

II

(Ανακοινώσεις)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΘΕΣΜΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ, ΤΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανακοίνωση της Επιτροπής — Λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την αίτηση προς τις αρμόδιες αρχές για τη χορήγηση άδειας με σκοπό τη διενέργεια κλινικής δοκιμής, όσον αφορά φαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση, τη γνωστοποίηση ουσιωδών τροποποιήσεων και τη δήλωση περάτωσης της κλινικής δοκιμής («CT-1»)

(2010/C 82/01)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Νομική βάση

1. Οι παρούσες λεπτομερείς οδηγίες βασίζονται στο άρθρο 9 παράγραφος 8 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά την προσέγγιση των νομοθεσιών, κανονισμών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την εφαρμογή των βέλτιστων κλινικών πρακτικών κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση⁽¹⁾ (εφεξής «οδηγία 2001/20/ΕΚ»), το οποίο ορίζει ότι:

«Σε συνεννόηση με τα κράτη μέλη, η Επιτροπή συντάσσει και δημοσιεύει λεπτομερείς οδηγίες:

α) για την παρουσίαση και το περιεχόμενο της αίτησης που αναφέρεται στην παράγραφο 2 (δηλαδή την υποβολή μιας νομότυπης αίτησης για την χορήγηση άδειας προς την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο ο ανάδοχος προτίθεται να διεξαγάγει την κλινική δοκιμή) καθώς και για τα έγγραφα που υποβάλλονται προς υποστήριξη της και αφορούν την ποιότητα και την παρασκευή του δοκιμαζόμενου φαρμάκου, τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές, το πρωτόκολλο και τα κλινικά δεδομένα για το δοκιμαζόμενο φάρμακο, ιδίως δε το ενημερωτικό φυλλάδιο για τον ερευνητή·

β) για την παρουσίαση και το περιεχόμενο της πρότασης τροποποίησης που αναφέρεται στο άρθρο 10 σημείο α) σχετικά με τις ουσιαστικές τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου·

γ) για τη δήλωση περάτωσης της κλινικής δοκιμής.»

2. Αυτές οι οδηγίες αναφέρονται στις πτυχές που σχετίζονται με τις επιτροπές δεοντολογίας μόνο εφόσον οι διατάξεις που περιλαμβάνονται στην οδηγία 2001/20/ΕΚ είναι ταυτόσημες όσον αφορά την αρμόδια εθνική αρχή και την επιτροπή δεοντολογίας. Αυτό σημαίνει ότι τα παρακάτω τμήματα αυτών των οδηγιών ισχύουν επίσης για τις επιτροπές δεοντολογίας:

— Διαδικαστικές πτυχές της γνωστοποίησης «ουσιωδών τροποποιήσεων» (ενότητες 3.1 έως 3.3 και 3.5 έως 3.8)· και

— Δήλωση περάτωσης της κλινικής δοκιμής (ενότητα 4).

Όσον αφορά άλλες πτυχές, γίνεται αναφορά στις ξεχωριστές οδηγίες της Επιτροπής οι οποίες βασίζονται στο άρθρο 8 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

3. Σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, όλες οι εθνικές απαιτήσεις όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές πρέπει να συνάδουν με τις διαδικασίες και τα χρονοδιαγράμματα που ορίζει η οδηγία 2001/20/ΕΚ, όπως είναι οι διαδικασίες και τα χρονοδιαγράμματα για τη χορήγηση άδειας με σκοπό τη διενέργεια κλινικής δοκιμής, για τη γνωστοποίηση ουσιωδών τροποποιήσεων και για τη δήλωση περάτωσης της κλινικής δοκιμής. Το παρόν έγγραφο περιλαμβάνει οδηγίες όσον αφορά αυτές τις πτυχές.

4. Τα κράτη μέλη της ΕΕ, τα συμβαλλόμενα κράτη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου («ΕΟΧ»)⁽²⁾ και τα άτομα που ζητούν τη χορήγηση άδειας με σκοπό τη διενέργεια κλινικής δοκιμής («αιτούντες»), γνωστοποιούν ουσιώδεις τροποποιήσεις και δηλώνουν περάτωση της κλινικής δοκιμής στην ΕΕ, θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους τις παρούσες οδηγίες όταν εφαρμόζουν την οδηγία 2001/20/ΕΚ.

⁽¹⁾ ΕΕ L 121 της 1.5.2001, σ. 34.

⁽²⁾ Για τους σκοπούς του παρόντος εγγράφου, αναφορές στην ΕΕ, τα κράτη μέλη της ΕΕ ή κράτη μέλη, θα πρέπει να θεωρείται πως περιλαμβάνουν τον ΕΟΧ ή τα συμβαλλόμενα κράτη του ΕΟΧ, εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά.

1.2. Πεδίο εφαρμογής

5. Οι παρούσες οδηγίες αφορούν τις αιτήσεις χορήγησης άδειας, γνωστοποιήσεις τροποποιήσεων και δηλώσεις περάτωσης κλινικών δοκιμών οι οποίες εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/EK. Η οδηγία 2001/20/EK ισχύει για όλες τις κλινικές δοκιμές, όπως ορίζει το άρθρο 2 στοιχείο α), της εν λόγω οδηγίας. Όσον αφορά τον όρο «φάρμακα» ή «φαρμακευτικά προϊόντα», νοούνται τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση ⁽¹⁾ (εφεξής «οδηγία 2001/83/EK»). Συμπεριλαμβάνονται φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση εξακολουθεί να είναι αβέβαιη και διερευνάται.

6. Συμπεριλαμβάνονται επίσης φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ρυθμίζονται ειδικά από τη νομοθεσία της ΕΕ περί φαρμάκων, όπως φαρμακευτικά προϊόντα προηγμένης θεραπείας ⁽²⁾ ή φαρμακευτικά προϊόντα παράγωγα του ανθρώπινου αίματος ή πλάσματος όπως ορίζει το άρθρο 1 παράγραφος 10 της οδηγίας 2001/83/EK.

7. Η οδηγία 2001/20/EK ισχύει επίσης για τις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με φαρμακευτικά προϊόντα για τον παιδιατρικό πληθυσμό και για παρεμβατικές κλινικές δοκιμές με φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται ή ανασυντίθενται σε (νοσοκομειακά) φαρμακεία και πρόκειται να χορηγηθούν απευθείας στους συμμετέχοντες στις κλινικές δοκιμές.

8. Οι εξαιρέσεις που περιλαμβάνονται στο άρθρο 3 της οδηγίας 2001/83/EK δεν είναι συναφείς με το πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/EK και των παρουσών οδηγιών.

9. Η οδηγία 2001/20/EK δεν ισχύει για:

- ιατροτεχνολογικά προϊόντα, ενεργά εμφυτεύσιμα ιατρικά βοηθήματα και ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση *in vitro*, όπως ορίζει η κοινοτική νομοθεσία ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾.

⁽¹⁾ ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67, όπως τροποποιήθηκε.

⁽²⁾ Όπως ορίζει το άρθρο 2 παράγραφος 1 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1394/2007 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 13ης Νοεμβρίου 2007, για τα φάρμακα προηγμένων θεραπειών και για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/EK και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ΕΕ L 324 της 10.12.2007, σ. 121 (εφεξής «κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1394/2007»).

⁽³⁾ Οδηγία 93/42/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 14ης Ιουνίου 1993, περί των ιατροτεχνολογικών προϊόντων (ΕΕ L 169, 12.7.1993, σ. 1), όπως τροποποιήθηκε.

⁽⁴⁾ Οδηγία 90/385/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 20ής Ιουνίου 1990, για την προσέγγιση των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα ενεργά εμφυτεύσιμα ιατρικά βοηθήματα (ΕΕ L 189 της 20.7.1990, σ. 17), όπως τροποποιήθηκε.

⁽⁵⁾ Οδηγία 98/79/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Οκτωβρίου 1998, για τα ιατροτεχνολογικά βοηθήματα που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση *in vitro* (ΕΕ L 331 της 7.12.1998, σ. 1), όπως τροποποιήθηκε.

— καλλυντικά προϊόντα, όπως ορίζονται στην κοινοτική νομοθεσία ⁽⁶⁾.

— τρόφιμα, όπως ορίζονται στην κοινοτική νομοθεσία ⁽⁷⁾.

10. Για να τεθεί μια «διαχωριστική γραμμή» μεταξύ αυτών των τομεικών νομοθεσιών (π.χ. φαρμακευτικά προϊόντα/τρόφιμα, φαρμακευτικά προϊόντα/καλλυντικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα/ιατροτεχνολογικά προϊόντα), εφαρμόζονται τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί σύμφωνα με τη νομολογία του Δικαστηρίου των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων και γίνεται αναφορά στις σχετικές οδηγίες ⁽⁸⁾.

1.3. Ορισμοί

11. Οι ορισμοί που περιλαμβάνονται στην οδηγία 2001/20/EK, τις εκτελεστικές της πράξεις και τα σχετικά έγγραφα οδηγιών στη σημερινή τους μορφή, ισχύουν επίσης για τις παρούσες οδηγίες. Όσον αφορά τις οδηγίες εφαρμογής, κυρίως τα παρακάτω έγγραφα οδηγιών παρέχουν πολύτιμους επιπλέον ορισμούς:

— Οδηγίες σχετικά με τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα (ΔΦΠ) και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές (όσον αφορά τον όρο «δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα») ⁽⁹⁾.

— Παράρτημα 13 του εγγράφου Οδηγίες σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική — Παρασκευή δοκιμαζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων ⁽¹⁰⁾.

— Οδηγίες της Επιτροπής για τη φαρμακοεπαγρύπνηση όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (όσον αφορά τον όρο «μη παρεμβατικές δοκιμές») ⁽¹¹⁾ και

— Έγγραφο ερωτήσεων και απαντήσεων όσον αφορά την οδηγία για τις κλινικές δοκιμές ⁽¹²⁾.

⁽⁶⁾ Οδηγία 76/768/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 27ης Ιουλίου 1976, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών των αναφερομένων στα καλλυντικά προϊόντα (ΕΕ L 262 της 27.9.1976, σ. 169), όπως τροποποιήθηκε.

⁽⁷⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 178/2002 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 28ης Ιανουαρίου 2002, για τον καθορισμό των γενικών αρχών και απαιτήσεων της νομοθεσίας για τα τρόφιμα, για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων και τον καθορισμό διαδικασιών σε θέματα ασφαλείας των τροφίμων (ΕΕ L 31 της 1.2.2002, σ. 1), όπως τροποποιήθηκε.

⁽⁸⁾ πρβλ. για παράδειγμα, 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⁾ Τόμος 9Α του εγγράφου Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Σεπτ. 2008), Τμήμα 1, Σημείο 7.1. (σ. 90).

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

12. Για τους σκοπούς των παρουσών οδηγιών, ως «οικείο κράτος μέλος» νοείται το κράτος μέλος στο οποίο πρόκειται να πραγματοποιηθεί η κλινική δοκιμή. Για μια δεδομένη κλινική δοκιμή μπορεί να υπάρχουν πολλά οικεία κράτη μέλη (πολυεθνικές κλινικές δοκιμές). Ως «χώρα ICH» νοείται η τρίτη χώρα η οποία είναι συμβαλλόμενο μέρος της Διεθνούς Διάσκευσης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Καταχώριση των Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση, δηλαδή οι ΗΠΑ και η Ιαπωνία.

2. ΑΙΤΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΜΕ ΣΚΟΠΟ ΤΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

2.1. Διαδικαστικές πτυχές

2.1.1. Νομική βάση

13. Το άρθρο 9 παράγραφος 1 δεύτερο εδάφιο, και παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ έχει ως εξής:

«Ο ανάδοχος μπορεί να αρχίσει μια κλινική δοκιμή μόνον αφού λάβει θετική γνώμη της επιτροπής δεοντολογίας και εφόσον η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους δεν του κοινοποιήσει αιτιολογημένες αντιρρήσεις. ...

Πριν από την έναρξη οιασδήποτε κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος είναι υποχρεωμένος να υποβάλλει νομότυπη αίτηση έγκρισης στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο προτίθεται να διεξαγάγει την κλινική δοκιμή⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Πρβλ. επίσης αιτιολογική σκέψη 11 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ: «Κατά κανόνα θα πρέπει να προβλέπεται σιωπηρή έγκριση, δηλαδή να είναι δυνατή η έναρξη των κλινικών δοκιμών εφόσον υπάρχει θετική ψήφος της επιτροπής δεοντολογίας και η αρμόδια αρχή δεν προβάλει αντιρρήσεις μετά την παρέλευση ορισμένης προθεσμίας.»

2.1.2. Αίτηση χορήγησης άδειας (έγκρισης), ισχύοντα χρονοδιαγράμματα, σιωπηρή χορήγηση άδειας (σιωπηρή έγκριση)

14. Ο υποψήφιος υποβάλλει μια αίτηση χορήγησης άδειας για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

15. Σύμφωνα με το άρθρο 9 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, η εξέταση της εγκυρότητας της αίτησης χορήγησης άδειας από την αρμόδια εθνική αρχή πρέπει να διεξάγεται όσο το δυνατόν ταχύτερα και δεν υπερβαίνει τις 60 ημερολογιακές ημέρες.

16. Η επικύρωση της αίτησης χορήγησης άδειας περιλαμβάνεται στη χρονική περίοδο των 60 ημερολογιακών ημερών. Η πρώτη ημέρα είναι η ημέρα λήψης της αίτησης. Αν η αίτηση είναι έγκυρη και έως την 60ή ημέρα δεν συντρέχει λόγος μη αποδοχής, η άδεια για τη διενέργεια της κλινικής δοκιμής χορηγείται από την αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους [«σιωπηρή χορήγηση άδειας». ⁽¹⁾].

⁽¹⁾ Ο όρος «χορήγηση άδειας», ταυτόσημος με τον όρο «σιωπηρή έγκριση», θα χρησιμοποιείται σε όλο το παρόν έγγραφο.

17. Ωστόσο, το άρθρο 9 παράγραφοι 4, 5 και 6 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ορίζει σημαντικές εξαιρέσεις από τους κανόνες σχετικά με τα χρονοδιαγράμματα και τη σιωπηρή χορήγηση άδειας όσον αφορά ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων ενεργό συστατικό είναι ένα βιολογικό προϊόν ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, ή τα οποία περιλαμβάνουν βιολογικά συστατικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, ή των οποίων η παρασκευή απαιτεί παρόμοια συστατικά. Εξαιρέσεις ισχύουν επίσης για φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για γονιδιακή θεραπεία, σωματοκυτταρική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της ξενογονιδιακής κυτταρικής θεραπείας καθώς και για όλα τα φάρμακα που περιέχουν γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς.

