

II

(Teatised)

EUROOPA LIIDU INSTITUTSIOONIDE, ORGANITE JA ASUTUSTE TEATISED

EUROOPA KOMISJON

Komisjoni teatis – Üksikasjalikud suunised, milles käsitletakse inimtervishoius kasutatavate ravimite kliiniliste uuringute jaoks pädevale asutusele esitatavat loataotlust, olulistest muudatustest teatamist ja kliinilise uuringu lõputeatist („CT-1”)

(2010/C 82/01)

1. SISSEJUHATUS

1.1. Õiguslik alus

1. Käesolevad üksikasjalikud suunised põhinevad Euroopa Parlamendi ja nõukogu 4. aprilli 2001. aasta direktiivi 2001/20/EÜ (liikmesriikide õigus- ja haldusnormide ühtlustamise kohta, mis käsitlevad hea kliinilise tava rakendamist inimtervishoius kasutatavate ravimite kliinilistes uuringutes)⁽¹⁾ (edaspidi „direktiiv 2001/20/EÜ”) artikli 9 lõikel 8, milles on sätestatud, et:

„Komisjon koostab koostöös liikmesriikidega ja avaldab üksikasjalikud suunised:

- a) lõikes 2 osutatud taotluse (st kehtiv loataotlus, mis tuleb esitada selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus sponsor kavandab kliinilise uuringu läbiviimist) vormingu ja sisu kohta ning taotluse toetuseks sellega koos esitatavate dokumentide kohta, uuritava ravimi kvaliteedi ja tootmise kohta, kõikvõimalike toksikoloogiliste ja farmakoloogiliste katsete kohta, uuritava ravimi uuringuplaani ja kliinilise teabe, sealhulgas uurijateatmiku kohta;

- b) artikli 10 punktis a osutatud uuringuplaani olulisi muudatusi käsitleva muudatusetepaneku esitamise ja sisu kohta;

- c) kliinilise uuringu lõputeatise kohta.”

2. Käesolevates suunistes käsitletakse eetikakomiteedega seotud aspekte üksnes niivõrd, kui võrd direktiivi 2001/20/EÜ sätteid on identsed nii siseriiklike pädevate asutuste kui ka eetikakomiteede osas. See tähendab, et käesolevate suuniste järgmised punktid kehtivad ka eetikakomiteede suhtes:

— „olulistest muudatustest” teatamise menetluslikud aspektid (punktid 3.1–3.3 ja 3.5–3.8); ning

— kliinilise uuringu lõputeatis (punkt 4).

Muude aspektide osas viidatakse eri komisjoni suunistele, mis põhinevad direktiivi 2001/20/EÜ artiklil 8.

3. Vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 3 lõikele 1 peavad kõik kliinilisi uuringuid käsitlevad siseriiklikud nõuded olemas kooskõlas direktiivis 2001/20/EÜ sätestatud korra ja ajaga, sealhulgas näiteks kliinilise uuringu jaoks loa andmise korda ja aega, olulisest muudatusest teatamist ja kliinilise uuringu lõputeatist käsitlevate sätetega. Käesolevas dokumendis esitatakse nende aspektidega seotud juhiseid.

4. ELi liikmesriigid, Euroopa majanduspiirkonna (EMP)⁽²⁾ lepinguosalised ning isikud, kes taotleavad luba kliiniliste uuringute läbiviimiseks („taotluse esitajad”), teatavad olulistest muudatustest ning esitavad teatise kliinilise uuringu lõpetamise kohta ELis, peaksid käesolevaid suuniseid arvesse võtma, kui nad kohaldavad direktiivi 2001/20/EÜ.

⁽¹⁾ EÜT L 121, 1.5.2001, lk 34.

⁽²⁾ Käesolevas dokumendis tuleks viiteid ELile, ELi liikmesriikidele või liikmesriikidele mõista tähenduses, mis hõlmab EMPd või EMP lepinguosalisi, kui ei ole märgitud teisiti.

1.2. Kohaldamisala

5. Käesolevates suunistes käsitletakse loataotlusi, muudatusi ja kliiniliste uuringute lõputeatise, mis kuuluvad direktiivi 2001/20/EÜ reguleerimisalasse. Direktiivi 2001/20/EÜ kohaldatakse kõikide kõnealuse direktiivi artikli 2 punktis a määratletud kliiniliste uuringute suhtes. Terminiga „ravimid” viidatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ (inimtervishoiu kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta) ⁽¹⁾ (edaspidi „direktiiv 2001/83/EÜ”) artikli 1 lõikes 2 määratletud inimtervishoiu kasutatavatele ravimitele. See termin hõlmab ka ravimeid, mille puhul on toote farmakoloogiline, immunoloogiline või ainevahetuslik toime ebaselge või alles uurimisel.

6. See termin hõlmab ka ravimeid, mida käsitletakse eraldi ELi õigusaktides farmaatsiatoodete (sh uuadsete ravimite ⁽²⁾) kohta või direktiivi 2001/83/EÜ artikli 1 lõikes 10 määratletud ravimeid, mida saadakse inimverest ja inimese vereplasmast.

7. Direktiivi 2001/20/EÜ kohaldatakse ka ravimite suhtes, mida kasutatakse sekkuvates pediatrilistes kliinilistes uuringutes ning sellistes sekkuvates uuringutes, mille jaoks ravimeid valmistatakse või tehakse kasutusvalmiks (haiglate) apteekides ja mis tuleb tarnida otse kliinilises uuringus osalejatele.

8. Direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 3 esitatud erandid ei ole direktiivi 2001/20/EÜ ja käesolevate suuniste reguleerimisala osas olulised.

9. Direktiivi 2001/20/EÜ ei kohaldata:

- ühenduse õigusaktides, ⁽³⁾, ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ määratletud meditsiiniseadmete, aktiivsete siirdatavate meditsiiniseadmete ja meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite suhtes;

⁽¹⁾ EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67, muudetud.

⁽²⁾ Nagu määratletud Euroopa Parlamendi ja nõukogu 13. novembri 2007. aasta määruse (EÜ) nr 1394/2007 (uuadsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta) (ELT L 324, 10.12.2007, lk 121) (edaspidi määrus (EÜ) nr 1394/2007) artikli 2 lõike 1 punktis a.

⁽³⁾ Nõukogu 14. juuni 1993. aasta direktiiv 93/42/EMÜ meditsiiniseadmete kohta (EÜT L 169, 12.7.1993, lk 1), muudetud.

⁽⁴⁾ Nõukogu direktiiv 90/385/EMÜ, 20. juuni 1990, aktiivseid siirdatavaid meditsiiniseadmeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta (EÜT L 189, 20.7.1990, lk 17), muudetud.

⁽⁵⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 98/79/EÜ, 27. oktoober 1998, meditsiiniliste *in vitro* diagnostikavahendite kohta (EÜT L 331, 7.12.1998, lk 1), muudetud.

- ühenduse õigusaktides ⁽⁶⁾ määratletud kosmeetikatoodete suhtes;

- ühenduse õigusaktides ⁽⁷⁾ määratletud toidu suhtes.

10. Kõnealuste valdkondlike õigusaktide selgema piiri seadmiseks (nt ravimid/toit, ravimid/kosmeetikatooted, ravimid-meditsiiniseadmed) kohaldatakse Euroopa Ühenduse Kohtu kohtupraktikas sätestatud kriteeriume ja viidatakse asjaomastele suunistele ⁽⁸⁾.

1.3. Mõisted

11. Direktiivi 2001/20/EÜ, selle rakendusaktide ja asjakohaste suunisidokumentide kehtivates versioonides esitatud määratlusi kohaldatakse ka käesolevate suuniste suhtes. Rakendussuuniste puhul on eelkõige järgmistes suunisidokumentides esitatud väärtuslike täiendavaid määratlusi:

- „Suunised uuritavate ravimite ja muude kliinilistes uuringutes kasutatavate ravimite kohta” (*Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials*) (seoses terminiga „uuritavad ravimid”) ⁽⁹⁾;

- „Hea tootmistava suunised – uuritavate ravimite tootmise erinõuded” ⁽¹⁰⁾ lisa 13;

- „Komisjoni suunised inimtervishoiu kasutatavate ravimite ohutuse järelevalve kohta” (*Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use*) (seoses terminiga „ravisse mittesekkuv uuring”) ⁽¹¹⁾ ja

- Kliinilisi uuringuid käsitleva direktiivi küsimuste ja vastuste dokument (*Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive*) ⁽¹²⁾.

⁽⁶⁾ Nõukogu direktiiv 76/768/EMÜ, 27. juuli 1976, kosmeetikavahendeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta (EÜT L 262, 27.9.1976, lk 169); muudetud.

⁽⁷⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 28. jaanuari 2002. aasta määrus (EÜ) nr 178/2002, millega sätestatakse toidualaste õigusnormide üldised põhimõtted ja nõuded, asutatakse Euroopa Toiduohutusamet ja kehtestatakse toidu ohutusega seotud menetlused (EÜT L 31, 1.2.2002, lk 1), muudetud.

⁽⁸⁾ Vt näiteks http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm

⁽⁹⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudrax/vol-10/index_en.htm

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

⁽¹¹⁾ Euroopa Liidu ravimieeskirjade 9A köites (2008. a september), 1. osa, punkt 7.1 (lk 90).

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

12. Käesolevate suuniste kohaldamisel tähendavad „asjaomased liikmesriigid” liikmesriike, kus kavatsetakse kliinilisi uuringuid läbi viia. Teatava kliinilise uuringuga võib olla seotud mitu asjaomast liikmesriiki (rahvusvahelised kliinilised uuringud). „ICH-riik” tähendab kolmandat riiki, kes on inimtervishoius kasutatavate ravimite registreerimise tehniliste nõuete ühtlustamise rahvusvahelise konverentsi osapool, st USA ja Jaapan.

2. KLIINILISE UURINGU LOA TAOTLUS

2.1. Menetluslikud aspektid

2.1.1. Õiguslik alus

13. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõike 1 teine lõik ja lõige 2 on sõnastatud järgmiselt:

„Sponsor võib alustada kliinilist uuringut alles siis, kui ta on saanud eetikakomiteelt positiivse arvamuse ja juhul, kui kõnealuse liikmesriigi pädev asutus ei ole teda teavitanud uuringu vastuvõetamatuse mis tahes põhjustest. ...

Enne mingi kliinilise uuringu alustamist peab sponsor esitama kehtiva loataotluse selle liikmesriigi pädevale asutusele, kus ta kavandab kliinilise uuringu läbiviimist ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Vt ka direktiivi 2001/20/EÜ põhjendust 11: „Üldiselt peaks loa andmine olema kaudne, st kui eetikakomitee on hääletanud positiivselt ja pädev asutus ei ole ettenähtud aja jooksul vastuväiteid esitanud, peaks olema võimalik kliinilisi uuringuid alustada.”

