

## II

(Tiedonannot)

EUROOPAN UNIONIN TOIMIELINTEN, ELINTEN JA LAITOSTEN  
TIEDONANNOT

## EUROOPAN KOMISSIO

**Komission tiedonanto – Yksityiskohtaiset ohjeet toimivaltaisille viranomaisille toimitettavasta lupahakemuksesta, joka koskee ihmisille tarkoitettuun lääkkeeseen liittyvää kliinistä tutkimusta, ilmoitusta huomattavista muutoksista sekä ilmoitusta kliinisen tutkimuksen lopettamisesta (CT-1)**

(2010/C 82/01)

## 1. JOHDANTO

## 1.1 Oikeusperusta

1. Nämä yksityiskohtaiset ohjeet perustuvat hyvän kliinisen tutkimustavan noudattamista ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden kliinisissä tutkimuksissa koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 4. huhtikuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/20/EY, <sup>(1)</sup> jäljempänä 'direktiivi 2001/20/EY', 9 artiklan 8 kohtaan, jossa säädetään seuraavaa:

"Kuultuaan jäsenvaltioita komissio laatii ja julkaisee yksityiskohtaiset ohjeet:

a) edellä 2 kohdassa tarkoitetun hakemuksen [ts. asianmukainen lupahakemus, joka toimitetaan sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa toimeksiantaja suunnittelee suorittavansa kliinisen tutkimuksen] muodosta ja sisällöstä sekä tutkimuslääkkeen laatuun ja valmistukseen, toksikologisiin ja farmakologisiin tutkimuksiin, tutkimussuunnitelmaan ja tutkimuslääkettä koskeviin kliinisiin tietoihin liittyvistä asiakirjoista, mukaan luettuna tutkijan tietopaketti, jotka on toimitettava hakemuksen tueksi;

b) tutkimussuunnitelmaan tehtäviä huomattavia muutoksia koskevan, 10 artiklan a alakohdassa tarkoitetun muutosehdotuksen muodosta ja sisällöstä, sekä

c) kliinisen tutkimuksen lopettamisilmoituksesta."

2. Näissä ohjeissa käsitellään eettisiin toimikuntiin liittyviä näkökohtia vain siinä määrin kuin direktiivin 2001/20/EY säännökset ovat identtisiä sekä kansallisen toimivaltaisen viranomaisen että eettisen toimikunnan suhteen. Näin ollen seuraavat ohjeiden kohdat koskevat myös eettisiä toimikuntia:

— huomattavista muutoksista tehtävään ilmoitukseen liittyvät menettelyseikat (kohdat 3.1–3.3 ja 3.5–3.8);

— ilmoitus kliinisen tutkimuksen lopettamisesta (kohta 4).

Muiden näkökohtien osalta viitataan erillisiin komission ohjeisiin, jotka perustuvat direktiivin 2001/20/EY 8 artiklaan.

3. Direktiivin 2001/20/EY 3 artiklan 1 kohdan mukaan kaikkien kliinisiä tutkimuksia koskevien kansallisten vaatimusten on oltava direktiivissä 2001/20/EY vahvistettujen menettelyjen ja määräaikojen mukaisia. Kyse on esimerkiksi kliinistä tutkimusta koskevaan lupaan, huomattavasta muutoksesta tehtävään ilmoitukseen ja kliinisen tutkimuksen lopettamisilmoitukseen liittyvistä menettelyistä ja määräajoista. Tässä asiakirjassa annetaan näihin seikkoihin liittyviä ohjeita.

4. EU:n jäsenvaltioiden, Euroopan talousalueen ETA:n sopimusvaltioiden <sup>(2)</sup> sekä sellaisten henkilöiden, jotka EU:ssa hakevat lupaa kliiniseen tutkimukseen ("hakijat"), ilmoittavat huomattavista muutoksista tai tekevät ilmoituksen kliinisen tutkimuksen päättymisestä, olisi otettava nämä ohjeet huomioon soveltaessaan direktiiviä 2001/20/EY.

<sup>(1)</sup> EYVL L 121, 1.5.2001, s. 34.

<sup>(2)</sup> Tässä asiakirjassa olevia viittauksia EU:hun, EU:n jäsenvaltioihin tai jäsenvaltioihin olisi tulkittava niin, että ne kattavat myös ETA:n tai ETA:n sopimusvaltiot, ellei toisin mainita.

## 1.2 Soveltamisala

5. Näissä ohjeissa käsitellään direktiivin 2001/20/EY soveltamisalaan kuuluvia kliinisiin tutkimuksiin liittyviä lupahakemuksia, muutoksia ja lopettamisilmoituksia. Direktiiviä 2001/20/EY sovelletaan kaikkiin direktiivin 2 artiklan a alakohdassa määriteltyihin kliinisiin tutkimuksiin. "Lääkkeillä" tarkoitetaan ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevasta yhteisön säännöistä 6. marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY<sup>(1)</sup>, jäljempänä 'direktiivi 2001/83/EY', 1 artiklan 2 kohdassa. Niihin luetaan myös lääkkeet, joiden farmakologisista, immunologisista tai metabolisista vaikutuksista ei vielä ole täyttä varmuutta vaan niitä selvitetään vielä.

6. Mukana ovat myös lääkkeet, joita käsitellään nimenomaisesti EU:n lääkelainsäädännössä, kuten pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävät lääkkeet<sup>(2)</sup> ja direktiivin 2001/83/EY 1 artiklan 10 kohdassa määritelty ihmisverestä tai -veriplasmasta peräisin olevat lääkkeet.

7. Direktiiviä 2001/20/EY sovelletaan myös interventiotutkimuksiin, joita tehdään lapsille tarkoitetuille lääkkeille taikka lääkkeille, jotka valmistetaan tai sekoitetaan (sairaala-)apteekissa ja jotka on tarkoitettu toimitettavaksi suoraan kliinisiin tutkimuksiin osallistuville.

8. Direktiivin 2001/83/EY 3 artiklassa säädetty poikkeukset eivät vaikuta direktiivin 2001/20/EY tai näiden ohjeiden soveltamisalaan.

9. Direktiiviä 2001/20/EY ei sovelleta:

- yhteisön lainsäädännössä määriteltyihin lääkinnällisiin laitteisiin<sup>(3)</sup>, aktiivisiin implantoitaviin lääkinnällisiin laitteisiin<sup>(4)</sup> ja in vitro -diagnostiikkaan tarkoitettuihin lääkinnällisiin laitteisiin<sup>(5)</sup>;

<sup>(1)</sup> EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67, direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna.

<sup>(2)</sup> Määritelty pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettävistä lääkkeistä sekä direktiivin 2001/83/EY ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta 13. marraskuuta 2007 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1394/2007 2 artiklan 1 kohdan a alakohdassa (EUVL L 324, 10.12.2007, s. 121), jäljempänä 'asetus (EY) N:o 1394/2007'.

<sup>(3)</sup> Neuvoston direktiivi 93/42/ETY, annettu 14. kesäkuuta 1993, lääkinnällisistä laitteista (EYVL L 169, 12.7.1993, s. 1), sellaisena kuin se on muutettuna.

<sup>(4)</sup> Neuvoston direktiivi 90/385/ETY, annettu 20. kesäkuuta 1990, aktiivisia implantoitavia lääkinnällisiä laitteita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä (EYVL L 189, 20.7.1990, s. 17), sellaisena kuin se on muutettuna.

<sup>(5)</sup> Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 98/79/EY, annettu 27. lokakuuta 1998, in vitro -diagnostiikkaan tarkoitetuista lääkinnällisistä laitteista (EYVL L 331, 7.12.1998, s. 1), sellaisena kuin se on muutettuna.

- yhteisön lainsäädännössä määriteltyihin kosmeettisiin valmisteisiin<sup>(6)</sup>;

- yhteisön lainsäädännössä määriteltyihin elintarvikkeisiin<sup>(7)</sup>.

10. Tapauksissa, joissa on määriteltävä, minkä alakohtaisen säädöksen piiriin tuote kuuluu (esim. lääke vai elintarvike, lääke vai kosmeettinen valmiste, lääke vai lääkinnällinen laite), sovelletaan Euroopan unionin tuomioistuimen oikeuskäytännössä vahvistettuja kriteereitä ja asiasta annettuja ohjeita<sup>(8)</sup>.

## 1.3 Määritelmät

11. Direktiivissä 2001/20/EY, sen täytäntöönpanosäädöksissä ja asiaan liittyvissä ohjeasiakirjoissa (uusimmat versiot) käytettyjä määritelmiä sovelletaan myös näissä ohjeissa. Ohjeitten soveltamista varten löytyy lisää määritelmiä erityisesti seuraavista ohjeista:

- *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (termi "tutkimuslääkkeet")<sup>(9)</sup>;

- *Guidelines on good manufacturing practice — Manufacture of investigational medicinal products*, liite 13<sup>(10)</sup>;

- *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (termi "muu kuin interventiotutkimus")<sup>(11)</sup>;

- *Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive*<sup>(12)</sup>.

<sup>(6)</sup> Neuvoston direktiivi 76/768/ETY, annettu 27. heinäkuuta 1976, kosmeettisia valmisteita koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä (EYVL L 262, 27.9.1976, s. 169), sellaisena kuin se on muutettuna.

<sup>(7)</sup> Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 178/2002, annettu 28. tammikuuta 2002, elintarvikelainsäädäntöä koskevista yleisistä periaatteista ja vaatimuksista, Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen perustamisesta sekä elintarvikkeiden turvallisuuteen liittyvistä menettelyistä (EYVL L 31, 1.2.2002, s. 1), sellaisena kuin se on muutettuna.

<sup>(8)</sup> Ks. esimerkiksi [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm)

<sup>(9)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(10)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(11)</sup> Julkaisun *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan unionissa) (syyskuu 2008) nide 9A, osa 1, kohta 7.1 (s. 90).

<sup>(12)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

12. Näissä ohjeissa tarkoitetaan 'asianomaisella jäsenvaltiolla' sitä jäsenvaltiota, jossa kliininen tutkimus on tarkoitettu tehdä. Joissakin kliinisissä tutkimuksissa asianomaisia jäsenvaltioita voi olla useita (monikansalliset kliiniset tutkimukset). "ICH-maalla" tarkoitetaan kolmatta maata, joka osallistuu kansainväliseen konferenssiin *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, eli Yhdysvaltoja ja Japania.

## 2. KLIINISTÄ TUTKIMUSTA KOSKEVA LUPAHAKEMUS

### 2.1 Menettelyihin liittyvät näkökohdat

#### 2.1.1 Oikeusperusta

13. Direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 1 kohdan toinen alakohta ja 2 kohta kuuluvat seuraavasti:

"Toimeksiantaja voi aloittaa kliinisen tutkimuksen vasta sen jälkeen, kun eettinen toimikunta on antanut puoltavan lausunnon, ja sillä edellytyksellä, että asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomaisella ei ole esittänyt toimeksiantajalle perusteltuja huomautuksia." ...

"Toimeksiantajan on ennen kliinisen tutkimuksen aloittamista toimitettava asianmukainen lupahakemus sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jossa toimeksiantaja suunnittelee suorittavansa kliinisen tutkimuksen <sup>(1)</sup>."

<sup>(1)</sup> Ks. myös direktiivin 2001/20/EY johdanto-osan 11 kappale: "Nimenomaista lupaa ei yleensä olisi vaadittava, mikä merkitsee, että kliiniset tutkimukset olisi voitava aloittaa, jos eettinen toimikunta antaa myönteisen lausunnon eikä asiasta vastaava viranomaisella esitä määräajan kuluessa huomautuksia".

#### 2.1.2 Lupahakemus, sovellettavat määräajat, luvan hiljainen myöntäminen

14. Hakija toimittaa kliinistä tutkimusta koskevan lupahakemuksen asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

15. Direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 4 kohdan mukaisesti kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on käsiteltävä asianmukainen lupahakemus mahdollisimman pian ja viimeistään 60 päivän kuluessa.

16. Lupahakemuksen asianmukaisuuden tarkastaminen sisältyy 60 päivän määräaikaan. Hakemuksen vastaanottopäivä on päivä 0. Jos hakemus on asianmukainen eikä päivään 60 mennessä ole esitetty perusteita sen hylkäämiselle, asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen katsotaan hyväksyneen kyseisen kliinisen tutkimuksen ("luvan hiljainen myöntäminen" <sup>(1)</sup>).