2.1.3. Πεδίο εφαρμογής της χορήγησης άδειας

18. Η χορήγηση άδειας για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής, από την αρμόδια εθνική αρχή, ισχύει για μια κλινική δοκιμή η οποία διενεργείται στο εν λόγω κράτος μέλος. Αυτή η χορήγηση άδειας δεν πρέπει να θεωρείται επιστημονική συμβουλή όσον αφορά το πρόγραμμα ανάπτυξης του δοκιμαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος («ΔΦΠ»)

2.1.4. Παρακολούθηση της αίτησης χορήγησης άδειας

2.1.4.1. Η αίτηση δεν είναι νομότυπη

19. Αν η αίτηση δεν είναι νομότυπη, η αρμόδια εθνική επιτροπή οφείλει να ενημερώσει τον αιτούντα εντός 10 ημερολογιακών ημερών της περιόδου που αναφέρεται στην ενότητα 2.1.2. Θα πρέπει να δοθούν οι λόγοι.

2.1.4.2. Αλλαγές στην τεκμηρίωση που υποβάλλεται κατά τη φάση αξιολόγησης

20. Μετά την υποβολή αίτησης για τη χορήγηση άδειας, η τεκμηρίωση που θα υποβληθεί μπορεί να αλλάξει. Αυτό μπορεί να συμβεί για τους εξής λόγους:

— μετά από ενημέρωση από την αρμόδια εθνική αρχή ότι η αίτηση δεν είναι νομότυπη (βλ. ενότητα 2.1.4.1). Σε αυτήν την περίπτωση, το χρονικό περιθώριο που ορίζει το άρθρο 9 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ξεκινάει και πάλι από την αρχή όταν ληφθεί νομότυπη αίτηση·

— με πρωτοβουλία του αιτούντα. Στην πράξη, ο αιτών μπορεί να ενδιαφέρεται να αλλάξει την τεκμηρίωση που έχει υποβληθεί. Αυτό μπορεί να συμβεί ως συνέπεια της μη αποδοχής από την αρμόδια εθνική αρχή άλλου κράτους μέλους ή τρίτης χώρας αν ο αιτών επιθυμεί να διασφαλίσει ότι η τεκμηρίωση που έχει υποβληθεί σε όλα τα οικεία κράτη μέλη/τρίτες χώρες είναι πανομοιότυπη. Σε αυτήν την περίπτωση, το χρονικό περιθώριο που ορίζει το άρθρο 9 παράγραφος 4, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ξεκινάει και πάλι από την αρχή· ή

— μετά από γνωστοποίηση των λόγων της μη αποδοχής από την αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους: σε αυτήν την περίπτωση εφαρμόζεται το άρθρο 9 παράγραφος 3, της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.

2.1.4.3. Απόσυρση

21. Απροσδόκητα συμβάντα ή επιπλέον πληροφορίες μπορεί να αναγκάσουν τον αιτούντα να αποσύρει την αίτηση για τη χορήγηση άδειας πριν η αρμόδια εθνική αρχή λάβει την απόφασή της όσον αφορά τη χορήγηση άδειας. Ο αιτών πρέπει να ενημερώσει την αρμόδια εθνική αρχή του εν λόγω κράτους μέλους αμέσως μόλις αποφασίσει πως προτίθεται να αποσύρει την αίτησή του. Η αρχική επικοινωνία πρέπει να πραγματοποιηθεί μέσω τηλεμοιοτυπίας ή ηλεκτρονικού ταχυδρομείου και να περιλαμβάνει τον αριθμό EudraCT και άλλα στοιχεία ταυτοποίησης της δοκιμής. Εάν ο αρχικός τρόπος επικοινωνίας είναι μέσω τηλεφώνου, θα πρέπει να ακολουθείται, για λόγους εντοπισμού, από τηλεμοιοτυπία ή ηλεκτρονικό ταχυδρομείο. Η αρχική επικοινωνία θα πρέπει να ακολουθείται, το συντομότερο δυνατό, από επίσημη επιστολή απόσυρσης, στην οποία περιγράφονται εν συντομία οι λόγοι.
22. Αν ο αιτών επιθυμεί να υποβάλει εκ νέου την αίτηση, πρέπει να χαρακτηρίσει την αίτηση ως εκ νέου υποβολή στη συνοδευτική επιστολή («επιστολή εκ νέου υποβολής») και στο ειδικό πεδίο του έντυπου αίτησης κλινικής δοκιμής. Χρησιμοποιείται ο αρχικός αριθμός EudraCT με ένα γράμμα μετά τον αριθμό ακολουθίας: Α για πρώτη εκ νέου υποβολή, Β για δεύτερη εκ νέου υποβολή κ.ο.κ.

2.1.5. Σύνδεση με άλλες απαιτήσεις χορήγησης άδειας

23. Ο αιτών θα πρέπει να φροντίσει ώστε οι αιτήσεις να εκπληρώνουν άλλες απαιτήσεις που σχετίζονται με κλινικές δοκιμές ΔΦΠ όπου αυτό εφαρμόζεται. Για παράδειγμα, αν ένα ΔΦΠ είναι γενετικός τροποποιημένος οργανισμός («ΓΤΟ») μπορεί να είναι απαραίτητη η χορήγηση άδειας από τη σχετική αρμόδια αρχή στο οικείο κράτος μέλος για την περιορισμένη χρήση του ή τη σκόπιμη ελευθέρωση σύμφωνα με την οδηγία του Συμβουλίου 90/219/ΕΟΚ της 23ης Απριλίου 1990 για την περιορισμένη χρήση γενετικώς τροποποιημένων μικροοργανισμών⁽¹⁾ ή την οδηγία 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 12ης Μαρτίου 2001 για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ του Συμβουλίου⁽²⁾.

2.1.6. Άλλα ζητήματα

24. Το έντυπο αίτησης πρέπει να υποβληθεί μόνο σε ηλεκτρονική μορφή, δηλαδή μέσω συστήματος τηλεματικής (αν είναι διαθέσιμο σε εθνικό επίπεδο), ηλεκτρονικού ταχυδρομείου ή μέσω αποστολής CD ROM. Αν σταλεί τεκμηρίωση σε έντυπη μορφή, πρέπει να είναι μόνο η υπογεγραμμένη συνοδευτική επιστολή.
25. Η Επιτροπή ενθαρρύνει τις αρμόδιες εθνικές αρχές να αποδέχονται τη χρήση της αγγλικής γλώσσας στην επικοινωνία τους με τους αιτούντες και για την τεκμηρίωση η οποία δεν προορίζεται για το κοινό ή τον συμμετέχοντα στην κλινική δοκιμή, όπως για παράδειγμα την επιστημονική τεκμηρίωση.

2.2. Χορήγηση αριθμού EudraCT

26. Πριν από την υποβολή μιας αίτησης στην αρμόδια εθνική αρχή, ο αιτών πρέπει να λάβει έναν μοναδικό αριθμό EudraCT από το Κοινοτικό Σύστημα Κλινικών Δοκιμών EudraCT⁽³⁾ με τη διαδικασία που περιγράφεται στην ισχύουσα έκδοση του εγγράφου «Λεπτομερείς οδηγίες για την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών». ⁽⁴⁾ Ο αριθμός αυτός προσδιορίζει το πρωτόκολλο για μια δοκιμή, είτε αυτή διενεργείται σε ένα κέντρο ή σε περισσότερα κέντρα σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη. Για να λάβει αυτόματα τον αριθμό EudraCT από τη βάση δεδομένων, ο αιτών πρέπει να παράσχει ορισμένες πληροφορίες ⁽⁵⁾.

2.3. Συνοδευτική επιστολή

27. Ο αιτών θα πρέπει να υποβάλει υπογεγραμμένη συνοδευτική επιστολή μαζί με την αίτηση. Στο θέμα θα πρέπει να αναφέρεται ο αριθμός EudraCT και ο αμετάβλητος αριθμός πρωτοκόλλου αναδόχου (αν υπάρχει) μαζί με τον τίτλο της δοκιμής.
28. Στη συνοδευτική επιστολή, ο αιτών θα πρέπει να εφιστά την προσοχή στις ιδιομορφίες της δοκιμής.
29. Ωστόσο, στη συνοδευτική επιστολή δεν είναι απαραίτητη η επανάληψη πληροφοριών οι οποίες περιλαμβάνονται ήδη στο έντυπο αίτησης της κλινικής δοκιμής, με τις ακόλουθες εξαιρέσεις:
- συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του πληθυσμού δοκιμής, όπως συμμετέχοντες στην κλινική δοκιμή οι οποίοι δεν είναι σε θέση να υποβάλουν εν επιγνώσει συναίνεση ή ανήλικοι·
 - αν η δοκιμή αφορά πρώτη χορήγηση μιας νέας δραστικής ουσίας σε ανθρώπους·
 - αν υπάρχει επιστημονική συμβουλή σχετικά με τη δοκιμή, ή έχουν δοθεί ΔΦΠ από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων («Ο Οργανισμός») ή την αρμόδια εθνική αρχή κράτους μέλους ή τρίτης χώρας· και
 - αν η δοκιμή αποτελεί τμήμα ή πρόκειται να αποτελέσει τμήμα ενός Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας («ΠΠΕ»), όπως αναφέρεται στον Τίτλο II, Κεφάλαιο 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Δεκεμβρίου 2006, για τα παιδιατρικά φάρμακα ⁽⁶⁾. Αν ο Οργανισμός έχει ήδη εκδώσει απόφαση για τα ΠΠΕ, η συνοδευτική επιστολή θα πρέπει να περιλαμβάνει τον ηλεκτρονικό σύνδεσμο που παραπέμπει στην απόφαση του Οργανισμού, στον δικτυακό του τόπο (βλ. επίσης ενότητα 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Σημειώνεται ότι όλες οι παιδιατρικές κλινικές δοκιμές οι οποίες περιλαμβάνονται σε εγκεκριμένο ΠΠΕ και διενεργούνται σε τρίτη χώρα θα πρέπει να εισάγονται επίσης στην EudraCT (πρβλ. σημείο 2.2.1 της ανακοίνωσης της Επιτροπής 2009/C28/01).

⁽⁶⁾ ΕΕ L 378 της 27.11.2006, σ. 1.

⁽¹⁾ ΕΕ L 117 της 8.5.1990, σ. 1, όπως τροποποιήθηκε.

⁽²⁾ ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1, όπως τροποποιήθηκε.

30. Στη συνοδευτική επιστολή, ο αιτών θα πρέπει να επισημαίνει αν το δοκιμαζόμενο ή το μη δοκιμαζόμενο φαρμακευτικό προϊόν είναι ναρκωτική και ψυχοτρόπος ουσία.
31. Ο αιτών θα πρέπει να δηλώσει αν οι σχετικές πληροφορίες περιλαμβάνονται στον φάκελο αίτησης.
32. Ο αιτών θα πρέπει να αναφέρει επακριβώς στη συνοδευτική επιστολή σε ποιο σημείο του φακέλου αίτησης περιλαμβάνονται οι πληροφορίες ασφαλείας αναφοράς για να εκτιμηθεί αν μια ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί εικαζόμενη απροσδόκητη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια («ΕΑΣΠ»).
33. Στην περίπτωση επιστολής που υποβάλλεται εκ νέου (βλ. ενότητα 2.1.4.3), ο αιτών πρέπει να επισημάνει τις αλλαγές σε σχέση με την προηγούμενη υποβολή.

2.4. Έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής

34. Για κλινικές δοκιμές που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, παρέχεται ένα ενιαίο για την ΕΕ έντυπο αίτησης κλινικών δοκιμών, το οποίο είναι δημοσιευμένο στον 10ο Τόμο του εγγράφου EudraLex — Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση ⁽¹⁾.
35. Ορισμένες από τις πληροφορίες στο έντυπο, όπως οι πληροφορίες που σχετίζονται με τον αιτούντα και το όνομα των ερευνητών, θα είναι συναφείς μόνο σε ένα κράτος μέλος.
36. Η υπογραφή του αιτούντος θα επιβεβαιώνει πως ο ανάδοχος είναι ικανοποιημένος για το γεγονός ότι:
- οι πληροφορίες που παρέχονται είναι πλήρεις·
 - τα έγγραφα που επισυνάπτονται περιλαμβάνουν ακριβή αναφορά των διαθέσιμων πληροφοριών·
 - η κλινική δοκιμή θα διενεργηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο· και
 - η κλινική δοκιμή θα διενεργηθεί και θα αναφερθούν πληροφορίες σχετικές με τις ΕΑΣΠ και τα αποτελέσματα, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.

37. Αν το έντυπο υποβληθεί σε χαρτί (βλ. ενότητα 2.1.6), ο αιτών θα πρέπει να αποθηκεύσει τα δεδομένα του πλήρους ηλεκτρονικού εντύπου αίτησης κλινικής δοκιμής ως αρχείο XML χρησιμοποιώντας τις εφαρμογές (utilities) και να υποβάλει ηλεκτρονικό αντίγραφο αυτού του αρχείου XML σε CD-ROM.

38. Περισσότερες πληροφορίες όσον αφορά το έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής και τον τρόπο συμπλήρωσής του, είναι διαθέσιμες στην ισχύουσα μορφή των παρακάτω εγγράφων:

- Λεπτομερείς οδηγίες για την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών ⁽²⁾.
- Εγχειρίδιο χρήστη EudraCT ⁽³⁾· και
- Συχνές ερωτήσεις για το EudraCT ⁽⁴⁾.

39. Επιπλέον, ο Οργανισμός διαθέτει υπηρεσία υποστήριξης για τους αιτούντες οι οποίοι έχουν ερωτήσεις σχετικά με το EudraCT ⁽⁵⁾.

40. Ορισμένες πληροφορίες που περιλαμβάνονται στο έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής θα δημοσιοποιηθούν, μετά την υποβολή τους στο EudraCT από την αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους. Αυτό πραγματοποιείται με το να καταστούν δημοσίως διαθέσιμα ορισμένα πεδία δεδομένων στο EudraCT σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές που έχει δημοσιεύσει η Επιτροπή ⁽⁶⁾.

