

II

(Közlemények)

AZ EURÓPAI UNIÓ INTÉZMÉNYEITŐL, SZERVEITŐL, HIVATALAITÓL ÉS
ÜGYNÖKSÉGEITŐL SZÁRMAZÓ KÖZLEMÉNYEK

EURÓPAI BIZOTTSÁG

A Bizottság közleménye – Részletes útmutatás az illetékes hatóságnak benyújtott, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok engedélyezési kérelméről, a lényeges módosítások bejelentéséről, illetve a vizsgálat befejezésének bejelentéséről („CT-1”)

(2010/C 82/01)

1. BEVEZETÉS

1.1. Jogalap

1. Ez a részletes útmutatás az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatok során alkalmazandó helyes klinikai gyakorlat bevezetésére vonatkozó tagállami törvényi, rendeleti és közigazgatási rendelkezések közelítéséről szóló, 2001. április 4-i 2001/20/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv⁽¹⁾ (a továbbiakban: 2001/20/EK irányelv) 9. cikke (8) bekezdésén alapszik, amely megállapítja, hogy:

„A tagállamokkal való egyeztetést követően a Bizottság részletes útmutatót állít össze és ad ki az alábbiakkal kapcsolatban:

a) a (2) bekezdésben említett kérelem tartalma és formátuma (formailag megfelelő engedélyezési kérelem benyújtása azon tagállam illetékes hatóságához, amelyben a megbízó a klinikai vizsgálat elvégzését tervezi), valamint a kérelem alátámasztására benyújtandó, a vizsgálati készítmény minőségére és előállítására, az esetleges toxikológiai és farmakológiai vizsgálatokra vonatkozó dokumentáció, a vizsgálati készítménnyel kapcsolatos vizsgálati terv és klinikai információk, a vizsgálok részére készített ismertetőt is beleértve;

b) a vizsgálati terv lényeges módosításaira vonatkozó, a 10. cikk a) pontjában említett, javasolt módosítás tartalma és bemutatása;

c) a klinikai vizsgálat befejezésének bejelentése.”

2. Ez az útmutatás csak annyiban érinti az etikai bizottságokhoz kötődő vonatkozásokat, amennyiben a 2001/20/EK irányelvben található előírások azonosak mind a tagállami illetékes hatóság, mind az etikai bizottság tekintetében. Emiatt ezen útmutatásban a következő szakaszok az etikai bizottságokra is vonatkoznak:

— a „lényeges módosítások” bejelentésének eljárási vonatkozásai (3.1–3.3. és 3.5–3.8. szakasz) és

— a vizsgálat befejezésének bejelentése (4. szakasz).

Az egyéb vonatkozások tekintetében a 2001/20/EK irányelv 8. cikke szerinti külön bizottsági útmutatás tekintendő referenciának.

3. A 2001/20/EK irányelv 3. cikkének (1) bekezdése szerint a klinikai vizsgálatokra vonatkozó valamennyi nemzeti követelménynek meg kell felelnie a 2001/20/EK irányelvben megadott eljárásoknak és időbeosztásnak, mint például a klinikai vizsgálat engedélyezésére, a lényeges módosítás bejelentésére, valamint a klinikai vizsgálat befejezésének bejelentésére vonatkozó eljárásoknak és időbeosztásnak. Ez a dokumentum útmutatást nyújt ezekre a vonatkozásokra nézve.

4. Az Európai Unió azon tagállamainak, az Európai Gazdasági Közösség (a továbbiakban: „EGK”) részes államainak⁽²⁾ és azon személyeknek, amelyek az EU-ban klinikai vizsgálat engedélyezését kérelmezik („kérelmezők”), lényeges módosítást jelentenek be, vagy klinikai vizsgálat befejezését jelentik be, a 2001/20/EK irányelv alkalmazása során figyelembe kell venniük az ebben az útmutatásban foglaltakat.

⁽¹⁾ HL L 121., 2001.5.1., 34. o.

⁽²⁾ Ennek a dokumentumnak az alkalmazásában az EU-ra, az EU tagállamaira vagy a tagállamokra tett hivatkozásokat – ellenkező kijelentés hiányában – az EGT vagy EGT részes államokra kiterjesztetten kell értelmezni.

