i direktiv 2001/20/EF.
104. Kommissionen sikrer, at bagvedliggende nationale foranstaltninger opfylder disse krav.

3. ANMELDELSE AF ÆNDRINGER OG RELATEREDE FORANSTALTNINGER

3.1. Retsgrundlag og anvendelsesområde

105. Artikel 10, litra a), i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Efter at et klinisk forsøg er påbegyndt, kan sponsor foretage ændringer i forsøgsprotokollen. Når disse ændringer er væsentlige og kan få indvirkning på forsøgspersonernes sikkerhed eller kan medføre ændringer af fortolkningen af den videnskabelige dokumentation, som afviklingen af forsøget bygger på, eller hvis de er betydningsfulde ud fra et hvilket som helst andet synspunkt, meddeler sponsor grundene til og indholdet af disse ændringer til de kompetente myndigheder i den eller de berørte medlemsstater, og han underretter den eller de berørte etiske komitéer herom i overensstemmelse med artikel 6 [»Etisk komité«] og 9 [»Påbegyndelse af et klinisk forsøg«].«

106. I lyset af de identiske retlige følger af ændringer, der er »væsentlige og kan få indvirkning på forsøgspersonernes sikkerhed eller kan medføre ændringer af fortolkningen af den videnskabelige dokumentation, som afviklingen af forsøget bygger på«, og ændringer, »hvis de er betydningsfulde ud fra et hvilket som helst andet synspunkt«, henviser termen »væsentlig ændring« i disse retningslinjer til begge typer ændringer.

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

107. Indberetning/indsendelse af information⁽¹⁾ er kun obligatorisk, hvis ændringen er en væsentlig ændring. I direktiv 2001/20/EF kræves der ikke indberetning og heller ikke øjeblikkelig indgivelse af oplysninger om ikke-væsentlige ændringer. Hverken de nationale kompetente myndigheder i den berørte medlemsstat eller den etiske komité kan forpligte sponsor til at anmelde ikke-væsentlige ændringer. Her finder bestemmelserne om ikke-væsentlige ændringer (jf. pkt. 3.6) anvendelse.

3.2. Begrebet ændring

108. Følgende ændringer tæller ikke som en »ændring« i henhold til artikel 10, litra a), i direktiv 2001/20/EF:

- en ændring i dokumentation indsendt til den nationale kompetente myndighed, mens denne er i færd med at bedømme ansøgningen om tilladelse til forsøg (for disse aspekter, jf. pkt. 2.1.4.2), og
- en ændring i dokumentation indsendt til den etiske komité, mens denne er i færd med at bedømme ansøgningen om tilladelse til forsøg.

109. I artikel 10, litra a), i direktiv 2001/20/EF henvises der alene til ændringer i den godkendte *forsøgsprotokol*. Dette skal forstås således, at det dækker al dokumentation, der er indsendt i forbindelse med den godkendte forsøgsprotokol.

110. Den årlige rapport om forsøgspersonernes sikkerhed er i overensstemmelse med artikel 17, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF ikke i sig selv en ændring og skal derfor ikke indberettes som en væsentlig ændring til den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat. Sponsor skal kontrollere, om dataene i sikkerhedsrapporten betyder, at der skal foretages en ændring i den dokumentation, der er indsendt sammen med ansøgningen om tilladelse til et klinisk forsøg. Hvis denne ændring er væsentlig, gælder reglerne for indberetning af væsentlige ændringer for disse ændringer.

111. Udskiftning af kontaktperson eller ændring i kontaktpersonens kontaktoplysninger (f.eks. en ændring i e-mail- eller postadresse) betragtes ikke som en ændring, hvis sponsor og den retlige repræsentant stadig er de samme. Sponsor skal dog sikre, at den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat bliver informeret om ændringen hurtigst muligt, således at den nationale kompetente myndighed kan udøve sin tilsynsfunktion.