2.5. Πρωτόκολλο

41. Σύμφωνα με το άρθρο 2 στοιχείο η) πρώτη πρόταση της οδηγίας 2001/20/ΕΚ, το πρωτόκολλο είναι «έγγραφο που περιγράφει τον ή τους στόχους, το σχεδιασμό, τη μεθοδολογία, τις στατιστικές πτυχές και την οργάνωση μιας δοκιμής.»
42. Το πρωτόκολλο θα πρέπει να προσδιορίζεται από τον τίτλο, τον κωδικό αριθμό πρωτοκόλλου του αναδόχου, που είναι συγκεκριμένος για όλες τις εκδόσεις του πρωτοκόλλου (αν υπάρχουν), την ημερομηνία και τον αριθμό έκδοσης που θα ενημερωθεί όταν τροποποιηθεί το πρωτόκολλο, καθώς και έναν σύντομο τίτλο ή όνομα που του έχει εκχωρηθεί.
43. Για το περιεχόμενο και τη μορφή του πρωτοκόλλου, γίνεται αναφορά στην ενότητα 6 του εγγράφου κατευθυντήριες γραμμές της Κοινότητας για την ορθή κλινική πρακτική (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾. Συγκεκριμένα, το πρωτόκολλο πρέπει να περιλαμβάνει:
- έναν σαφή και χωρίς αμφισημίες ορισμό για το πέρας της εν λόγω δοκιμής. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτός θα είναι η ημερομηνία της τελευταίας επίσκεψης του τελευταίου ασθενή που συμμετέχει στη δοκιμή. Οποιοσδήποτε εξαιρέσεις θα πρέπει να αιτιολογούνται στο πρωτόκολλο· και

⁽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⁾ Υπηρεσία υποστήριξης EudraCT, e-mail: eudract@ema.europa.eu. Τηλ. +44 2075237523; Fax +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, Τεύχος 10, κεφάλαιο 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

- μια περιγραφή του σχεδίου για την παροχή οποιασδήποτε επιπρόσθετης φροντίδας προς τους συμμετέχοντες μετά το τέλος της συμμετοχής τους στη δοκιμή, εφόσον διαφέρει από τη φροντίδα που αναμένεται κανονικά να τους παρασχεθεί σύμφωνα με την πάθηση του κάθε συμμετέχοντος στην κλινική δοκιμή.
44. Το πρωτόκολλο θα πρέπει να περιλαμβάνει υπομελέτες που θα διεξαχθούν σε όλα τα κέντρα δοκιμών ή μόνο σε ορισμένα κέντρα.
45. Το πρωτόκολλο θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει σχετικές πληροφορίες όσον αφορά την αξιολόγηση της κλινικής δοκιμής από την επιτροπή δεοντολογίας. Για αυτόν τον σκοπό, το πρωτόκολλο πρέπει να περιλαμβάνει τις παρακάτω πληροφορίες:
- μια επιχειρηματολογία για την καταλληλότητα της κλινικής δοκιμής και του σχεδιασμού της για να επιτρέψει την αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/EK·
 - μια αξιολόγηση των ενδεχόμενων ωφελιμάτων και κινδύνων όπως απαιτείται από το άρθρο 3 παράγραφος 2 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/EK [πρβλ. άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/20/EK]·
 - μια αιτιολόγηση για τη συμμετοχή ατόμων που είναι ανίκανα να δώσουν εν επιγνώσει τη συναίνεσή τους ή άλλων ειδικών κατηγοριών πληθυσμού, όπως οι ανήλικοι [πρβλ. άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο ζ) της οδηγίας 2001/20/EK]· και
 - μια λεπτομερή περιγραφή της διαδικασίας επιλογής και εν επιγνώσει συναίνεσης, κυρίως όταν οι συμμετέχοντες είναι ανίκανοι να παράσχουν εν επιγνώσει συναίνεση [πρβλ. άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο ια) της οδηγίας 2001/20/EK].
46. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται στο ξεχωριστό έγγραφο οδηγιών της Επιτροπής βάσει του άρθρου 8 της οδηγίας 2001/20/EK.
47. Ένα ανάδοχος μπορεί να επιθυμεί να διενεργήσει μια κλινική δοκιμή με μια δραστική ουσία η οποία κυκλοφορεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση με διαφορετικές εμπορικές ονομασίες φαρμάκων με άδειες κυκλοφορίας στα οικεία κράτη μέλη. Αυτό μπορεί να συμβαίνει, για παράδειγμα, όταν αποσκοπεί να αντιμετωπίσει την τοπική κλινική πρακτική σε κάθε κέντρο κλινικής δοκιμής στο οικείο κράτος μέλος. Σε αυτήν την περίπτωση το πρωτόκολλο μπορεί να καθορίζει τη θεραπεία όσον αφορά τη δραστική ουσία ή τον Ανατομικό Θεραπευτικό Χημικό Κωδικό («ATC») (επίπεδα 3-5) μόνο και να μη διευκρινίζει την εμπορική ονομασία κάθε προϊόντος.
48. Όσον αφορά την κοινοποίηση ανεπιθύμητων συμβάντων, το πρωτόκολλο
- πρέπει να προσδιορίζει σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα τα οποία δεν απαιτούν άμεση αναφορά από τον ερευνητή (πρβλ. άρθρο 16 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/EK)· και
 - πρέπει να προσδιορίζει ανεπιθύμητα συμβάντα ή εργαστηριακές ανωμαλίες οι οποίες είναι κρίσιμες όσον αφορά τις αξιολογήσεις ασφαλείας που πρέπει να αναφερθούν στον ανάδοχο (πρβλ. άρθρο 16 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK).
49. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ζητήματα αποκάλυψης της ταυτότητας ΔΦΠ μπορεί να χρειαστεί να αναφερθούν στο πρωτόκολλο. Για λεπτομέρειες, γίνεται αναφορά στις κατευθυντήριες γραμμές για την αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών που είναι δημοσιευμένες στον 10ο Τόμο του *EudraLex — Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση* ⁽¹⁾.
50. Όσον αφορά τις κλινικές δοκιμές κατά την πρώτη χορήγηση, παρέχονται συμπληρωματικές οδηγίες στο έγγραφο *Οδηγίες σχετικά με τις στρατηγικές αναγνώρισης και άμβλυσης των κινδύνων των κλινικών δοκιμών κατά την πρώτη χρήση με δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα* ⁽²⁾.
51. Το πρωτόκολλο θα πρέπει να συνοδεύεται από μια σύνοψη του πρωτοκόλλου.
52. Το πρωτόκολλο θα πρέπει να έχει υπογραφεί από τον ανάδοχο και:
- τον γενικό συντονιστή-ερευνητή για μια πολυκεντρική (συμπ. πολυεθνική) δοκιμή, ή
 - τον κύριο ερευνητή σε μια δοκιμή που διενεργείται σε ένα μόνο κέντρο.
- ### 2.6. Ενημερωτικό φυλλάδιο ερευνητή
53. Σύμφωνα με το άρθρο 2 στοιχείο ζ) της οδηγίας 2001/20/EK, το ενημερωτικό φυλλάδιο ερευνητή («ΕΦΕ») είναι «η συλλογή των κλινικών και μη κλινικών δεδομένων που αφορούν το ή τα δοκιμαζόμενα φάρμακα, και τα οποία είναι χρήσιμα για τη μελέτη του εν λόγω προϊόντος ή προϊόντων στον άνθρωπο.»
54. Η αίτηση για τη χορήγηση άδειας για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής πρέπει να συνοδεύεται από ένα ΕΦΕ ή κάποιο έγγραφο το οποίο να χρησιμοποιείται αντί του ΕΦΕ (βλ. παρακάτω). Σκοπός του είναι να παράσχει στους ερευνητές και σε όσους συμμετέχουν στη δοκιμή, πληροφορίες προκειμένου να τους διευκολύνει στην κατανόηση του σκεπτικού και στη συμμόρφωση με βασικά χαρακτηριστικά του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα/διάστημα χορήγησης των δόσεων, οι μέθοδοι χορήγησης και οι διαδικασίες παρακολούθησης της ασφαλείας.

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

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

55. Το περιεχόμενο, η μορφή και οι διαδικασίες για την ενημέρωση του ΕΦΕ πρέπει να συμμορφώνονται με το άρθρο 8 παράγραφος 1 της οδηγίας 2005/28/ΕΚ της Επιτροπής για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φάρμακα που προορίζονται για τον άνθρωπο, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων ⁽¹⁾ (εφεξής «οδηγία 2005/28/ΕΚ») και με το έγγραφο *Κατευθυντήριες γραμμές της Κοινότητας για την Ορθή Κλινική Πρακτική* (CPMP/ICH/135/95). Θα πρέπει να περιλάβει όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες και αποδείξεις που στηρίζουν το σκεπτικό για την προτεινόμενη κλινική δοκιμή και την ασφαλή χρήση των ΔΦΠ στη δοκιμή και μπορεί να παρουσιαστεί υπό τη μορφή περιλήψεων.
56. Η εγκεκριμένη περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος («ΠΧΠ») μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί του ΕΦΕ αν το δοκιμαζόμενο φαρμακευτικό προϊόν έχει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος ή χώρα ΙCH και χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Όσον αφορά τις χώρες ΙCH, χρησιμοποιείται το έγγραφο που αντιστοιχεί στη ΠΧΠ. Αν οι συνθήκες χρήσης στην κλινική δοκιμή διαφέρουν από αυτές που έχουν εγκριθεί, η ΠΧΠ θα πρέπει να συμπληρωθεί με μια περίληψη των συναφών μη κλινικών και κλινικών δεδομένων τα οποία στηρίζουν τη χρήση των δοκιμαζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων στην κλινική δοκιμή. Όταν το δοκιμαζόμενο ΔΦΠ προσδιορίζεται στο πρωτόκολλο μόνο από τη δραστική του ουσία, ο ανάδοχος θα πρέπει να επιλέξει μια ΠΧΠ ως αντίστοιχη του ΕΦΕ για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αυτήν τη δραστική ουσία και χρησιμοποιούνται σε οποιοδήποτε κέντρο διενέργειας κλινικής δοκιμής.
57. Για πολυεθνική δοκιμή όπου το φαρμακευτικό προϊόν που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε κάθε κράτος μέλος είναι αυτό για το οποίο έχει χορηγηθεί άδεια σε εθνικό επίπεδο και η ΠΧΠ διαφέρει μεταξύ των κρατών μελών, ο ανάδοχος θα πρέπει να επιλέξει μια ΠΧΠ για να αντικαταστήσει το ΕΦΕ για το σύνολο της κλινικής δοκιμής. Αυτή η ΠΧΠ πρέπει να είναι η καταλληλότερη για την κατοχύρωση της ασφάλειας των ασθενών.
58. Το ΕΦΕ όπως τροποποιήθηκε και εγκρίθηκε τελευταία από την αρμόδια εθνική αρχή ή το ισοδύναμο έγγραφο (πχ. η ΠΧΠ για προϊόντα που κυκλοφορούν) χρησιμεύει ως πληροφορία ασφαλείας αναφοράς για την εκτίμηση της πρόβλεψης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας που θα μπορούσε να προκύψει κατά τη διάρκεια μιας κλινικής δοκιμής.

2.7. Φάκελος ΔΦΠ

59. Το άρθρο 2 στοιχείο δ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ ορίζει το ΔΦΠ ως εξής:

«Φαρμακευτική μορφή δραστικής ουσίας ή εικονικό σκεύασμα (placebo) που δοκιμάζεται ή χρησιμοποιείται ως αναφορά κατά τη διεξαγωγή κλινικής δοκιμής, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που έχουν ήδη άδεια κυκλοφορίας αλλά χρησιμοποιούνται ή ετοιμάζονται (παρουσίαση ή συσκευασία) κατά τρόπο διαφορετικό από την εγκεκριμένη μορφή, ή χρη-

σιμοποιούνται για μη εγκεκριμένη ένδειξη ή για τη συλλογή περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την εγκεκριμένη μορφή.»

60. Ο φάκελος δοκιμαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος («ΦΔΦΠ») παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα οποιουδήποτε δοκιμαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος (δηλ. προϊόν αναφοράς και εικονικό σκεύασμα), την παρασκευή και τον έλεγχο του ΔΦΠ και δεδομένα από μη κλινικές έρευνες και από την κλινική του χρήση. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις που το ΔΦΠ έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας, δεν απαιτείται ΦΔΦΠ. Αναφορά γίνεται στην ενότητα 2.7.1 (όσον αφορά τη συμμόρφωση με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική, «ΟΠΠ») και την ενότητα 2.7.3 (όσον αφορά τα δεδομένα).

2.7.1. Συμμόρφωση με την ΟΠΠ

61. Όσον αφορά τη συμμόρφωση με την ΟΠΠ, στις παρακάτω περιπτώσεις δεν απαιτείται υποβολή τεκμηρίωσης:

- όταν το δοκιμαζόμενο προϊόν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή σε κάποια χώρα ΙCH, δεν έχει τροποποιηθεί και παρασκευάζεται στην ΕΕ· ή
- το δοκιμαζόμενο προϊόν δεν παρασκευάζεται στην ΕΕ, αλλά διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ και δεν έχει τροποποιηθεί.

62. Αν το δοκιμαζόμενο προϊόν δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή σε κάποια χώρα ΙCH και δεν παρασκευάζεται στην ΕΕ, απαιτείται να υποβληθεί η παρακάτω τεκμηρίωση:

- ένα αντίγραφο της άδειας εισαγωγής όπως αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ και
- μια πιστοποίηση από το ειδικευμένο πρόσωπο («ΕΠ») στην ΕΕ ότι το κέντρο παρασκευής συμμορφώνεται με την ΟΠΠ η οποία είναι τουλάχιστον ισοδύναμη της ΟΠΠ στην ΕΕ. Όσον αφορά αυτήν την πιστοποίηση, υπάρχουν συγκεκριμένες ρυθμίσεις που ορίζουν οι συμφωνίες αμοιβαίας αναγνώρισης μεταξύ της ΕΕ και τρίτων χωρών ⁽²⁾.

63. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, για να τεκμηριώσει συμμόρφωση με την ΟΠΠ, όπως ορίζεται στην οδηγία 2003/94/ΕΚ και τις λεπτομερείς οδηγίες εφαρμογής για τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ⁽³⁾, ο αιτών θα πρέπει να συμπληρώσει ένα αντίγραφο της άδειας παρασκευής/εισαγωγής όπως αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ που ορίζει το πεδίο εφαρμογής της άδειας παρασκευής/εισαγωγής.

2.7.2. Δεδομένα που σχετίζονται με τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα

2.7.2.1. Εισαγωγικές παρατηρήσεις

64. Όσον αφορά τα δεδομένα, ο ΦΔΦΠ μπορεί να αντικατασταθεί με άλλη τεκμηρίωση η οποία μπορεί να υποβληθεί μόνη ή με έναν απλοποιημένο ΦΔΦΠ. Οι λεπτομέρειες για αυτόν τον «απλοποιημένο ΦΔΦΠ» ορίζονται στην ενότητα 2.7.3.