1.2. Hatály

5. Ez az útmutatás a 2001/20/EK irányelv hatálya alá tartozó engedélyezési kérelmekre, módosításokra, és klinikai vizsgálatok befejezésére vonatkozó bejelentésekre irányul. A 2001/20/EK irányelv az irányelv 2. cikkének (a) pontjában megadott meghatározás szerinti valamennyi klinikai vizsgálatra vonatkozik. A „gyógyszer” fogalmán az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és a tanácsi irányelv⁽¹⁾ (a továbbiakban: „2001/83/EK irányelv”) 1. cikkének (2) bekezdésében meghatározott emberi felhasználásra szánt gyógyszereket kell érteni. Ez a meghatározás kiterjed azokra a gyógyszerekre is, amelyek farmakológiai, immunológiai vagy anyagcserére gyakorolt hatása jelenleg még bizonytalan és kutatás alatt áll.

6. A meghatározás kiterjed azokra a gyógyszerekre is, amelyeket az EU gyógyszerészeti joganyaga külön tárgy, mint például a fejlett terápiás gyógyszerkészítmények⁽²⁾ vagy a 2001/83/EK irányelv 1. cikkének (10) bekezdésében meghatározott, emberi vérből vagy plazmából előállított gyógyszerek.

7. A 2001/20/EK irányelv vonatkozik a gyermekgyógyászati betegcsoporton gyógyszerekkel végzett, beavatkozással járó klinikai vizsgálatokra is, valamint azokra a beavatkozással járó klinikai vizsgálatokra, amelyeket (kórházi) gyógyszerterápiában készített vagy beoldott olyan gyógyszerekkel végeznek, amelyeket közvetlenül a klinikai vizsgálatban részt vevők ellátására szánnak.

8. A 2001/83/EK irányelv 3. cikkében található kizárások a 2001/20/EK irányelv hatályának és ennek az útmutatásnak a szempontjából nem relevánsak.

9. A 2001/20/EK irányelv nem vonatkozik:

- a közösségi jogszabályokban meghatározott orvostechnikai eszközökre, aktív beültethető orvostechnikai eszközökre és az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközökre; ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾

⁽¹⁾ HL L 311., 2001.11.28., 67. o. módosított irányelv.

⁽²⁾ Ahogyan azt a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló 2007. november 13-i 1394/2007/EK rendelet 2. cikke (1) bekezdésének (a) pontja meghatározza, HL L 324, 2007.12.10., 121. o. (a továbbiakban „1394/2007/EK rendelet”).

⁽³⁾ A Tanács módosított 93/42/EGK irányelve (1993. június 14.) az orvostechnikai eszközökről (HL L 169., 1993.7.12., 1. o.).

⁽⁴⁾ A Tanács módosított 90/385/EGK irányelve (1990. június 20.) az aktív beültethető orvostechnikai eszközökre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről (HL L 189., 1990.7.20., 17. o.).

⁽⁵⁾ Az Európai Parlament és a Tanács módosított 98/79/EK irányelve (1998. október 27.) az *in vitro* diagnosztikai orvostechnikai eszközökről (HL L 331., 1998.12.7., 1. o.).

- a közösségi jogszabályokban meghatározott kozmetikai termékekre, ⁽⁶⁾

- a közösségi jogszabályokban meghatározott élelmiszerekre. ⁽⁷⁾

10. Az ilyen ágazati jogszabályok közti „határvonal” meghúzására (pl.: gyógyszerek/élelmiszerek, gyógyszerek/kozmetikai termékek, gyógyszerek/orvostechnikai eszközök) az Európai Bíróság esetjogában megállapított kritériumokat kell alkalmazni, és a vonatkozó iránymutatások tekintendők referenciának. ⁽⁸⁾

1.3. Fogalommeghatározások

11. A 2001/20/EK irányelvben, a kapcsolódó végrehajtási intézkedésekben és a vonatkozó útmutató dokumentumok aktuális változatában foglalt meghatározások erre az útmutatásra is vonatkoznak. A végrehajtási iránymutatások tekintetében különösen az alábbi útmutató dokumentumok tartalmaznak további értékes fogalommeghatározásokat:

- Útmutatás a klinikai vizsgálatokban használt vizsgálati készítményekről és egyéb gyógyszerekről (Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials) (a „vizsgálati készítmény” kifejezésről), ⁽⁹⁾