2.1.2. Loataotlus, kohaldatavad ajalised piirangud, vaikumisi loa andmine

14. Taotluse esitaja esitab kliinilise uuringu loa taotluse asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

15. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõike 4 kohaselt vaatab pädev asutus kehtiva loataotluse läbi võimalikult kiiresti ning mitte pikema aja kui 60 kalendripäeva jooksul.

16. Loataotluse valideerimine arvatakse 60-kalendripäevase ajavahemiku sisse. Päev 0 tähistab taotluse kättesaamise päeva. Kui taotlus on kehtiv ning 60. päevaks ei ole taotluse vastu võtmata jätmise kohta esitatud põhjendusi, annab asjaomase liikmesriigi pädev asutus kliiniliseks uuringuks loa („vaikumisi loa andmine” ⁽¹⁾).

⁽¹⁾ Kogu käesoleva dokumendi ulatuses kasutatakse terminit „luba”.

17. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõigetega 4, 5 ja 6 on sätestatud olulised erandid ajavahemike ja vaikumisi loa andmise kohta teatavate ravimite puhul, sealhulgas ravimite puhul, mille aktiivne koostisosa on inim- või loomset päritolu bioloogiline saadus või mis sisaldab inim- või loomset päritolu bioloogilisi komponente või mille tootmiseks on vaja selliseid komponente. Erandeid kohaldatakse ka geeniteraapia, somaatilise rakuteraapia, sealhulgas ksenogeense rakuteraapia ravimite, ja kõigi ravimite suhtes, mis sisaldavad geneetiliselt muundatud organisme.

2.1.3. Loa ulatus

18. Riikliku pädeva asutuse poolt kliinilise uuringu jaoks antud luba kehtib kõnealuses liikmesriigis läbiviidava kliinilise uuringu puhul. Sellist luba ei tohiks käsitada teadusliku nõuandena testitud uuritava ravimi arendamise programmi kohta.

2.1.4. Loa taotlemise järelmeetmed

2.1.4.1. Taotlus ei ole kehtiv

19. Kui taotlus ei ole kehtiv, peaks riigi pädev asutus taotluse esitajat sellest teavitama punktis 2.1.2 osutatud ajavahemiku esimese 10 kalendripäeva jooksul. Tuleks esitada põhjendused.

2.1.4.2. Esitatud dokumentide muutmise hindamisetapis

20. Pärast loataotluse esitamist võivad esitatud dokumendid muutuda. See võib juhtuda järgmistes olukordades:

— kui riigi pädev asutus teatab, et taotlus ei ole kehtiv (vt punkt 2.1.4.1). Sel juhul alustatakse direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõikes 4 sätestatud ajavahemiku arvestamist uuesti siis, kui kehtiv taotlus on kätte saadud;

— taotluse esitaja initsiatiivil. Taotluse esitajal võib tekkida vajadus esitatud dokumente muuta näiteks siis, kui teise liikmesriigi või asjaomase kolmanda riigi pädev asutus esitab loa andmata jätmise põhjused ning taotluse esitaja tahab olla kindel, et kõikides liikmesriikides/asjaomastes kolmandates riikides esitatud dokumendid on identsed. Sel juhul alustatakse direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõikes 4 sätestatud ajavahemiku arvestamist uuesti või

— kui asjaomase liikmesriigi pädev asutus esitab loa andmata jätmise põhjendused: sel juhul kohaldatakse direktiivi 2001/20/EÜ artikli 9 lõiku 3.

2.1.4.3. Loataotluse tagasivõtmine

21. Taotluse esitaja võib ootamatute sündmuste või täiendava teabe tõttu olla sunnitud loataotluse tagasi võtma enne, kui riigi pädev asutus on langetanud loaandmise kohta otsuse. Taotluse esitaja peaks teavitama asjaomase liikmesriigi pädevat asutust niipea, kui ta saab teada, et tal tuleb taotlus tagasi võtta. Esmane teade tuleks edastada faksi või e-posti teel ning selles tuleks märkida EudraCTi number ja muud uuringu tunnused. Kui esmane teade edastati telefoni teel, tuleks jälgitavuse huvides teadet korrata faksi või e-posti teel. Esmase teate järel tuleks loataotluse tagasivõtmise kohta võimalikult kiiresti saata ametlik kiri, milles esitatakse põhjuste lühike kirjeldus.

22. Kui taotluse esitaja soovib taotlust uuesti esitada, peab ta nii kaaskirjas kui ka kliinilise uuringu taotluse vormi asjakohasel väljal märkima, et tegemist on uuesti esitatava taotlusega („kiri taotluse uuesti esitamise kohta”). Kasutatakse algset EudraCTi numbrit, mille lõppu lisatakse „A”, kui taotlus esitatakse uuesti esimest korda, „B”, kui taotlus esitatakse uuesti teist korda, jne.

2.1.5. Seos muude loaga seotud nõuetega

23. Taotluse esitaja peab vajaduse korral tagama, et taotlus vastaks muudele, uuritava ravimiga tehtavate kliiniliste uuringutega seotud nõuetele. Näiteks kui uuritava ravim on geneetiliselt muundatud organism, võib selle isoleeritud kasutamise või tahtlikku keskkonda viimise jaoks olla vaja hankida luba asjaomase liikmesriigi pädevalt asutuselt vastavalt nõukogu 23. aprilli 1990. aasta direktiivile 90/219/EMÜ geneetiliselt muundatud mikroorganismide isoleeritud kasutamise kohta ⁽¹⁾ või Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. märtsi 2001. aasta direktiivile 2001/18/EÜ geneetiliselt muundatud organismide tahtliku keskkonda viimise kohta ja nõukogu direktiivi 90/220/EMÜ kehtetuks tunnistamise kohta ⁽²⁾.

2.1.6. Muud küsimused

24. Taotluse toimik tuleks esitada üksnes elektrooniliselt, st telemaatilise süsteemi kaudu (kui see on riigis kättesaadav), e-posti teel või CD-ROMil. Paberandjal saadetavad dokumendid peaksid piirduma üksnes allkirjastatud kaaskirjadega.

25. Komisjon julgustab riikide pädevaid asutusi võtma kasutusele inglise keele suhtluses taotluste esitajatega ja dokumentide puhul, mis ei ole ette nähtud üldsusele või kliinilises uuringus osalejatele, näiteks teaduslike dokumentide puhul.

⁽¹⁾ EÜT L 117, 8.5.1990, lk 1, muudetud.

⁽²⁾ EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1, muudetud.

2.2. EudraCTi numbri eraldamine

26. Enne riigi pädevale asutusele taotluse esitamist peab taotluse esitaja saama EudraCTi kliiniliste uuringute süsteemilt ⁽³⁾ kordumatu EudraCTi numbri vastavalt menetlusele, mida on kirjeldatud Euroopa kliiniliste uuringute andmebaasi käsitlevate suuniste (*Detailed guidance on the European clinical trials database*) ⁽⁴⁾ kehtivas versioonis. See number tähistab uuringuplaani ning seda, kas uuring viidi läbi ühes või mitmes kohas ühes või mitmes liikmesriigis. Selleks et saada EudraCTi numbrit andmebaasist automaatselt, peab taotluse esitaja esitama teatava teabe ⁽⁵⁾.

2.3. Kaaskiri

27. Taotluse esitaja peab koos taotlusega esitama allkirjastatud kaaskirja. Selle teemarida peab sisaldama EudraCTi numbrit ja muutumatut sponsori uuringuplaani numbrit (kui see on olemas) ning uuringu nimetust.

28. Taotluse esitaja peaks kaaskirjas juhtima tähelepanu uuringu iseärasustele.

29. Kaaskirjas ei ole siiski vaja uuesti esitada teavet, mis juba sisaldub kliinilise uuringu taotluse vormil, välja arvatud järgmised erandid:

— uuringu populatsiooni eripärad, sh uuringus osalejad, kes ei ole võimalised andma teadvat nõusolekut ja alaealised;

— kas uuringu puhul on tegemist uue toimeaine esmakordse manustamisega inimestele;

— kas uuringu või uuritava ravimiga on seotud teaduslik arvamus, mille on esitanud Euroopa Raviamet (edaspidi „amet”) või liikmesriigi või kolmanda riigi pädev asutus; ning

— kas uuring moodustab osa või peab hakkama moodustama osa Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määruse (EÜ) nr 1901/2006 (pediaatrias kasutatavate ravimite kohta) ⁽⁶⁾ II jaotise 3. peatükis osutatud pediatrilise uuringu programmist. Kui amet on pediatrilise uuringu programmi kohta otsuse juba teinud, peab kaaskiri sisaldama linki ameti otsusele selle veebisaidil (vt ka punkt 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Tuleb pidada silmas, et pediatrilised kliinilised uuringud, mis on hõlmatud pediatriliste uuringute programmiga ja mida viiakse läbi kolmandas riigis, tuleb samuti sisestada EudraCT'sse (vt komisjoni teatise 2009/C28/01 punkti 2.2.1).

⁽⁶⁾ ELT L 378, 27.11.2006, lk 1.

30. Kaaskirjas peab taotluse esitaja märkima, kas uuritav ravim või mitteuuritav ravim on narkootiline ja psühhotroopne.
31. Taotluse esitaja peaks märkima, kas asjakohane teave on esitatud taotluse toimikus.
32. Taotluse esitaja peaks kaaskirjas täpselt märkima, kus asub taotluse toimikus ohutusala teave, et hinnata kas kõrvaltoime puhul on tegemist kahtlustatava ootamatu raske kõrvaltoimega.
33. Taotluse uuestiesitamist käsitlevas kirjas (vt punkt 2.1.4.3) peaks taotluse esitaja tooma esile muudatused võrreldes eelmise taotlusega.

2.4. Kliinilise uuringu taotluse vorm

34. Direktiivi 2001/20/EÜ reguleerimisalasse kuuluvate kliiniliste uuringute jaoks on olemas eraldi, kogu ELi hõlmav kliiniliste uuringute taotluse vorm, mis on sätestatud ja avaldatud EudraLexi Euroopa Liidu ravimieeskirjade⁽¹⁾ 10. köites.
35. Osa vormil esitatud teabest, sh taotluse esindajaga seonduv teave ja uurijate nimed, on asjakohased ainult ühe liikmesriigi jaoks.
36. Taotluse esitaja kinnitab allkirjaga, et sponsor on veendunud, et:
- esitatud teave on täielik;
 - lisatud dokumendid sisaldavad täpset ülevaadet olemasolevast teabest;
 - kliiniline uuring viiakse läbi vastavalt uuringuplaanile; ning
 - kliiniline uuring viiakse läbi ning kahtlustatavatest ootamatutest rasketest kõrvaltoimetest ja tulemustest antakse teada vastavalt kehtivatele õigusaktidele.
37. Kui vorm esitatakse paber kandjal (vt punkt 2.1.6), peaks taotluse esitaja salvestama kogu kliinilise uuringu taotluse vormi andmekogumi XML-failina ning esitama kõnealusest XML-failist CD-ROMil elektroonilise koopia.