⁽²⁾ Περισσότερες πληροφορίες είναι διαθέσιμες εδώ: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Παράρτημα 13 του Τόμου 4 του εγγράφου *EudraLex* — Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ ΕΕ L 91 της 9.4.2005, σ. 13.

65. Στον ΦΔΦΠ θα πρέπει να προτάσσεται λεπτομερής πίνακας περιεχομένων και γλωσσάριο όρων.
66. Οι πληροφορίες του ΦΔΦΠ πρέπει να είναι συνοπτικές. Ο ΦΔΦΠ δεν πρέπει να είναι ογκώδης χωρίς λόγο. Είναι προτιμότερο να παρουσιάζονται τα δεδομένα με τη μορφή πίνακα, συνοδευόμενα από μια σύντομη περιγραφή η οποία θα δίνει έμφαση στα κύρια σημεία.
67. Όσον αφορά τους διάφορους συγκεκριμένους τύπους ΦΔΦΠ, παρέχονται επίσης οδηγίες από τον Οργανισμό, οι οποίες είναι διαθέσιμες στον τόμο 3 του εγγράφου *EudraLex — Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση* ⁽¹⁾.

2.7.2.2. Ποιοτικά δεδομένα

68. Τα ποιοτικά δεδομένα πρέπει να υποβάλλονται με μια λογική δομή, όπως οι επικεφαλίδες της ισχύουσας έκδοσης του εντύπου *Οδηγίες για τις απαιτήσεις της χημικής και φαρμακευτικής τεκμηρίωσης ποιότητας όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα στις κλινικές δοκιμές* ⁽²⁾. Το έγγραφο αυτό περιλαμβάνει επίσης οδηγίες για την ποιότητα των εικονικών σκευασμάτων.
69. Όσον αφορά τα βιοτεχνολογικά ΔΦΠ, γίνεται αναφορά στο έγγραφο *Οδηγίες όσον αφορά την αξιολόγηση της ασφάλειας από τους ιούς των βιοτεχνολογικών δοκιμαζόμενων φαρμακευτικών προϊόντων*, όπως τροποποιήθηκε ⁽³⁾.
70. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, στις οποίες δεν δικαιολογούνται προσμίξεις από τις προδιαγραφές ή όταν εντοπίζονται μη αναμενόμενες προσμίξεις (που δεν καλύπτονται από τις προδιαγραφές), θα πρέπει να επισυνάπτεται το πιστοποιητικό ανάλυσης για προϊόντα δοκιμών. Οι αιτούντες θα πρέπει να αξιολογήσουν την ανάγκη υποβολής ενός πιστοποιητικού ΜΣΕ.

2.7.2.3. Μη κλινικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα

71. Ο αιτών θα πρέπει επίσης να παράσχει περιλήψεις μη κλινικών φαρμακολογικών και τοξικολογικών δεδομένων για οποιοδήποτε ΔΦΠ στην κλινική δοκιμή. Θα πρέπει επίσης να παράσχει έναν κατάλογο αναφοράς των μελετών που έχουν διεξαχθεί, καθώς και κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Πλήρη δεδομένα των μελετών και αντίγραφα των αναφορών πρέπει να είναι διαθέσιμα εφόσον ζητηθούν. Όπου ενδείκνυται, είναι προτιμότερο να παρουσιάζονται τα δεδομένα με τη μορφή πίνακα, συνοδευόμενα από μια σύντομη περιγραφή η οποία θα δίνει έμφαση στα κύρια σημεία. Οι περιλήψεις των μελετών που διεξάγονται θα πρέπει να επιτρέπουν μια αξιολόγηση της επάρκειας της μελέτης και εκτίμηση του αν η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με το αποδεκτό πρωτόκολλο.
72. Μη κλινικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα πρέπει να υποβάλλονται με μια λογική δομή, όπως οι επικεφαλίδες της ισχύουσας έκδοσης της 4ης Ενότητας του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου ⁽⁴⁾, ή της ηλεκτρονικής μορφής του κοινού τεχνικού εγγράφου (eCTD).
73. Γίνεται αναφορά σε συγκεκριμένες κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές που περιλαμβάνονται στον 3ο Τόμο του *EudraLex* ⁽⁵⁾ και ειδικότερα του εγγράφου *Σημείωμα για τις οδηγίες όσον αφορά τις μη κλινικές μελέτες ασφαλείας για τη διενέργεια κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους και τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων*, όπως τροποποιήθηκε (CPMP/ICH/286/95).
74. Αυτή η ενότητα θα πρέπει να παρέχει μια κριτική ανάλυση των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της αιτιολογίας για παράλειψη δεδομένων και μια αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος στο πλαίσιο της προτεινόμενης κλινικής δοκιμής και όχι μια απλή πραγματική περιληψη όλων των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί.
75. Τα πρωτόκολλα θα πρέπει να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις των κατευθυντήριων γραμμών για την Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική («ΟΕΠ»), όπου ενδείκνυται. Ο αιτών πρέπει να παράσχει μια δήλωση για την κατάσταση της ΟΕΠ όλων των μελετών.
76. Το υλικό δοκιμής που χρησιμοποιείται στις μελέτες τοξικότητας πρέπει να αντιπροσωπεύει αυτό που προτείνεται για χρήση κλινικής δοκιμής όσον αφορά τις ποιοτικές και ποσοτικές προδιαγραφές προσμίξεων. Η προετοιμασία του υλικού δοκιμής θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο των απαραίτητων ελέγχων προκειμένου να διασφαλιστεί αυτό και επομένως να στηριχτεί η εγκυρότητα της μελέτης.

2.7.2.4. Προηγούμενα δεδομένα κλινικών δοκιμών και ανθρώπινης εμπειρίας

77. Δεδομένα κλινικών δοκιμών και ανθρώπινης εμπειρίας πρέπει να υποβάλλονται με μια λογική δομή, όπως οι επικεφαλίδες της ισχύουσας έκδοσης της 5ης Ενότητας του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου ⁽⁶⁾, ή της ηλεκτρονικής μορφής του κοινού τεχνικού εγγράφου (eCTD).
78. Αυτή η ενότητα θα πρέπει να παρέχει περιλήψεις όλων των διαθέσιμων δεδομένων από προηγούμενες κλινικές δοκιμές και ανθρώπινη εμπειρία με τα προτεινόμενα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα.
79. Όλες οι μελέτες θα πρέπει να έχουν διεξαχθεί σύμφωνα με τις αρχές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής («ΟΚΠ»). Γι' αυτόν τον σκοπό, ο αιτών θα πρέπει να υποβάλει τα εξής:
- δήλωση της συμμόρφωσης με την ΟΚΠ των κλινικών δοκιμών στις οποίες αναφέρεται.

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

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

⁽³⁾ Αναφ. ΕΜΕΑ/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

- όταν η κλινική δοκιμή στην οποία αναφέρεται έχει διενεργηθεί σε τρίτες χώρες, μια αναφορά στην καταχώριση αυτής της κλινικής δοκιμής σε δημόσιο μητρώο, αν υπάρχει. Όταν η κλινική δοκιμή δεν έχει δημοσιευθεί σε κάποιο μητρώο, αυτό πρέπει να εξηγείται και να δικαιολογείται.
80. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες απαιτήσεις για δεδομένα από κλινικές μελέτες που πρέπει να παρασχεθούν πριν εξασφαλιστεί άδεια για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής. Θα ήταν καλύτερο αυτό να αξιολογείται κατά περίπτωση. Σε αυτό το πλαίσιο, παρέχονται οδηγίες στο έγγραφο Γενικές εκτιμήσεις για τις κλινικές δοκιμές (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5. Συνολικός κίνδυνος και εκτίμηση οφέλους

81. Αυτή η ενότητα θα πρέπει να παρέχει μια σύντομη ολοκληρωμένη περιλήψη η οποία θα αναλύει ουσιαστικά τα κλινικά και μη κλινικά δεδομένα σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους και οφέλη της προτεινόμενης δοκιμής, εκτός και αν αυτές οι πληροφορίες περιλαμβάνονται ήδη στο πρωτόκολλο. Στην τελευταία περίπτωση, ο αιτών πρέπει να παραπέμπει στη σχετική ενότητα στο πρωτόκολλο. Το κείμενο θα πρέπει να αναφέρει όσες μελέτες περατώθηκαν πρόωρα και να εξηγήει τους λόγους. Οποιαδήποτε εκτίμηση προβλεπόμενων κινδύνων και αναμενόμενων οφελών για μελέτες όσον αφορά ανηλικούς ή ενήλικες που έχουν υποστεί σοβαρή αναπηρία, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις διατάξεις που ορίζουν τα άρθρα 3 έως 5 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.
82. Όταν ενδεικνύται, ο ανάδοχος θα πρέπει να εξηγήσει τα περιθώρια ασφαλείας όσον αφορά τη σχετική συστηματική έκθεση σε ΔΦΠ, κατά προτίμηση βάσει των δεδομένων περιοχής κάτωθι της καμπύλης («ΠΚΚ»), ή των δεδομένων μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}), όποιο από τα δύο θεωρείται πιο σχετικό, και όχι σύμφωνα με τη δόση που εφαρμόζεται. Ο ανάδοχος θα πρέπει επίσης να εξηγήσει την κλινική συνάφεια οποιωνδήποτε ευρημάτων στις κλινικές και μη κλινικές μελέτες μαζί με οποιεσδήποτε συστάσεις για περαιτέρω παρακολούθηση των επιπτώσεων και της ασφάλειας στις κλινικές δοκιμές.

2.7.3. Απλοποιημένος ΦΔΦΠ με παραπομπή σε άλλη τεκμηρίωση

83. Ο αιτών έχει τη δυνατότητα να παραπέμπει σε άλλη τεκμηρίωση η οποία θα μπορούσε να υποβληθεί μεμονωμένα ή μαζί με έναν απλοποιημένο ΦΔΦΠ το οποίο θα περιλαμβάνει τις πληροφορίες του πίνακα 1.

2.7.3.1. Δυνατότητα αναφοράς στο ΕΦΕ

84. Ο αιτών μπορεί είτε να υποβάλει μεμονωμένα τον ΦΔΦΠ ή να παραπέμπει στο ΕΦΕ για τα κλινικά και προκλινικά τμήματα του ΦΔΦΠ. Στην τελευταία περίπτωση, οι περιλήψεις προκλινικών πληροφοριών και κλινικών πληροφοριών θα πρέπει να περιλαμβάνουν δεδομένα, κατά προτίμηση σε πίνακες, παρέχοντας επαρκείς λεπτομέρειες οι οποίες θα επιτρέψουν στους εκτιμητές να λάβουν μια απόφαση όσον αφορά την ενδεχόμενη τοξικότητα του ΔΦΠ και την ασφάλεια της χρήσης του στην προτεινόμενη δοκιμή. Αν υπάρχει κάποια ειδική πτυχή των προκλινικών δεδομένων ή κλινικών δεδομένων που απαιτεί μια λεπτομερή εξήγηση ή συζήτηση εμπειρογνώμονα πέρα από αυτό που συνήθως περιλαμβάνεται στο ΕΦΕ, ο αιτών πρέπει να υποβάλει προκλινικές και κλινικές πληροφορίες ως τμήμα του ΦΔΦΠ.

2.7.3.2. Δυνατότητα παραπομπής στην ΠΧΠ ή στην αξιολόγηση του ΦΔΦΠ ή άλλης εφαρμογής κλινικών δοκιμών

85. Ο αιτών μπορεί να υποβάλει την ισχύουσα έκδοση της ΠΧΠ (ή όσον αφορά τις χώρες ICH, την τεκμηρίωση που ισοδυναμεί με την ΠΧΠ) όπως ο ΦΔΦΠ αν το ΔΦΠ διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος ή σε μια χώρα ICH. Οι ακριβείς απαιτήσεις αναλύονται λεπτομερώς στον Πίνακα 1.
86. Επιπλέον, ο ΦΔΦΠ μπορεί να έχει υποβληθεί προηγουμένως από τον ίδιο αιτούντα ή από άλλον αιτούντα και να είναι στη διάθεση της αρμόδιας εθνικής αρχής του οικείου κράτους μέλους. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι αιτούντες έχουν το δικαίωμα να παραπέμπουν στην προηγούμενη υποβολή. Αν η υποβολή έχει πραγματοποιηθεί από άλλον αιτούντα, θα πρέπει να υποβληθεί μια επιστολή από αυτόν τον αιτούντα, μέσω της οποίας θα επιτρέπεται στην αρμόδια εθνική αρχή να παραπέμπει σε αυτά τα δεδομένα. Οι ακριβείς απαιτήσεις αναλύονται λεπτομερώς στον Πίνακα 1.

87.

Πίνακας 1

Περιεχόμενο απλοποιημένου ΦΔΦΠ

Είδη προηγούμενης αξιολόγησης	Ποιοτικά δεδομένα	Μη κλινικά δεδομένα	Κλινικά δεδομένα
Το ΔΦΠ έχει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος ή χώρα ICH και χρησιμοποιείται στη δοκιμή:			
— στο πλαίσιο των όρων της ΠΧΠ	ΠΧΠ		
— εκτός του πλαισίου των όρων της ΠΧΠ	ΠΧΠ	Αν κριθεί απαραίτητο	Αν κριθεί απαραίτητο
— μετά από τροποποίηση (πχ. κάλυψη της ταυτότητας)	P+A	ΠΧΠ	ΠΧΠ

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

Είδη προηγούμενης αξιολόγησης	Ποιοτικά δεδομένα	Μη κλινικά δεδομένα	Κλινικά δεδομένα
Κάποια άλλη φαρμακευτική μορφή ή δράση του ΔΦΠ έχει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος ή χώρα ICH και το ΔΦΠ παρέχεται από τον υπεύθυνο κυκλοφορίας.	ΠΧΠ+P+A	Ναι	Ναι
Το ΔΦΠ δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος ή χώρα ICH αλλά η δραστική ουσία αποτελεί τμήμα φαρμακευτικού προϊόντος με άδεια κυκλοφορίας σε κράτος μέλος της ΕΕ και			
— παρέχεται από τον ίδιο παρασκευαστή	ΠΧΠ+P+A	Ναι	Ναι
— παρέχεται από άλλον παρασκευαστή	ΠΧΠ+S+P+A	Ναι	Ναι
Το ΔΦΠ υποβλήθηκε σε προηγούμενη ΑΚΔ και αδειοδοτήθηκε στο οικείο κράτος μέλος ⁽¹⁾ και δεν έχει τροποποιηθεί και			
— δεν είναι διαθέσιμα άλλα δεδομένα από την τελευταία τροποποίηση της ΑΚΔ	Αναφορά σε προηγούμενη υποβολή		
— νέα δεδομένα είναι διαθέσιμα από την τελευταία τροποποίηση της ΑΚΔ	Νέα δεδομένα	Νέα δεδομένα	Νέα δεδομένα
— χρησιμοποιείται υπό διαφορετικές συνθήκες	Αν ενδείκνυται	Αν ενδείκνυται	Αν ενδείκνυται

[S: Δεδομένα που σχετίζονται με την δραστική ουσία· P: Δεδομένα που σχετίζονται με το ΔΦΠ· A: Προσαρτήματα στην ισχύουσα έκδοση του εγγράφου Οδηγίες για τις απαιτήσεις της χημικής και φαρμακευτικής τεκμηρίωσης ποιότητας όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα στις κλινικές δοκιμές ⁽²⁾].