<sup>(1)</sup> Tässä asiakirjassa käytetään kauttaaltaan termiä "lupa".

17. Direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 4, 5 ja 6 kohdassa vahvistetaan kuitenkin merkittäviä poikkeuksia tiettyihin lääkkeisiin sovellettavista määräajoista ja hiljaisesta luvan myöntämisestä. Kyse on esimerkiksi lääkkeestä, jonka vaikuttava aine on ihmisestä tai eläimestä peräisin oleva biologinen tuote tai joka sisältää ihmisestä tai eläimestä peräisin olevia biologisia ainesosia tai jonka valmistukseen tarvitaan tällaisia ainesosia. Poikkeuksia sovelletaan myös geenihoidon tarkoitettuihin lääkkeisiin, somaattiseen soluhoidon ksenogeeninen soluhoido mukaan luettuna tarkoitettuihin lääkkeisiin sekä muuntogeenisiä organismeja sisältäviin lääkkeisiin.

#### 2.1.3 Luvan soveltamisala

18. Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen myöntämä kliinistä tutkimusta koskeva lupa koskee kyseisessä jäsenvaltiossa tehtävää kliinistä tutkimusta. Lupaa ei tule pitää tieteellisenä lausuntona tutkittavan tutkimuslääkkeen kehittämisohjelmasta.

#### 2.1.4 Lupahakemuksen käsittely

##### 2.1.4.1 Hakemus ei ole asianmukainen

19. Jos hakemus ei ole asianmukainen, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen olisi ilmoitettava siitä hakijalle 10 päivän kuluessa kohdassa 2.1.2 tarkoitettuna määräajan alkamisesta. Päätös olisi perusteltava.

##### 2.1.4.2 Toimitettuun asiakirja-aineistoon arviointivaiheen aikana tehtävät muutokset

20. Lupahakemuksen mukana toimitettavia asiakirjoja voidaan muuttaa hakemuksen jättämisen jälkeen. Näin voidaan toimia seuraavissa tapauksissa:

— Kansallinen toimivaltainen viranomaisella on ilmoittanut, ettei hakemus ole asianmukainen (ks. kohta 2.1.4.1). Tällöin direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 4 kohdassa vahvistettu määräaika alkaa uudelleen, kun asianmukainen hakemus on vastaanotettu.

— Hakija toimii omasta aloitteestaan. Hakijalla voi käytännössä olla perusteet tehdä muutoksia toimittamiinsa asiakirjoihin. Näin voi olla esimerkiksi silloin, kun asianomaisen toisen jäsenvaltion tai kolmannen maan toimivaltainen viranomaisella on hylännyt hakemuksen ja hakija haluaa varmistaa, että kaikille asianomaisille jäsenvaltioille tai kolmansille maille toimitettut asiakirjat ovat identtiset. Tällöin direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 4 kohdassa vahvistettu määräaika alkaa uudelleen.

— Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomaisella on ilmoittanut hylkäämisperusteista. Tällöin sovelletaan direktiivin 2001/20/EY 9 artiklan 3 kohtaa.

### 2.1.4.3 Peruutukset

21. Hakija voi odottamattomien tapahtumien tai lisätietojen vuoksi joutua peruuttamaan lupahakemuksensa ennen kuin kansallinen toimivaltainen viranomainen on tehnyt lupapäätöksen. Heti kun hakija päättää peruuttaa hakemuksen, hänen olisi ilmoitettava aikeestaan asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Peruutuksesta olisi ilmoitettava ensin faksitse tai sähköpostitse, ja mukaan olisi liitettävä EudraCT-numero ja muita tutkimuksen tunnustietoja. Jos peruutuksesta ilmoitetaan ensin puhelimitse, siitä olisi jäljitettävyyssyistä ilmoitettava vielä faksitse tai sähköpostitse. Alustavan ilmoituksen jälkeen olisi mahdollisimman pian toimitettava muodollinen peruuttamiskirje, jossa esitetään lyhyesti peruuttamisen syyt.
22. Jos hakija haluaa toimittaa hakemuksen uudelleen, hänen on merkittävä saatekirjeeseen ja kliinisen tutkimuksen lupahakemuslomakkeen asianomaiseen kohtaan, että kyse on uudelleen toimitettavasta hakemuksesta. Tällöin käytetään alkuperäistä EudraCT-numeroa, jonka jälkeen merkitään ensimmäisen uudelleentoimituksen yhteydessä kirjain A, toisen yhteydessä kirjain B ja niin edelleen.

### 2.1.5 Kytökset muihin lupavaatimuksiin

23. Hakijan olisi huolehdittava, että hakemus täyttää muut mahdolliset vaatimukset, jotka liittyvät kliinisiin tutkimuksiin, joissa tutkitaan tutkimuslääkkeitä. Esimerkiksi siinä tapauksessa, että tutkimuslääke on muuntogeeninen organismi, on ehkä haettava asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselta viranomaiselta lupaa organismin käyttöön suljetuissa oloissa tai organismin tarkoitukselliseen levittämiseen sen mukaan, mitä asiasta säädetään geneettisesti muunnettujen mikro-organismien käytöstä suljetuissa oloissa 23. huhtikuuta 1990 annetussa neuvoston direktiivissä 90/219/ETY<sup>(1)</sup> tai geneettisesti muunnettujen organismien tarkoituksellisesta levittämisestä ympäristöön ja neuvoston direktiivin 90/220/ETY kumoamisesta 12. maaliskuuta 2001 annetussa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2001/18/EY<sup>(2)</sup>.

### 2.1.6 Muut seikat

24. Hakemusasiakirjat olisi toimitettava pelkästään sähköisenä versiona, ts. telemaattisen järjestelmän kautta (jos valtakunnallisesti käytössä), sähköpostitse taikka postitse toimittavalla cd-romilla. Paperikopiona olisi toimitettava ainoastaan allekirjoitettu saatekirje.
25. Komissio kehottaa kansallisia toimivaltaisia viranomaisia hyväksymään englannin kielen käytön viestinnässä hakijoiden kanssa ja sellaisissa asiakirjoissa, joita ei ole osoitettu yleisölle tai tutkimushenkilöille. Tällaisia ovat esimerkiksi tieteelliset asiakirjat.

<sup>(1)</sup> EYVL L 117, 8.5.1990, s. 1, direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna.

<sup>(2)</sup> EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1, direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna.

## 2.2 EudraCT-numeron hankkiminen

26. Ennen hakemuksen toimittamista kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle hakijan olisi hankittava yksilöllinen EudraCT-numero EU:n kliinisten tutkimusten tietokannasta<sup>(3)</sup>. Tällöin käytetään menettelyä, joka kuvataan asiakirjan *Detailed guidance on the European clinical trials database*<sup>(4)</sup> uusimmassa versiossa. Numerolla yksilöidään tutkimussuunnitelma sekä se, toteutetaanko tutkimus yhdessä vai useammassa paikassa yhdessä tai useammassa jäsenvaltiossa. Saadakseen EudraCT-numeron automaattisesti tietokannasta hakijan on annettava joitakin tietoja<sup>(5)</sup>.

## 2.3 Saatekirje

27. Hakijan olisi toimitettava hakemuksensa mukana allekirjoitettu saatekirje. Sen Asia-kohdassa olisi annettava tutkimuksen nimen lisäksi EudraCT-numero ja (mahdollinen) toimeksiantajan muuttumaton tutkimuksen tunnusnumero.
28. Hakijan olisi saatekirjeessä tuotava esiin tutkimuksen erityispiirteet.
29. Saatekirjeessä ei tarvitse toistaa tietoja, jotka on jo annettu kliinistä tutkimusta koskevassa lupahakemuksessa. Seuraavat tiedot on kuitenkin annettava:
- tutkimuspopulaation erityispiirteet, esim. onko mukana osallistujia, jotka eivät kykene antamaan tietoista suostumusta, tai alaikäisiä;
  - annetaanko tutkimuksessa ensimmäistä kertaa uutta vaikuttavaa ainetta ihmisille;
  - onko Euroopan lääkevirasto (jäljempänä 'lääkevirasto') tai jäsenvaltion tai kolmannen maan kansallinen toimivaltainen viranomainen antanut tutkimukseen tai tutkimuslääkkeeseen liittyvän tieteellisen lausunnon;
  - onko tutkimus tai onko sen tarkoitus olla osa lastenlääkettä koskevaa tutkimusohjelmaa, jota tarkoitetaan lastenlääkkeistä 12. joulukuuta 2006 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 1901/2006<sup>(6)</sup> II osaston 3 luvussa. Jos lääkevirasto on jo antanut lastenlääkettä koskevasta tutkimusohjelmasta päätöksen, saatekirjeessä olisi annettava linkki, jonka avulla päätös löytyy lääkeviraston verkkosivustolta (ks. myös kohta 2.9).

<sup>(3)</sup> Osoitteessa <https://eudract.ema.europa.eu/>

<sup>(4)</sup> EudraLex, Volume 10: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(5)</sup> Huom. Myös hyväksyttyyn lastenlääkettä koskevaan tutkimusohjelmaan sisältyvät lapsiin kohdistuvat kliiniset tutkimukset, jotka tehdään kolmannessa maassa, on tallennettava EudraCT-tietokantaan (ks. komission tiedonannon 2009/C28/1 kohta 2.2.1).

<sup>(6)</sup> EUVL L 378, 27.11.2006, s. 1.

30. Hakijan olisi ilmoitettava saatekirjeessä, onko tutkimuslääke tai ei-tutkimuslääke narkoottinen tai psykotrooppinen.
31. Hakijan olisi ilmoitettava, mistä osasta hakemusasiakirjoja asiaan liittyvät tiedot löytyvät.
32. Hakijan olisi ilmoitettava saatekirjeessä selvästi, mistä osasta hakemusasiakirjoja löytyvät ne turvallisuutta koskevat viitetiedot, joiden perusteella voidaan arvioida, onko haittavaikutus odottamaton vakava haittavaikutus (SU-SAR).
33. Jos saatekirje viittaa uudelleen toimitettuun hakemukseen (ks. kohta 2.1.4.3), hakijan olisi tuotava esiin muutokset verrattuna aiempaan hakemukseen.

#### 2.4 Kliinistä tutkimusta koskeva lupahakemus

34. Direktiivin 2001/20/EY piiriin kuuluvia kliinisiä tutkimuksia varten on laadittu koko EU:ssa käytössä oleva hakemuslomake, joka on julkaistu EudraLex-kokoelman *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan unionissa) nitessä 10<sup>(1)</sup>.
35. Osa lomakkeessa olevista tiedoista, kuten hakijan tiedot ja tutkijoiden nimet, koskevat vain yhtä jäsenvaltiota.
36. Hakija vahvistaa allekirjoituksellaan, että toimeksiantaja on vakuuttunut seuraavista:
- Annetut tiedot ovat täydelliset.
  - Liiteasiakirjoissa on täsmällinen kuvaus käytettävissä olevista tiedoista.
  - Kliininen tutkimus tehdään tutkimussuunnitelman mukaisesti.
  - Kliininen tutkimus tehdään ja SUSAR-vaikutuksiin ja tuloksiin liittyvät tiedot annetaan sovellettavan lainsäädännön mukaisesti.
37. Jos lomake toimitetaan paperikopiona (ks. kohta 2.1.6), hakijan olisi tallennettava kaikki kliinistä tutkimusta koskevan lupahakemuksen tiedot XML-tiedostoksi käyttäen aputoiminteita (Utilities) ja toimitettava kyseinen XML-tiedosto sähköisessä muodossa cd-rom-levyllä.