38. Kliinilise uuringu taotluse vormi ja selle täitmise kohta on rohkem teavet järgmiste dokumentide kehtivates versioonides:

- kliiniliste uuringute andmebaasi käsitlevad üksikasjalikud suunised⁽²⁾;
- EudraCTi kasutusjuhend⁽³⁾ ja
- EudraCTi korduma kippuvad küsimused⁽⁴⁾.

39. Lisaks tegutseb ameti juures kasutajatugi, mis abistab taotluse esitajaid, kellel on EudraCTi kohta küsimusi⁽⁵⁾.

40. Teatav kliinilise uuringu taotluse vormil sisalduv teave avaldatakse pärast seda, kui asjaomase liikmesriigi pädev asutus on selle sisestanud EudraCTi. Selleks avalikustatakse teatavad EudraCTis sisalduvad andmeväljad vastavalt komisjoni avaldatud kohaldatavatele suunistele⁽⁶⁾.

2.5. Uuringuplaan

41. Vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 punkti h esimesele lausele on uuringuplaan „dokument, milles kirjeldatakse uuringu eesmärki (eesmärke), kavandamist, meetodikat, statistilisi kaalutlusi ja korraldust.”
42. Uuringuplaan peaks olema identifitseeritav pealkirja, sponsori uuringuplaani koodinumbri (mis on vajaduse korral selle iga versiooni puhul erinev), kuupäeva ja muudatuste korral ajakohastatava versiooninumbri ning lühikese pealkirja või nimetuse järgi.
43. Uuringuplaani sisu ja vormi osas viidatakse head kliinilist tava käsitlevate ühenduse suuniste (*Community guideline on Good Clinical Practice*) (CPMP/ICH/135/95))⁽⁷⁾ jaotisele 6. Uuringuplaan peaks sisaldama eelkõige järgmist:
- selge ja üheselt mõistetav määratlus asjaomase uuringu lõpu kohta. Enamasti on see uuringus osaleva viimase patsiendi viimase arstivisiidi kuupäev. Selle reegli erandeid tuleks õigustada uuringuplaanis; ning

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

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

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

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

⁽⁵⁾ EudraCT Helpdesk, e-post: eudract@ema.europa.eu; tel +44 2075237523; faks +44 2074188669.

⁽⁶⁾ EudraLex, köide 10. V peatükk (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

- kirjeldus, kuidas uuringus osalejatele kavatsetakse pakkuda täiendavat hooldust, kui nad uuringus enam ei osale, juhul kui see erineb tavapäraselt eeldatavast hooldusest olenevalt konkreetse uuringus osaleja terviseseisundist.
44. Uuringuplaanis tuleks selgelt käsitleda kõikides uuringukohtades või üksnes erikohtades läbiviidud all-uuringuid.
45. Uuringuplaan peaks sisaldama ka asjakohast teavet, mille alusel eetikakomitee saaks kliinilist uuringut hinnata. Sel eesmärgil peab uuringuplaan sisaldama järgmist teavet:
- arutelu kliinilise uuringu asjakohasuse ja selle projekti üle, et võimaldada direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 3 punkti a kohast hindamist;
 - direktiivi 2001/20/EÜ artikli 3 lõike 2 punktis a nõutav eeldatava kasu ja riskide hinnang (vt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 3 punkt b);
 - põhjendus, mis uuringus osalevad isikud, kes ei ole võimelised andma teadvat nõusolekut, või muude eripäradega isikud, näiteks alaealised (vt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 3 punkt g); ning
 - üksikasjalik kirjeldus värbamis- ja teadva nõusoleku andmise korra kohta, eelkõige juhul, kui osalejad ei ole võimelised teadvat nõusolekut andma (vt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 3 punkt k).
46. Üksikasjalikum teave on esitatud komisjoni eraldi suunistes, mis põhinevad direktiivi 2001/20/EÜ artiklil 8.
47. Sponsor võib soovida viia läbi kliinilist uuringut toimeainega, mis on Euroopa Liidus kättesaadav teistsuguse kaubamärgi all mitmesugustes ravimites, millel on müügiluba asjaomasel liikmesriigis, näiteks juhul, kui igas asjaomasel liikmesriigis kliinilise uuringu kohas soovitakse võtta arvesse kohalikku kliinilist tava. Sellisel juhul võib uuringuplaanis määratleda ravi üksnes seoses toimeainega või anatoomilis-terapeutiline keemilise koodiga („ATC-kood”) (tase 3-5) ning mitte täpsustada iga toote kaubamärki.
48. Seoses kõrvalekalletest teatamisega:
- võib uuringuplaanis märkida tõsised kõrvalekalded, millest uurija ei pea kohe teada andma (vt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 16 lõige 1); ning
 - tuleb uuringuplaanis märkida kõrvalekalded või labo-rites avastatud kõrvalekalded, mis on sponsorile esitatava hinnangu jaoks olulise tähendusega (vt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 16 lõige 2).
49. Teatavatel juhtudel tuleb uuringuplaanis käsitleda uuritava ravimite pimemenetluse katkestamisega seotud küsimusi. Täpsemaid üksikasju leiab EudraLexi Euroopa Liidu ravimieeskirjade 10. köites⁽¹⁾ avaldatud kõrvaltoimetest teatamist käsitlevates suunistes.
50. Inimestel esmakordselt tehtavate kliiniliste uuringute osas antakse täiendavaid juhiseid dokumendis „Suunised strateegiate kohta, mille abil teha kindlaks ja leevendada riske uuritavate ravimitega inimestel esmakordselt tehtavate kliiniliste uuringute puhul” (*Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*)⁽²⁾.
51. Uuringuplaanile tuleks lisada uuringuplaani lühikokkuvõte.
52. Uuringuplaanile peavad alla kirjutama sponsor ja:
- üldine koordineeriv uurija mitmes keskuses tehtud (sh rahvusvahelise) uuringu puhul või
 - peamine uurija ühes keskuses tehtud uuringu puhul.

2.6. Uurijateatmik

53. Vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 lõikele g on uurijateatmik „inimestega läbiviidavates ravimi või ravimite uuringutes uuritava ravimi või uuritavate ravimite asjakohaste kliiniliste ja mittekliiniliste andmete kogum.”
54. Uuringu loa taotlusele tuleb lisada uurijateatmik või uurijateatmiku asemel kasutatav dokument (vt allpool). Selle eesmärk on anda uurijatele ja teistele uuringuga seotud isikutele teavet, et aidata neil mõista uuringuplaani põhielemente (sh doosi, doseerimise tihedust/intervalli, manustamisviise ja ohutuse järelevalve korda) ja põhielementidega seotud põhjendusi ning neid põhielemente ka ühtlasi järgida.

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

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

55. Uurijateatmiku sisu, vorm ja ajakohastamise kord peavad vastama komisjoni direktiivi 2005/28/EÜ (millega kehtestatakse inimtervishoiu kasutatavate uuritavate ravimite hea kliinilise tava põhimõtted ja suunised ning nõuded nimetatud ravimite tootmis- ja impordilubadele) ⁽¹⁾ (edaspidi „direktiiv 2005/28/EÜ“) artikli 8 lõikele 1 ning ühenduse suunistele hea kliinilise tava kohta (CPMP/ICH/135/95). Uurijateatmik tuleks koostada kogu olemasoleva teabe ja tõendusmaterjali põhjal, mis toetavad kavandatava kliinilise uuringu põhjendusi ja uuritava ravimi ohutut kasutamist uuringu käigus ning see tuleb esitada kokkuvõtete kujul.

56. Uurijateatmiku asemel võib kasutada ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõtet, kui uuritavale ravimile on mis tahes liikmesriigis või ICH-riigis antud luba ja kui seda kasutatakse vastavalt müügiloa tingimustele. ICH-riikide puhul kasutatakse ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõttega samaväärset dokumenti. Kui ravimi kliinilises uuringus kasutamise tingimused erinevad loas täpsustatud tingimustest, tuleks ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõtet täiendada asjakohaste mittekliiniliste ja kliiniliste andmete kokkuvõttega, mis toetavad uuritava ravimi kasutamist kliinilises uuringus. Kui uuritavat ravimit identifitseeritakse uuringuplaanis üksnes toimeaine alusel, peaks sponsor valima ühe ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõtte, mis oleks uurijateatmikuga samaväärne kõikide ravimite puhul, mis sisaldavad asjaomast toimeainet ja mida kasutatakse kliinilise uuringu toimimise kohas.

57. Rahvusvahelise uuringu puhul, kui igas liikmesriigis kasutatav ravim on sama, mis riigi tasandil loa saanud ravim ning ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõte on liikmesriigiti erinev, peaks sponsor valima ühe ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõtte, millega asendatakse uurijateatmik kogu kliinilise uuringu ajaks. Kõnealune ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõte peaks olema selline, millelega kõige kindlamini tagatakse patsiendi ohutust.

58. Uurijateatmiku viimast versiooni, mille on riigi pädev asutus heaks kiitnud, või samaväärset dokumenti (nt ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõte turustatud toodete puhul) võib kasutada ohutusosalase teatmematerjalina, et hinnata, kui tõenäoliselt võib kliinilise uuringu käigus ilmnedä mõni kõrvaltoime.

2.7. Uuritava ravimi toimik

59. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 2 lõikes d on uuritav ravim määratletud järgmiselt:

„Toimeaine ravimivorm või platseebo, mida uuritakse või kasutatakse võrdlusainena kliinilises uuringus, sealhulgas juba müügiluba omavad ravimid, mida kasutatakse või

koostatakse (kujundatakse või pakendatakse) müügiluba omavast ravimvormist erinevalt või mida kasutatakse eesmärgil, mis müügiloyal puudub, või mida kasutatakse selleks, et saada müügiloa ravimivormi kohta lisateavet.“

60. Uuritava ravimi toimikus esitatakse teave mis tahes uuritava ravimi (sh võrdlustoote ja platseebo) kvaliteedi kohta ja uuritava ravimi valmistamise ja kontrollimise kohta ning mittekliiniliste uuringutega ja kliinilise kasutamisega seotud andmeid. Kui uuritaval ravimil on müügiluba, ei ole uuritava ravimi toimikut enamasti siiski vaja. Viidatakse punktile 2.7.1 (seoses hea tootmistava järgimisega) ja punktile 2.7.3 (seoses andmetega).