⁽¹⁾ Ο ανάδοχος θα πρέπει να παράσχει μια επιστολή χορήγησης άδειας για διασταύρωση με τα δεδομένα που έχουν υποβληθεί από άλλον αιτούντα.

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

88. Αν ο αιτών είναι ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και έχει υποβάλει αίτηση για τροποποίηση ΠΧΠ, η οποία δεν έχει ακόμη εγκριθεί και είναι σχετική για την αξιολόγηση του ΦΔΦΠ όσον αφορά την ασφάλεια των ασθενών, θα πρέπει να εξηγείται η φύση της τροποποίησης και ο λόγος για τον οποίο πραγματοποιείται.

ουσία που αφορά αυτή την ομάδα ΑΘΧ. Εναλλακτικά, μπορεί να παράσχει ένα συνολικό έγγραφο που περιλαμβάνει πληροφορίες που ισοδυναμούν με αυτό στην αντιπροσωπευτική ΠΧΠ για κάθε δραστική ουσία που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ΔΦΠ στην κλινική δοκιμή.

89. Αν το ΔΦΠ καθορίζεται στο πρωτόκολλο όσον αφορά τη δραστική ουσία ή τον κωδικό ΑΘΧ (βλ. παραπάνω, ενότητα 2.5), ο αιτών μπορεί να αντικαταστήσει τον ΦΔΦΠ από μια αντιπροσωπευτική ΠΧΠ για κάθε δραστική ουσία/δραστική

2.7.4. ΦΔΦΠ σε περιπτώσεις εικονικού σκευάσματος

90. Αν το ΔΦΠ είναι εικονικό σκεύασμα, οι απαιτήσεις πληροφοριών μπορούν να μειωθούν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2.

91.

Πίνακας 2

ΦΔΦΠ σε περιπτώσεις εικονικού σκευάσματος

ΦΔΦΠ σε περιπτώσεις εικονικού σκευάσματος	Ποιοτικά δεδομένα	Μη κλινικά δεδομένα	Κλινικά δεδομένα
Το ΔΦΠ είναι εικονικό σκεύασμα	P+A	Όχι	Όχι
Το ΔΦΠ είναι εικονικό σκεύασμα και το εικονικό σκεύασμα έχει την ίδια σύνθεση με το ΔΦΠ, παρασκευάζεται από τον ίδιο παρασκευαστή και δεν είναι αποστειρωμένο.	Όχι	Όχι	Όχι

ΦΔΦΠ σε περιπτώσεις εικονικού σκευάσματος	Ποιοτικά δεδομένα	Μη κλινικά δεδομένα	Κλινικά δεδομένα
Το ΔΦΠ είναι εικονικό σκεύασμα και έχει υποβληθεί σε προηγούμενη ΑΚΔ στο οικείο κράτος μέλος	Όχι	Όχι	Όχι

[S: Δεδομένα που σχετίζονται με τη δραστική ουσία· P: Δεδομένα που σχετίζονται με το ΔΦΠ· A: Προσαρτήματα στην ισχύουσα έκδοση του εγγράφου *Οδηγίες για τις απαιτήσεις της χημικής και φαρμακευτικής τεκμηρίωσης ποιότητας όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα στις κλινικές δοκιμές* ⁽¹⁾].

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

2.8. Μη δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στη δοκιμή

92. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής και δεν εμπίπτουν στο πεδίο του ορισμού ενός δοκιμαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος είναι μη δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα («ΜΔΦΠ»). Η «διαχωριστική γραμμή» μεταξύ των ΔΦΠ και των ΜΔΦΠ περιγράφεται στο έγγραφο *Οδηγίες για τα Δοκιμαζόμενα Φαρμακευτικά Προϊόντα (ΔΦΠ) και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε Κλινικές Δοκιμές* ⁽¹⁾.
93. Συνιστάται ιδιαιτέρως να χρησιμοποιούνται ΜΔΦΠ με άδεια κυκλοφορίας στο οικείο κράτος μέλος. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή πρέπει να είναι ΜΔΦΠ με άδεια κυκλοφορίας σε κάποιο άλλο κράτος μέλος. Όταν αυτό δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή πρέπει να είναι ΜΔΦΠ με άδεια κυκλοφορίας σε μια χώρα ICH ή τρίτη χώρα που διατηρεί συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης με την ΕΕ («ΣΑΑ») ⁽²⁾. Όταν δεν είναι δυνατόν, η επόμενη επιλογή θα πρέπει να είναι ένα μη δοκιμαζόμενο φαρμακευτικό προϊόν με άδεια κυκλοφορίας σε μια άλλη τρίτη χώρα. Διαφορετικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ΜΔΦΠ που δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας.
94. Για τις απαιτήσεις του φακέλου ΜΔΦΠ, γίνεται αναφορά στην ισχύουσα οδηγία που δημοσιεύθηκε στο έγγραφο *EudraLex — Οι κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση*, Τόμος 10 ⁽³⁾.

2.9. Άλλα έγγραφα που πρέπει να υποβληθούν, Επισκόπηση

95. Τα παρακάτω συμπληρωματικά έγγραφα πρέπει να περιλαμβάνονται στον φάκελο αίτησης που υποβάλλεται στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους:
- αντίγραφο της γνωμοδότησης της επιτροπής δεοντολογίας του οικείου κράτους μέλους, είτε η αίτηση υποβλήθηκε παράλληλα ή με αλληλουχία, αμέσως μόλις είναι διαθέσιμη, εκτός και αν η Επιτροπή Δεοντολογίας ενημερώσει τον αιτούντα ότι μετέφερε τη γνωμοδότησή της στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους. Η υποβολή αυτού του εγγράφου μετά από την υποβολή αίτησης για τη χορήγηση άδειας δεν πρέπει να θεωρείται ως αλλαγή της τεκμηρίωσης, όπως αναφέρεται στην ενότητα 2.1.4.2·
 - εάν είναι διαθέσιμο, αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής από οποιοδήποτε κράτος μέλος ή από

τον Οργανισμό σχετικά με κλινική. Η υποβολή αυτού του εγγράφου μετά από την υποβολή της αίτησης χορήγησης άδειας δεν θεωρείται αλλαγή της τεκμηρίωσης όπως αναφέρεται στην ενότητα 19.

- αν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα του ΠΠΕ, αντίγραφο της απόφασης του Οργανισμού όσον αφορά τη συμφωνία σχετικά με το ΠΠΕ και τη γνωμοδότηση της παιδιατρικής επιτροπής, εκτός και αν αυτά τα έγγραφα είναι διαθέσιμα στο διαδίκτυο. Στην τελευταία περίπτωση, ο σύνδεσμος προς αυτήν την τεκμηρίωση στη συνοδευτική επιστολή αρκεί (βλ. ενότητα 2.3). Η υποβολή αυτού του εγγράφου μετά από την υποβολή αίτησης για τη χορήγηση άδειας δεν πρέπει να θεωρείται ως αλλαγή της τεκμηρίωσης, όπως αναφέρεται στην ενότητα 2.1.4.2·
 - το περιεχόμενο της επισήμανσης του ΔΦΠ·
 - όταν προβλέπονται τέλη, απόδειξη πληρωμής.
96. Ο πίνακας 3 περιλαμβάνει την τελική επισκόπηση της τεκμηρίωσης που πρέπει να υποβληθεί.

Πίνακας 3

Κατάλογος τεκμηρίωσης που πρέπει να υποβληθεί στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους σύμφωνα με τις παρούσες λεπτομερείς οδηγίες

- Συνοδευτική επιστολή με τα περιεχόμενα που ορίζονται στην ενότητα 2.3·
- Έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής·
- Πρωτόκολλο με τα περιεχόμενα που ορίζονται στην ενότητα 2.5·
- Το ΕΦΕ ή το έγγραφο που αντικαθιστά το ΕΦΕ, όπως ορίζεται στην ενότητα 2.6·
- Ο ΦΔΦΠ/απλοποιημένος ΦΔΦΠ, όπως ορίζεται στις ενότητες 2.7 και 2.7.3·
- Φάκελος ΜΔΦΠ, όπως ορίζεται στην ενότητα 2.8·
- Τα συμπληρωματικά τμήματα της τεκμηρίωσης, όπως ορίζονται στην ενότητα 2.9.

2.10. Συμπληρωματικές εθνικές απαιτήσεις για τα έγγραφα

97. Οι εθνικές απαιτήσεις για το περιεχόμενο του φακέλου εφαρμογής της κλινικής δοκιμής μπορεί να είναι πιο ολοκληρωμένες από τον κατάλογο τεκμηρίωσης που ορίζεται στην ενότητα 2.9 στις εξής δύο περιπτώσεις:

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

⁽²⁾ Αυτές οι τρίτες χώρες είναι ο Καναδάς, η Ιαπωνία, η Ελβετία, η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία.

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

- 2.10.1. Έγγραφα που σχετίζονται με πληροφορίες που αφορούν τις επιτροπές δεοντολογίας αλλά ελέγχονται κατ' εξαίρεση από αρμόδιες εθνικές αρχές σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/20/EK
98. Έγγραφα που σχετίζονται με πληροφορίες οι οποίες αξιολογούνται, σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK, από την επιτροπή δεοντολογίας δεν πρέπει να υποβάλλονται στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους.
99. Ωστόσο, αν ένα κράτος μέλος έχει αποφασίσει, σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/20/EK, ότι η αρμόδια εθνική αρχή του είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση
- των διατάξεων αποζημίωσης ή αντιστάθμισης
 - της ασφάλειας ή αποζημίωσης για την κάλυψη ευθύνης του ερευνητή/αναδόχου
 - της αντιστάθμισης και επιβράβευσης των ερευνητών και των συμμετεχόντων σε κλινικές δοκιμές, ή
 - της συμφωνίας μεταξύ του αναδόχου και των κέντρων διενέργειας κλινικών δοκιμών,
- η σχετική τεκμηρίωση πρέπει να υποβληθεί στην αρμόδια εθνική αρχή αυτού του κράτους μέλους.
100. Τα κράτη μέλη τα οποία αποφασίζουν να διευρύνουν το πεδίο εφαρμογής της αρμόδιας εθνικής αρχής υπόκεινται στην υποχρέωση να ενημερώσουν την Επιτροπή, τα άλλα κράτη μέλη και τον Οργανισμό για αυτό. Αυτά τα κράτη μέλη παρατίθενται στον «δικτυακό τόπο κλινικών δοκιμών» της Ευρωπαϊκής Επιτροπής⁽¹⁾.
- 2.10.2. Έγγραφα που σχετίζονται με πληροφορίες σχετικά με μια πιο ολοκληρωμένη προστασία του συμμετέχοντος στην κλινική δοκιμή σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/EK
101. Ορισμένα κράτη μέλη μπορεί να διαθέτουν πιο ολοκληρωμένες εθνικές διατάξεις για την προστασία των ατόμων που υπόκεινται σε κλινικές δοκιμές σε σχέση με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/EK (πρβλ. άρθρο 3 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/EK).
102. Προκειμένου η αρμόδια εθνική αρχή να εκτιμήσει τη συμμόρφωση αυτών των εθνικών διατάξεων (εφεξής καλούμενες ως «αντίστοιχες εθνικές διατάξεις»), τα κράτη μέλη μπορεί να απαιτήσουν συμπληρωματικές πληροφορίες για τον φάκελο αίτησης της κλινικής δοκιμής.
103. Ωστόσο, τα κράτη μέλη μπορεί να ζητήσουν απλώς αυτές τις συμπληρωματικές πληροφορίες αν η αντίστοιχη εθνική διάταξη συμμορφώνεται με την οδηγία 2001/20/EK. Αυτό απαιτεί κυρίως, η αντίστοιχη εθνική διάταξη:
- να αποσκοπεί σαφώς σε μια πιο ολοκληρωμένη προστασία του υποκειμένου της κλινικής δοκιμής σε σχέση με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/20/EK·
 - να είναι κατάλληλη και ανάλογη του επιδιωκόμενου στόχου·
 - να είναι σύμφωνη με τις διαδικασίες που καθορίζονται στην οδηγία 2001/20/EK· και
 - να είναι σύμφωνη με τα χρονοδιαγράμματα που καθορίζονται στην οδηγία 2001/20/EK.
104. Η Επιτροπή πρόκειται να διασφαλίσει τη συμμόρφωση των αντίστοιχων εθνικών διατάξεων με αυτές τις απαιτήσεις.

3. ΓΝΩΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

3.1. Νομική βάση και πεδίο εφαρμογής

105. Το άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/EK αναφέρει τα εξής:

«Μετά την έναρξη της κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος μπορεί να επιφέρει τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο. Όταν οι τροποποιήσεις αυτές είναι ουσιώδεις και ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις στην ασφάλεια των συμμετεχόντων ή να μεταβάλουν την ερμηνεία των επιστημονικών στοιχείων στα οποία στηρίζεται η διεξαγωγή της δοκιμής, ή εάν είναι άλλως σημαντικές, ο ανάδοχος κοινοποιεί τους λόγους και το περιεχόμενο των τροποποιήσεων αυτών στις αρμόδιες αρχές του ή των οικείων κρατών μελών και ενημερώνει την ή τις αντίστοιχες επιτροπές δεοντολογίας σύμφωνα με τα άρθρα 6 («Επιτροπή Δεοντολογίας») και 9 («Έναρξη κλινικής δοκιμής».)»

106. Δεδομένων των πανομοιότυπων νομικών συνεπειών τροποποιήσεων οι οποίες είναι «ουσιώδεις και ενδέχεται να έχουν επιπτώσεις στην ασφάλεια των συμμετεχόντων ή να μεταβάλουν την ερμηνεία των επιστημονικών στοιχείων στα οποία στηρίζεται η διεξαγωγή της δοκιμής» και τροποποιήσεων οι οποίες είναι «άλλως σημαντικές», ο όρος «ουσιώδης τροποποίηση» που χρησιμοποιείται σε αυτές τις οδηγίες αναφέρεται και στους δύο τύπους τροποποιήσεων.