38. Lisätietoja kliinistä tutkimusta koskevasta lupahakemuksesta ja sen täyttämisestä löytyy seuraavien asiakirjojen tuoreimmasta versiosta:

- *Detailed guidance on the European clinical trials database* <sup>(2)</sup>
- *EudraCT User Manual* <sup>(3)</sup>
- *EudraCT Frequently Asked Questions*. <sup>(4)</sup>

39. EudraCT:hen liittyviin kysymyksiin vastaa myös lääkeviraston tukipalvelu. <sup>(5)</sup>
40. Osa kliinisen tutkimuksen lupahakemuksessa olevista tiedoista julkistetaan sen jälkeen, kun asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomais on tallentanut hakemuksen EudraCT-tietokantaan. Tämä tehdään muuttamalla tietyt EudraCT-kentät julkisiksi komission asiasta antamien ohjeiden mukaisesti. <sup>(6)</sup>

#### 2.5 Tutkimussuunnitelma

41. Direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan h alakohdan ensimmäisen virkkeen mukaan tutkimussuunnitelmalla tarkoitetaan 'asiakirjaa, jossa esitetään tutkimuksen yksi tai useampi tavoite, suunnitelma, menetelmä, tilastolliset näkökohdat ja tutkimuksen organisointi'.
42. Tutkimussuunnitelma olisi yksilöitävä nimellä, toimeksiantajan tutkimussuunnitelmalle antamalla numerolla, joka koskee suunnitelman kaikkia versioita (jos olemassa), päiväyksellä ja versionumerolla, joka päivitetään muuttamisen yhteydessä, sekä suunnitelmalle annetulla lyhytnimellä.
43. Tutkimussuunnitelman sisällöstä ja muodosta annetaan ohjeita asiakirjan *Community guideline on Good Clinical Practice* (CPMP/ICH/135/95) <sup>(7)</sup> jaksossa 6. Suunnitelman olisi sisällettävä erityisesti seuraavat:
- Selkeä ja yksiselitteinen määritelmä asianomaisen tutkimuksen lopettamisesta. Useimmissa tapauksissa tutkimuksen lopettamispäivä on se, jolloin viimeinen tutkimukseen osallistuva potilas tavataan. Mahdolliset poikkeukset tästä olisi perusteltava suunnitelmassa.

<sup>(1)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

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

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

<sup>(5)</sup> EudraCT Helpdesk. S-posti: [eudract@ema.europa.eu](mailto:eudract@ema.europa.eu), puhelin +44 2075237523, faksi +44 2074188669.

<sup>(6)</sup> EudraLex, nide 10, luku V ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(7)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)



- Kuvaus mahdollisesta lisähoidosta, jota tutkimushenkilöille aiotaan tarjota sen jälkeen, kun osallistuminen tutkimukseen on päättynyt, jos hoitosuunnitelma poikkeaa siitä, mitä tutkimushenkilön terveydentilan perusteella voitaisiin normaalisti odottaa.
44. Tutkimussuunnitelmassa olisi kuvattava selkeästi kaikilla tai vain tietyillä tutkimuspaikoilla tehtävät osatutkimukset.
45. Suunnitelmassa olisi lisäksi annettava asiaankuuluvat tiedot, joiden perusteella eettinen toimikunta voi arvioida kyseisen kliinisen tutkimuksen. Sitä varten suunnitelmassa olisi annettava seuraavat tiedot:
- kuvaus kliinisen tutkimuksen ja sen suunnittelun asianmukaisuudesta direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 3 kohdan a alakohdassa tarkoitettua arviointia varten;
  - direktiivin 2001/20/EY 3 artiklan 2 kohdan a alakohdassa vaadittu arvio odotetusta hyödyistä ja riskeistä (vrt. saman direktiivin 6 artiklan 3 kohdan b alakohta);
  - perustelut sellaisten osallistujien ottamisesta mukaan, jotka eivät kykene antamaan tietoista suostumustaan tai kuuluvat muihin erityisryhmiin, kuten alaikäiset (vrt. direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 3 kohdan g alakohta);
  - yksityiskohtainen kuvaus valintamenettelystä ja tietoisesta suostumuksen hankkimisesta etenkin siinä tapauksessa, että osallistuja ei kykene antamaan tietoista suostumusta (vrt. direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 3 kohdan k alakohta).
46. Lisätietoja annetaan erillisissä komission ohjeissa, jotka perustuvat direktiivin 2001/20/EY 8 artiklaan.
47. Toimeksiantaja saattaa haluta tehdä kliinisen tutkimuksen, jossa käytetään sellaista vaikuttavaa ainetta, jota on saatavana Euroopan unionissa eri kauppanimillä eri lääkkeissä, joille on myönnetty myyntilupa asianomaisessa jäsenvaltiossa. Näin voi olla esimerkiksi silloin, kun halutaan ottaa huomioon paikallinen kliininen tutkimustapa kussakin kliinisen tutkimuksen toteuttamispaikassa asianomaisessa jäsenvaltiossa. Tällöin tutkimussuunnitelmassa voidaan määritellä hoito vaikuttavan aineen tai anatomis-terapeuttis-kemiallisen koodin (ATC-koodi, tasot 3–5) perusteella täsmentämättä kunkin valmisteen kauppanimeä.
48. Haittatapahtumista raportoinnin osalta tutkimussuunnitelmassa
- voidaan yksilöidä vakavat haittatapahtumat, joista tutkijan ei täydy ilmoittaa välittömästi (vrt. direktiivin 2001/20/EY 16 artiklan 1 kohta), ja
  - on yksilöitävä turvallisuusarvioinnin kannalta merkityksellisiksi määritellyt haittatapahtumat tai poikkeavat laboratoriotulokset, joista on ilmoitettava toimeksiantajalle (vrt. direktiivin 2001/20/EY 16 artiklan 2 kohta).
49. Tietyissä tapauksissa tutkimussuunnitelmassa on ehkä tarpeen käsitellä tutkimuslääkkeiden sokkoutuksen purkamista. Tarkempia tietoja annetaan haittavaikutuksista ilmoittamiseen liittyvissä ohjeissa, jotka on julkaistu *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* -julkaisun <sup>(1)</sup> niteessä 10.
50. Kliinisistä tutkimuksista, joissa lääkettä annetaan ensimmäistä kertaa ihmisille, annetaan lisäohjeita asiakirjassa *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* <sup>(2)</sup>.
51. Tutkimussuunnitelman ohessa olisi toimitettava siitä tehty tiivistelmä.
52. Tutkimussuunnitelman allekirjoittaa toimeksiantaja, sekä
- monikeskustutkimuksen (myös monikansalliset) pääkoordinaattorina toimiva tutkija, tai
  - yhdessä tutkimuspaikassa toteutettavan tutkimuksen johtava tutkija.

## 2.6 Tutkijan tietopaketti

53. Direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan g alakohdan mukaan tutkijan tietopaketilla tarkoitetaan yhtä tai useampaa tutkimuslääkettä koskevien sellaisten kliinisten ja muiden tietojen kokonaisuutta, jotka ovat merkityksellisiä tutkittaessa näitä lääkkeitä ihmisillä.
54. Tutkimuslupahakemuksen mukana on toimitettava tutkijan tietopaketti tai sen sijasta käytettävä asiakirja (ks. jäljempänä). Paketin tarkoituksena on antaa tutkijoille ja muilla tutkimukseen osallistuvilla tiedot, joiden avulla heidän on helpompi ymmärtää tutkimussuunnitelman keskeisten osatekijöiden perusteet ja noudattaa niitä. Tällaisia ovat esimerkiksi annos, annosten antoväli ja -tapa sekä turvallisuuteen liittyvät menettelyt.

<sup>(1)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

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

55. Tutkijan tietopaketin sisällön, muodon ja päivitysmenettelyjen osalta on noudatettava ihmisille tarkoitettujen tutkimuslääkkeiden hyvän kliinisen tutkimustavan periaatteista ja yksityiskohtaisista ohjeista sekä kyseisten valmisteen valmistus- tai tuontilupaa koskevista vaatimuksista annetun komission direktiivin 2005/28/EY<sup>(1)</sup>, jäljempänä ”direktiivi 2005/28/EY”, 8 artiklan 1 kohtaa sekä asiakirjaa *Community guideline on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95)*. Tietopaketin olisi perustuttava kaikkiin käytettävissä oleviin tietoihin ja näyttöön, jotka tukevat ehdotetun kliinisen tutkimuksen perustelua ja tutkimuslääkkeen turvallista käyttöä tutkimuksessa. Tiedot olisi esitettävä tiivistelminä.

56. Tutkijan tietopaketin sijasta voidaan käyttää hyväksyttyä valmisteyhteenvedoa, jos tutkimuslääkkeellä on myyntilupa jossakin jäsenvaltiossa tai ICH-maassa ja lääketta käytetään myyntiluvan ehtojen mukaisesti. ICH-maiden osalta käytetään valmisteyhteenvedoa vastaavaa asiakirjaa. Jos kliinisessä tutkimuksessa poiketaan luvan mukaisista käyttöehdoista, valmisteyhteenvedon lisäksi olisi toimitettava tiivistelmä asian kannalta merkityksellisistä kliinisistä ja muista kuin kliinisistä tiedoista, jotka tukevat tutkimuslääkkeen käyttöä kliinisessä tutkimuksessa. Jos tutkimuslääke on tutkimussuunnitelmassa yksilöity ainoastaan vaikuttavan aineen mukaan, toimeksiantajan olisi valittava yksi valmisteyhteenvedo vastaamaan tutkijan tietopakettia kaikkien sellaisten lääkkeiden osalta, jotka sisältävät kyseistä vaikuttavaa ainetta ja joita käytetään jossakin kliinisen tutkimuksen suorittamispaikassa.

57. Jos kyse on monikansallisesta tutkimuksesta, jossa kussakin osallistujajäsenvaltiossa käytettäväksi tarkoitettu lääke on kyseisessä jäsenvaltiossa myyntiluvan saanut lääke ja valmisteyhteenvedo on erilainen eri jäsenvaltioissa, toimeksiantajan olisi valittava yksi valmisteyhteenvedo vastaamaan tutkijan tietopakettia koko kliinisen tutkimuksen osalta. Tämän valmisteyhteenvedon olisi oltava se, joka parhaiten soveltuu takaamaan potilasturvallisuuden.

58. Tutkijan tietopaketin – sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna ja kansallisen toimivaltaisen viranomaisen hyväksymänä – tai vastaavan asiakirjan (esim. markkinoilla olevien valmisteen valmisteyhteenvedon) sisältämiä tietoja pidetään turvallisuutta koskevinä viitetietoina, kun arvioidaan kliinisen tutkimuksen aikana mahdollisesti esiintyvien haittavaikutusten odotettavuutta.

## 2.7 Tutkimuslääkettä koskeva dokumentaatio

59. Tutkimuslääke määritellään direktiivin 2001/20/EY 2 artiklan d alakohdassa seuraavasti:

”Tutkimuslääkkeellä” tarkoitetaan ’kliinisessä tutkimuksessa tutkittavaa tai vertailuvalmisteena käytettävää lääkkeen muodossa olevaa vaikuttavaa ainetta tai lumetta, mukaan luettuna valmiste, joka jo on saanut markkinoille

saattamista koskevan luvan, mutta jota käytetään eri tarkoitukseen tai eri muodossa (ulkomuoto tai pakkaus) kuin luvan saanutta lääkemuotoa, taikka jota käytetään muuta kuin hyväksyttyä indikaatiota varten tai lisätietojen saamiseksi luvan saaneesta lääkemuodosta’.

60. Tutkimuslääkettä koskevassa dokumentaatioissa (IMPD) annetaan tietoja tutkimuslääkkeen (myös vertailu- ja lumevalmisteen) laadusta, valmistuksesta ja valvonnasta samoin kuin sitä koskevista ei-kliinisistä tutkimuksista ja sen kliinisestä käytöstä. IMPD-dokumentaatiota ei kuitenkaan monissa tapauksissa edellytetä, kun tutkimuslääkkeellä on myyntilupa. Ks. tästä myös kohdat 2.7.1 (hyvän tuotantotavan (GMP) noudattaminen) ja 2.7.3 (tiedot).

### 2.7.1 Hyvän tuotantotavan noudattaminen

61. Hyvän tuotantotavan noudattamisen osalta ei tarvitse toimittaa asiakirjoja seuraavissa tapauksissa:

- Tutkimuslääkkeellä on myyntilupa EU:ssa tai ICH-maassa, sitä ei ole muutettu ja sitä valmistetaan EU:ssa.
- Tutkimuslääkettä ei valmisteta EU:ssa, mutta sillä on myyntilupa EU:ssa eikä sitä ole muutettu.