- a helyes gyártási gyakorlatról szóló iránymutatás 13. melléklete – *Vizsgálati készítmények előállítása* ⁽¹⁰⁾

- az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilanciáról szóló bizottsági iránymutatás (a „beavatkozással nem járó vizsgálat” kifejezésről), ⁽¹¹⁾ és

- a klinikai vizsgálatokról szóló iránnyelvvvel kapcsolatos kérdéseket és válaszokat tartalmazó dokumentum. ⁽¹²⁾

⁽⁶⁾ A Tanács módosított 76/768/EGK irányelve (1976. július 27.) a kozmetikai termékekre vonatkozó tagállami jogszabályok közelítéséről (HL L 262., 1976.9.27., 169. o.).

⁽⁷⁾ Az Európai Parlament és a Tanács módosított 178/2002/EK rendelete (2002. január 28.) az élelmiszerjog általános elveiről és követelményeiről, az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság létrehozásáról és az élelmiszerbiztonságra vonatkozó eljárások megállapításáról (HL L 31., 2002.2.1., 1. o.).

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

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

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

⁽¹¹⁾ A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (Eudralex — The Rules Governing Medicinal Products in the European Union), 9A kötet (2008. szeptember), 1. rész, 7.1. pont (90. o.).

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

12. Ennek az útmutatásnak az alkalmazásában az „érintett tagállam” azt a tagállamot jelenti, ahol a klinikai vizsgálatot le kívánják folytatni. Egy adott klinikai vizsgálat esetében több tagállam is érintett lehet (multinacionális klinikai vizsgálatok). Az „ICH-ország” azt a harmadik országot jelenti, amely az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezése műszaki követelményeinek harmonizálásáról szóló nemzetközi konferencia részes fele, azaz az Amerikai Egyesült Államok és Japán.

2. KLINIKAI VIZSGÁLAT ENGEDÉLYEZÉSÉNEK KÉRELMEZÉSE

2.1. Eljárási vonatkozások

2.1.1. Jögalap

13. A 2001/20/EK irányelv 9. cikke (1) bekezdésének második albekezdése, valamint (2) bekezdése szerint:

„A megbízó az etikai bizottság kedvező véleményének kibocsátását megelőzően, és amíg az illető tagállam illetékes hatósága indokolt értesítést nem küldött az elutasításról, a klinikai vizsgálatot nem kezdheti el. ...

A klinikai vizsgálat megkezdése előtt a megbízónak a tervezett klinikai vizsgálat elvégzésére vonatkozó formailag megfelelő engedélyezési kérelmet kell benyújtania a vizsgálat helyszínéül szolgáló tagállam illetékes hatóságához ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Vö. a 2001/20/EK irányelv 11. preambuluma: »Általában az engedély hallgatólagos, azaz ha az Etikai Bizottság mellette szavazott és a hatáskörrel rendelkező hatóság nem emelt kifogást meghatározott időn belül, akkor a klinikai vizsgálatok elkezdhetők.«

2.1.2. Engedélyezési kérelem, alkalmazandó határidők, hallgatólagos engedélyezés

14. A kérelmező a klinikai vizsgálat engedélyezése iránti kérelmét az érintett tagállam illetékes nemzeti hatóságához nyújtja be.

15. A 2001/20/EK irányelv 9. cikke (4) bekezdésének megfelelően az illetékes nemzeti hatóság a formailag megfelelő engedélyezési kérelmet a lehető leggyorsabban, de mindenképpen 60 naptári napon belül mérlegeli.

16. Az 60 naptári nap az engedélyezési kérelem ellenőrzését is magában foglalja. A nulladik nap a kérelem átvételének napja. Ha a kérelem formailag megfelelő, és a 60. napig elutasításra okot adó indokot nem vetnek fel, a klinikai vizsgálatot az érintett tagállam illetékes nemzeti hatósága engedélyezte („hallgatólagos engedélyezés”) ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Ez dokumentum mindenhol az „engedélyezés” kifejezést használja.