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

107. Η γνωστοποίηση/υποβολή πληροφοριών ⁽¹⁾ είναι υποχρεωτική μόνο σε περίπτωση που η τροποποίηση είναι ουσιώδης τροποποίηση. Η οδηγία 2001/20/EK δεν απαιτεί γνωστοποίηση, ούτε άμεση υποβολή πληροφοριών μη ουσιωδών τροποποιήσεων. Ούτε οι αρμόδιες εθνικές αρχές του οικείου κράτους μέλους, ούτε η επιτροπή δεοντολογίας μπορούν να υποχρεώσουν τον ανάδοχο να υποβάλει μη ουσιώδεις τροποποιήσεις. Εν προκειμένω, εφαρμόζονται οι κανόνες μη ουσιωδών τροποποιήσεων (πρβλ. ενότητα 3.6).

3.2. Η έννοια της «τροποποίησης»

108. Οι παρακάτω αλλαγές δεν θεωρούνται «τροποποίηση» όπως αναφέρονται στο άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/EK:

- αλλαγή στην τεκμηρίωση που υποβλήθηκε στην αρμόδια εθνική αρχή κατά τη διάρκεια της συνεχούς αξιολόγησης της αίτησης για χορήγηση άδειας από την αρμόδια εθνική αρχή (για αυτές τις πτυχές, βλ. ενότητα 2.1.4.2)· και
- αλλαγή στην τεκμηρίωση που υποβλήθηκε στην επιτροπή δεοντολογίας κατά τη διάρκεια της συνεχούς αξιολόγησης της αίτησης για χορήγηση άδειας από την επιτροπή δεοντολογίας.

109. Το άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/20/EK αναφέρεται μόνο στις τροποποιήσεις στο εγκριθέν πρωτόκολλο. Αυτό πρέπει να εννοηθεί πως περιλαμβάνει όλη την τεκμηρίωση που υποβάλλεται στο πλαίσιο του εγκριθέντος πρωτοκόλλου.

110. Η ετήσια έκθεση ασφάλειας («ΕΕΑ») σύμφωνα με το άρθρο 17 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK δεν είναι καθαυτή μια τροποποίηση και επομένως δεν πρέπει να γνωστοποιηθεί ως ουσιώδης τροποποίηση στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους. Ωστόσο, ο ανάδοχος πρέπει να επιβεβαιώσει αν τα δεδομένα που συμπεριλήφθηκαν στην ΕΕΑ απαιτούν αλλαγή στην τεκμηρίωση που υποβλήθηκε με την αίτηση χορήγησης άδειας για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής. Αν αυτή η τροποποίηση είναι ουσιώδης, οι κανόνες γνωστοποίησης των ουσιωδών τροποποιήσεων εφαρμόζονται σε αυτές τις αλλαγές.

111. Η αλλαγή του υπευθύνου επικοινωνίας ή των στοιχείων επικοινωνίας του υπευθύνου επικοινωνίας (πχ. μια αλλαγή της ηλεκτρονικής ή της ταχυδρομικής διεύθυνσης) δεν θεωρείται τροποποίηση, αν ο ανάδοχος και ο νόμιμος αντιπρόσωπος παραμένουν οι ίδιοι. Ωστόσο, ο ανάδοχος πρέπει να διασφαλίσει ότι η αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους γνωρίζει αυτήν την αλλαγή, το συντομότερο δυνατό, προκειμένου να επιτρέψει στην αρμόδια εθνική αρχή να ασκήσει την εποπτική της λειτουργία.

3.3. Η έννοια «ουσιώδης»

112. Τροποποιήσεις στη δοκιμή θεωρούνται «ουσιώδεις» όταν ενδέχεται να έχουν σημαντικό αντίκτυπο:

⁽¹⁾ Η οδηγία 2001/20/EK διακρίνει τη γνωστοποίηση της εθνικής αρμόδιας αρχής από την ενημέρωση της Επιτροπής δεοντολογίας. Για τους σκοπούς των παρούσων οδηγιών, και τα δύο θα αναφέρονται ως «γνωστοποίηση».

— στην ασφάλεια ή τη φυσική ή διανοητική ακεραιότητα των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή· ή

— στην επιστημονική αξία της δοκιμής.

113. Σε όλες τις περιπτώσεις, μια τροποποίηση πρέπει να θεωρείται «ουσιώδης» μόνο στην περίπτωση κατά την οποία ισχύει ένα ή και τα δύο παραπάνω κριτήρια.

114. Εξαρτάται από τον ανάδοχο να αξιολογήσει το αν μια τροποποίηση πρέπει να θεωρείται «ουσιώδης». Αυτή η αξιολόγηση πρέπει να πραγματοποιείται κατά περίπτωση βάσει των παραπάνω κριτηρίων. Ενώ η ευθύνη της αξιολόγησης ανήκει στον ανάδοχο, σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ανάδοχος συμβουλευέται την αρμόδια εθνική αρχή, η συμβουλή θα πρέπει να παρέχεται το συντομότερο δυνατόν και δωρεάν.

115. Κατά την εφαρμογή αυτών των κριτηρίων ωστόσο, πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την αποφυγή περιττών αναφορών. Ειδικότερα, οποιαδήποτε αλλαγή στο έντυπο αίτησης της κλινικής δοκιμής δεν θεωρείται εξ ορισμού ως «ουσιώδης» τροποποίηση.

116. Η ετήσια ενημέρωση του ΕΦΕ σύμφωνα με το άρθρο 8 της οδηγίας 2005/28/EK δεν είναι αυτή καθαυτή ουσιώδης τροποποίηση. Ωστόσο, ο ανάδοχος πρέπει να επιβεβαιώσει αν η ανανέωση συνδέεται με αλλαγές οι οποίες πρέπει να θεωρηθούν ουσιώδεις. Σε αυτήν την περίπτωση, οι κανόνες για τη γνωστοποίηση των ουσιωδών τροποποιήσεων ισχύουν για την αλλαγή.

117. Ο ανάδοχος θα πρέπει να αξιολογήσει επίσης αν ο συνδυασμός ουσιωδών τροποποιήσεων οδηγεί σε αλλαγές της κλινικής δοκιμής σε βαθμό που πρέπει να θεωρηθεί ως μια εντελώς νέα κλινική δοκιμή, η οποία θα πρέπει τότε να αποτελέσει αντικείμενο νέας διαδικασίας χορήγησης άδειας.

3.4. Παραδείγματα

118. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα κριτήρια, τα παρακάτω παραδείγματα θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως κατευθύνσεις για την απόφαση κατά περίπτωση του αναδόχου. Τα παραδείγματα αυτά συνδέονται μόνο με τις πτυχές που αξιολογούνται από την αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους. Για πτυχές που εξετάζονται από την επιτροπή δεοντολογίας, γίνεται αναφορά στις οδηγίες της Επιτροπής βάσει του άρθρου 8 της οδηγίας 2001/20/EK.

3.4.1. Τροποποιήσεις όσον αφορά το πρωτόκολλο των κλινικών δοκιμών.

119. Όσον αφορά το πρωτόκολλο, παρακάτω παρατίθεται ένας μη εξαντλητικός κατάλογος χαρακτηριστικών τροποποιήσεων που είναι «ουσιώδεις»:

- α) αλλαγή του κύριου στόχου της κλινικής δοκιμής·

- β) αλλαγή του πρωτεύοντος ή δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου το οποίο ενδέχεται να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ασφάλεια ή την επιστημονική αξία της κλινικής δοκιμής·
- γ) χρήση μιας νέας μέτρησης για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο·
- δ) νέα τοξικολογικά ή φαρμακολογικά δεδομένα ή νέα ερμηνεία των τοξικολογικών ή φαρμακολογικών δεδομένων η οποία ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στην αξιολόγηση κινδύνου/ωφέλειας·
- ε) αλλαγή στον ορισμό της περάτωσης της δοκιμής, ακόμη και αν η δοκιμή έχει στην πράξη ήδη περατωθεί·
- στ) προσθήκη σκέλους ή ομάδας εικονικού σκευάσματος δοκιμής·
- ζ) αλλαγή των κριτηρίων ένταξης ή αποκλεισμού, όπως αλλαγές στο ηλικιακό εύρος, αν αυτές οι αλλαγές ενδέχεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην ασφάλεια ή την επιστημονική αξία της κλινικής δοκιμής·
- η) μείωση του αριθμού των επισκέψεων παρακολούθησης·
- θ) αλλαγή μιας διαγνωστικής ή ιατρικής διαδικασίας παρακολούθησης η οποία ενδέχεται να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ασφάλεια ή την επιστημονική αξία της κλινικής δοκιμής·
- ι) αποχώρηση από το ανεξάρτητο εποπτικό συμβούλιο δεδομένων·
- ια) αλλαγή ΔΦΠ·
- ιβ) αλλαγή της δόσης του ΔΦΠ·
- ιγ) αλλαγή στον τρόπο χορήγησης ΔΦΠ·
- ιδ) αλλαγή σχεδίου μελέτης το οποίο ενδέχεται να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην πρωτεύουσα ή μείζονα δευτερεύουσα στατιστική ανάλυση ή αξιολόγηση κινδύνου/ωφέλειας.
120. Όσον αφορά το πρωτόκολλο, παρακάτω παρατίθεται ένας μη εξαντλητικός κατάλογος χαρακτηριστικών τροποποιήσεων που είναι μη «ουσιώδεις»:
- α) αλλαγές στην ταυτοποίηση της δοκιμής (π.χ. αλλαγή τίτλου, κ.τ.λ.)·
- β) πρόσδεση/διαγραφή των πειραματικών/τριτευόντων καταληκτικών σημείων·
- γ) μικρή αύξηση της διάρκειας της δοκιμής (< 10 % του συνολικού χρόνου της δοκιμής)·
- δ) αύξηση της διάρκειας κατά > 10 % του συνολικού χρόνου της δοκιμής, υπό τον όρο:
- η έκθεση στη θεραπεία με το ΔΦΠ να μην επεκταθεί·
- ο ορισμός του τερματισμού της δοκιμής να μην αλλάξει· και
- η παρακολούθηση των ρυθμίσεων να μην αλλάξει·
- ε) αλλαγή στον αριθμό των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή ανά κέντρο δοκιμής, αν ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων στο οικείο κράτος μέλος είναι όμοιος ή αν η αύξηση/μείωση είναι ασήμαντη σε σχέση με τον απόλυτο αριθμό συμμετεχόντων·
- στ) αλλαγή στον αριθμό των συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή στο οικείο κράτος μέλος, αν ο συνολικός αριθμός συμμετεχόντων είναι όμοιος ή αν η αύξηση/μείωση είναι ασήμαντη σε σχέση με τον απόλυτο αριθμό συμμετεχόντων·
- ζ) αλλαγή στην τεκμηρίωση που χρησιμοποιείται από την ερευνητική ομάδα για την καταγραφή των δεδομένων της μελέτης (πχ. έντυπο έκθεσης περίπτωσης ή έντυπο συλλογής δεδομένων)·
- η) επιπλέον παρακολούθηση ασφάλειας η οποία δεν αποτελεί τμήμα ενός επείγοντος μέτρου ασφάλειας αλλά λαμβάνεται σε βάση προφύλαξης·
- θ) ήσσονος σημασίας διευκρινίσεις στο πρωτόκολλο·
- ι) διόρθωση τυπογραφικών λαθών.
- 3.4.2. Τροποποιήσεις όσον αφορά τον ΦΔΦΠ
121. Όσον αφορά τις αλλαγές στον ΦΔΦΠ, οδηγίες περιλαμβάνονται στο Κεφάλαιο 8 του εγγράφου Οδηγίες για τις απαιτήσεις της χημικής και φαρμακευτικής τεκμηρίωσης ποιότητας όσον αφορά τα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα στις κλινικές δοκιμές ⁽¹⁾.
- 3.4.3. Τροποποιήσεις όσον αφορά το ΕΦΕ
122. Όσον αφορά το ΕΦΕ, παρακάτω παρατίθεται ένας μη εξαντλητικός κατάλογος των τροποποιήσεων που είναι τυπικά «ουσιώδεις»:
- ⁽¹⁾ CHMP/QWP/185401/2004 τελικό (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- α) νέα τοξικολογικά ή φαρμακολογικά δεδομένα ή νέα ερμηνεία των τοξικολογικών ή φαρμακολογικών δεδομένων που έχουν σημασία για τον ερευνητή·
- β) αλλαγές στις πληροφορίες ασφάλειας αναφοράς για την ετήσια έκθεση ασφάλειας.
- 3.4.4. Τροποποιήσεις όσον αφορά άλλα αρχικά έγγραφα που στηρίζουν την αίτηση χορήγησης άδειας για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής.
123. Όσον αφορά τα άλλα αρχικά έγγραφα, παρακάτω παρατίθεται ένας μη εξαντλητικός κατάλογος χαρακτηριστικών τροποποιήσεων που είναι «ουσιώδεις»:
- α) αλλαγή του αναδόχου ή του νόμιμου αντιπροσώπου του αναδόχου·
- β) ανάκληση ή αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του ΔΦΠ.
124. Όσον αφορά τα άλλα αρχικά έγγραφα, παρακάτω παρατίθεται ένας μη εξαντλητικός κατάλογος χαρακτηριστικών τροποποιήσεων που είναι «ουσιώδεις»:
- α) οποιαδήποτε αλλαγή προσώπων εκτός από τον ανάδοχο ή τον νόμιμο αντιπρόσωπό του, για παράδειγμα αλλαγή του αιτούντος, των μελών των κλινικών δοκιμών («ΜΚΔ») τα οποία παρακολουθούν την κλινική δοκιμή για τον ερευνητή ή των οργανισμών κλινικών ερευνών («ΟΚΕ») (σημειώνεται ότι η ευθύνη έναντι της αρμόδιας εθνικής αρχής για την κλινική δοκιμή ανήκει πάντα στον ανάδοχο ή τον νομικό του αντιπρόσωπο)·
- β) οποιαδήποτε αλλαγή στα στοιχεία επικοινωνίας των ατόμων τα οποία αναφέρονται στην τεκμηρίωση (βλ. ωστόσο ενότητα 3.2 όσον αφορά τα στοιχεία επικοινωνίας του υπευθύνου επικοινωνίας)·
- γ) αλλαγές στην εσωτερική οργάνωση του αναδόχου ή των ατόμων στα οποία έχουν εκχωρηθεί ορισμένα καθήκοντα·
- δ) αλλαγές στις υλικοτεχνικές ρυθμίσεις για την αποθήκευση/μεταφορά δειγμάτων·
- ε) αλλαγή στον τεχνικό εξοπλισμό·
- στ) πρόσδεση ή διαγραφή αυτή καθαυτή άλλου κράτους μέλους ή οικείας τρίτης χώρας.
- 3.5. Ποιος θα πρέπει να ενημερωθεί;**
125. Ουσιώδεις τροποποιήσεις μπορεί να συνδέονται με πληροφορίες σχετικές με την αξιολόγηση από την αρμόδια εθνική αρχή, την επιτροπή δεοντολογίας, ή και τις δύο.
126. Για ουσιώδεις τροποποιήσεις σε πληροφορίες που αξιολογούνται μόνο από την αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους, ο ανάδοχος θα πρέπει να ενημερώσει για την τροποποίηση την αρμόδια εθνική αρχή.
127. Για ουσιώδεις τροποποιήσεις των πληροφοριών που αξιολογούνται, σύμφωνα με την οδηγία 2001/20/ΕΚ, μόνο από την επιτροπή δεοντολογίας ή το οικείο κράτος μέλος, ο ανάδοχος θα πρέπει να ενημερώσει μόνο την επιτροπή δεοντολογίας για την τροποποίηση. Αυτό σχετίζεται κυρίως με την ενημέρωση όσον αφορά:
- το κέντρο διενέργειας της κλινικής δοκιμής [άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο στ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ]·
 - τις γραπτές πληροφορίες που πρέπει να δοθούν στον συμμετέχοντα στην κλινική δοκιμή για τη λήψη εν γνώσει συναίνεσης [άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο ζ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ]· και
 - τον ερευνητή [άρθρο 6 παράγραφος 3 στοιχείο δ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ].
128. Αυτές οι πτυχές περιλαμβάνονται στο ξεχωριστό έγγραφο οδηγιών της Επιτροπής βάσει του άρθρου 8 της οδηγίας 2001/20/ΕΚ.
129. Στην περίπτωση ουσιωδών τροποποιήσεων που επηρεάζουν πληροφορίες που αξιολογούνται από την αρμόδια εθνική αρχή και την επιτροπή δεοντολογίας του οικείου κράτους μέλους, ο ανάδοχος πρέπει να υποβάλει τις γνωστοποιήσεις παράλληλα.
130. Δεν υπάρχει λόγος γνωστοποίησης ουσιωδών τροποποιήσεων «για απλή ενημέρωση» σε έναν φορέα (αρμόδια εθνική αρχή ή επιτροπή δεοντολογίας), αν αυτή η πληροφορία αξιολογείται από τον αντίστοιχο άλλο φορέα.
131. Στην πράξη, είναι απαραίτητο η αρμόδια εθνική αρχή και η επιτροπή δεοντολογίας στο οικείο κράτος μέλος να επικοινωνούν, προκειμένου να διασφαλίσουν την ανταλλαγή εμπειρογνομosύνης ή πληροφοριών. Αυτό μπορεί να έχει σημασία για παράδειγμα στην περίπτωση:
- αξιολόγησης επιστημονικών πληροφοριών που απαιτούν συγκεκριμένη εμπειρογνομosύνη·
 - διασφάλισης αποτελεσματικών ελέγχων των κέντρων διενέργειας των κλινικών δοκιμών· και
 - επικαιροποίησης των σχετικών πληροφοριών στο σύστημα EudraCT.