62. Jos tutkimuslääkkeellä ei ole myyntilupaa EU:ssa eikä ICH-maassa eikä sitä valmisteta EU:ssa, on toimitettava seuraavat asiakirjat:

- jäljennös direktiivin 2001/20/EY 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua tuontiluvasta, ja
- EU:ssa toimivan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön antama todistus siitä, että tuotannossa noudatettava tuotantotapa on vähintään samantasoinen kuin EU:ssa noudatettava hyvä tuotantotapa. EU:n ja kolmansien maiden välisiin vastavuoroista tunnustamista koskeviin sopimuksiin sisältyy kyseiseen todistukseen liittyviä erityisiä järjestelyjä<sup>(2)</sup>.

63. Kaikissa muissa tapauksissa hakijan olisi osoitettava hyvien tuotantotapojen noudattaminen direktiivin 2003/94/EY ja tutkimuslääkkeitä koskevien yksityiskohtaisten ohjeiden<sup>(3)</sup> mukaisesti toimittamalla direktiivin 201/20/EY 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua valmistus-/tuontiluvasta jäljennös, jossa määritellään kyseisen luvan soveltamisala.

### 2.7.2 Tutkimuslääkkeeseen liittyvät tiedot

#### 2.7.2.1 Alkuhuomaukset

64. Tutkimuslääkettä koskeva IMPD-dokumentaatio voidaan tietojen osalta korvata jollain muulla asiakirjalla, joka voidaan toimittaa yksinään tai yhdessä dokumentaatiota täydentävien tietojen (”täydentävä IMPD-dokumentaatio”) kanssa. Täydentävän dokumentaation yksityiskohdat esitetään kohdassa 2.7.3.

<sup>(2)</sup> Lisätietoja osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

<sup>(3)</sup> *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union*, nide 4, liite 13 ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>(1)</sup> EUVL L 91, 9.4.2005, s. 13.

65. IMPD-dokumentaation alussa olisi esitettävä yksityiskohdainen sisällysluettelo ja selityksillä varustettu termiluettelo.
66. Tiedot olisi esitettävä tiiviissä muodossa. Dokumentaatiosta ei pidä tehdä turhan laajaa, vaan tiedot on parasta esittää taulukoissa, joita seuraa tiivis selvitys keskeisimmistä seikoista.
67. Lääkevirasto antaa erityyppisistä tutkimuslääkkeistä ohjeita, jotka löytyvät asiakirjan *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* niteestä 3 <sup>(1)</sup>.

#### 2.7.2.2 Laadulliset tiedot

68. Laadulliset tiedot olisi esitettävä loogisesti järjestettynä käyttämällä esimerkiksi otsikkorakennetta uusimmassa versiossa asiakirjasta *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup>. Asiakirjassa on myös lumevalmisteisiin liittyviä laatuohjeita.
69. Bioteknologiaan tutkimuslääkkeisiin liittyviä ohjeita löytyy asiakirjasta *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products*, sellaisena kuin se on muutettuna <sup>(3)</sup>.
70. Poikkeustapauksissa, joissa epäpuhtauksien esiintymistä ei ole perusteltu valmiste-eritelmässä tai jos havaitaan odottamattomia epäpuhtauksia (joita ei mainita eritelmässä), mukaan olisi liitettävä tutkittavia valmisteita koskeva analyysitodistus. Hakijoiden tulisi selvittää, pitäisikö heidän toimittaa TSE-todistus.

#### 2.7.2.3 Ei-kliiniset farmakologiset ja toksikologiset tiedot

71. Hakijan olisi toimitettava tiivistelmät kliinisessä tutkimuksessa käytettävien tutkimuslääkkeiden ei-kliinisistä farmakologisista ja toksikologisista tiedoista. Lisäksi olisi toimitettava viitetiedot tehdyistä tutkimuksista ja asianmukaiset kirjallisuusviitteet. Pyynnöstä olisi asetettava saataville täydet tiedot tutkimuksista ja jäljennökset viitatuista lähteistä. Silloin kun mahdollista, olisi hyvä esittää tiedot taulukkomuodossa ja liittää mukaan tiivis selvitys keskeisimmistä seikoista. Tehdyistä tutkimuksista laadittujen tiivistelmien perusteella olisi pystyttävä arvioimaan tutkimuksen tasokkuus sekä se, onko tutkimus tehty hyväksyttävän suunnitelman mukaisesti.

72. Ei-kliiniset farmakologiset ja toksikologiset tiedot olisi esitettävä loogisesti järjestettynä käyttämällä esimerkiksi otsikointia, joka löytyy asiakirjan *Common Technical Document* <sup>(4)</sup> (yhteinen tekninen asiakirja) moduulin 4 tuoreimmasta versiosta tai asiakirjan sähköisestä versiosta (eCTD).
73. Ks. myös yhteisön ohjeet EudraLex-asiakirjan <sup>(5)</sup> niteessä 3 ja erityisesti asiakirja *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*, sellaisena kuin se on muutettuna (CPMP/ICH/286/95).
74. Pelkän tehdyistä tutkimuksista laaditun tosiseikkoihin perustuvan tiivistelmän sijaan tässä osiossa olisi esitettävä kriittinen analyysi tiedoista, myös perustelut tietojen puuttumiselle, samoin kuin arvio valmisteen turvallisuudesta ehdotetussa kliinisessä tutkimuksessa.

75. Tutkimussuunnitelman olisi tapauksen mukaan täytettävä hyvän laboratoriokäytännön (GLP) vaatimukset. Hakijan olisi esitettävä lausunto kaikkien tutkimusten GLP-statuksesta.
76. Toksisuustutkimuksissa käytetyn testimateriaalin olisi oltava laadulliselta ja määrälliseltä epäpuhtausprofiililtaan edustava suhteessa kliinisessä tutkimuksessa käytettäväksi ehdotettuun materiaaliin. Testimateriaalin valmistelussa olisi tehtävä tämän seikan varmistamiseen tarvittavat tarkastukset, jotta se toimisi näytönä tutkimuksen pätevyydestä.

#### 2.7.2.4 Tiedot aiemmista kliinisistä tutkimuksista ja ihmisillä saadusta näytöstä

77. Tiedot kliinisistä tutkimuksista ja ihmisillä saadusta näytöstä olisi esitettävä loogisesti järjestettynä käyttämällä esimerkiksi otsikointia, joka löytyy asiakirjan *Common Technical Document* <sup>(6)</sup> (yhteinen tekninen asiakirja) moduulin 5 tuoreimmasta versiosta tai asiakirjan sähköisestä versiosta (eCTD).
78. Tässä osiossa olisi esitettävä tiivistelmä kaikista tiedoista, jotka on saatu ehdotettuihin tutkimuslääkkeisiin liittyvistä aiemmista kliinisistä tutkimuksista ja ihmisillä saadusta näytöstä.
79. Kaikissa tutkimuksissa olisi ollut noudatettava hyvän kliinisen tutkimustavan (GCP) periaatteita. Tämän osoittamiseksi hakijan olisi toimitettava seuraavat:

— lausunto viitattujen kliinisten tutkimusten GCP-periaatteiden mukaisuudesta;

<sup>(1)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Ks. CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

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

<sup>(4)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)

<sup>(5)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm)

<sup>(6)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf)



- jos tällainen kliininen tutkimus on tehty kolmannessa maassa, tiedot tutkimuksen rekisteröinnistä julkiseen rekisteriin, jos mahdollista. Ellei kliinistä tutkimusta ole julkaistu rekisterissä, tilanne olisi selostettava ja perusteltava.
80. Mitään erityisiä vaatimuksia ei ole asetettu tiedoille, jotka kliinisistä tutkimuksista on toimitettava ennen kuin tutkimuslupa voidaan myöntää. Asia arvioidaan tapauskohtaisesti. Tähän liittyviä ohjeita annetaan asiakirjassa *General considerations for clinical trials* (CPMP/ICH/291/95) <sup>(1)</sup>.
- 2.7.2.5 Yleisarvio riskien ja hyötyjen suhteesta
81. Tässä osiossa olisi esitettävä tiivis yhteenvedo, jossa analysoidaan kriittisesti ei-kliinisiä ja kliinisiä tietoja suhteessa ehdotetun tutkimuksen mahdollisiin riskeihin ja hyötyihin, ellei näitä tietoja ole annettu jo tutkimussuunnitelmassa. Siinä tapauksessa hakijan olisi viitattava asianomaiseen kohtaan suunnitelmassa. Tekstissä olisi mainittava kaikki keskeytetyt tutkimukset ja esitettävä keskeyttämisen syyt. Kun arvioidaan ennakoitavissa olevia riskejä ja odotettuja hyötyjä, jotka liittyvät alaikäisillä tai vajaavaltaisilla aikuisilla tehtäviin tutkimuksiin, olisi otettava huomioon direktiivin 2001/20/EY 3–5 artiklan säännökset.
82. Tapauksen mukaan toimeksiantajan olisi tekstissä tarkasteltava turvamarginaaleja, jotka liittyvät suhteelliseen systeemiseen altistumiseen tutkimuslääkkeelle. Perustana olisi käytetyn annoksen sijaan mieluiten käytettävä käyrän alle jäävää pinta-alaa (AUC) tai huippuallistusta ( $C_{max}$ ) koskevia tietoja sen mukaan, kumpia pidetään relevantimpina. Toimeksiantajan olisi tarkasteltava myös ei-kliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kliinistä merkitystä samoin kuin mahdollisia suosituksia, jotka liittyvät vaikutusten ja turvallisuuden jatkoseurantaan kliinisissä tutkimuksissa.
- 2.7.3 Täydentävä IMPD-dokumentaatio: viittaus muihin asiakirjoihin
83. Hakija voi viitata muuhun asiakirjaan, joka voidaan toimittaa yksinään tai yhdessä täydentävän IMPD-dokumen-

taation kanssa ja jossa esitetään taulukossa 1 mainitut tiedot.

#### 2.7.3.1 Viittaus tutkijan tietopakettiin

84. Hakija voi joko toimittaa kokonaisen IMPD-dokumentaation tai viitata sen prekliinisten ja kliinisten osien osalta tutkijan tietopakettiin. Jälkimmäisessä tapauksessa olisi prekliinisistä ja kliinisistä tiedoista tehdyissä tiivistelmissä esitettävä mieluiten taulukkomuodossa riittävän yksityiskohtaiset tiedot, joiden perusteella arvioitsijat pystyvät tekemään päätöksen tutkimuslääkkeen mahdollisesta toksisuudesta ja sen käytön turvallisuudesta ehdotetussa tutkimuksessa. Jos prekliinisiin tai kliinisiin tietoihin liittyy jokin erityinen näkökohta, joka vaatii tarkempaa asiantuntijalausuntoa tai käsittelyä kuin mitä yleensä sisältyy tutkijan tietopakettiin, hakijan olisi toimitettava prekliiniset ja kliiniset tiedot osana IMPD-dokumentaatiota.

#### 2.7.3.2 Viittaus valmisteyhteenvedoon tai toisen kliinistä tutkimusta koskevan lupahakemuksen yhteydessä IMPD-dokumentaatiosta tehtyyn arvioon

85. Hakija voi toimittaa valmisteyhteenvedon voimassa olevan version (tai ICH-maiden tapauksessa sitä vastaavan asiakirjan) IMPD-dokumentaationa, jos tutkimuslääkkeellä on myyntilupa jossakin jäsenvaltiossa tai ICH-maassa. Täsmälliset vaatimukset esitetään taulukossa 1.
86. Lisäksi voi olla niin, että sama tai toinen hakija on toimittanut IMPD-dokumentaation jo aikaisemmin ja paketti on asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen hallussa. Tällöin hakijat voivat viitata aiemmin toimitettuihin tietoihin. Jos dokumentaation on toimittanut toinen hakija, olisi esitettävä hänen kirjallinen suostumuksensa siihen, että kansallinen toimivaltainen viranomainen voi ristiinviitata kyseisiin tietoihin. Täsmälliset vaatimukset esitetään taulukossa 1.

87.