2.7.1. Hea tootmistava järgimine

61. Hea tootmistava järgimise puhul ei pea järgmistel juhtudel dokumente esitama:

— uuritaval ravimil on ELis või ICH-riigis müügiluba, uuritavat ravimit ei ole muudetud ja see on toodetud ELis või

— uuritav ravim ei ole toodetud ELis, kuid sellel on ELis müügiluba ja seda ei ole muudetud.

62. Kui uuritaval ravimil ei ole ELis või ICH-riigis müügiluba ja see ei ole ELis toodetud, tuleks esitada järgmised dokumendid:

— direktiivi 2001/20/EÜ artikli 13 lõikes 1 osutatud impordiloa koopia ning

— ELis asuva asjatundja tõend selle kohta, et ravimi tootmise puhul on järgitud head tootmistava, mis on vähemalt samaväärne ELi hea tootmistavaga. Kõnealuse tõendi jaoks on ELi ja kolmandate riikide vahelise vastastikuse tunnustamise lepinguga ⁽²⁾ ette nähtud erikord.

63. Kõigil muudel juhtudel peaks taotluse esitaja hea tootmistava järgimise dokumenteerimise eesmärgil vastavalt direktiivile 2003/94/EÜ ja uuritavaid ravimeid käsitlevatele üksikasjalikele rakendussuunistele ⁽³⁾ esitama direktiivi 2001/20/EÜ artikli 13 lõikes 1 osutatud tootmis-/impordiloa koopia, milles on märgitud tootmis-/impordiloa ulatus.

2.7.2. Uuritava ravimiga seotud andmed

2.7.2.1. Sissejuhatavad märkused

64. Andmete osas võib uuritava ravimi toimiku asendada muude dokumentidega, mille võib esitada eraldi või koos uuritava ravimi lihtsustatud toimikuga. Kõnealust uuritava ravimi lihtsustatud toimikut käsitlevad üksikasjad on esitatud punktis 2.7.3.

⁽²⁾ Täiendav teave on kättesaadav järgmisel veebilehel: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ EudraLexi Euroopa Liidu ravimieeskirjade 4. köite 13. lisa (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ ELT L 91, 9.4.2005, lk 13.

65. Uuritava ravimi toimik peab algama üksikasjaliku sisukorra ja kasutatavate terminite sõnastikuga.
66. Uuritava ravimi toimikus esitatud teave peab olema kokkuvõtlik. Uuritava ravimi toimik ei peaks olema liiga mahukas. Andmed on soovitatav esitada tabeli kujul ja lisada kirjeldav kokkuvõtte tähtsamatest punktidest.
67. Amet annab suuniseid ka uuritavate ravimite toimikute mitmesuguste eritüüpide kohta, mis on tehtud kättesaadavaks EudraLexi Euroopa Liidu ravimieeskirjade 3. köites ⁽¹⁾.

2.7.2.2. Andmed kvaliteedi kohta

68. Kvaliteeti käsitlevad andmed tuleks esitada loogilises struktuuris, võttes aluseks näiteks dokumendi „Suunised kliinilistes uuringutes kasutatavaid uuritavaid ravimeid käsitlevale keemilise ja farmatseutilise kvaliteedi dokumenteerimisele esitavate nõuete kohta” (*Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials*) ⁽²⁾ kehtiva versiooni rubriigid. Kõnealusel dokumendis on esitatud ka suunised platseebode kvaliteedi kohta.
69. Biotehnoloogiliste uuritavate ravimite puhul viidatakse dokumendile „Suunised biotehnoloogiliste uuritavate ravimite viirusohutust käsitleva hinnangu kohta” (*Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*) (muudetud) ⁽³⁾.
70. Erandjuhtudel, kui lisandeid ei ole kirjelduse abil võimalik põhjendada või kui avastatakse uusi lisandeid (mis ei ole kirjeldusega hõlmatud), tuleks lisada tõend uuritavate toodetega tehtud analüüside kohta. Taotluse esitajad peaksid kaaluma TSE sertifikaadi esitamise vajadust.

2.7.2.3. Mittekliinilised farmakoloogilised ja toksikoloogilised andmed

71. Taotluse esitaja peaks samuti esitama mittekliiniliste farmakoloogiliste ja toksikoloogiliste andmete kokkuvõtted iga kliinilises uuringus kasutatud uuritava ravimi kohta. Ta peaks esitama ka loetelu läbiviidud uuringute ja asjakohaste kirjanduse viidete kohta. Nõudmise korral tuleks teha kättesaadavaks kõik uuringutest saadud andmed ja viidete koopiad. Andmed on vajaduse korral soovitatav esitada tabeli kujul ja lisada kirjeldav kokkuvõtte tähtsamatest punktidest. Läbiviidud uuringuid käsitlevad kokkuvõtted peaksid võimaldama hinnata uuringu asjakohasust ja seda, et kas uuring on teostatud vastuvõetava uuringuplaani kohaselt.

72. Mittekliinilised farmakoloogilised ja toksikoloogilised andmed tuleks esitada loogilises struktuuris, võttes aluseks näiteks ühise tehnilise dokumendi („Common Technical Document”) 4. mooduli kehtiva versiooni ⁽⁴⁾ või eCTD formaadi rubriigid.
73. Viidatakse Eudralexi 3. köites avaldatud konkreetsetele ühenduse suunistele ⁽⁵⁾ ja eelkõige dokumendile *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals* (muudetud) (CPMP/ICH/286/95).
74. Selles punktis tuleks läbiviidud uuringuid käsitlevate faktide kokkuvõtte asemel esitada andmete kriitiline analüüs, mis hõlmaks põhjendusi puudulike andmete kohta ning toote ohutuse hinnangut kavandatava kliinilise uuringu kontekstis.
75. Uuringuplaanid peaksid vajaduse korral vastama head laboritava käsitlevatele suunistele. Taotluse esitaja peaks kõikide uuringute puhul esitama kinnituse hea laboritava järgimise taseme kohta.
76. Mürgisuse uuringutes kasutatud katsematerjal peaks lisandite kvalitatiivsete ja kvantitatiivsete koostise osas olema võrreldav kliinilises uuringus kasutamiseks ettenähtud materjaliga. Katsematerjali ettevalmistamisel tuleks selle tagamiseks teha vajalikke kontrolle ja seega toetada uuringu kehtivust.

2.7.2.4. Eelmine kliiniline uuring ja andmed inimestega seotud kogemuste kohta

77. Kliiniliste uuringutega ja inimestega seotud kogemusi käsitlevad andmed tuleks esitada loogilises struktuuris, võttes aluseks näiteks ühise tehnilise dokumendi („Common Technical Document”) 5. mooduli kehtiva versiooni ⁽⁶⁾ või eCTD formaadi rubriigid.
78. Kõnealusel punktis tuleks esitada kokkuvõtted kõikide olemasolevate andmete kohta, mis on saadud kavandatud uuritavate ravimitega seotud eelmistest kliinilistest uuringutest ja inimestega seotud kogemustest.
79. Kõik uuringud peaksid olema läbi viidud hea kliinilise tava põhimõtete kohaselt. Sel eesmärgil peaks taotluse esitaja esitama:
- kinnituse hea kliinilise tava järgimise taseme kohta osutatud kliiniliste uuringute puhul;

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

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

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

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

— viite kliinilise uuringu kandmise kohta avalikku regitrisse (kui see on olemas), kui osutatud kliiniline uuring on läbi viidud kolmandates riikides. Kui kliinilise uuringu andmeid registris ei avaldata, tuleks seda selgitada ja põhjendada.

80. Ei ole täpsustatud, millised on erinõuded kliinilistest uuringutest saadud andmete kohta, mis tuleb esitada enne kliinilise uuringu loa saamist. Pigem tuleb seda hinnata iga juhtumi puhul eraldi. Selle kohta on antud juhiseid suunisdokumendis *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5. Üleüldine riskide ja kasu hinnang

81. Selles punktis tuleks esitada lühike integreeritud kokkuvõtte, milles kriitiliselt analüüsitakse mittekliinilisi ja kliinilisi andmeid seoses kavandatava uuringu võimalike riskide ja kasuga, kui seda teavet ei ole uuringuplaanis juba esitatud. Viimasel juhul peaks taotluse esitaja viitama uuringuplaani asjakohasele punktile. Tekstis tuleks esile tuua uuringud, mis lõpetati ennetähtaegselt ning analüüsida põhjuseid. Alaealiste või teovõimetute isikutega läbi viidud uuringutega seotud prognoositavaid ohte ja eeldatavat kasu käsitlevate hinnangute puhul tuleks võtta arvesse direktiivi 2001/20/EÜ artiklite 3–5 sätteid.

82. Vajaduse korral ei peaks sponsor analüüsima ohutusvaru mitte kasutatud annuse alusel, vaid lähtudes suhtelisest süsteemsest kokkupuutest uuritava ravimiga, kasutades soovitatavalt kõveraalse ala pindala käsitlevaid või maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) andmeid, olenevalt sellest, milliseid neist peetakse asjakohasemaks. Sponsor peaks samuti analüüsima nii mittekliiniliste kui ka kliinilistest uuringute kõikide leidude kliinilist tähtsust ning samuti kõiki soovitusi toime edasise jälgimise ja kliiniliste uuringute ohutuse kohta.

2.7.3. Uuritava ravimi lihtsustatud toimik ja muud dokumendid

83. Taotluse esitajal on võimalik viidata muudele dokumentidele, mida võib esitada eraldi või koos uuritava ravimi

lihtsustatud toimikuga, et hõlmata tabelis 1 sätestatud teavet.

2.7.3.1. Võimalus viidata uurijateatmikule

84. Taotluse esitaja võib uuritava aine toimiku prekliinilise ja kliinilise osade puhul esitada kas eraldiseisva uuritava aine toimiku või viidata uurijateatmikule. Viimasel juhul peaksid prekliinilise ja kliinilise teabe kokkuvõtted sisaldama piisavalt üksikasjalikke andmeid, soovitatavalt tabelite kujul, mis võimaldaksid hindajatel teha otsuse uuritava ravimi võimaliku mürgisuse kohta ja kavandatavas uuringus selle ravimi kasutamise ohutuse kohta. Kui prekliinilise või kliinilise andmete teatava konkreetse aspekti puhul on vaja eksperdi üksikasjalikku selgitust või põhjalikumat analüüsi kui see, mis uurijateatmikusse tavapäraselt lisatakse, peaks taotluse esitaja esitama prekliinilise ja kliinilise teabe uuritava ravimi toimiku osana.