3.3. Begrebet »væsentlig«

112. Ændringer i forsøget betragtes som »væsentlige«, hvis der er sandsynlighed for, at de får en væsentlig indvirkning på:

— forsøgspersonernes sikkerhed eller fysiske eller mentale integritet eller

— forsøgets videnskabelige værdi.

113. Under alle omstændigheder betragtes en ændring kun som »væsentlig«, hvis det ene af eller begge ovenstående kriterier er opfyldt.

114. Det er op til sponsor at vurdere, om en ændring skal betragtes som »væsentlig«. Denne vurdering foretages ud fra hvert enkelt tilfælde på baggrund af ovenstående kriterier. Sponsor har ansvaret for denne vurdering, men hvis sponsor konsulterer den nationale kompetente myndighed, bør der straks og uden beregning ydes rådgivning.

115. Man skal dog i denne vurdering bestræbe sig på at undgå overrapportering og således ikke automatisk betragte enhver ændring i ansøgningen om tilladelse til et klinisk forsøg som en »væsentlig« ændring.

116. Den årlige ajourføring af investigatorbrochuren i medfør af artikel 8 i direktiv 2005/28/EF er ikke i sig selv en væsentlig ændring. Sponsor skal dog kontrollere, om ajourføringen vedrører ændringer, der skal betragtes som væsentlige. I så tilfælde gælder reglerne for indberetning af væsentlige ændringer for denne ændring.

117. Sponsor skal også vurdere, om kombinationen af væsentlige ændringer medfører ændringer i det kliniske forsøg af et sådant omfang, at det skal betragtes som et helt nyt klinisk forsøg, der i så fald skulle gøres til genstand for en helt ny tilladelsesprocedure.

3.4. Eksempler

118. På baggrund af disse kriterier kan nedenstående eksempler bruges som rettesnor for sponsors beslutning fra sag til sag. Eksemplerne vedrører udelukkende de aspekter, som den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat har bedømt. Med hensyn til de aspekter, som den etiske komité bedømmer, henvises der til Kommissionens retningslinjer, jf. artikel 8 i direktiv 2001/20/EF.

3.4.1. Ændringer vedrørende protokollen om de kliniske forsøg

119. Følgende er en ikke-udtømmende liste over ændringer i protokollen, der typisk er »væsentlige«:

a) ændring af hovedformålet med det kliniske forsøg

⁽¹⁾ I direktiv 2001/20/EF sondres der mellem *indberetning* til den nationale kompetente myndighed og *oplysninger* til den etiske komité. I disse retningslinjer vil begge blive betegnet »indberetning«.