Taulukko 1

#### Täydentävän IMPD-dokumentaation sisältö

Aiemman arvioinnin tyyppi	Laadulliset tiedot	Ei-kliiniset tiedot	Kliiniset tiedot
Tutkimuslääkkeellä on myyntilupa jossakin EU:n jäsenvaltiossa tai ICH-maassa, ja sitä käytetään tutkimuksessa:			
— valmisteyhteenvedon ehtojen mukaisesti	Valmisteyhteenvedo		
— valmisteyhteenvedon ehdoista poikkeavalla tavalla	Valmisteyhteenvedo	Tapauksen mukaan	Tapauksen mukaan
— muutettuna (esim. naamioituna)	P+A	Valmisteyhteenvedo	Valmisteyhteenvedo

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

Aiemman arvioinnin tyyppi	Laadulliset tiedot	Ei-kliiniset tiedot	Kliiniset tiedot
Toinen lääkeuoto tai vahvuus tutkimuslääkkeestä, jolla on myyntilupa jossakin EU:n jäsenvaltiossa tai ICH-maassa, ja tutkimuslääkkeen toimittaa myyntiluvan haltija	Valmisteyhteen-veto+P+A	Kyllä	Kyllä
Tutkimuslääkkeellä ei ole myyntilupaa missään EU:n jäsenvaltiossa tai ICH-maassa, mutta sen vaikuttava aine sisältyy lääkkeeseen, jolla on myyntilupa jossain EU:n jäsenvaltiossa, ja			
— sen toimittaa sama valmistaja	Valmisteyhteen-veto+P+A	Kyllä	Kyllä
— sen toimittaa toinen valmistaja	Valmisteyhteen-veto+S+P+A	Kyllä	Kyllä
Tutkimuslääke on kuulunut osana aiempaan tutkimuslupahakemukseen, se on hyväksytty asianomaisessa jäsenvaltiossa <sup>(1)</sup> , eikä sitä ole muutettu, ja lisäksi			
— tutkimuslupahakemuksen viimeisimmän muutoksen jälkeen ei ole tullut käyttöön uutta tietoa	Viitataan aiemmin toimitettuun aineistoon		
— tutkimuslupahakemuksen viimeisimmän muutoksen jälkeen on tullut käyttöön uutta tietoa	Uudet tiedot	Uudet tiedot	Uudet tiedot
— tutkimuslääkettä käytetään aiemmasta poikkeavalla tavalla.	Tapauksen mukaan	Tapauksen mukaan	Tapauksen mukaan

(S – vaikuttavaa ainetta koskevat tiedot, P – tutkimuslääkkeeseen liittyvät tiedot, A – asiakirjan *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(2)</sup> viimeisimmän version lisäykset)

<sup>(1)</sup> Voidakseen viitata toisen hakijan toimittamiin tietoihin toimeksiantajan olisi toimitettava asiaa koskeva suostumus.

<sup>(2)</sup> Ks. CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

88. Jos hakija on myyntiluvan haltija ja hän on toimittanut valmisteyhteenvedon muuttamista koskevan hakemuksen, jota ei vielä ole hyväksytty ja jolla on merkitystä IMPD-dokumentaation arviointiin potilasturvallisuuden kannalta, on selostettava muutoksen luonne ja syyt.

89. Jos tutkimuslääke määritellään tutkimussuunnitelmassa vaikuttavan aineen tai ATC-koodin perusteella (ks. kohta 2.5 edellä), hakija voi toimittaa IMPD-dokumentaation asemesta yhden edustavan valmisteyhteenvedon kustakin vaikuttavasta aineesta tai kyseiseen ATC-ryhmään kuu-

luvasta vaikuttavasta aineesta. Vaihtoehtoisesti voidaan toimittaa asiakirja, johon on koottu edustavan valmisteyhteenvedon tietoja vastaavat tiedot kaikista vaikuttavista aineista, joita voidaan käyttää tutkimuslääkkeenä kyseisessä kliinisessä tutkimuksessa.

#### 2.7.4 IMPD-dokumentaatio plasebon tapauksessa

90. Jos tutkimuslääke on plasebo, vaadittavien tietojen määrää voidaan supistaa taulukon 2 mukaisesti.

Taulukko 2

91.

#### IMPD-dokumentaatio plasebon tapauksessa

IMPD-dokumentaatio plasebon tapauksessa	Laadulliset tiedot	Ei-kliiniset tiedot	Kliiniset tiedot
Tutkimuslääke on plasebo	P+A	Ei	Ei
Tutkimuslääke on plasebo, jolla on sama koostumus kuin tutkittavalla tutkimuslääkkeellä, sitä valmistaa sama valmistaja, eikä se ole steriili.	Ei	Ei	Ei

IMPD-dokumentaatio plasebon tapauksessa	Laadulliset tiedot	Ei-kliiniset tiedot	Kliiniset tiedot
Tutkimuslääke on plasebo, ja se sisältyy asianomaisessa jäsenvaltiossa aiemmin toimitettuun tutkimuslupahakemukseen.	Ei	Ei	Ei

(S – vaikuttavaa ainetta koskevat tiedot, P– tutkimuslääkkeeseen liittyvät tiedot, A – asiakirjan *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup> viimeisimmän version lisäykset)

<sup>(1)</sup> CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

## 2.8 Tutkimuksessa käytettävät muut kuin tutkimuslääkkeet

92. Kliinisessä tutkimuksessa käytettävät lääkkeet, jotka eivät kuulu tutkimuslääkkeen määritelmän piiriin, ovat "ei-tutkimuslääkkeitä". Tutkimuslääkkeiden ja ei-tutkimuslääkkeiden välistä rajanvetoa selostetaan asiakirjassa *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* <sup>(1)</sup>.
93. Tutkimuksissa olisi erittäin suositeltavaa käyttää sellaisia ei-tutkimuslääkkeitä, joilla on myyntilupa asianomaisessa jäsenvaltiossa. Ellei se ole mahdollista, olisi käytettävä lääkettä, jolla on myyntilupa jossain toisessa jäsenvaltiossa. Ellei sekään ole mahdollista, olisi valittava sellainen ei-tutkimuslääke, jolla on myyntilupa ICH-maassa tai kolmannessa maassa, jonka kanssa EU:lla on vastavuoroista tunnustamista koskeva sopimus <sup>(2)</sup>. Ellei tällaista vaihtoehtoa ole, olisi käytettävä lääkettä, jolla on myyntilupa jossain muussa kolmannessa maassa. Muussa tapauksessa voidaan käyttää valmistetta, jolla ei ole myyntilupaa.
94. Ei-tutkimuslääkkeeseen liittyvistä tiedoista ks. asiakirjan *EudraLex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* <sup>(3)</sup> nide 10.

## 2.9 Yleiskatsaus muihin toimitettaviin asiakirjoihin

95. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle toimitettavassa hakemusaineistossa olisi oltava mukana seuraavat lisäasiakirjat:
- Jäljennös asianomaisen jäsenvaltion eettisen toimikunnan lausunnosta, toimitetaanpa hakemus samaan aikaan tai myöhemmin. Jäljennös on toimitettava heti kun se on käytettävissä, ellei eettinen toimikunta ilmoita hakijalle toimittaneensa jäljennöksen lausunnostaan asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Jos asiakirja toimitetaan vasta lupahakemuksen jättämisen jälkeen, tätä ei pidetä kohdassa 2.1.4.2 tarkoitettuna asiakirja-aineistoon tehtävänä muutoksena.
  - Mahdollinen jonkin jäsenvaltion tai lääkeviraston kliinistä tutkimusta koskevan tieteellisen lausunnon tiivistelmä. Jos asiakirja toimitetaan vasta lupahakemuksen

jättämisen jälkeen, tätä ei pidetä kohdassa 2.1.4.2 tarkoitettuna asiakirja-aineistoon tehtävänä muutoksena.

- Jos kliininen tutkimus muodostaa osan hyväksyttyä lastenlääkkeen tutkimusohjelmaa, jäljennös lääkeviraston päätöksestä, jolla tutkimusohjelma on hyväksytty, sekä lastenlääkekomitean lausunto, elleivät nämä asiakirjat ole kokonaisuudessaan saatavana internetin kautta. Tässä tapauksessa riittää, että saatekirjeessä on linkki näihin asiakirjoihin (ks. kohta 2.3). Jos asiakirja toimitetaan vasta lupahakemuksen jättämisen jälkeen, tätä ei pidetä kohdassa 2.1.4.2 tarkoitettuna asiakirja-aineistoon tehtävänä muutoksena.
  - Tutkimuslääkkeen merkintöjen sisältö.
  - Todistus mahdollisten maksujen suorittamisesta.
96. Taulukossa 3 esitetään kaikki toimitettavat asiakirjat.

Taulukko 3

### Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle näiden ohjeiden mukaisesti toimitettavat asiakirjat

- saatekirje, jonka sisältö on kohdan 2.3 mukainen;
- kliinistä tutkimusta koskeva lupahakemus;
- tutkimussuunnitelma, jonka sisältö on kohdan 2.5 mukainen;
- tutkijan tietopaketti tai sen korvaava asiakirja kohdan 2.6 mukaisesti;
- varsinainen tai täydentävä IMPD-dokumentaatio kohtien 2.7 ja 2.7.3 mukaisesti;
- ei-tutkimuslääkettä koskevat tiedot kohdan 2.8 mukaisesti;
- muut asiakirjat kohdan 2.9 mukaisesti.

## 2.10 Asiakirjoja koskevat kansalliset lisävaatimukset

97. Jäsenvaltiot ovat voineet asettaa kliinistä tutkimusta koskevan hakemusaineiston sisällölle vaatimuksia, joiden mukaan on toimitettava enemmän asiakirjoja kuin kohdassa 2.9 luetellaan. Näin voi olla seuraavassa kahdessa tapauksessa:

<sup>(1)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Nämä maat ovat Kanada, Japani, Sveitsi, Australia ja Uusi-Seelanti.

<sup>(3)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

2.10.1 Eettisten toimikuntien kannalta merkityksellisiin tietoihin liittyvät asiakirjat, joita kansalliset toimivaltaiset viranomaiset poikkeuksellisesti tarkastelevat direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 4 kohdan mukaisesti

98. Asiakirjoja, jotka liittyvät sellaisiin tietoihin, joita direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 2 kohdan mukaisesti tarkastelee ainoastaan eettinen toimikunta, ei pitäisi toimittaa asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

99. Jos jäsenvaltio kuitenkin päättää direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 4 kohdan mukaisesti, että on sen toimivaltaisen viranomaisen vastuulla arvioida:

- vahingon oikaisemista tai korvausta koskevat säännöt,
- tutkijan tai toimeksiantajan vastuun kattamiseksi hankitut vakuutukset tai vakuudet,
- tutkijoille ja tutkimushenkilöille suoritettavat palkkiot ja korvaukset, tai
- toimeksiantajan ja kliinisen tutkimuksen suorituspaikkojen sopimus,

asiaan liittyvät asiakirjat olisi toimitettava kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

100. Jos jäsenvaltio päättää laajentaa toimivaltaisen viranomaisensa arviointitehtäviä, sen on ilmoitettava siitä komissiolle, muille jäsenvaltioille ja lääkevirastolle. Näin toimineet jäsenvaltiot luetellaan kliinisiä tutkimuksia koskevalla Euroopan komission verkkosivustolla <sup>(1)</sup>.

2.10.2 Direktiivin 2001/20/EY 3 artiklan 1 kohdan mukaista tutkimushenkilöiden laajempaa suojelua koskeviin tietoihin liittyvät asiakirjat

101. Joissakin jäsenvaltioissa voi olla tutkimushenkilöiden suojeluun liittyviä kansallisia säännöksiä, joiden soveltamisala on laajempi kuin direktiivin 2001/20/EY säännösten (vrt. mainitun direktiivin 3 artiklan 1 kohta).

102. Jotta kansallinen toimivaltainen viranomainen voisi arvioida näiden kansallisten säännösten (jäljempänä 'vastaavat kansalliset säännökset') noudattamista, jäsenvaltiot voivat pyytää toimittamaan asiasta lisätietoja kliinisen tutkimuksen lupahakemuksessa.

103. Jäsenvaltiot voivat pyytää näitä lisätietoja vain siinä tapauksessa, että vastaava kansallinen säännös on direktiivin 2000/20/EY mukainen. Tämä edellyttää erityisesti sitä, että vastaava kansallinen säännös:

- on selvästi tarkoitettu tarjoamaan tutkimushenkilölle laajemman suojan kuin direktiivin 2001/20/EY säännökset;
- on tarkoituksenmukainen ja oikeasuhteinen asetettuun tavoitteeseen nähden;
- on johdonmukainen suhteessa direktiivissä 2001/20/EY vahvistettuihin menettelyihin; ja
- on johdonmukainen suhteessa direktiivissä 2001/20/EY vahvistettuihin määräaikoihin.