2.7.3.2. Võimalus viidata ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõttele või uuritava ravimi toimiku hindamisele muudes kliinilise uuringu rakendustes

85. Taotluse esitaja võib esitada ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõtte kehtiva versiooni (või, ICH-riikide puhul ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõttega samaväärse dokumendi) uuritava ravimi toimikuna, kui uuritava ravimil on mis tahes liikmesriigis või ICH-riigis müügiluba. Täpsed nõuded on esitatud tabelis 1.

86. Lisaks võis sama taotluse esitaja või teine taotluse esitaja olla esitanud uuritava ravimi toimiku juba varem ja asjaomase liikmesriigi pädev asutus võis olla selle vastu võtnud. Sellistel juhtudel võivad taotluse esitajad viidata eelnevalt esitatud uuritava ravimi toimikule. Kui selle esitas teine taotluse esitaja, peaks ta esitama kirja, milles lubab riigi pädeval asutusel viidata kõnealustele andmetele. Täpsed nõuded on esitatud tabelis 1.

87.

Tabel 1

Uuritava ravimi lihtsustatud toimiku sisu

Eelmise hinnangu tüübid	Andmed kvaliteedi kohta	Mittekliinilised andmed	Kliinilised andmed
Uuritaval ravimil on müügiluba mis tahes ELi liikmesriigis või ICH-riigis ja seda kasutatakse uuringus:			
— SmPC tingimusi järgides	Ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõtte (SmPC)		
— SmPC tingimusi järgimata	SmPC	Kui see on asjakohane	Kui see on asjakohane
— pärast modifitseerimist (nt pimemenetlus)	P+A	SmPC	SmPC

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

Eelmise hinnangu tüübid	Andmed kvaliteedi kohta	Mittekliinilised andmed	Kliinilised andmed
Uuritava ravimi muul ravimivormil või toimeainekogusel on müügiluba mis tahes ELi liikmesriigis või ICH-riigis ja uuritava ravimi esitab müügiloa valdaja	SmPC+P+A	Jah	Jah
Uuritaval ravimil ei ole müügiluba mitte üheski ELi liikmesriigis või ICH-riigis, kuid toimeaine moodustab osa ravimist, millel on müügiluba ELi liikmesriigis ja			
— selle esitab sama tootja	SmPC+P+A	Jah	Jah
— selle esitab teine tootja	SmPC+S+P+A	Jah	Jah
Uuritav ravim on seotud eelmise kliinilise uuringu taotlusega, sellel on asjaomases liikmesriigis ⁽¹⁾ müügiluba ja seda ei ole modifitseeritud ning			
— pärast kliinilise uuringu taotluse viimast muudatust puuduvad uued andmed	Viide eelmisele esitamisele		
— pärast kliinilise uuringu taotluse viimast muudatust on kättesaadavad uued andmed	Uued andmed	Uued andmed	Uued andmed
— seda kasutatakse erinevatel tingimustel	Kui see on asjakohane	Kui see on asjakohane	Kui see on asjakohane

(S: toimeainega seotud andmed; P: uuritava ainega seotud andmed; A: Dokumendi *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽²⁾ kehtiva versiooni lisad.)

⁽¹⁾ Sponsor peaks esitama volikirja, et viidata teise taotluse esitaja poolt esitatud andmetele.

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

88. Kui taotluse esitaja on müügiloa valdaja ning ta on esitanud ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõtte muutmiseks taotluse, mida ei ole veel heaks kiidetud ja mis on oluline uuritava ravimi toimiku hindamise seisukohalt seoses patsiendihutusega, tuleks muudatuse laadi ja põhjendusi selgitada.

ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõttega iga toimeaine/kõnealusesse ATC-rühma kuuluva toimeaine puhul. Teise võimalusena võib ta esitada võrdlusdokumendi, mis sisaldab esindavas ravimi omaduste heakskiidetud kokkuvõttes esitatud teabega samaväärset teavet iga toimeaine kohta, mida kliinilises uuringus võidakse kasutada uuritava ravimina.

2.7.4. Uuritava ravimi toimik platseebo korral

89. Kui uuringuplaanis määratletakse uuritavat ravimit toimeaine või ATC-koodi alusel (vt punkt 2.5), võib taotluse esitaja asendada uuritava ravimi toimiku ühe esindava

90. Kui uuritav ravim on platseebo, võib teabele esitatavaid nõudeid vähendada kooskõlas tabelis 2. esitatud nõuetega.

91.

Tabel 2

Uuritava ravimi toimik platseebo korral

Uuritava ravimi toimik platseebo korral	Andmed kvaliteedi kohta	Mittekliinilised andmed	Kliinilised andmed
Uuritav ravim on platseebo	P+A	Ei	Ei
Uuritav ravim on platseebo ja platseebol on sama koostis, mis testitud uuritaval ravimil, selle on tootnud sama tootja ja see ei ole steriilne	Ei	Ei	Ei

Uuritava ravimi toimik platseebo korral	Andmed kvaliteedi kohta	Mittekliinilised andmed	Kliinilised andmed
Uuritav ravim on platseebo ning see on esitatud eelmise kliinilise uuringu taotluse raames asjaomases liikmesriigis	Ei	Ei	Ei

(S: toimeaineiga seotud andmed; P: uuritava ainega seotud andmed; A: Dokumendi *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* ⁽¹⁾ kehtiva versiooni lisad.)

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

2.8. Uuringus kasutatavad mitteuuritavad ravimid

92. Kliinilises uuringus kasutatavad ravimid, mis ei ole hõlmatud uuritava ravimi määratlusega, on mitteuuritavad ravimid. Uuritavate ravimite ja mitteuuritavate ravimite eristamist on kirjeldatud dokumendis *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* ⁽¹⁾.
93. On tungivalt soovitatav, et kasutataks selliseid mitteuuritavaid ravimeid, millel on asjaomases liikmesriigis müügiluba. Kui see ei ole võimalik, tuleks järgmise valikuna kasutada mitteuuritavaid ravimeid, millel on müügiluba mõnes teises liikmesriigis. Kui see ei ole võimalik, tuleks järgmise valikuna kasutada mitteuuritavaid ravimeid, millel on müügiluba ICH-riigis või kolmandas riigis, kellel on ELiga vastastikuse tunnustamise leping ⁽²⁾. Kui see ei ole võimalik, tuleks järgmise valikuna kasutada mitteuuritavaid ravimeid, millel on müügiluba mõnes muus kolmandas riigis. Muul juhul võib kasutada müügiloota mitteuuritavat ravimit.
94. Mitteuuritava ravimi toimiku puhul viidatakse kohaldatavale suunisdokumendile, mis on avaldatud Eudralexi Euroopa Liidu ravimieeskirjade 10. köites ⁽³⁾.

2.9. Ülevaade muudest esitatavatest dokumentidest

95. Asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele esitatud taotluse toimik peaks sisaldama järgmisi täiendavaid dokumente:
- 1) koopia asjaomase liikmesriigi eetikakomitee arvamusest (niipea kui see on esitatud), tõend selle kohta, kas taotlus esitati samal ajal või hiljem, välja arvatud juhul, kui eetikakomitee teatab taotluse esitajale, et ta on saatnud oma arvamuse koopia asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele. Selle dokumendi esitamist pärast loataotluse esitamist ei käsitata dokumentide muutmisenä punkti 2.1.4.2 tähenduses;
 - 2) mis tahes liikmesriigi või ameti poolt kliinilise uuringu kohta koostatud teadusliku arvamuse koopia (kui see on olemas). Selle dokumendi esitamist pärast loataot-

luse esitamist ei käsitata dokumentide muutmisenä punkti 2.1.4.2 tähenduses;

- 3) kui kliiniline uuring moodustab osa pediaatrilise uuringu programmist, koopia ameti otsusest pediaatrilise uuringu programmi käsitleva lepingu kohta ja pediaatriakomitee arvamus, välja arvatud juhul, kui need dokumendid on Internetis täielikult kättesaadavad. Viimasel juhul piisab kaaskirjas esitatud lingist kõnealustele dokumentidele (vt punkt 2.3). Selle dokumendi esitamist pärast loataotluse esitamist ei tohi käsitada dokumentide muutmisenä punkti 2.1.4.2 tähenduses;
- 4) uuritava ravimi märgisel esitatud teabe sisu;
- 5) tasude puhul maksetõend.

96. Tabel 3 sisaldab lõplikku ülevaadet esitavate dokumentide kohta.

Tabel 3

Loetelu dokumentide kohta, mis tuleb esitada asjaomase liikmesriigi pädevale asutuse käesolevate üksikasjalike suuniste kohaselt

-
- Kaaskiri, mille sisu on sätestatud punktis 2.3;
 - kliinilise uuringu taotluse vorm
 - uuringuplaan, mille sisu on sätestatud punktis 2.5;
 - uurijateatmik või uurijateatmikku asendav dokument vastavalt punktidele 2.6;
 - uuritava ravimi toimik/uuritava ravimi lihtsustatud toimik vastavalt punktidele 2.7 ja 2.7.3;
 - mitteuuritava ravimi toimik vastavalt punktidele 2.8;
 - muud dokumendid vastavalt punktidele 2.9.
-

2.10. Dokumentidele esitatavad täiendavad riiklikud nõuded

97. Kliinilise uuringu taotluse toimiku sisu suhtes esitatavad riiklikud nõuded võivad olla punktis 2.9 sätestatud dokumentide loetelust ulatuslikumad kahel järgmisel juhul:

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

⁽²⁾ Need kolmandad riigid on Kanada, Jaapan, Šveits, Austraalia ja Uus-Meremaa.

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

- 2.10.1. *Eetikakomiteede jaoks olulise teabega seotud dokumendid, mida erijuhtudel uurivad riiklikud pädevad asutused vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõikele 4.*
98. Dokumente, mis on seotud teabega, mida direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 2 kohaselt hindab üksnes eetikakomitee, ei tohiks esitada asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.
99. Kui liikmesriik on aga direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 4 kohaselt otsustanud, et tema pädev asutus on kohustatud uurima
- hüvitamist või kompenseerimist käsitlevaid sätteid;
 - kindlustust või hüvitist uurija ja sponsori kohustuste katmiseks;
 - uurijatele ja kliinilises uuringus osalejatele makstavaid kompensatsioone ja tasusid või
 - sponsori ja kliinilise uuringu koha vahelisi lepinguid,
- tuleks asjakohased dokumendid esitada kõnealuse liikmesriigi pädevale asutusele.
100. Liikmesriigid, kes otsustavad laiendada riikliku pädeva asutuse hinnangu ulatust, on kohustatud sellest teatama komisjonile, teistele liikmesriikidele ja ametile. Need liikmesriigid on loetletud Euroopa Komisjoni kliiniliste uuringute veebilehel ⁽¹⁾.
- 2.10.2. *Dokumendid, mis on seotud kliinilises uuringus osaleja ulatuslikuma kaitsega vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 3 lõikele 1*
101. Mõnes liikmesriigis võivad kliinilistes uuringutes osalejate kaitse kohta olla kehtestatud riiklikud sätted, mis on põhjalikumad direktiivi 2001/20/EÜ sätetest (vt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 3 lõige 1).
102. Et riigi pädev asutus saaks kõnealuste riiklike sätete (edaspidi „siseriiklikud alussätted”) järgimist hinnata, võivad liikmesriigid nõuda täiendava teabe esitamist kliinilise uuringu taotluse toimikus.
103. Liikmesriigid võivad sellist täiendavat teavet nõuda üksnes juhul, kui riiklikud alussätted vastavad direktiivi 2001/20/EÜ. See eeldab, et riiklik alussäte:
- on selgelt suunatud kliinilises uuringus osaleja ulatuslikumale kaitsele, kui on ette nähtud direktiivi 2001/20/EÜ sätetega;
 - on taotletava eesmärgi seisukohast asjakohane ja proportsionaalne;
 - vastab direktiivis 2001/20/EÜ sätestatud korrale ning
 - vastab direktiivis 2001/20/EÜ sätestatud ajale.
104. Komisjon tagab, et riiklikud alussätted vastavad nendele nõuetele.