- b) ændring af primært eller sekundært slutpunkt, som med sandsynlighed vil få en væsentlig indvirkning på det kliniske forsøgs sikkerhed eller videnskabelige værdi
- c) brug af et nyt mål for det primære slutpunkt
- d) nye toksikologiske eller farmakologiske data eller ny fortolkning af toksikologiske eller farmakologiske data, som med sandsynlighed vil få en indvirkning på vurderingen af risici/fordele
- e) ændring i definitionen af forsøgets afslutning, også selvom forsøget i praksis allerede er afsluttet
- f) tilføjelse af en forsøgs- eller placebo gruppe
- g) ændring af kriterier for deltagelse såsom ændringer i aldersgruppe, hvis disse ændringer med sandsynlighed vil få en væsentlig indvirkning på det kliniske forsøgs sikkerhed eller videnskabelige værdi
- h) reduktion af antallet af kontrolbesøg
- i) udskiftning af en diagnostisk eller medicinsk kontrol-procedure, som med sandsynlighed vil få en væsentlig indvirkning på det kliniske forsøgs sikkerhed eller videnskabelige værdi
- j) tilbagetrækning af et uvildigt datakontroludvalg
- k) ændring i testpræparater
- l) ændring i dosering af testpræparater
- m) ændring i indgiftsmåde for testpræparater
- n) ændring af undersøgelsestype, som med sandsynlighed vil få en væsentlig indvirkning på den primære eller betydelige sekundære statistiske analyse eller vurderingen af risici/fordele.
120. Følgende er en ikke-udtømmende liste over ændringer i protokollen, der typisk ikke er »væsentlige«:
- a) ændringer i identifikationen af forsøget (f.eks. ændring af betegnelse osv.)
- b) tilføjelse/fjernelse af sonderende/tertiære slutpunkter
- c) mindre forlængelse af forsøgets varighed (< 10 % af forsøgets samlede varighed)
- d) forøgelse på > 10 % af forsøgets samlede varighed, forudsat at:
- eksponeringen for behandling med testpræparatet ikke forlænges
 - definitionen af forsøgets afslutning ikke ændres, og
 - kontrolforanstaltningerne ikke ændres
- e) ændring i antallet af deltagere i kliniske forsøg pr. forsøgssted, hvis det samlede antal deltagere i kliniske forsøg i den berørte medlemsstat er identisk, eller forøgelsen/reduktionen er ubetydelig i lyset af det samlede antal deltagere
- f) ændring i antallet af deltagere i kliniske forsøg i den berørte medlemsstat, hvis det samlede antal deltagere er identisk, eller forøgelsen/reduktionen er ubetydelig i lyset af det absolutte antal deltagere
- g) ændring i den dokumentation, som forskerholdet bruger til at registrere undersøgelsesdata (f.eks. forsøgsjournal eller dataindsamlingsjournal)
- h) supplerende sikkerhedskontrol, der ikke er et led i en nødsikkerhedsforanstaltning, men gennemføres af forsigtighedshensyn
- i) mindre præciseringer af protokollen
- j) rettelser af typografiske fejl.
- 3.4.2. Ændringer i testpræparatdossieret
121. Med hensyn til ændringer i testpræparatdossieret findes der vejledning i kapitel 8 i *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾.
- 3.4.3. Ændringer i investigatorbrochuren
122. Følgende er en ikke-udtømmende liste over ændringer i investigatorbrochuren, der typisk er »væsentlige«:
- (¹) CHMP/QWP/185401/2004, final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- a) nye toksikologiske eller farmakologiske data eller ny fortolkning af toksikologiske eller farmakologiske data af relevans for investigatoren
- b) ændringer i referencesikkerhedsoplysningerne for den årlige sikkerhedsrapport.
- 3.4.4. *Ændringer vedrørende andre indledende dokumenter, der understøtter ansøgningen om tilladelse til det kliniske forsøg*
123. Følgende er en ikke-udtømmende liste over ændringer i andre indledende dokumenter, der typisk er »væsentlige«:
- a) ændringer af sponsor eller sponsors retlige repræsentant
- b) suspension eller tilbagekaldelse af testpræparatets markedsføringstilladelse.
124. Følgende er en ikke-udtømmende liste over ændringer i andre indledende dokumenter, der typisk ikke er »væsentlige«:
- a) ændring af andre personer end sponsor eller hans retlige repræsentant, f.eks. ændring af ansøger, kliniske monitorer (CRA'er), der kontrollerer det kliniske forsøg for investigatoren, og kliniske forskningsorganisationer (CRO'er) (bemærk, at ansvaret over for den nationale kompetente myndighed for det kliniske forsøg altid vil være sponsor eller dennes retlige repræsentant)
- b) ændring i kontaktoplysninger for personer, der er anført i dokumentationen (jf. dog pkt. 3.2 med hensyn til kontaktoplysninger om kontaktpersonen)
- c) ændringer i den interne organisation for sponsor eller de personer, der har fået tildelt bestemte opgaver
- d) ændringer i de logistiske foranstaltninger for opbevaring/transport af stikprøver
- e) ændring af teknisk udstyr
- f) tilføjelse eller fjernelse af en anden berørt medlemsstat eller et andet berørt tredjeland.
125. Væsentlige ændringer kan vedrøre information af relevans for den bedømmelse, der skal foretages af den nationale kompetente myndighed, den etiske komité eller begge.
126. Med hensyn til væsentlige ændringer af information, der kun skal bedømmes af den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat, skal sponsor kun indberette ændringen til den nationale kompetente myndighed.
127. Med hensyn til væsentlige ændringer af information, der i medfør af direktiv 2001/20/EF kun skal bedømmes af den etiske komité i den berørte medlemsstat, skal sponsor kun indberette ændringen til den etiske komité. Dette er især relevant for information vedrørende
- det kliniske forsøgssted (artikel 6, stk. 3, litra f), i direktiv 2001/20/EF)
- de skriftlige oplysninger, der skal gives til deltagere i det kliniske forsøg, med det formål at danne grundlag for et informeret samtykke (artikel 6, stk. 3, litra g), i direktiv 2001/20/EF)
- investigatoren (artikel 6, stk. 3, litra d), i direktiv 2001/20/EF).
128. Disse oplysninger behandles i de særskilte retningslinjer fra Kommissionen, der er baseret på artikel 8 i direktiv 2001/20/EF.
129. Drejer det sig om væsentlige ændringer, der påvirker oplysninger, som bedømmes af både den nationale kompetente myndighed og den etiske komité i den berørte medlemsstat, skal sponsor fremsende indberetninger samtidig til begge.
130. Rent informative væsentlige ændringer behøver ikke blive indberettet til begge organer (national kompetent myndighed og etisk komité), hvis disse oplysninger kun skal bedømmes af den ene af dem.
131. I praksis er det nødvendigt, at den nationale kompetente myndighed og den etiske komité i den berørte medlemsstat kommunikerer med hinanden for at sikre udveksling af ekspertise eller information. Dette kan f.eks. især være relevant for
- bedømmelse af videnskabelig information, der kræver videnskabelig ekspertise
- sikring af effektivt tilsyn med kliniske forsøgssteder og
- ajourføring af relevant information in EudraCT.
- 3.5. **Hvem skal underrettes?**