17. A 2001/20/EK irányelv 9. cikkének (4), (5) és (6) bekezdése azonban a határidők és a hallgatólagos engedélyezés kapcsán fontos kivételeket fogalmaz meg egyes gyógyszerek tekintetében, ideértve azokat a gyógyszereket, amelyek hatóanyaga emberi vagy állati eredetű biológiai termék, vagy amelyek emberi vagy állati eredetű biológiai összetevőket tartalmaznak, vagy amelyek előállításához ilyen termékek szükségesek. Kivételek vonatkoznak továbbá a génterápiás, a szomatikus sejterápiás (ideértve az idegsejt-terápiás) gyógyszerekre, valamint minden olyan gyógyszerre, amely genetikailag módosított szervezetet tartalmaz.

2.1.3. Az engedély hatálya

18. Az illetékes nemzeti hatóság klinikai vizsgálatra kiadott engedélye az adott tagállamban lefolytatandó klinikai vizsgálatra érvényes. Az engedély nem tekinthető tudományos állásfoglalásnak a vizsgált vizsgálati készítmény fejlesztési programját illetően.

2.1.4. Az engedélykérelem benyújtását követő eljárás

2.1.4.1. Formailag nem megfelelő kérelem

19. Ha a kérelem formailag nem megfelelő, az illetékes nemzeti hatóság erről a 2.1.2. szakaszban említett időszak első 10 naptári napon belül értesíti a kérelmezőt. A döntést indokolni kell.

2.1.4.2. A benyújtott kérelem módosítása az értékelési szakaszban

20. A benyújtott dokumentáció az engedélykérelem benyújtását követően megváltozhat. Erre az alábbi esetekben kerülhet sor:

— az illetékes nemzeti hatóság által a kérelem formai elégtelensége kapcsán tett értesítés nyomán (lásd a 2.1.4.1. szakaszt). Ebben az esetben a 2001/20/EK irányelv 9. cikkének (4) bekezdése szerinti határidő újraindul, amikor a formailag megfelelő kérelem beérkezik,

— a kérelmező kezdeményezésére. A gyakorlatban a kérelmező érdekelt lehet a benyújtott dokumentáció megváltoztatásában. Ez bekövetkezhet egy másik érintett tagállam vagy harmadik ország illetékes nemzeti hatósága által megállapított elutasítás következtében, ha a kérelmező biztosítani szeretné, hogy a benyújtott dokumentáció valamennyi érintett tagállamban, illetve harmadik országban megegyezzen. Ebben az esetben a 2001/20/EK irányelv 9. cikkének (4) bekezdése szerinti határidő újraindul, vagy

— az érintett tagállam illetékes hatósága által megállapított elutasítás bejelentését követően: ebben az esetben a 2001/20/EK irányelv 9. cikkének (3) bekezdését kell alkalmazni.

2.1.4.3. Visszavonás

21. Váratlan események vagy kiegészítő információk is szükségessé tehetik, hogy a kérelmező visszavonja az engedély iránti kérelmét még az előtt, hogy az illetékes nemzeti hatóság az engedélyezésről döntést hozott volna. A kérelmezőnek tájékoztatnia kell az érintett tagállam illetékes nemzeti hatóságát, amint felismeri, hogy vissza szeretné vonni a kérelmét. Az első kapcsolatfelvételt fax vagy elektronikus levél útján kell megvalósítani, megadva az EudraCT számot és más, a vizsgálat azonosítására alkalmas adatokat. Ha az első kapcsolatfelvétel telefonon történik, a nyomkövethetőség érdekében azt faxon vagy elektronikus levélben meg kell erősíteni. A kezdeti kapcsolatfelvételt a lehető legrövidebb időn belül az okok rövid leírását is tartalmazó hivatalos levélnek kell követnie.
22. Amennyiben a kérelmező kérelmét újra be kívánja nyújtani, a kérelmet ismételt benyújtásként kell megjelölnie a kísérőlevélben („kérelem ismételt benyújtása”) és a klinikai vizsgálati kérelem űrlapjának erre szolgáló mezőjében. Az első EudraCT számot kell használni, úgy, hogy a számsor után egy betűt kell hozzátenni: az első ismételt benyújtáskor „A” betűt, a második ismételt benyújtáskor „B” és így tovább.