104. Komissio huolehtii siitä, että vastaavat kansalliset säännökset ovat näiden vaatimusten mukaisia.

### 3. ILMOITTAMINEN MUUTOKSISTA JA NIIHIN LIITTYVISTÄ TOIMENPITEISTÄ

#### 3.1 Oikeusperusta ja soveltamisala

105. Direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan a alakohta kuuluu seuraavasti:

"Kliinisen tutkimuksen aloittamisen jälkeen toimeksiantaja voi tehdä tutkimussuunnitelmaan muutoksia. Jos muutokset ovat huomattavia ja saattavat vaikuttaa tutkimushenkilöiden turvallisuuteen tai muuttaa tutkimuksen tukena käytettyjen tieteellisten asiakirjojen tulkintaa tai jos ne ovat jollain muulla tavalla merkittäviä, toimeksiantajan on ilmoitettava muutosten perusteet ja sisältö asianomaisen yhden tai useamman jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille sekä ilmoitettava niistä asianomaiselle yhdelle tai useammalle eettiselle toimikunnalle 6 artiklan [Eettinen toimikunta] ja 9 artiklan [Kliinisen tutkimuksen aloittaminen] mukaisesti."

106. Koska muutosten oikeudelliset seuraukset ovat täysin samat, olipa kyse muutoksista, jotka ovat "huomattavia ja saattavat vaikuttaa tutkimushenkilöiden turvallisuuteen tai muuttaa tutkimuksen tukena käytettyjen tieteellisten asiakirjojen tulkintaa", tai "jollain muulla tavalla merkittävistä" muutoksista, näissä ohjeissa tarkoitetaan "huomattavilla muutoksilla" kummankin tyyppisiä muutoksia.

<sup>(1)</sup> Osoitteessa [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

107. Muutoksesta ilmoittaminen on pakollista vain siinä tapauksessa, että muutos on huomattava<sup>(1)</sup>. Direktiivissä 2001/20/EY ei edellytetä ilmoitusta tai välitöntä tietojen antamista muutoksista, jotka eivät ole huomattavia. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset tai sen eettinen toimikunta eivät voi velvoittaa toimeksiantajaa esittämään tietoja ei-huomattavista muutoksista. Tällaisten muutosten tapauksessa sovelletaan erityisiä sääntöjä (ks. kohta 3.6).

### 3.2 Käsite ”muutos”

108. Seuraavia muutoksia ei pidetä direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan a alakohdassa tarkoitettuina ’muutoksina’:

- kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle toimitettuun asiakirja-aineistoon tehtävä muutos siinä vaiheessa, kun kyseisen viranomaisen tekemä lupahakemuksen arviointi on vielä kesken (näistä seikoista ks. kohta 2.1.4.2);
- eettiselle toimikunnalle toimitettuun asiakirja-aineistoon tehtävä muutos siinä vaiheessa, kun toimikunnan tekemä lupahakemuksen arviointi on vielä kesken.

109. Direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan a alakohdassa tarkoitetaan ainoastaan hyväksytyyn tutkimussuunnitelmaan tehtäviä muutoksia. Tällä tarkoitetaan kaikkia asiakirjoja, jotka on toimitettu hyväksytyyn tutkimussuunnitelman yhteydessä.

110. Direktiivin 2001/20/EY 17 artiklan 2 kohdan mukainen vuotuinen turvallisuuskertomus ei sinänsä ole muutos, joten sitä ei tarvitse ilmoittaa huomattavana muutoksena asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle. Toimeksiantajan on kuitenkin selvitettävä, edellyttävätkö turvallisuuskertomuksessa esitetyt tiedot muutosta niihin asiakirjoihin, jotka on toimitettu kliinistä tutkimusta koskevan lupahakemuksen mukana. Jos sellainen muutos on huomattava, sovelletaan huomattavista muutoksista ilmoittamista koskevia sääntöjä.

111. Yhteyshenkilön tai hänen yhteystietojensa muuttumista (esim. posti- tai sähköpostiosoitteen osalta) ei pidetä muutoksena, jos toimeksiantaja ja laillinen edustaja pysyvät samoina. Toimeksiantajan olisi kuitenkin huolehdittava siitä, että asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen saa tietää tällaisesta muutoksesta mahdollisimman pikaisesti, jotta viranomainen voi harjoittaa valvontatehtävänsä.

### 3.3 Käsite ”huomattava”

112. Tutkimukseen tehtäviä muutoksia pidetään ”huomattavina”, jos ne saattavat vaikuttaa merkittävällä tavalla;

<sup>(1)</sup> Direktiivissä 2001/20/EY mainitaan erikseen ilmoittaminen kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle ja ilmoittaminen eettiselle toimikunnalle. Näissä ohjeissa ”ilmoittamisella” tarkoitetaan kumpaakin tapusta.

— tutkimushenkilöiden turvallisuuteen taikka fyysiseen tai henkiseen koskemattomuuteen, tai

— tutkimuksen tieteelliseen arvoon.

113. Muutosta pidetään joka tapauksessa ”huomattavana” vain siinä tapauksessa, että toinen tai kumpikin edellä mainituista kriteereistä täyttyy.

114. Sen arvioiminen, onko muutosta pidettävä ”huomattavana”, kuuluu toimeksiantajalle. Arviointi on tehtävä tapauskohtaisesti edellä mainittujen kriteerien perusteella. Arviointi on toimeksiantajan vastuulla, mutta jos tämä pyytää lausuntoa kansalliselta toimivaltaiselta viranomaiselta, lausunto olisi annettava viipymättä ja maksutta.

115. Kriteerejä sovellettaessa on kuitenkin huolehdittava siitä, ettei raportointi ole ylimitoitettua. Erityisesti on muistettava, ettei kaikkia kliinisen tutkimuksen lupahakemukseen tehtäviä muutoksia pidetä lähtökohtaisesti ”huomattavina” muutoksina.

116. Tutkijan tietopaketin vuotuinen päivittäminen direktiivin 2005/28/EY 8 artiklan mukaisesti ei sinänsä ole huomattava muutos. Toimeksiantajan on kuitenkin selvitettävä, liittykö päivitykseen muutoksia, joita on pidettävä huomattavina. Silloin muutokseen sovelletaan huomattavista muutoksista ilmoittamista koskevia sääntöjä.

117. Toimeksiantajan olisi lisäksi arvioitava, muuttavatko huomattavat muutokset yhdessä kliinistä tutkimusta siinä määrin, että kyse olisi täysin uudesta kliinisestä tutkimuksesta, jolle olisi sitten haettava uusi lupa.

### 3.4 Esimerkkejä

118. Seuraavat esimerkit on tarkoitettu ohjaamaan toimeksiantajaa tapauskohtaisten päätösten tekemisessä. Esimerkit liittyvät ainoastaan niihin seikkoihin, joita asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen arvioi. Eettisen toimikunnan arvioimien seikkojen osalta viitataan erillisiin komission ohjeisiin, jotka perustuvat direktiivin 2001/20/EY 8 artiklaan.

#### 3.4.1. Kliinisen tutkimuksen tutkimussuunnitelmaan tehtävät muutokset

119. Seuraavassa esitetään joitakin tutkimussuunnitelmaan liittyviä muutoksia, jotka ovat luonteeltaan ”huomattavia”:

- a) kliinisen tutkimuksen päätavoitteen muuttuminen;



- b) ensi- tai toissijaisen tutkittavan ominaisuuden muuttuminen, jolla todennäköisesti on merkittävää vaikutusta kliinisen tutkimuksen turvallisuuteen tai tieteelliseen arvoon;
- c) uusi mittausmenetelmä ensisijaisen tutkittavan ominaisuuden tutkimiseen;
- d) uudet toksikologiset tai farmakologiset tiedot tai olemassa olevien tietojen uudet tulokset, joilla todennäköisesti on vaikutusta riskien ja hyötyjen suhteen arviointiin;
- e) muutos siihen, miten tutkimuksen lopettaminen määritellään, myös siinä tapauksessa, että tutkimus on käytännössä jo lopetettu;
- f) uuden testi- tai plaseboryhmän lisääminen;
- g) valinta- tai poissulkukriteerien muuttuminen esimerkiksi ikähaarukan osalta, jos muutoksilla on todennäköisesti merkittävää vaikutusta kliinisen tutkimuksen turvallisuuteen tai tieteelliseen arvoon;
- h) seurantakäyntien vähentäminen;
- i) diagnoosi- tai lääketieteellisen seurannan menettelyjen muuttaminen, jolla todennäköisesti on merkittävää vaikutusta kliinisen tutkimuksen turvallisuuteen tai tieteelliseen arvoon;
- j) riippumattoman tietojenseurantaelimen lakkauttaminen;
- k) tutkimuslääkkeiden muuttaminen;
- l) tutkimuslääkkeiden annostuksen muuttaminen;
- m) tutkimuslääkkeiden antotavan muuttaminen;
- n) tutkimustyyppin muuttaminen, jos sillä on todennäköisesti merkittävää vaikutusta ensisijaiseen tai merkittävään toissijaiseen tilastolliseen analyysiin taikka riskien ja hyötyjen suhteen arviointiin.
120. Seuraavassa esitetään joitakin tutkimussuunnitelmaan liittyviä muutoksia, jotka eivät luonteeltaan ole "huomattavia":
- a) tutkimuksen tunnistetietojen muuttaminen (esim. nimen muuttaminen);
- b) kokeellisten tai tertiääristen tutkittavien ominaisuuksien lisääminen tai poistaminen;
- c) tutkimuksen keston lievä pidentäminen (alle 10 prosenttia tutkimuksen kokonaiskestosta);
- d) tutkimuksen kokonaiskeston pidentäminen yli 10 prosentilla edellyttäen, että
- altistusta tutkimuslääkkeelle ei pidennetä;
  - kliinisen tutkimuksen päättymisen määritelmää ei muuteta, ja
  - seurantajärjestelyjä ei muuteta.
- e) tutkimuspaikkakohtaisen tutkimushenkilöiden määrän muuttuminen, jos osallistujien kokonaismäärä asianomaisessa jäsenvaltiossa pysyy samana tai jos lisäys tai vähentyminen on merkityksetön suhteessa osallistujien absoluuttiseen määrään;
- f) tutkimushenkilöiden määrän muuttuminen asianomaisessa jäsenvaltiossa, jos osallistujien kokonaismäärä pysyy samana tai jos lisäys tai vähentyminen on merkityksetön suhteessa osallistujien absoluuttiseen määrään;
- g) niiden asiakirjojen muuttuminen, joita tutkimusryhmä käyttää tutkimustietojen kirjaamiseen (esimerkiksi tapausselostus- tai tiedonkeruulomake);
- h) sellaisen turvavalvonnan lisääminen, joka ei ole osa kiireellistä turvatoimenpidettä vaan luonteeltaan ennalta ehkäisevää;
- i) tutkimussuunnitelmaan tehtävät vähäiset selvennykset;
- j) kirjoitusvirheiden korjaaminen.
- 3.4.2 IMPD-dokumentaation muutokset
121. IMPD-dokumentaatioon tehtävistä muutoksista annetaan ohjeita asiakirjan *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* <sup>(1)</sup> luvussa 8.
- 3.4.3 Tutkijan tietopaketin muutokset
122. Seuraavassa esitetään joitakin tutkijan tietopakettiin liittyviä muutoksia, jotka ovat luonteeltaan "huomattavia":
- a) tutkimuksen tunnistetietojen muuttaminen (esim. nimen muuttaminen);

<sup>(1)</sup> Ks. CHMP/QWP/185401/2004 final ([http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