3.6. Ikke-væsentlige ændringer

132. Sponsor behøver ikke indberette ikke-væsentlige ændringer til den nationale kompetente myndighed eller den etiske komité. Ikke-væsentlige ændringer skal dog registreres og indgå i dokumentationen, når den indsendes efterfølgende, f.eks. i den efterfølgende indberetning af en væsentlig ændring. Dette er især relevant for ansøgnings-skemaet til det kliniske forsøg. Hele dette skema skal ajourføres i forbindelse med en væsentlig ændring. Dokumentation for ikke-væsentlige ændringer skal også være tilgængelig for kontrol på forsøgsstedet eller sponsors lokaler.

3.7. Indberetningens form og indhold

133. Indberetningen af en væsentlig ændring skal omfatte følgende:

- a) Et underskrevet brev, der skal indeholde følgende:
- i emnelinjen EudraCT-nummeret og sponsors protokolnummer (hvis det foreligger) med forsøgets betegnelse og sponsors ændringskodenummer, der gør det muligt at foretage en unik identifikation af den væsentlige ændring. Det er vigtigt at angive kodenummeret konsekvent
 - identifikation af ansøgeren
 - identifikation af ændringen (sponsors kodenummer for en væsentlig ændring⁽¹⁾ og dato). Samme ændring kan henvise til flere ændringer i protokollen eller den videnskabelige støttedokumentation
 - understregning af eventuelle særlige forhold i relation til ændringen og angivelse af, hvor den relevante oplysning eller tekst skal findes i det oprindelige ansøgningsdossier
 - identifikation af eventuel information, der ikke findes i ændringsindberetningsskemaet, og som kan påvirke risikoen for forsøgsdeltagerne
 - eventuelt en liste over alle berørte kliniske forsøg med EudraCT-numre og respektive ændringskodenumre (jf. ovenfor).
- b) Ændringsindberetningsskemaet som ændret, der offentliggøres i bind 10 i *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽²⁾. Det er

kun dette ændringsindberetningsskema, som skal bruges.