3. MUUDATUSTEST JA SEOTUD MEETMETEST TEATAMINE

3.1. Õiguslik alus ja ulatus

105. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkt a on sõnastatud järgmiselt:

„pärast kliinilise uuringu alustamist võib sponsor teha muudatusi uuringuplaani. Kui need muudatused on sisulised ning võivad mõjutada uuringus osalejate ohutust või muuta uuringu läbiviimist toetavate teaduslike dokumentide tõlgendamist või kui need on muul moel olulised, teatab sponsor asjaomase liikmesriigi või asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele muudatuste põhjused ja sisu ning teavitab asjaomast eetikakomiteed või asjaomaseid eetikakomiteid vastavalt artiklitele 6 („Eetikakomitee”) ja 9 („Kliinilise uuringu alustamine”).”

106. Pidades silmas identseid õiguslike tagajärgi muudatuste puhul, mis on „sisulised ning võivad mõjutada uuringus osalejate ohutust või muuta uuringu läbiviimist toetavate teaduslike dokumentide tõlgendamist” ja „muul moel olulised”, viidatakse käesolevates suunistes kasutatud terminiga „olulised muudatused” mõlemat tüüpi muudatustele.

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

107. Teatamine/teabe esitamine ⁽¹⁾ on kohustuslik üksnes juhul, kui tegemist on olulise muudatusega. Direktiivi 2001/20/EÜ alusel ei nõuta, et mitteolulistest muudatustest tuleks teatada või need kohe edastada. Asjaomase liikmesriigi pädevad asutused ega eetikakomitee ei saa sponsorit kohustada esitama mitteolulisi muudatusi. Sellisel juhul kohaldatakse mitteolulisi muudatusi käsitlevaid eeskirju (vt punkt 3.6).

3.2. Mõiste „muudatus”

108. Järgmisi muudatusi ei käsitleta muudatustena direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punktis a määratletud tähenduses:

- riigi pädevale asutusele esitatud dokumentide muutmine, mis toimub siis, kui riigi pädev asutus parajasti hindab loataotlust (vt punkt 2.1.4.2) ning
- eetikakomitee esitatud dokumentide muutmine, mis toimub siis, kui eetikakomitee parajasti hindab loataotlust.

109. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punktis a viidatakse üksnes heakskiidetud uuringuplaani muudatustele. Seda peab mõistma tähenduses, mis hõlmab kõiki heakskiidetud uuringuplaani raames esitatud dokumente.

110. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 17 lõike 2 kohane iga-aastane ohutusaruanne ei ole iseenesest muudatus ning seega ei tule sellest asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele teatada kui olulisest muudatusest. Sponsor peab siiski kontrollima, kas iga-aastases ohutusaruandes esitatud andmete puhul on vaja muuta dokumente, mis on esitatud koos kliinilise uuringu loa taotlusega. Kui see muudatus on oluline, kohaldatakse selliste muutmiste korral olulistest muudatustest teatamist käsitlevaid eeskirju.

111. Kontaktisiku vahetamist või kontaktisiku kontaktandmete (nt e-posti või postiaadressi) muutmist ei käsitata muudatusena, kui sponsor ja seaduslik esitaja jäävad samaks. Sponsor peaks siiski tagama, et asjaomase liikmesriigi pädev asutus on sellisest muutusest võimalikult kiiresti teadlik, et tal oleks võimalik on oma järelevalvefunktsiooni täita.

3.3. Mõiste „oluline”

112. Uuringu muudatusi käsitatakse olulistena, kui neil on tõenäoliselt tähelepanuväärne mõju:

- kliinilises uuringus osalejate ohutusele või kehalisele või vaimsele terviklikkusele; või
- uuringu teaduslikule väärtusele.

113. Igal juhul käsitatakse muudatust olulisena, kui on täidetud üks eespool esitatud kriteeriumidest või mõlemad neist.

114. Sponsori ülesanne on hinnata, kas muudatust tuleb käsitada olulisena või mitte. Sellist hinnangut tuleb anda igal üksikjuhul eraldi ja eespool esitatud kriteeriume silmas pidades. Kuigi selle hinnangu andmise kohustus on sponsoril, peab riigi pädev asutus juhul, kui sponsor temaga konsulteerib, andma viivitamata ja tasuta nõu.

115. Nende kriteeriumide kohaldamisel tuleb siiski vältida liigsete andmete esitamist. Igat muudatust kliinilise uuringu loa taotlemise vormil ei peaks vaikimisi käsitama olulise muudatusena.

116. Uurijateatmiku iga-aastane ajakohastamine vastavalt direktiivi 2005/28/EÜ artiklile 8 ei ole iseenesest oluline muudatus. Sponsor peab siiski kontrollima, kas ajakohastamine ei ole seotud muudatustega, mida tuleks pidada olulisteks. Sel juhul kohaldatakse olulistest muudatustest teatamise eeskirju.

117. Sponsor peaks hindama, kas olulised muudatused võiksid kombineerituna viia kliinilise uuringu muutmiseni, nii et seda uuringut tuleks käsitada täiesti uue uuringuna, mille suhtes tuleks kohaldada uut loasaamise korda.

3.4. Näited

118. Neid kriteeriume silmas pidades peaks sponsor igal üksikjuhtumil eraldi otsuse langetamisel tuginema järgmistele näidetele. Need näited on seotud üksnes asjaomase liikmesriigi pädeva asutuse hinnatavate aspektidega. Eetikakomitee hinnatavate aspektide osas viidatakse komisjoni suunistele, mis põhinevad direktiivi 2001/20/EÜ artiklil 8.

3.4.1. Kliinilise uuringu plaani muudatused

119. Uuringuplaani puhul võib järgmises (mitteamendavas) loetelus esitatud muudatusi käsitada tüüpiliselt „olulistena”:

- a) kliinilise uuringu põhieesmärgi muudatus;

⁽¹⁾ Direktiivis 2001/20/EÜ tehakse (ingliseelses versioonis) vahet riiklike pädevate asutuste teavitamisel ja eetikakomitee teavitamisel. Käesolevates suunistes kasutatakse mõlemal juhul sõna „teatama”.

- b) esmaste ja teiseste näitajate muudatus, millel on tõenäoliselt oluline mõju ohutusele või kliinilise uuringu teaduslikule väärtusele;
- c) esmase näitaja uus mõõtmine;
- d) uued toksikoloogilised või farmakoloogilised andmed või toksikoloogiliste või farmakoloogiliste andmete uus tõlgendus, mis tõenäoliselt muudab riski ja kasulikkuse vahekorra hinnangut;
- e) muudatus uuringu lõpu määratluses, isegi juhul, kui uuring on tegelikult juba lõppenud;
- f) uuringu- või platseeborühma lisamine;
- g) muutus uuringusse kaasamise või uuringust kõrvalajamise kriteeriumides, nt muudatused vanusevahemikes, kui neil muudatustel on tõenäoliselt märkimisväärne mõju ohutusele või kliinilise uuringu teaduslikule väärtusele;
- h) kontrollkäikude arvu vähendamine;
- i) diagnostilise või meditsiinilise jälgimisega seotud protseduuri muutmine, millel on tõenäoliselt oluline mõju ohutusele või kliinilise uuringu teaduslikule väärtusele;
- j) andmete kontrollimisega tegeleva sõltumatu rühma tagasikutsumine;
- k) uuritava ravimi muutmine;
- l) uuritava ravimi doosi muutmine;
- m) uuritava ravimi manustamisviisi muutmine;
- n) uuringu ülesehituse muutmine, millel on tõenäoliselt oluline mõju esmastele või olulistele teistele statistilistele analüüsidele või riski ja kasulikkuse vahekorra hinnangule.
120. Uuringuplaani puhul võib järgmises (mitteamendavas) loetelus esitatud muudatusi käsitada tüüpiliselt „mitteolulistena“.
- a) muudatused uuringu tunnusandmetes (nt uuringu pealkiri, jne);
- b) uurimuslike/kolmanda taseme näitajate lisamine/kõrvalajamine;
- c) uuringu kestuse vähetähtis pikendamine (<10 % kogu uuringuajast);
- d) uuringu kestuse pikendamine >10 % kogu uuringuajast, tingimusel et:
- uuritava ravimiga kokkupuudet ei pikendata;
 - kliinilise uuringu lõpu määratlust ei muudeta ning
 - järelevalvekorda ei muudeta;
- e) kliinilises uuringus osalejate arvu muutmine uuringukohta kohta, kui asjaomase liikmesriigi osalejate arv jääb samaks või kui arvu suurenemine/vähenedmine on osalejate absoluutarvu seisukohast ebaoluline;
- f) kliinilises uuringus osalejate arvu muutmine asjaomases liikmesriigis, kui osalejate koguarv jääb samaks või kui arvu suurenemine/vähenedmine on osalejate absoluutarvu seisukohast ebaoluline;
- g) muutus dokumentatsioonis, mida uuringurühm kasutab uuringuandmete salvestamiseks (nt uuringuloo vorm või andmekogumisvorm);
- h) täiendav ohutuse järelevalve, mis ei moodusta osa erakorralisest ohutusmeetmest, vaid on pigem ettevaatusabinõu;
- i) väiksemad uuringuplaani parandused;
- j) trükivigade parandused.
- 3.4.2. Uuritava ravimi toimiku muudatused
121. Uuritava ravimi toimiku muutmise kohta on esitatud juhised dokumendi *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (⁽¹⁾) peatükis 8.
- 3.4.3. Uurijateatmiku muudatused
122. Uurijateatmiku puhul võib järgmises (mitteamendavas) loetelus esitatud muudatusi käsitada tüüpiliselt „olulistena“:
- a) muudatused uuringu tunnusandmetes (nt uuringu pealkiri, jne);