3.6. Μη ουσιώδεις τροποποιήσεις

132. Ο ανάδοχος δεν υποχρεούται να γνωστοποιεί μη ουσιώδεις τροποποιήσεις στην αρμόδια εθνική αρχή ή στην επιτροπή δεοντολογίας. Ωστόσο, οι μη ουσιώδεις τροποποιήσεις θα πρέπει να καταγράφονται και να περιλαμβάνονται στην τεκμηρίωση όταν υποβάλλεται στη συνέχεια, για παράδειγμα για τη γνωστοποίηση μιας ουσιώδους τροποποίησης. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για το έντυπο αίτησης για τη διενέργεια της κλινικής δοκιμής: αυτό το έντυπο πρέπει να ενημερώνεται στο σύνολό του όταν γίνεται μια ουσιώδης τροποποίηση. Τεκμηρίωση για μη ουσιώδεις τροποποιήσεις θα πρέπει επίσης να είναι διαθέσιμη εφόσον ζητηθεί για έλεγχο στο κέντρο διενέργειας της κλινικής δοκιμής ή των εγκαταστάσεων του αναδόχου, κατά περίπτωση.

3.7. Μορφή και περιεχόμενο της γνωστοποίησης

133. Η γνωστοποίηση μιας ουσιώδους τροποποίησης πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής:

α) Μια υπογεγραμμένη, συνοδευτική επιστολή που θα περιλαμβάνει:

- στο θέμα, τον αριθμό EudraCT και τον αριθμό πρωτοκόλλου του αναδόχου (αν είναι διαθέσιμος) με τον τίτλο της δοκιμής και τον κωδικό αριθμό τροποποίησης του αναδόχου ο οποίος επιτρέπει τη μοναδική αναγνώριση της ουσιώδους τροποποίησης. Θα πρέπει να υπάρξει μέριμνα για τη χρήση του κωδικού αριθμού με συνεπή τρόπο·
- ταυτότητα του αιτούντος·
- ταυτοποίηση της τροποποίησης [κωδικός αριθμός τροποποίησης του αναδόχου ⁽¹⁾ και ημερομηνία]. Μια τροποποίηση θα μπορούσε να αναφέρεται σε αρκετές αλλαγές στο πρωτόκολλο ή στα επιστημονικά συνοδευτικά έγγραφα·
- μια υπογραμμισμένη υπόδειξη ειδικών ζητημάτων που σχετίζονται με την τροποποίηση και υπόδειξη όσον αφορά το σημείο του πρωτότυπου φακέλου συμμετοχής στο οποίο βρίσκεται η σχετική πληροφορία ή κείμενο·
- ταυτοποίηση κάθε πληροφορίας η οποία δεν περιλαμβάνεται στο Έγγραφο Γνωστοποίησης Τροποποίησης που θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις όσον αφορά τον κίνδυνο των συμμετεχόντων στη δοκιμή·
- κατά περίπτωση, κατάλογο όλων των σχετικών κλινικών δοκιμών με τους αριθμούς EudraCT και τους αντιστοιχούς κωδικούς αριθμούς των αντιστοιχών τροποποιήσεων (βλ. παραπάνω)·

β) Το Έντυπο Γνωστοποίησης Τροποποίησης, όπως τροποποιήθηκε, το οποίο έχει δημοσιευθεί στον 10ο τόμο του *EudraLex* — Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά

προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα ⁽²⁾. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο αυτό το Έντυπο Γνωστοποίησης Τροποποίησης·

γ) Περιγραφή της τροποποίησης:

- ένα απόσπασμα των τροποποιημένων εγγράφων που περιλαμβάνει προηγούμενες και νέες διατυπώσεις με εμφανείς τις αλλαγές (track changes), καθώς και το απόσπασμα που περιλαμβάνει τη νέα διατύπωση·
- παρά το προηγούμενο σημείο, αν οι αλλαγές είναι ευρείας κλίμακας ή μεγαλεπήβολες σε τέτοιο βαθμό ώστε να δικαιολογούν εξ ολοκλήρου νέα έκδοση του εγγράφου, νέα έκδοση ολόκληρου του εγγράφου. Σε αυτήν την περίπτωση, ένας συμπληρωματικός πίνακας θα πρέπει να περιλαμβάνει τις τροποποιήσεις στα έγγραφα. Σε αυτόν τον κατάλογο οι όμοιες αλλαγές πρέπει να είναι ομαδοποιημένες.

Η νέα έκδοση πρέπει να προσδιορίζεται με την ημερομηνία και με έναν ενημερωμένο αριθμό έκδοσης.

δ) Συνοδευτικές πληροφορίες οι οποίες περιλαμβάνουν, κατά περίπτωση:

- περιλήψεις δεδομένων·
- επικαιροποιημένη αξιολόγηση συνολικού κινδύνου/ωφελείας·
- πιθανές επιπτώσεις για υποκείμενα που περιλαμβάνονται ήδη στη δοκιμή·
- πιθανές επιπτώσεις για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων·

ε) Αν η ουσιώδης τροποποίηση αφορά αλλαγές σε καταχωρήσεις όσον αφορά το έντυπο αίτησης για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής, ένα αναθεωρημένο αντίγραφο του αρχείου XML που ενσωματώνει τροποποιημένα δεδομένα. Αν το έντυπο δεν υποβληθεί μέσω τηλεματικού συστήματος, τα πεδία που επηρεάζονται από την ουσιώδη τροποποίηση θα πρέπει να επισημαίνονται στο αναθεωρημένο έντυπο ⁽³⁾.

134. Όταν μια ουσιώδης τροποποίηση επηρεάζει περισσότερες από μία κλινικές δοκιμές του ίδιου αναδόχου και το ίδιο ΔΦΠ, ο ανάδοχος μπορεί να πραγματοποιήσει μία μόνο γνωστοποίηση στην αρμόδια εθνική αρχή/επιτροπή δεοντολογίας του οικείου κράτους μέλους. Η συνοδευτική επιστολή και η γνωστοποίηση πρέπει να περιλαμβάνουν έναν κατάλογο όλων των σχετικών κλινικών δοκιμών με τους αριθμούς EudraCT και τους αντιστοιχούς κωδικούς αριθμούς των τροποποιήσεων. Αν η ουσιώδης τροποποίηση αφορά αλλαγές σε διάφορα έντυπα αίτησης για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής, όλα τα έντυπα θα πρέπει να ενημερωθούν (βλ. ενότητα 3.7).

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

⁽³⁾ Η ενότητα A4 του εντύπου ΑΚΔ πρέπει να περιλαμβάνει την έκδοση και την ημερομηνία του πρωτοκόλλου για το οποίο δόθηκε άδεια εξαρχής και αυτό δεν θα πρέπει να αλλάξει όταν το πρωτόκολλο τροποποιηθεί αργότερα. Η ενότητα B4 του εντύπου τροποποίησης πρέπει να περιλαμβάνει την έκδοση και την ημερομηνία του ισχύοντος πρωτοκόλλου για το οποίο χορηγήθηκε άδεια. Σημειώνεται ότι η ενότητα Η του εντύπου ΑΚΔ δεν χρειάζεται να αλλάξει, καθώς αφορά την κατάσταση της αίτησης ΑΚΔ στην επιτροπή δεοντολογίας τη στιγμή της υποβολής της ΑΚΔ στην ΑΑ.

⁽¹⁾ Ο κωδικός αριθμός προσδιορίζει την τροποποίηση και αναφέρεται σε όλα τα έγγραφα που έχουν υποβληθεί. Ο ανάδοχος αποφασίζει όσον αφορά τον κωδικό που θα χρησιμοποιηθεί. Η ενότητα E1 του εντύπου τροποποίησης πρέπει συμπληρώνεται με την ημερομηνία και έκδοση της νέας τροποποίησης με την οποία σχετίζεται αυτό το έντυπο.

3.8. Χρόνος απάντησης, εφαρμογή

135. Το άρθρο 10 στοιχείο α) δεύτερο και τρίτο εδάφιο της οδηγίας 2001/20/EK έχει ως εξής:

«Βάσει των στοιχείων που αναφέρονται στην παράγραφο 3 του άρθρου 6, και τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 7, η επιτροπή δεοντολογίας γνωμοδοτεί σχετικά με την πρόταση τροποποίησης εντός 35 το πολύ ημερών από την παραλαβή της νομότυπης πρότασης τροποποίησης. Εάν η εν λόγω γνώμη είναι αρνητική, ο ανάδοχος δεν μπορεί να τροποποιήσει το πρωτόκολλο.

Εάν η γνώμη της επιτροπής δεοντολογίας είναι θετική και εάν οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών δεν διατυπώσουν αιτιολογημένες αντιρρήσεις κατά των εν λόγω ουσιαστικών τροποποιήσεων, ο ανάδοχος συνεχίζει τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής με βάση το τροποποιημένο πρωτόκολλο. Διαφορετικά, είτε ο ανάδοχος λαμβάνει υπόψη τις αντιρρήσεις και προσαρμόζει ανάλογα τη σχεδιαζόμενη τροποποίηση του πρωτοκόλλου, είτε αποσύρει την πρόταση τροποποίησης.»

136. Συνεπώς, η επιτροπή δεοντολογίας πρέπει να παράσχει εντός 35 ημερολογιακών ημερών μια γνωμοδότηση όσον αφορά την έγκυρη υποβολή μιας προτεινόμενης ουσιαστικής τροποποίησης. Αν μια υποβολή δεν θεωρείται έγκυρη από την επιτροπή δεοντολογίας, η επιτροπή δεοντολογίας πρέπει να ενημερώσει τον αιτούντα σχετικά εντός των πρώτων 10 ημερολογιακών ημερών αυτής της περιόδου 35 ημερών. Θα πρέπει να δοθούν οι λόγοι.

137. Όσον αφορά την αρμόδια εθνική αρχή, δεν ορίζεται καμία προθεσμία στην οδηγία 2001/20/EK και δεδομένου του χρόνου έγκρισης για τις αιτήσεις χορήγησης άδειας, η αρμόδια εθνική αρχή καλείται να απαντήσει εντός 35 ημερολογιακών ημερών από τη λήψη της έγκυρης γνωστοποίησης μιας τροποποίησης. Σε αυτήν την περίοδο περιλαμβάνεται η επικύρωση της υποβολής. Αν μια υποβολή δεν είναι έγκυρη (για παράδειγμα, ο φάκελος δεν περιλαμβάνει την τεκμηρίωση που απαιτείται σύμφωνα με τις παρούσες οδηγίες), η αρμόδια εθνική αρχή καλείται να ενημερώσει τον αιτούντα για αυτό εντός των 10 πρώτων ημερολογιακών ημερών αυτής της περιόδου των 35 ημερών. Θα πρέπει να δοθούν οι λόγοι. Αυτός ο χρόνος απάντησης μπορεί να παραταθεί αν παρόμοια παράταση είναι δικαιολογημένη λόγω της φύσης της ουσιαστικής τροποποίησης, για παράδειγμα αν η αρμόδια εθνική αρχή πρέπει να διαβουλευτεί με μια ομάδα εμπειρογνομόνων ή επιτροπή. Σε παρόμοιες περιπτώσεις, η αρμόδια εθνική αρχή πρέπει να γνωστοποιήσει στον ανάδοχο τη διάρκεια της παράτασης και τους λόγους της. Αν η αρμόδια εθνική αρχή δηλώσει ότι δεν συντρέχει λόγος μη αποδοχής, ο ανάδοχος μπορεί να εφαρμόσει τις αλλαγές, ακόμη και αν έχουν παρέλθει λιγότερες από 35 ημέρες από την καταχώριση της ουσιαστικής τροποποίησης.