- c) En beskrivelse af ændringen
- udvalgte data fra de ændrede dokumenter, der viser den tidligere og nuværende ordlyd ved hjælp af funktionen »vis ændringer«, samt et uddrag, der kun viser den nye ordlyd
 - uanset ovenstående punkt en ny version af hele dokumentet, hvis ændringerne er så omfattende eller vidtrækkende, at de berettiger en helt ny version af dokumentet. I så tilfælde skal ændringerne i dokumenterne anføres i en supplerende tabel. Identiske ændringer kan grupperes på denne liste.

Den nye version skal identificeres ved hjælp af dato og et ajourført versionsnummer.

- d) Støtteinformation, herunder evt.
- dataresuméer
 - ajourført generel vurdering af fordele/risici
 - mulige følger for personer, der allerede indgår i forsøget
 - mulige følger for evalueringen af resultaterne
- e) Hvis en væsentlig ændring omfatter ændringer i ansøgningskemaet til det kliniske forsøg, en revideret kopi af xml-filen med de ændrede data. Hvis skemaet ikke indsendes via et telematiksystem, skal de felter, der berøres af den væsentlige ændring, understreges i det reviderede skema ⁽³⁾.

134. Hvis en væsentlig ændring berører mere end et klinisk forsøg med samme sponsor og samme testpræparat, kan sponsor udarbejde en enkelt indberetning til den nationale kompetente myndighed/den etiske komité i den berørte medlemsstat. Følgerebet og indberetningen skal indeholde en liste over alle berørte kliniske forsøg med EudraCT-numre og de respektive ændringskodenumre. Hvis den væsentlige ændring omfatter ændringer af ansøgningskemaet til kliniske forsøg, skal alle skemaer ajourføres (jf. pkt. 3.7).

⁽¹⁾ Kodenummeret identificerer ændringen og henviser til alle indsendte dokumenter. Sponsor beslutter, hvilken kode der skal bruges. Afsnit E1 i ændringsskemaet udfyldes med dato og version af den nye ændring, som skemaet vedrører.

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

⁽³⁾ Afsnit A4 i ansøgningskemaet skal indeholde versionen af og datoen for den oprindelig godkendte protokol, og dette må ikke ændres, hvis protokollen senere ændres. Afsnit B4 i ændringsskemaet skal indeholde versionen af og datoen for den nu godkendte protokol. Bemærk, at afsnit H i ansøgningskemaet ikke behøver at blive ændret, da de vedrører status for CTA-ansøgningen til den etiske komité på det tidspunkt, hvor ansøgningen indsendes til den etiske komité.

3.8. Tidsfrist for afgivelse af udtalelse, gennemførelse

135. Artikel 10, litra a), andet og tredje afsnit, i direktiv 2001/20/EØF har følgende ordlyd:

»Ud fra de elementer, der er nævnt i artikel 6, stk. 3, og under hensyntagen til artikel 7 afgiver den etiske komité udtalelse inden for en frist på højst 35 dage fra modtagelsen af den behørigt udformede ændringsanmodning. Hvis udtalelsen er negativ, må sponsor ikke iværksætte ændringen af forsøgsprotokollen.

Hvis udtalelsen fra den etiske komité er positiv, og hvis medlemsstaternes kompetente myndigheder ikke har afgivet en begrundet indsigelse mod de pågældende væsentlige ændringer, viderefører sponsor det kliniske forsøg i overensstemmelse med den ændrede forsøgsprotokol. I modsat fald kan sponsor enten tage hensyn til indsigelsen og tilpasse den planlagte ændring af forsøgsprotokollen i overensstemmelse hermed eller trække sin ændringsanmodning tilbage.«

136. Den etiske komité har følgelig 35 kalenderdage til at afgive en udtalelse om en behørigt udformet anmodning om en væsentlig ændring. Hvis den etiske komité ikke betragter en anmodning som behørigt udformet, skal den etiske komité informere ansøgeren herom senest 10 kalenderdage efter udløbet af fristen på 35 dage. Årsagerne hertil skal angives.