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

- a) uued toksikoloogilised või farmakoloogilised andmed või toksikoloogiliste või farmakoloogiliste andmete uus tõlgendus, mis on uurija jaoks oluline;
- b) muudatused iga-aastase ohutusaruande jaoks vajalikus ohutusosalases teabes.
- 3.4.4. *Muudatused muudes esialgsetes tõendavates dokumentides, mis on esitatud koos kliinilise uuringu loa taotlusega*
123. Muude esialgsete dokumentide puhul võib järgmises (mitteamendavas) loetelus esitatud muudatusi käsitada tüüpiliselt „olulistena“:
- a) sponsori või sponsori seadusliku esindaja vahetamine;
- b) uuritava ravimi müügiloo kehtetuks tunnistamine või peatamine.
124. Muude esialgsete dokumentide puhul võib järgmises loetelus esitatud muudatusi käsitada tüüpiliselt „mitteolulistena“:
- a) mis tahes muudatused, mis on seotud isikutega (välja arvatud sponsor ja tema seaduslik esindaja), nt taotleja, kliinilise uuringu partnerite, kes teostavad uurija jaoks kliinilise uuringu järelevalvet, ning kliiniliste uuringute organisatsioonidega (tuleb tähele panna, et kliinilise uuringu eest kannab riigi pädeva asutuse eest vastutust alati sponsor või tema seaduslik esindaja);
- b) mis tahes muudatused dokumentides osutatud isikute kontaktandmetes (vt ka punkt 3.2 seoses kontaktisiku kontaktandmetega);
- c) muudatused sponsori või teatavate ülesannetega isikute sisemises korralduses;
- d) muudatused proovide ladustamise/transpordi logistikas;
- e) tehniliste seadmete vahetus;
- f) teise liikmesriigi või kolmanda riigi lisamine või väljajätmine.
- 3.5. Kellele tuleks teatada?**
125. Olulised muudatused võivad olla seotud teabega, mis on asjakohased kas riigi pädeva asutuse või eetikakomitee või mõlema koostatava hinnangu jaoks.
126. Olulistest muudatustest teabes, mida hindab üksnes asjaomase liikmesriigi pädev asutus, peaks sponsor teatama üksnes pädevale asutusele.
127. Olulistest muudatustest teabes, mida direktiivi 2001/20/EÜ kohaselt hindab üksnes asjaomase liikmesriigi eetikakomitee, peaks sponsor teatama üksnes eetikakomiteele. See on eriti oluline teabe puhul, mis on seotud:
- kliinilise uuringu kohaga (direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 3 punkt f);
- kirjaliku teabega, mis tuleb anda kliinilises uuringus osalejale, et saada teadev nõusolek (direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 3 punkt g); ning
- uurijaga (direktiivi 2001/20/EÜ artikli 6 lõike 3 punkt d).
128. Neid aspekte on käsitletud komisjoni eraldi suunistes, mis põhinevad direktiivi 2001/20/EÜ artiklil 8.
129. Oluliste muudatuste puhul, mis mõjutavad teavet, mida hindab nii asjaomase liikmesriigi pädev asutus kui ka eetikakomitee, peaks sponsor esitama paralleelsed teatised.
130. Ei ole vajadust üksnes teavitamise eesmärgil teatada olulistest muudatustest mõlemale asutusele (riigi pädev asutus või eetikakomitee), kui seda teavet hindab neist ainult üks.
131. On vajalik, et asjaomase liikmesriigi pädev asutus ja eetikakomitee suhtleksid teineteisega, et tagada eksperdiarvamust ja teabe vahetus. See võib olla eriti oluline järgmistel juhtudel:
- konkreetset eksperdiarvamust vajava teadusliku teabe hindamine;
- kliinilise uuringu kohtade tõhus kontroll ning
- asjakohase teabe ajakohastamine EudraCTis.

3.6. Mitteilulised muudatused

132. Sponsor ei pea mitteilulisi muudatusi riigi pädevale asutusele või eetikakomiteele teatama. Siiski tuleb mitteilulised muudatused registreerida ja säilitada koos dokumentidega, mis esitatakse hiljem, näiteks järgmine kord, kui teatakse olulisest muudatusest. See on eriti oluline kliinilise uuringu taotlemise vormi puhul. See vorm tuleks olulise muudatuse korral täielikult ajakohastada. Mitteiluliste muudatustega seotud dokumendid peaksid olema nõudmise korral kättesaadavad läbivaatamiseks vastavalt vajadusele kas uuringu kohas või sponsori valdustes.

3.7. Teatise sisu ja vorm

133. Olulist muudatust käsitlev teatis peaks hõlmama järgmist.

a) Allkirjastatud kaaskiri, mis hõlmab järgmist:

- selle teemarida peab sisaldama EudraCTi numbrit ja sponsori uuringuplaani numbrit (kui see on olemas) ning uuringu nimetust ja sponsori muudatuse koodnumbrit, mis võimaldab olulist muudatust kordumatult identifitseerida. Tuleks hoold kanda, et koodnumbrit kasutataks järjepidevalt;
- taotluse esitaja tunnusandmed;
- muudatuse tunnusandmed (sponsori oluline muudatuse koodnumber⁽¹⁾ ja kuupäev). Üks muudatus võib viidata mitmele väiksemale muudatusele uuringuplaanis või teaduslikes tõendavates dokumentides;
- esile toodud märged mis tahes eriküsimuste kohta seoses muudatusega ning selle kohta, kus asjakohane teave või tekst on esitatud algses taotlusetõlkes;
- viide mis tahes teabele, mis ei sisaldu muudatusest teatamise vormil ja mis võiks mõjutada uuringus osalejatele avalduvat ohtu;
- vajaduse korral loetelu kõikide asjaga seotud kliiniliste uuringute kohta koos EudraCTi numbrite ja asjakohaste muudatuste koodnumbritega (vt eespool).

b) Muudatusest teatamise vorm (muudetud), mis on avaldatud EudraLexi Euroopa Liidu ravimeeskirjade⁽²⁾

10. köites. Kasutada tuleks üksnes kõnealust muudatusest teatamise vormi.

c) Muudatuse kirjeldus:

- muudetud dokumentide väljavõte, milles on *track changes* funktsiooni abil näha varasem ja uus sõnastus, ning selline väljavõte, milles on näha üksnes uus sõnastus;
- eelmisest punktis olenemata tuleb juhul, kui parandused on nii laiaulatuslikud, et need õigustaksid dokumendi uut versiooni, esitada kogu dokumendi uus versioon. Sel juhul tuleks dokumentide muudatuste loetelu esitada täiendavas tabelis. Selles loetelus võib identseid parandusi rühmitada.

Uut versiooni tuleks tähistada kuupäeva ja ajakohastatud versiooninumbriga.

d) Põhjendav teave, mis hõlmab vajaduse korral:

- kokkuvõtteid andmete kohta;
- ajakohastatud üldist riski ja kasulikkuse vahetõrja hinnangut;
- võimalikke tagajärgi uuringus juba osalevatele isikutele;
- võimalikke tagajärgi tulemuste hindamisele.

- e) Kui oluline muudatus hõlmab parandusi kliinilise uuringu taotlemise vormil, tuleb esitada parandatud koopia XML-failist, mis sisaldab muudetud andmeid. Kui vormi ei esitata telemaatilise süsteemi kaudu, tuleks olulise muudatusega seotud väljad läbivaadatud vormil esile tõsta⁽³⁾.

134. Kui oluline muudatus mõjutab rohkem kui üht sama sponsori ja sama uuritava ravimiga seotud kliinilist uuringut, võib sponsor esitada ainult ühe teatise asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele / eetikakomiteele. Kaaskiri ja teatis peaksid sisaldama loetelu kõikide asjaga seotud kliiniliste uuringute kohta koos EudraCTi numbrite ja asjakohaste muudatuste koodnumbritega. Kui oluline muudatus hõlmab parandusi mitmes kliinilise uuringu taotlemise vormis, tuleks kõiki vorme ajakohastada (vt punkt 3.7).

⁽³⁾ Kliinilise uuringu taotluse vormi jaotise A4 peaks sisaldama algselt loa saanud uuringuplaani versiooni ja kuupäeva, neid ei tohiks uuringuplaani hilisemate muudatuste korral muuta. Muudatuse vormi jaotise B4 peaks sisaldama kehtiva, loa saanud uuringuplaani versiooni ja kuupäeva. Tuleb tähele panna, et kliinilise uuringu taotluse vormi jaotist H ei pea muutma, kuna see on seotud eetikakomiteele esitatava kliinilise uuringu taotluse staatusega sel ajal, kui kliinilise uuringu taotlus esitatakse pädevale asutusele.

⁽¹⁾ Selle koodnumbri alusel identifitseeritakse muudatus ning see viitab kõikidele esitatud dokumentidele. Sponsor otsustab, millist koodi kasutada. Muudatuse vormi jaotisesse E1 tuleks märkida vormis käsitletava muudatuse kuupäev ja versioon.

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

3.8. Vastamisaeg, rakendamine

135. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkti a teine ja kolmas lõik on sõnastatud järgmiselt:

„Artikli 6 lõikes 3 osutatud üksikasjade alusel ja kooskõlas artikliga 7 esitab eetikakomitee oma arvamuse maksimaalselt 35 päeva jooksul alates vormikohase muudatusettepaneku saamisest. Kui arvamuse on negatiivne, ei tohi sponsor muudatust uuringuplaani sisse viia.

Kui eetikakomitee arvamus on positiivne ja liikmesriikide pädevad asutused ei ole esitanud põhjuseid ... oluliste muudatustega nõustumata jätmiseks, jätkab sponsor kliinilise uuringu läbiviimist muudetud uuringuplaani kohaselt. Vastupidisel juhul võtab sponsor arvesse nõustumata jätmise põhjused ja kohandab vastavalt nendele uuringuplaani muudatusettepanekut või võtab muudatusettepaneku tagasi.”

136. Samuti peab eetikakomitee 35 kalendripäeva jooksul esitama arvamuse nõuetekohaselt esitatud kavandatud olulise muudatuse kohta. Kui eetikakomitee arvates ei ole esitamine nõuetekohane, peaks ta sellest taotluse esitajat teavitama kõnealuse 35päevase perioodi esimese kümne kalendripäeva jooksul. Tuleks esitada põhjendused.