138. Για τροποποιήσεις που έχουν υποβληθεί μόνο στην επιτροπή δεοντολογίας ή στην αρμόδια εθνική αρχή, ο ανάδοχος μπο-

ρεί να εφαρμόσει την τροποποίηση όταν η γνωμοδότηση της επιτροπής δεοντολογίας είναι θετική ή όταν η αρμόδια εθνική αρχή θεωρεί πως δεν συντρέχει λόγος μη αποδοχής.

139. Έως εκείνη τη στιγμή, η δοκιμή μπορεί να συνεχιστεί βάσει της αρχικής τεκμηρίωσης, εκτός και αν ισχύουν οι κανόνες για τη λήψη επείγοντων μέτρων ασφαλείας.
140. Οι αιτούντες πρέπει να γνωρίζουν ότι αυτές οι διαδικασίες έχουν σκοπό να διασφαλίσουν την ταχεία και αποτελεσματική επεξεργασία των ουσιαστικών τροποποιήσεων. Σε αυτό το πλαίσιο, μη ικανοποιητική τεκμηρίωση θα οδηγήσει ενδεχομένως στη μη αποδοχή της ουσιαστικής τροποποίησης. Η μη αποδοχή δεν προδικάζει το δικαίωμα του αιτούντα για εκ νέου υποβολή.
141. Μετά την έγκριση, είναι ευθύνη του αναδόχου να διασφαλίσει τη γνωστοποίηση των αλλαγών στους ερευνητές.

3.9. Γνωστοποίηση επείγοντων μέτρων ασφαλείας

142. Το άρθρο 10 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/20/EK αναφέρει τα εξής:

«Με την επιφύλαξη του σημείου α) και αναλόγως των περιστάσεων, και ιδίως σε περίπτωση εμφάνισης οποιουδήποτε νέου συμβάντος που αφορά τη διεξαγωγή της δοκιμής ή την ανάπτυξη του δοκιμαζόμενου φαρμάκου, όταν το νέο αυτό συμβάν ενδέχεται να θίξει την ασφάλεια των συμμετεχόντων, ο ανάδοχος καθώς και ο ερευνητής λαμβάνουν τα ενδεδειγμένα επείγοντα μέτρα ασφαλείας προκειμένου να προστατεύσουν τους συμμετέχοντες από άμεσο κίνδυνο. Ο ανάδοχος ενημερώνει αμέσως τις αρμόδιες αρχές για τα νέα αυτά συμβάντα και για τα ληφθέντα μέτρα και εξασφαλίζει ότι ενημερώνεται συγχρόνως και η επιτροπή δεοντολογίας.»

143. Παραδείγματα επείγοντων μέτρων ασφαλείας είναι για παράδειγμα η περίπτωση κατά την οποία, για λόγους ασφαλείας των συμμετεχόντων της κλινικής δοκιμής, μια δοκιμή τερματίζεται προσωρινά (βλ. ενότητα 3.10) ή ορίζονται συμπληρωματικά μέτρα παρακολούθησης.
144. Μπορούν να ληφθούν επείγοντα μέτρα ασφαλείας χωρίς προηγούμενη γνωστοποίηση στην αρμόδια εθνική αρχή. Ωστόσο, ο ανάδοχος πρέπει να ενημερώσει εκ των υστέρων την αρμόδια εθνική αρχή και την επιτροπή δεοντολογίας του οικείου κράτους μέλους για τα νέα περιστατικά, τα μέτρα που έχουν ληφθεί και το σχέδιο για περαιτέρω δράση το συντομότερο δυνατό. Όταν ο αρχικός τρόπος επικοινωνίας είναι το τηλέφωνο, θα πρέπει να συνοδεύεται, για λόγους εντοπισμού, από τηλεομοιοτυπία ή ηλεκτρονικό ταχυδρομείο. Θα πρέπει να συνοδεύεται από μια γραπτή έκθεση.
145. Η εκ των υστέρων γνωστοποίηση επείγοντων μέτρων ασφαλείας είναι ανεξάρτητη από την υποχρέωση:

- γνωστοποίησης ουσιωδών τροποποιήσεων (βλ. παραπάνω).
- γνωστοποίησης της πρόωρης περάτωσης της δοκιμής εντός 15 ημερών σύμφωνα με το άρθρο 10 στοιχείο γ) της οδηγίας 2001/20/EK (βλ. παρακάτω, ενότητα 4.2.2) και
- γνωστοποίησης ανεπιθύμητων συμβάντων και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με τα άρθρα 16 και 17 της οδηγίας 2001/20/EK.

3.10. Προσωρινή διακοπή της δοκιμής

146. Η προσωρινή διακοπή της δοκιμής είναι ο τερματισμός της δοκιμής που δεν προβλέπεται στο εγκριθέν πρωτόκολλο και εφόσον υπάρχει πρόθεση να συνεχιστεί η δοκιμή.
147. Μια προσωρινή διακοπή μπορεί να είναι:
- μια ουσιώδης τροποποίηση ή
 - μέρος ενός επείγοντος μέτρου ασφαλείας όπως αναφέρεται στο άρθρο 10 στοιχείο β) της οδηγίας 2001/20/EK. Σε αυτήν την περίπτωση, η γνωστοποίηση της προσωρινής διακοπής της δοκιμής πρέπει να πραγματοποιηθεί άμεσα και, το αργότερο, σύμφωνα με την προθεσμία που ορίζεται στο άρθρο 10 στοιχείο γ) δεύτερη πρόταση της οδηγίας 2001/20/EK, εντός 15 ημερών από τη στιγμή που θα υπάρξει η προσωρινή διακοπή της δοκιμής.
148. Οι λόγοι και το πεδίο εφαρμογής, πχ. η παύση πρόσληψης ή η διακοπή της θεραπείας υποκειμένων τα οποία συμπεριλαμβάνονται ήδη, πρέπει να επεξηγούνται σαφώς στη γνωστοποίηση (σε περίπτωση ουσιώδους τροποποίησης, βλ. ενότητα 3.7) ή στις εκ των υστέρων πληροφορίες (σε περίπτωση επείγοντων μέτρων ασφαλείας, βλ. ενότητα 3.9).
149. Η συνέχιση της δοκιμής πρέπει να αντιμετωπίζεται ως μια ουσιώδης τροποποίηση που παρέχει αποδείξεις ότι είναι ασφαλές να ξεκινήσει και πάλι η δοκιμή.
150. Αν ο ανάδοχος αποφασίσει να μην ξεκινήσει και πάλι μια δοκιμή που έχει διακοπεί προσωρινά, πρέπει να ενημερώσει την αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους εντός 15 ημερών από την απόφασή του σύμφωνα με το άρθρο 10 στοιχείο γ) δεύτερη πρόταση της οδηγίας 2001/20/EK (βλ. ενότητα 4.2).

3.11. Αναστολή/απαγόρευση μιας κλινικής δοκιμής από την αρμόδια εθνική αρχή σε περίπτωση αμφιβολιών σχετικά με την ασφάλεια ή την επιστημονική εγκυρότητα

151. Το άρθρο 12 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/20/EK αναφέρει τα εξής:

«Εάν ένα κράτος μέλος έχει αντικειμενικούς λόγους να θεωρεί ότι δεν πληρούνται πλέον οι όροι της αίτησης έγκρισης που αναφέρεται στην παράγραφο 2 του άρθρου 9 ή διαθέτει στοιχεία που δημιουργούν αμφιβολίες όσον αφορά την ασφάλεια ή το επιστημονικώς βάσιμο της κλινικής δοκιμής, μπορεί να αναστέλλει ή να απαγορεύει την εν λόγω κλινική δοκιμή, ενημερώνοντας τον ανάδοχο.

Το κράτος μέλος, πριν από τη λήψη απόφασης και εκτός εάν υφίσταται επικείμενος κίνδυνος, ζητεί τη γνώμη του αναδόχου ή/και του ερευνητή, η οποία πρέπει να δοθεί εντός μιας εβδομάδος.

Στην περίπτωση αυτή, η οικεία αρμόδια αρχή ενημερώνει αμέσως τις άλλες αρμόδιες αρχές, την αρμόδια επιτροπή δεοντολογίας, τον Οργανισμό και την Επιτροπή για την απόφασή της περί αναστολής ή απαγόρευσης της κλινικής δοκιμής, καθώς και για την αιτία.»

152. Αν η δοκιμή τερματιστεί μετά από αναστολή, εφαρμόζονται οι κανόνες για τη γνωστοποίηση περάτωσης της δοκιμής (βλ. παρακάτω, ενότητα 4.2).

3.12. Μη συμμόρφωση με τους εφαρμοστέους κανόνες των κλινικών δοκιμών

153. Το άρθρο 12 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/20/EK αναφέρει τα εξής:

«Εάν μια αρμόδια αρχή έχει αντικειμενικούς λόγους να θεωρεί ότι ο ανάδοχος ή ο ερευνητής ή οιοσδήποτε άλλος παρεμβαίνει στη δοκιμή δεν ανταποκρίνεται πλέον στις υποχρεώσεις του, τον ειδοποιεί αμέσως σχετικά και του εκθέτει το σχέδιο δράσης που πρέπει να εφαρμόσει για να διορθωθεί η κατάσταση. Η αρμόδια αρχή ενημερώνει αμέσως την επιτροπή δεοντολογίας, τις άλλες αρμόδιες αρχές και την Επιτροπή για το σχέδιο δράσης.»

154. Το «σχέδιο δράσης» της αρμόδιας εθνικής αρχής θα πρέπει να έχει ένα χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή του και μια ημερομηνία κατά την οποία ο ανάδοχος θα πρέπει να δίνει αναφορά την αρμόδια εθνική αρχή όσον αφορά την πρόοδο και την ολοκλήρωση της εφαρμογής του.
155. Ο ανάδοχος πρέπει να διασφαλίσει ότι το «σχέδιο δράσης» το οποίο ορίστηκε από την αρμόδια εθνική αρχή έχει εφαρμοστεί άμεσα και να ενημερώσει την αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους όσον αφορά την πρόοδο και την ολοκλήρωση της εφαρμογής του σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που έχει οριστεί.

156. Η αρμόδια εθνική αρχή πρέπει να ενημερώσει τις άλλες αρμόδιες εθνικές αρχές, την επιτροπή δεοντολογίας και το οικείο κράτος μέλος και την Επιτροπή για το «σχέδιο δράσης».

4. ΔΗΛΩΣΗ ΠΕΡΑΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

4.1. Νομική βάση και πεδίο εφαρμογής

157. Το άρθρο 10 στοιχείο γ) της οδηγίας 2001/20/ΕΚ αναφέρει τα εξής:

«Εντός 90 ημερών από την περάτωση κλινικής δοκιμής, ο ανάδοχος γνωστοποιεί στις αρμόδιες αρχές του ή των οικείων κρατών μελών, καθώς και στην επιτροπή δεοντολογίας, ότι η κλινική δοκιμή περατώθηκε. Όταν η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής πρέπει να διακοπεί πρόωρα, η προθεσμία αυτή μειώνεται σε 15 ημέρες και εκτίθενται σαφώς οι λόγοι της διακοπής.»

158. Η «περάτωση της δοκιμής» δεν ορίζεται στην οδηγία 2001/20/ΕΚ. Ο ορισμός της περάτωσης της δοκιμής πρέπει να παρέχεται στο πρωτόκολλο (για οδηγίες, βλ. ενότητα 2.5). Για αλλαγές όσον αφορά τον ορισμό, βλ. την ενότητα 3.4.1.

4.2. Διαδικασία για τη δήλωση περάτωσης της δοκιμής

4.2.1. Γενικοί κανόνες

159. Ο ανάδοχος πρέπει να υποβάλει μια δήλωση περάτωσης της δοκιμής όταν περατωθεί η δοκιμή σε όλα τα οικεία κράτη μέλη/ τρίτες χώρες. Η περάτωση της κλινικής δοκιμής ορίζεται στο πρωτόκολλο (βλ. ενότητα 4.1).

160. Αυτή η δήλωση πρέπει να υποβληθεί στην αρμόδια εθνική αρχή και την επιτροπή δεοντολογίας όλων των οικείων κρατών μελών εντός 90 ημερών από την περάτωση της κλινικής δοκιμής. Γι' αυτόν τον σκοπό, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το έντυπο που έχει δημοσιευθεί στον 10 τόμο του εγγράφου *EudraLex* — Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση ⁽¹⁾.

161. Τα κράτη μέλη τα οποία έχουν ενημερωθεί, είναι υπεύθυνα να συμπεριλάβουν αυτήν την πληροφορία στη βάση δεδομένων EudraCT.

4.2.2. Μειωμένη προθεσμία για πρόωρη περάτωση

162. Η πρόωρη περάτωση μιας κλινικής δοκιμής η οποία δεν βασίζεται σε λόγους ασφάλειας, αλλά σε άλλους λόγους, όπως ταχύτερη διαδικασία επιλογής από την αναμενόμενη, δεν θεωρείται «πρόωρη περάτωση».

163. Στην περίπτωση πρόωρης περάτωσης, ο ανάδοχος πρέπει να γνωστοποιήσει την περάτωση της δοκιμής στην αρμόδια εθνική αρχή και την επιτροπή δεοντολογίας του οικείου κράτους μέλους άμεσα, και το αργότερο εντός 15 ημερών μετά τη λήξη της δοκιμής, εξηγώντας με σαφήνεια τους λόγους και να περιγράψει μέτρα παρακολούθησης, αν υπάρχουν, τα οποία θα ληφθούν για λόγους ασφάλειας.

4.3. Συνοπτική έκθεση κλινικής δοκιμής

164. Η συνοπτική έκθεση κλινικής δοκιμής αποτελεί τμήμα της γνωστοποίησης περάτωσης της κλινικής δοκιμής, αν και συνήθως υποβάλλεται μόνο μετά το τέλος της γνωστοποίησης της περάτωσης της δοκιμής. Ο ανάδοχος θα πρέπει να παράσχει αυτή τη συνοπτική έκθεση εντός ενός έτους από το τέλος της ολοκληρωμένης δοκιμής για μη παιδιατρικές κλινικές δοκιμές. Για παιδιατρικές κλινικές δοκιμές, τα χρονοδιαγράμματα ορίζονται στην ανακοίνωση της Επιτροπής 2009/C28/01. Όσον αφορά τις ρυθμίσεις για την υποβολή της συνοπτικής έκθεσης κλινικής δοκιμής, τη μορφή της, το περιεχόμενο και τη διαθεσιμότητά της στο κοινό, γίνεται αναφορά στις ανακοινώσεις της Επιτροπής 2009/C28/01 και 2008/C168/02 και των εκτελεστικών εγγράφων τεχνικών οδηγιών ⁽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