137. For den nationale kompetente myndigheds vedkommende er der ikke fastsat nogen frist i direktiv 2001/20/EF, og i lighed med fristen for godkendelse af ansøgninger om tilladelse opfordres den nationale kompetente myndighed til at afgive svar senest 35 kalenderdage efter modtagelsen af den behørigt udformede indberetning af en ændring. Behandling af ansøgningen indgår i denne periode. Hvis en ansøgning ikke er behørigt udformet (f.eks. hvis dossieret ikke indeholder den nødvendige dokumentation i overensstemmelse med disse retningslinjer), skal den nationale kompetente myndighed informere ansøgeren herom senest 10 kalenderdage efter udløbet af fristen på 35 dage. Årsagerne hertil skal angives. Denne besvarelsesfrist kan forlænges, hvis dette er berettiget på baggrund af den væsentlige ændrings karakter, f.eks. hvis den nationale kompetente myndighed er nødt til at konsultere en ekspertgruppe eller -komité. I disse tilfælde skal den nationale kompetente myndighed meddele sponsor varigheden af og begrundelsen for forlængelsen. Hvis den nationale kompetente myndighed anfører, at den ikke vil gøre indsigelse, kan sponsor gennemføre ændringerne, også selvom der er gået under 35 dage efter indgivelsen af den væsentlige ændring.

138. Med hensyn til ændringer, der indsendes til enten kun den etiske komité eller kun den nationale kompetente

myndighed, kan sponsor gennemføre ændringen, når der foreligger en positiv udtalelse fra den etiske komité, eller den kompetente nationale myndighed ikke har gjort indsigelse mod forsøget.

139. Indtil da kan forsøget videreføres på grundlag af den oprindelige dokumentation, medmindre reglerne om nødsikkerhedsforanstaltninger finder anvendelse.

140. Ansøgere skal vide, at formålet med disse procedurer er at sikre hurtig og effektiv behandling af væsentlige ændringer. På denne baggrund vil utilfredsstillende dokumentation sandsynligvis medføre en indsigelse mod den væsentlige ændring. Indsigelse berører ikke ansøgerens ret til genindsendelse.

141. Godkendes ansøgningen, er det sponsors ansvar at sikre, at investigatorene bliver underrettet om ændringerne.

3.9. Meddelelse om nødsikkerhedsforanstaltninger

142. Artikel 10, litra b), i direktiv 2001/20/EØF har følgende ordlyd:

»Med forbehold af litra a) træffer sponsor og investigator efter omstændighederne, især når der viser sig nye elementer i forbindelse med afviklingen af forsøget eller udviklingen af det nye testpræparat, som vil kunne udgøre en risiko for forsøgspersonernes sikkerhed, de nødvendige nødsikkerhedsforanstaltninger for at beskytte forsøgspersonerne mod en overhængende fare. Sponsor underretter straks de kompetente myndigheder om disse nye elementer og de trufne foranstaltninger samt sikrer sig, at den etiske komité underrettes samtidig.«

143. Eksempler på nødsikkerhedsforanstaltninger er, hvis et forsøg af hensyn til forsøgspersonernes sikkerhed midlertidigt afbrydes (jf. pkt. 3.10), eller der indføres supplerende kontrollforanstaltninger.

144. Nødsikkerhedsforanstaltninger kan træffes uden forudgående meddelelse til den nationale kompetente myndighed. Efterfølgende skal sponsor dog hurtigst muligt informere den nationale kompetente myndighed og den etiske komité i den berørte medlemsstat om de nye hændelser, de trufne foranstaltninger og planen for yderligere handling. Sker den første kontakt telefonisk, bør denne af hensyn til sporbarhed følges op med fax eller e-mail. Den skal følges op med en skriftlig rapport.