137. Riigi pädevate asutuste jaoks ei ole direktiivis 2001/20/EÜ sätestatud tähtaega, kuid neil soovitatakse loataotluse heakskiitmise korral vastata 35 kalendripäeva jooksul pärast nõuetekohase muudatusettepaneku kättesaamist. Esitamise valideerimine arvatakse selle aja sisse. Kui esitamine ei ole nõuetekohane (nt kui toimik ei sisalda käesolevate suuniste alusel nõutavaid dokumente), peaks riigi pädev asutus sellest taotluse esitajat teavitama kõnealuse 35päevase perioodi esimese kümne kalendripäeva jooksul. Tuleks esitada põhjendused. Vastamisaega võib pikendada, kui selline pikendus on õigustatud olulise muudatuse laadi seisukohast, näiteks kui riigi pädev asutus peab konsulteerima eksperdirühma või komiteega. Sellisel juhul peaks riigi pädev asutus sponsorit teavitama pikenduse kestusest ja selle põhjendustest. Kui riigi pädev asutus teatab, et ta ei esita vastuväiteid, võib sponsor muudatused rakendada, isegi juhul, kui olulise muudatuse esitamisele on möödunud vähem kui 35 kalendripäeva.

138. Muudatused, mis esitati ainult kas riigi pädevale asutusele või eetikakomiteele, võib sponsor rakendada siis, kui eetikakomitee arvamus on positiivne või kui pädev asutus ei ole esitanud vastuväiteid.

139. Kuni selle ajani võib uuring jätkuda originaaldokumentide alusel, kui ei kohaldata erakorralisi ohutusmeetmeid.

140. Taotluse esitajad peaksid olema teadlikud sellest, et kõnealuse korra eesmärk on tagada oluliste muudatuste kiire ja tõhus menetlemine. Selles kontekstis on tõenäoline, et nõuetele mittevastavate dokumentide esitamise puhul ei olda oluliste muudatustega tõenäoliselt nõus. Nõustumata jätmine ei piira taotluse esitaja õigust esitada muudatus uuesti.

141. Heakskiidu korral peab sponsor tagama, et muudatustest teatatakse uurijatele.

3.9. Erakorralistest ohutusmeetmetest teatamine

142. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkt b on sõnastatud järgmiselt:

„ilma et see piiraks punkti a kohaldamist, võtavad sponsor ja uurija kiiresti vajalikud ohutusmeetmed uuringu subjektide kaitseks igasuguse vahetu ohu eest, kui ilmnevad mingid uued asjaolud, mis on seotud uuringu läbiviimisega või uuritava ravimi arenguga ja kui see uus asjaolu tõenäoliselt mõjutab uuringus osalejate ohutust. Sponsor teavitab viivitamatult pädevaid asutusi nendest uutest asjaoludest ja võetud meetmetest ning tagab ka eetikakomitee samaaegse teavitamise.”

143. Erakorralisi ohutusmeetmeid tuleb võtta näiteks juhul, kui kliinilises uuringus osalejate ohutusega seotud põhjustel uuring ajutiselt peatatakse (vt punkt 3.10) või kui kehtestatakse täiendavad järelevalvemeetmed.

144. Erakorralisi ohutusmeetmeid võib võtta ilma riigi pädevat asutust sellest eelnevalt teavitamata. Sponsor peab asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele ja eetikakomiteele tagantjärele võimalikult kiiresti teatama uutest arengutest, võetud meetmetest ja edasise tegevuse plaanidest. Kui esmane teade edastati telefoni teel, tuleks jälgitavuse huvides teadet korrata faksi või e-posti teel. Sellele peaks järgnema kirjalik aruanne.

145. Erakorralistest ohutusmeetmetest tagantjärele teatamine ei sõltu järgmistest kohustustest:

- olulistest muudatustest teatamine (vt eespool);
- uuringu varasemast lõpetamist teatamine 15 päeva jooksul vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punktile c (vt punkt 4.2.2) ning
- kõrvalekalletest ja tõsistest kõrvaltoimetest teatamine vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artiklitele 16 ja 17.

„Kui liikmesriigil on objektiivselt alust arvata, et artikli 9 lõikes 2 osutatud loataotluses sisalduvaid tingimusi enam ei täideta või kui tal on teavet, mis seab kahtluse alla kliinilise uuringu ohutuse või teadusliku kehtivuse, võib ta kliinilise uuringu peatada või keelustada ja ta teatab sellest sponsorile.

Enne seda, kui liikmesriik teeb oma otsuse, küsib ta, välja arvatud otsese ohu korral, sponsori ja/või uurija arvamust, mis tuleb esitada ühe nädala jooksul.

3.10. Uuringu ajutine peatamine

146. Uuringu ajutise peatamise puhul on tegemist uuringu katkestamisega, mis ei olnud heakskiidetud uuringuplaanis ette nähtud ja mille puhul kavatsetakse uuringut jätkata.

Sellisel juhul teatab asjaomane pädev asutus viivitamatult teistele pädevatele asutustele, asjaomasele eetikakomiteele, ametile ja komisjonile oma otsusest peatada või keelustada uuring ning oma otsuse põhjustest.”

147. Ajutine peatamine võib olla tingitud:

- olulisest muudatusest; või
- direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punktis b osutatud erakorralistest ohutusmeetmetest. Sel juhul tuleks uuringu ajutisest peatamisest teatada viivitamata ja vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkti c teises lauses sätestatud tähtajale hiljemalt 15 päeva jooksul alates päevast, mil uuring ajutiselt peatati.

152. Kui uuring peatamise järel lõpetatakse, kohaldatakse kliinilise uuringu lõpetamise eeskirju (vt allpool punkt 4.2)

3.12. Kliiniliste uuringute suhtes kohaldatavate eeskirjade täitmata jätmine

153. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 12 lõige 2 on sõnastatud järgmiselt:

„Kui pädeval asutusel on objektiivselt alust arvata, et sponsor või uurija või mõni muu uuringu läbiviimisega seotud isik ei täida enam ettenähtud kohustusi, teatab ta sellest viivitamatult sellele isikule, näidates ära, mida ta peaks tegema olukorra parandamiseks. Asjaomane pädev asutus teatab meetmetest viivitamatult eetikakomiteele, teistele pädevatele asutustele ja komisjonile.”

148. Teatistes (olulise muudatuse kohta vt punkt 3.7) või tagantjärele esitatud teatistes (erakorraliste meetmete kohta vt punkt 3.9) tuleks selgelt kirjeldada põhjendusi ja ulatust, nt isikute töölevõtmise peatamist või uuringusse juba kaasatud isikute ravi katkestamist.

154. Riigi pädeva asutuse meetme rakendamiseks peaks olema ette nähtud ajakava ja kuupäev, mil sponsor peab riigi pädevale asutusele teatama edusammudest ja nende rakendamise lõpuleviimisest.

149. Uuringu uuesti alustamist tuleks käsitada olulise muudatusena, mis tõendab, et uuringu uuestialustamine on ohutu.

155. Sponsor peaks tagama, et riigi pädeva asutuse kehtestatud meetmeid hakatakse viivitamata kohaldama ja teatama asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele edusammudest ja nende rakendamise lõpuleviimisest vastavalt kehtestatud ajakavale.

150. Kui sponsor otsustab, et ei alusta uuesti ajutiselt peatatud uuringut, peaks ta oma otsusest teatama asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele 15 päeva jooksul vastavalt direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkti c teisele lausele (vt punkt 4.2).

3.11. Kliinilise uuringu peatamine/keelustamine riigi pädeva asutuse poolt, kui ohutus või teaduslik kehtivus on seatud kahtluse alla

151. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 12 lõige 1 on sõnastatud järgmiselt:

156. Riigi pädev asutus peab meetmetest teatama teistele riigi pädevatele asutustele, asjakohase liikmesriigi eetikakomiteele ja komisjonile.

4. KLIINILISE UURINGU LÕPUTEATIS

4.1. Õiguslik alus ja ulatus

157. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punkt c on sõnastatud järgmiselt:

„90 päeva jooksul pärast kliinilise uuringu lõppu teatab sponsor asjaomase liikmesriigi või asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele ja eetikakomiteele, et kliiniline uuring on lõppenud. Kui uuring tuleb lõpetada varem, on see ajavahemik 15 päeva ning tuleb esitada selged põhjused.”

158. Lõputeatist ei ole direktiivi 2001/20/EÜ määratletud. Kliinilise uuringu lõputeatise määratlus tuleks esitada uuringu- ja plaanis (vt punkt 2.5). Määratluse muutmise kohta vt punkt 3.4.1.

4.2. Uuringu lõppemisest teatamise kord

4.2.1. Üldised eeskirjad

159. Sponsor peab esitama uuringu lõputeatise, kui uuring on lõppenud kõigis asjaomastes liikmesriikides/kolmandates riikides. Kliinilise uuringu lõpp on määratletud uuringu- ja plaanis (vt punkt 4.1).

160. See teatis tuleb esitada kõikide asjaomaste liikmesriikide pädevale asutusele ja eetikakomiteele 90 päeva jooksul pärast kliinilise uuringu lõppemist. Kliinilise uuringu lõputeatis on Selleks tuleks kasutada EudraLexi Euroopa Liidu ravimieeskirjade 10. köites ⁽¹⁾ avaldatud vormi.

161. Liikmesriigid, kellele sellest teatati, peavad kõnealuse teabe sisestama EudraCTi andmebaasi.

4.2.2. Lühendatud tähtaeg varasemaks lõpetamiseks

162. Kui kliiniline uuring lõpetatakse varem põhjustel, mis ei ole seotud ohutusega, vaid näiteks sellepärast, et inimesed võeti tööle oodatust kiiremini, ei käsitata seda varasema lõpetamisena.

163. Varasema lõpetamise korral peab sponsor uuringu lõppemisest teatama asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele ja eetikakomiteele viivitamata ja igal juhul hiljemalt 15 päeva jooksul pärast uuringu peatamist, selgelt kirjeldama põhjusi ja järelmeetmeid (kui neid on), mida võetakse ohutusega seotud põhjendusel.

4.3. Kliinilise uuringu kokkuvõttev aruanne

164. Kliinilise uuringu kokkuvõttev aruanne moodustab osa uuringu lõputeatisest, kuigi see esitatakse pärast uuringu lõputeatist. Pediaatriaga mitteseotud uuringute puhul peaks sponsor selle kokkuvõtva aruande esitama ühe aasta jooksul pärast kogu uuringu lõppemist. Pediaatriliste kliiniliste uuringute jaoks on tähtajad sätestatud komisjoni teatises 2009/C28/01. Seoses kliinilise uuringu kokkuvõtva aruande esitamise, selle vormi, sisu ja üldsusele kättesaadavusega viidatakse komisjoni teatistele 2009/C28/01 ja 2008/C168/02 ning nende rakendamiseks ettenähtud tehnilistele suunisdokumentidele ⁽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