- a) tutkijan kannalta merkittävät uudet toksikologiset tai farmakologiset tiedot tai olemassa olevien tietojen uudet tulkinnat;
- b) muutokset vuotuisen turvallisuuskertomuksen pohjana oleviin turvallisuutta koskeviin viitetietoihin.
- 3.4.4 *Muutokset muihin asiakirjoihin, jotka on toimitettu kliinistä tutkimusta koskevan lupahakemuksen tueksi*
123. Seuraavassa esitetään joitakin muihin asiakirjoihin liittyviä muutoksia, jotka ovat luonteeltaan "huomattavia":
- a) toimeksiantajan tai hänen laillisen edustajansa muuttuminen;
- b) tutkimuslääkkeen myyntiluvan peruuttaminen kokonaan tai väliaikaisesti.
124. Seuraavassa esitetään joitakin muihin asiakirjoihin liittyviä muutoksia, jotka eivät luonteeltaan ole "huomattavia":
- a) muiden henkilöiden kuin toimeksiantajan tai hänen laillisen edustajansa muuttuminen – näitä voivat olla esimerkiksi hakija, kliinistä tutkimusta tutkijan puolesta valvovat tutkimuskoordinaattorit (CRA:t) ja tutkimusta koordinoivat yritykset (CRO:t) (kliinisestä tutkimuksesta vastaa suhteessa kansalliseen toimivaltaiseen viranomaiseen aina toimeksiantaja tai hänen laillinen edustajansa);
- b) asiakirjoissa mainittujen henkilöiden yhteystietojen muuttuminen (yhteyshenkilön yhteystiedoista ks. kuitenkin kohta 3.2);
- c) toimeksiantajan tai tietyt tehtävät toimeksi saaneiden henkilöiden sisäisen organisaation muuttuminen;
- d) näytteiden varastointiin tai kuljettamiseen liittyvien logististen järjestelyjen muuttuminen;
- e) teknisten laitteiden muuttuminen;
- f) muun asianomaisen jäsenvaltion tai kolmannen maan lisääminen tai poistaminen toimenpiteenä sinänsä.
- tisen toimikunnan tai molempien tekemän arvioinnin kannalta.
126. Jos kyse on huomattavasta muutoksesta, joka liittyy pelkäästään asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen arvioimisiin tietoihin, toimeksiantajan olisi ilmoitettava muutoksesta vain tälle viranomaiselle.
127. Jos kyse on huomattavasta muutoksesta, joka liittyy sellaisiin tietoihin, joiden arvioiminen kuuluu direktiivin 2001/20/EY mukaisesti pelkäästään asianomaisen jäsenvaltion eettiselle toimikunnalle, toimeksiantajan olisi ilmoitettava muutoksesta vain eettiselle toimikunnalle. Tällä on merkitystä erityisesti sellaisten tietojen tapauksessa, jotka liittyvät:
- kliinisen tutkimuksen suorituspaikkaan (direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 3 kohdan f alakohta);
- tietoista suostumusta varten tutkimushenkilölle annettavaan kirjalliseen aineistoon (direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 3 kohdan g alakohta);
- tutkijaan (direktiivin 2001/20/EY 6 artiklan 3 kohdan d alakohta).
128. Näitä seikkoja käsitellään erillisissä komission ohjeissa, jotka perustuvat direktiivin 2001/20/EY 8 artiklaan.
129. Jos kyse on huomattavasta muutoksesta, joka vaikuttaa sellaisiin tietoihin, joita arvioivat sekä asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen että sen eettinen toimikunta, toimeksiantajan olisi ilmoitettava siitä molemmille tahoille.
130. Huomattavia muutoksia ei tarvitse antaa vain tiedoksi toiselle elimelle (kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle tai eettiselle toimikunnalle), jos tiedot arvioi toinen elin.
131. Käytännössä on tarpeen, että asianomaisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ja eettinen toimikunta pitävät toisiinsa yhteyttä asiantuntemuksen tai tietojen vaihtamiseksi. Tällä voi olla merkitystä erityisesti, kun
- tieteellisen tiedon arvioimiseen tarvitaan erityisasiantuntemusta;
- on huolehdittava tutkimuspaikkojen tehokkaasta tarkastamisesta;
- päivitetään tietoja EudraCT-tietokannassa.

### 3.5 Kenelle olisi ilmoitettava?

125. Huomattavat muutokset voivat liittyä tietoihin, joilla on merkitystä kansallisen toimivaltaisen viranomaisen tai eet-

### 3.6 Ei-huomattavat muutokset

132. Toimeksiantajan ei tarvitse ilmoittaa ei-huomattavista muutoksista kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle tai eettiselle toimikunnalle. Ne olisi kuitenkin kirjattava ja sisällytettävä myöhemmin toimitettavaan asiakirja-aineistoon, esimerkiksi huomattavasta muutoksesta tehtävään ilmoitukseen. Erityisen tärkeää tämä on kliinistä tutkimusta koskevan lupahakemuksen yhteydessä. Huomattavan muutoksen tapauksessa hakemus olisi näet päivitettävä kokonaisuudessaan. Ei-huomattavia muutoksia koskevat asiakirjat olisi lisäksi annettava pyynnöstä saataville tarkastusta varten tutkimuspaikalla tai toimeksiantajan tiloissa.

### 3.7 Ilmoituksen muoto ja sisältö

133. Huomattavasta muutoksesta tehtävän ilmoituksen olisi sisällettävä seuraavat:

a) allekirjoitettu saatekirje, jossa esitetään

- otsikkorivillä EudraCT-numero ja toimeksiantajan tutkimussuunnitelmalle antama numero (jos on), tutkimuksen nimi sekä toimeksiantajan antama muutoskoodinumero, jonka perusteella huomattava muutos voidaan yksilöidä ja jota käytetään johdonmukaisesti;
- hakijan tunnistetiedot;
- muutoksen tunnistetiedot (toimeksiantajan antama huomattavan muutoksen koodinumero <sup>(1)</sup> ja päivämäärä). Sama muutos voi kattaa useita tutkimussuunnitelmaan tai tieteellisiin asiakirjoihin tehtyjä muutoksia;
- selkeä maininta muutokseen liittyvistä erityisistä näkökohdista ja viittaus siihen, mistä osasta alku-peräistä hakemusaineistoa niihin liittyvät tiedot tai teksti löytyvät;
- maininta kaikista tiedoista, jotka eivät sisälly muutosilmoitukseen ja jotka voivat vaikuttaa tutkimushenkilöille aiheutuvaan riskiin;
- tapauksen mukaan luettelo kaikista muutoksen vaikutusten piiriin kuuluvista kliinisistä tutkimuksista EudraCT-numeroineen ja vastaavine muutoskoodinumeroineen (ks. edellä).

b) muutosilmoituslomake, sellaisena kuin se on muutettuna ja julkaistuna asiakirjan *EudraLex — The Rules*

<sup>(1)</sup> Koodinumero on muutoksen yksilöivä tunnistus ja viittaa kaikkiin toimitettuihin asiakirjoihin. Käytävästä koodista päätetään toimeksiantaja. Muutoslomakkeen kohtaan E1 olisi merkittävä lomakkeessa tarkoitettua uuden muutoksen päiväys ja versio.

*Governing Medicinal Products in the European Union* niiteessä 10 <sup>(2)</sup>. Ilmoitus olisi tehtävä nimenomaan tällä lomakkeella.

c) muutoksen kuvaus:

- muutetuista asiakirjoista tehty ote, josta olisi käytävä ilmi aiempi ja muutettu sanamuoto, sekä ote, jossa esitetään vain uusi sanamuoto;
- jos muutokset kuitenkin sijoittuvat niin useisiin kohtiin asiakirjaa tai ovat niin laajoja, että on perusteltua toimittaa täysin uusi versio, toimitetaan uusi versio koko asiakirjasta. Tällöin mukaan olisi liitettävä luettelo asiakirjoihin tehdyistä muutoksista. Täysin samanlaiset muutokset voidaan luettelossa koota ryhmiin.

Uusi versio olisi päivittävä ja varustettava päivitettyllä versionumerolla.

d) taustatiedot, joihin sisältyvät tapauksen mukaan seuraavat:

- tiedoista tehdyt tiivistelmät;
- päivitetty yleisarvio riskien ja hyötyjen suhteesta;
- mahdolliset seuraukset tutkimuksessa jo mukana oleville tutkimushenkilöille;
- mahdolliset seuraukset tulosten arvioimiselle.

e) Jos huomattavasta muutoksesta seuraa muutoksia kliinistä tutkimusta koskevassa lupahakemuksessa esitettyihin tietoihin, toimitetaan XML-tiedostosta tarkistettu versio, joka sisältää muutetut tiedot. Ellei hakemusta toimiteta telemaattisen järjestelmän kautta, olisi tarkistettussa lomakkeessa osoitettava ne kentät, joihin huomattava muutos vaikuttaa <sup>(3)</sup>.

134. Jos huomattava muutos vaikuttaa useampaan kuin yhteen saman toimeksiantajan kliiniseen tutkimukseen, joissa käytetään samaa tutkimuslääkettä, riittää, että toimeksiantaja tekee yhden ilmoituksen asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle / eettiselle toimikunnalle. Saatekirjeessä ja ilmoituksessa olisi esitettävä luettelo kaikista muutoksen vaikutusten piiriin kuuluvista kliinisistä tutkimuksista EudraCT-numeroineen ja vastaavine muutoskoodinumeroineen. Jos huomattava muutos aiheuttaa muutoksia useaan tutkimuslupahakemukseen, ne kaikki olisi päivitettävä (ks. kohta 3.7).

<sup>(2)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(3)</sup> Lupahakemuksen kohdassa A4 olisi ilmoitettava alun perin hyväksytyt tutkimussuunnitelman versio ja päiväys, joita ei pidä muuttaa, kun tutkimussuunnitelmaa myöhemmin muutetaan. Muutoslomakkeen kohdassa B4 olisi ilmoitettava sillä hetkellä hyväksytyt tutkimussuunnitelman versio ja päiväys. Lupahakemuksen kohtaan H ei tarvitse muuttaa, sillä se koskee lupahakemuksen statusta eettisen toimikunnan käsittelyssä sillä hetkellä, kun hakemus on toimitettu toimivaltaiselle viranomaiselle.

### 3.8 Vastausaika ja muutoksen täytäntöönpano

135. Direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan a alakohdan toinen ja kolmas alakohta kuuluvat seuraavasti:

”Edellä 6 artiklan 3 kohdassa tarkoitettujen seikkojen perusteella ja 7 artiklan mukaisesti eettinen toimikunta antaa muutosehdotusta koskevan lausunnon 35 päivän kuluessa asianmukaisen muutosehdotuksen vastaanottamisesta. Jos lausunto ei ole puoltava, toimeksiantaja ei voi panna täytäntöön tutkimussuunnitelman muutosta.

Jos eettisen toimikunnan lausunto on puoltava ja jos jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset eivät ole esittäneet perusteltuja huomautuksia – huomattavien muutosten johdosta, toimeksiantaja jatkaa kliinistä tutkimusta muutetun tutkimussuunnitelman mukaisesti. Päinvastaisessa tapauksessa toimeksiantajan on joko otettava huomautukset huomioon ja mukautettava tutkimussuunnitelmaan ehdotettuja muutoksia vastaavasti tai luovuttava ehdottamastaan muutoksesta.”

136. Eettisen toimikunnan on siis annettava lausunto 35 päivän kuluessa siitä, kun huomattavaa muutosta koskeva ehdotus on asianmukaisesti toimitettu. Jos eettinen toimikunta katsoo, ettei ehdotusta ole toimitettu asianmukaisesti, sen olisi ilmoitettava siitä hakijalle kyseisen 35 päivän jakson ensimmäisten 10 päivän kuluessa. Päätös olisi perusteltava.
137. Kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle ei direktiivissä 2001/20/EY aseteta määräaikoja. Lupahakemusten hyväksyntäaikojen perusteella viranomaista kehoitetaan vastaamaan 35 päivän kuluessa asianmukaisen muutosilmoituksen vastaanottamisesta. Toimituksen asianmukaisuuden tarkistaminen kuuluu tähän määräaikaan. Jos toimitus ei ole asianmukainen (jos esimerkiksi asiakirja-aineistossa ei ole näiden ohjeiden mukaisesti vaadittuja asiakirjoja), kansallista toimivaltaista viranomaista kehoitetaan ilmoittamaan siitä hakijalle kyseisen 35 päivän jakson ensimmäisten 10 päivän kuluessa. Päätös olisi perusteltava. Vastausaika voidaan jatkaa, jos se on perusteltua huomattavan muutoksen luonteen vuoksi esimerkiksi siksi, että kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on kuultava asiantuntijaryhmää tai komiteaa. Tällöin viranomaisen olisi ilmoitettava toimeksiantajalle määräajan jatkamisen kestosta ja sen syistä. Jos toimivaltainen viranomainen toteaa, ettei sillä ole syytä hylätä muutoksia, toimeksiantaja voi panna ne täytäntöön, vaikka huomattavan muutoksen ilmoittamisesta ei olisikaan vielä kulunut 35:tä päivää.
138. Jos muutoksesta ilmoitetaan vain eettiselle toimikunnalle tai vain kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle, toimeksiantaja voi panna muutoksen täytäntöön, jos toimi-

kunta on antanut siitä myönteisen lausunnon tai jos toimivaltainen viranomainen ei ole esittänyt syitä muutoksen hylkäämiseen.