145. Den efterfølgende underretning om nødsikkerhedsforanstaltninger vedrører ikke pligten til at:

- indberette væsentlige ændringer (jf. ovenfor)
- indberette afbrydelse af forsøget senest 15 dage efter afbrydelsen i overensstemmelse med artikel 10, litra c), i direktiv 2001/20/EF (jf. nedenfor, pkt. 4.2.2) og
- indberette bivirkninger og alvorlige bivirkninger i overensstemmelse med artikel 16 og 17 i direktiv 2001/20/EF.

3.10. Midlertidig afbrydelse af et forsøg

146. En midlertidig afbrydelse af et forsøg er en afbrydelse af forsøget, som ikke er forudsat i den godkendte protokol, og hvor der består en hensigt til at genoptage det.

147. En midlertidig afbrydelse kan være:

- en væsentlig ændring eller
- led i en nødsikkerhedsforanstaltning som omhandlet i artikel 10, litra b), i direktiv 2001/20/EF. I så fald skal den midlertidige afbrydelse af et forsøg indberettes øjeblikkeligt og senest i overensstemmelse med fristen i artikel 10, litra c), andet punktum, i direktiv 2001/20/EF, dvs. senest 15 dage efter at forsøget er blevet afbrudt.

148. Årsager og anvendelsesområde, f.eks. at indstille hvervning eller afbryde behandling af allerede hvervede forsøgspersoner, skal klart præciseres i indberetningen (i tilfælde af væsentlig ændring, jf. pkt. 3.7) eller i den efterfølgende meddelelse (i tilfælde af nødsikkerhedsforanstaltninger, jf. pkt. 3.9).

149. Genoptagelsen af forsøget skal behandles som en væsentlig ændring, og det skal godtgøres, at forsøget kan genoptages under sikre forhold.

150. Hvis sponsor beslutter ikke at genoptage et midlertidigt afbrudt forsøg, skal han meddele den nationale kompetente myndighed i de berørte medlemsstater dette senest 15 dage efter at have truffet denne beslutning i overensstemmelse med artikel 10, litra c), andet punktum, i direktiv 2001/20/EF (jf. pkt. 4.2).

3.11. Suspension af/forbud mod et klinisk forsøg udstedt af den nationale kompetente myndighed i tilfælde af tvivl om sikkerhedsmæssige eller videnskabelige aspekter

151. Artikel 12, stk. 1, i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Hvis en medlemsstat har objektive grunde til at mene, at betingelserne i den i artikel 9, stk. 2, omhandlede ansøgning om tilladelse ikke længere er overholdt, eller hvis den har oplysninger, som giver anledning til tvivl vedrørende de sikkerhedsmæssige eller videnskabelige aspekter, kan den stille det kliniske forsøg i bero eller forbyde det, idet den underretter sponsor herom.

Inden medlemsstaten træffer afgørelse herom, anmodes sponsor og/eller investigator om en udtalelse, som skal afgives inden for en uge, medmindre en sådan udsættelse af afgørelsen indebærer en risiko.

Den berørte kompetente myndighed meddeler straks de øvrige kompetente myndigheder, den berørte etiske komité, agenturet og Kommissionen sin beslutning om at stille forsøget i bero eller forbyde det samt om baggrunden herfor.«

152. Hvis forsøget afbrydes som følge af en suspension, gælder reglerne for indberetning af afslutning af et forsøg (jf. nedenfor, pkt. 4.2).

3.12. Manglende overholdelse af gældende regler om kliniske forsøg

153. Artikel 12, stk. 2, i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Hvis en kompetent myndighed har objektive grunde til at mene, at sponsor eller investigator eller enhver anden part i forsøget ikke længere opfylder de fastsatte forpligtelser, skal den straks underrette den pågældende herom og fremlægge et forslag om, hvad der skal gøres for at råde bod på situationen. Den kompetente myndighed fremsender straks dette forslag til den etiske komité, de øvrige kompetente myndigheder og Kommissionen.«

154. Der skal fastsættes en tidsfrist for gennemførelsen af den nationale kompetente myndigheds forholdsregler og for sponsors tilbagemelding til den nationale kompetente myndighed om fremskridt med gennemførelsen af forholdsreglerne og deres afslutning.

155. Sponsor skal sikre, at de af den nationale kompetente myndighed fastlagte forholdsregler øjeblikkeligt gennemføres, og underrette den nationale kompetente myndighed i den berørte medlemsstat om fremskridt med og endelig gennemførelse af forholdsreglerne i overensstemmelse med den fastsatte tidsramme.

156. Den kompetente myndighed skal underrette de øvrige nationale kompetente myndigheder, den etiske komité i den berørte medlemsstat og Kommissionen om forholdsreglerne.

4. ERKLÆRING OM AFSLUTNINGEN AF DET KLINISKE FORSØG

4.1. Retsgrundlag og anvendelsesområde

157. Artikel 10, litra c), i direktiv 2001/20/EF har følgende ordlyd:

»Højest 90 dage efter afslutningen af et klinisk forsøg underretter sponsor de kompetente myndigheder i den eller de berørte medlemsstater samt den etiske komité om, at det kliniske forsøg er afsluttet. Når et klinisk forsøg må afbrydes, er fristen 15 dage, og der skal afgives en klar begrundelse for afbrydelsen.«

158. »Afslutning af forsøget« er ikke defineret i direktiv 2001/20/EF. Definitionen af afslutningen af forsøget skal fremgå af protokollen (vejledning fremgår af pkt. 2.5). Med hensyn til ændringer af definitionen henvises til pkt. 3.4.1.

4.2. Procedure til erklæring om afslutning af forsøget

4.2.1. Generelle bestemmelser

159. Sponsor skal udstede en erklæring om afslutning af forsøget, når hele forsøget er afsluttet i alle berørte medlemsstater/tredjelande. Afslutningen på det kliniske forsøg skal fremgå af protokollen (se pkt. 4.1)..

160. Erklæringen om, at forsøget er afsluttet, skal afgives over for den nationale kompetente myndighed og den etiske komité i alle berørte medlemsstater senest 90 dage efter det kliniske forsøgs afslutning. Til dette formål bruges skemaet i bind 10 i *EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* ⁽¹⁾.

161. De underrettede medlemsstater er ansvarlige for at lagre denne oplysning i EudraCT-databasen.

4.2.2. Afkortet frist ved tidlig afslutning

162. En tidlig afslutning af det kliniske forsøg, som ikke er baseret på sikkerhedshensyn, men på andre årsager såsom hurtigere hvervning end forventet, betragtes ikke som en »afbrydelse«.

163. I tilfælde af afbrydelse skal sponsor ved forsøgets afslutning øjeblikkelig underrette den nationale kompetente myndighed og den etiske komité i den berørte medlemsstat og senest 15 dage efter at forsøget er blevet afbrudt, der skal afgives en klar begrundelse for afbrydelsen, og eventuelle opfølgende foranstaltninger, der træffes af sikkerhedshensyn, skal beskrives.

4.3. Sammenfattende rapport om det kliniske forsøg

164. Den sammenfattende rapport om det kliniske forsøg indgår i erklæringen om afslutning af forsøget, om end den dog normalt først indsendes efter erklæringen om forsøgets afslutning. For ikke-pædiatriske kliniske forsøg skal sponsor fremsende denne sammenfattende rapport senest et år efter afslutningen af hele forsøget. For pædiatriske kliniske forsøg gælder fristerne i Kommissionens meddelelse 2009/C 28/01. Vedrørende indsendelse af den sammenfattende rapport om det kliniske forsøg, dens format, indhold og tilgængelighed for offentligheden henvises der til Kommissionens meddelelse 2009/C 28/01 og 2008/C 168/02 samt de tekniske vejledningsdokumenter ⁽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