139. Siihen saakka tutkimusta voidaan jatkaa alkuperäisten asiakirjojen pohjalta, ellei viipymättä tarvittavia varotoimenpiteitä koskevista säännöistä muuta johdu.
140. Hakijoiden olisi pidettävä mielessä, että näillä menettelyillä pyritään huolehtimaan siitä, että huomattavat muutokset käsitellään nopeasti ja tehokkaasti. Puutteelliset asiakirjat voivatkin hyvin johtaa siihen, ettei huomattavaa muutosta hyväksytä. Hylkääminen ei estä hakijaa toimittamasta asiakirjoja uudestaan.
141. Jos muutokset hyväksytään, toimeksiantajan on varmistettava, että niistä tiedotetaan tutkijoille.

### 3.9 Ilmoitus viipymättä tarvittavista varotoimenpiteistä

142. Direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan b alakohta kuuluu seuraavasti:

”Toimeksiantajan ja tutkijan on olosuhteiden mukaan, erityisesti sellaisten tutkimuksen toteuttamiseen tai tutkimuslääkkeiden kehittämiseen liittyvien uusien tietojen ilmetessä, jotka saattavat vaikuttaa tutkimushenkilöiden turvallisuuteen, toteutettava viipymättä tarvittavat varotoimenpiteet tutkimushenkilöiden suojelemiseksi välittömältä vaaralta, sanotun kuitenkin rajoittamatta a alakohdan säännösten soveltamista. Toimeksiantajan on viipymättä ilmoitettava tällaisista uusista tiedoista ja toteutetuista toimenpiteistä toimivaltaisille viranomaisille ja huolehdittava siitä, että eettinen toimikunta saa kyseiset tiedot samanaikaisesti.”

143. Viipymättä tarvittavia varotoimenpiteitä ovat esimerkiksi kliinisen tutkimuksen tilapäinen keskeyttäminen tutkimushenkilöiden turvallisuuteen liittyvistä syistä (ks. kohta 3.10) ja valvonnan lisääminen.
144. Viipymättä tarvittavat varotoimenpiteet voidaan toteuttaa ilman ennakoilmoitusta kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle. Toimeksiantajan on kuitenkin mahdollisimman pian ilmoitettava uusista tapahtumista, toteutetuista toimenpiteistä ja jatkosuunnitelmista asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja eettiselle toimikunnalle. Jos ensimmäinen yhteydenotto tapahtuu puhelimitse, ilmoitus olisi jäljitettävyyssyistä tehtävä vielä faksitse tai sähköpostitse. Lisäksi olisi toimitettava kirjallinen raportti.
145. Jälkikäteen tehtävä ilmoitus viipymättä tarvittavista varotoimenpiteistä ei vaikuta velvollisuuteen:

- ilmoittaa huomattavista muutoksista (ks. edellä);
- ilmoittaa tutkimuksen ennenaikaisesta lopettamisesta 15 päivän kuluessa direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan c alakohdan mukaisesti (ks. kohta 4.2.2); ja
- ilmoittaa haittatapahtumista ja vakavista haittavaikutuksista direktiivin 2001/20/EY 16 ja 17 artiklan mukaisesti.

### 3.10 Tutkimuksen tilapäinen keskeyttäminen

146. Tutkimuksen tilapäisellä keskeyttämisellä tarkoitetaan tilannetta, jossa tutkimus keskeytetään hyväksytyssä tutkimussuunnitelmassa ennakoimattomasti ja jossa tutkimusta aiotaan myöhemmin jatkaa.

147. Tilapäinen keskeyttäminen voi olla:

- huomattava muutos, tai
- osa direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan b alakohdassa tarkoitettua viipymättä tarvittavaa varotoimenpidettä. Tässä tapauksessa tutkimuksen tilapäisestä keskeyttämisestä olisi ilmoitettava välittömästi ja joka tapauksessa viimeistään direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan c alakohdan toisessa virkkeessä vahvistetussa määräajassa eli 15 päivän kuluessa tutkimuksen tilapäisestä keskeyttämisestä.

148. Tilapäisen keskeyttämisen syistä ja laajuudesta (esim. tutkimushenkilöiden hankkimisen lopettaminen tai jo mukana olevien tutkimushenkilöiden hoidon keskeyttäminen) olisi annettava selkeä selostus huomattavasta muutoksesta tehtävässä ilmoituksessa (ks. kohta 3.7) tai viipymättä tarvittavista varotoimenpiteistä jälkikäteen tehtävässä ilmoituksessa (ks. kohta 3.9).

149. Tutkimuksen käynnistämistä uudelleen olisi pidettävä huomattavana muutoksena. Sen yhteydessä olisi toimitettava näyttöä siitä, että jatkaminen on turvallista.

150. Jos toimeksiantaja päättää olla jatkamatta tilapäisesti keskeytettyä tutkimusta, hänen olisi ilmoitettava siitä asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle 15 päivän kuluessa päätöksen tekemisestä direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan c alakohdan toisen virkkeen mukaisesti (ks. kohta 4.2).

### 3.11 Kliinisen tutkimuksen keskeyttäminen tai kieltäminen kansallisen toimivaltaisen viranomaisen päätöksellä, joka perustuu epäilyyn tutkimuksen turvallisuudesta tai tieteellisistä perusteista

151. Direktiivin 2001/20/EY 12 artiklan 1 kohta kuuluu seuraavasti:

”Jos jäsenvaltiolla on perusteltu syy katsoa, että 9 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun lupahakemuksen edellytykset eivät

enää täyty, tai jos sillä on tietoa, joka antaa aiheuta epäillä kliinisen tutkimuksen turvallisuutta tai tieteellisiä perusteita, jäsenvaltio voi keskeyttää tai kieltää kyseessä olevan kliinisen tutkimuksen, ja sen on ilmoitettava tästä toimeksiantajalle.

Jäsenvaltion on, paitsi tapauksessa jossa on kyse välittömästä vaarasta, pyydettävä lausunto toimeksiantajalta ja/tai tutkijalta ennen päätöksen tekemistä; tämä lausunto on annettava viikon kuluessa.

Tällöin asianomaisen toimivaltaisen viranomaisen on välittömästi ilmoitettava muille toimivaltaisille viranomaisille, asianomaiselle eettiselle toimikunnalle, virastolle ja komissiolle keskeyttämis- tai kieltämispäätöksestään sekä sen perusteluista.”

152. Jos tutkimus lopetetaan sen keskeyttämisen jälkeen, sovelletaan kliinisen tutkimuksen päättymisestä tehtävää ilmoitusta koskevia sääntöjä (ks. kohta 4.2).

### 3.12 Kliinisiä tutkimuksia koskevien sääntöjen noudattamatta jättäminen

153. Direktiivin 2001/20/EY 12 artiklan 2 kohta kuuluu seuraavasti:

”Jos toimivaltaisella viranomaisella on perusteltu syy katsoa, että toimeksiantaja tai tutkija tai muu tutkimukseen liittyvä henkilö ei enää täytä hänelle asetettuja velvoitteita, sen on ilmoitettava asiasta tälle viipymättä ja esitettävä toimintasuunnitelma, joka tämän on toteutettava tilanteen korjaamiseksi. Asianomaisen toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava tästä suunnitelmasta välittömästi eettiselle toimikunnalle, muille toimivaltaisille viranomaisille ja komissiolle.”

154. Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen esittämään toimintasuunnitelmaan olisi sisällyttävä toteutusaikataulu, ja siinä olisi asetettava määräaika sille, milloin toimeksiantajan olisi raportoitava toimivaltaiselle viranomaiselle toimintasuunnitelman toteuttamisen edistymisestä ja loppuun saattamisesta.

155. Toimeksiantajan olisi varmistettava, että toimivaltaisen viranomaisen esittämä toimintasuunnitelma pannaan välittömästi täytäntöön, ja raportoitava asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle suunnitelman toteuttamisen edistymisestä ja sen loppuun saattamisesta vahvistetuissa määräajoissa.

156. Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava toimintasuunnitelmasta muille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, asianomaisen jäsenvaltion eettiselle toimikunnalle ja komissiolle.



#### 4. ILMOITUS KLIINISEN TUTKIMUKSEN PÄÄTTYMI- SESTÄ

##### 4.1 Oikeusperusta ja soveltamisala

157. Direktiivin 2001/20/EY 10 artiklan c alakohta kuuluu seuraavasti:

”Toimeksiantajan on 90 päivän kuluessa kliinisen tutkimuksen päättymisestä ilmoitettava asianomaisen yhden tai useamman jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille sekä eettiselle toimikunnalle, että tutkimus on päätynyt. Jos kliininen tutkimus on lopetettava ennenaikaisesti, määräaika lyhennetään 15 päiväksi ja tällaisen menettelyn syyt on perusteltava selkeästi.”

158. Direktiivissä 2001/20/EY ei anneta määritelmää ”tutkimuksen päättymiselle”. Se olisi määriteltävä tutkimussuunnitelmassa (ohjeita kohdassa 2.5). Määritelmän muuttamisesta ks. kohta 3.4.1.

##### 4.2 Tutkimuksen päättymisestä ilmoittaminen

###### 4.2.1 Yleiset säännöt

159. Toimeksiantajan on tehtävä ilmoitus tutkimuksen päättymisestä, kun se on kokonaisuudessaan päätynyt kaikissa asianomaisissa jäsenvaltioissa / kolmansissa maissa. Kliinisen tutkimuksen päättymisen määrittämään tutkimussuunnitelmassa (ks. 4.1 kohta).

160. Ilmoitus on toimitettava kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden toimivaltaisille viranomaisille ja eettisille toimikunnille 90 päivän kuluessa kliinisen tutkimuksen päättymisestä. Ilmoitus on tehtävä käyttäen lomaketta, joka on julkaistu EudraLex-kokoelman *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan unionissa) niteessä 10 <sup>(1)</sup>.

161. Ilmoituksen saaneiden jäsenvaltioiden on kirjattava tieto EudraCT-tietokantaan.

###### 4.2.2 Lyhennetty määräaika ennenaikaisen lopettamisen tapauksessa

162. ”Ennenaikaisena lopettamisena” ei pidetä tapausta, jossa kliininen tutkimus päätetään ennenaikaisesti muista kuin turvallisuussyistä, jollainen on esimerkiksi ennakoitua nopeammin sujunut tutkimushenkilöiden valinta.

163. Jos tutkimus lopetetaan ennenaikaisesti, toimeksiantajan on ilmoitettava tutkimuksen päättymisestä asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle ja eettiselle toimikunnalle viipymättä ja joka tapauksessa 15 päivän kuluessa tutkimuksen keskeyttämisestä. Ilmoituksessa on esitettävä selkeästi lopettamisen syyt ja mahdolliset turvallisuussyistä toteutettavat jatkotoimet.

##### 4.3 Kliinisestä tutkimuksesta tehtävä yhteenveto

164. Kliinisestä tutkimuksesta tehtävä yhteenveto on osa sen päättymisestä tehtävää ilmoitusta, joskin se yleensä toimitetaan vasta päättymisilmoituksen jälkeen. Toimeksiantajan olisi toimitettava yhteenveto vuoden kuluessa koko tutkimuksen päättymisestä, kun kyse on muista kuin lapsiin kohdistuvista kliinisistä tutkimuksista. Lapsiin kohdistuvia kliinisiä tutkimuksia koskevat määräajat on vahvistettu komission tiedonannossa 2009/C 28/01. Kliinistä tutkimusta koskevan yhteenveton toimittamista, muotoa, sisältöä ja julkisuutta koskevista järjestelyistä ks. komission tiedonannot 2009/C 28/01 ja 2008/C 168/02 sekä niiden täytäntöönpanoon liittyvät tekniset ohjeet <sup>(2)</sup>.

<sup>(1)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>(2)</sup> Ks. [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)