2.1.5. Egyéb engedélyezési követelmények bevonása

23. A kérelmezőnek a kérelmet úgy kell összeállítania, hogy az – adott esetben – a vizsgálati készítmények klinikai vizsgálatával kapcsolatos egyéb követelményeknek is eleget tegyen. Ha a vizsgálati készítmény például genetikailag módosított szervezet, szükséges lehet az érintett tagállam megfelelő illetékes hatóságának engedélyét beszerezni annak zárt rendszerben történő felhasználására vagy a környezetbe történő szándékos kibocsátására vonatkozóan a géntechnológiával módosított mikroorganizmusok zárt rendszerben történő felhasználásáról szóló 1990. április 23-i 90/219/EGK tanácsi irányelvnek ⁽¹⁾ vagy a géntechnológiával módosított szervezetek környezetbe történő szándékos kibocsátásáról és a 90/220/EGK tanácsi irányelv hatályon kívül helyezéséről szóló 2001. március 12-i 2001/18/EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek ⁽²⁾ megfelelően.

2.1.6. Egyéb kérdések

24. A kérelmi dossziét csak elektronikus változatban, azaz a telematikai rendszeren keresztül (amennyiben az adott országban elérhető), elektronikus levélben vagy postán kiküldött CD-ROM útján kell benyújtani. Az esetleges papíron beküldött dokumentációnak az aláírt kísérőlevélre kell korlátozódnia.
25. A Bizottság ösztönzi a nemzeti illetékes hatóságokat, hogy fogadják el az angol nyelv használatát a kérelmezőkkel való kommunikációban és az olyan dokumentációkban, amelyeket nem a nyilvánosságnak vagy a klinikai vizsgálat résztvevőinek szánunk, így például a tudományos dokumentációban.

⁽¹⁾ HL L 117., 1990.5.8., 1. o. módosított irányelv.

⁽²⁾ HL L 106., 2001.4.17., 1. o. módosított irányelv.

2.2. Az EudraCT szám hozzárendelése

26. A kérelemnek a nemzeti illetékes hatóság felé történő benyújtását megelőzően a kérelmezőnek egyedi EudraCT számot kell kapnia az EudraCT-ból, azaz a klinikai kísérletek közösségi rendszeréből ⁽³⁾ az európai klinikai vizsgálati adatbázisra vonatkozó részletes útmutatás (Detailed guidance on the European clinical trials database) ⁽⁴⁾ aktuális változatában leírt eljárás szerint. Ez a szám azonosítja a vizsgálat vizsgálati tervét, függetlenül attól, hogy azt egyetlen vagy több helyen, egy vagy több tagállamban folytatják-e le. Az EudraCT számnak az adatbázisból történő automatikus lekéréséhez a kérelmezőnek néhány adatot kell megadnia ⁽⁵⁾.

2.3. Kísérőlevél

27. A kérelmezőnek aláírt kísérőlevelet kell benyújtania a kérelemmel együtt. Ennek az iratnak a tárgy feltüntetésénél tartalmaznia kell az EudraCT számot és a vizsgálati terv megbízó által adott megváltoztathatatlan számát (ha van ilyen), valamint a vizsgálat címét.
28. A kísérőlevélben a kérelmezőnek ki kell térnie a vizsgálat fő jellemzőire.
29. Nem szükséges azonban a klinikai vizsgálat kérelmének űrlapján már megadott információkat a kísérőlevélben megismételni, kivéve a következőket:
- a vizsgálati betegcsoport elkülönítő jellemzői, mint például ha a résztvevők nem képesek tájékoztatáson alapuló beleegyezési nyilatkozatot tenni, vagy kiskorúak,
 - a vizsgálatban szerepel-e olyan új aktív hatóanyag, amelyet először adnak be embereknek,
 - rendelkezésre áll-e a vizsgálatra vagy a vizsgálati készítményre vonatkozó, az Európai Gyógyszerügynökség (a továbbiakban: „Ügynökség”), vagy valamely tagállam vagy harmadik ország illetékes nemzeti hatósága által közzétett tudományos állásfoglalás, és
 - a vizsgálat része-e valamely a gyermekgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítményekről szóló 2006. december 12-i 1901/2006/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet ⁽⁶⁾ II. címének 3. fejezetében említett gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek, vagy részévé kívánják-e tenni ilyen tervnek. Amennyiben az Ügynökség már kiadott határozatot a gyermekgyógyászati vizsgálati tervről, a kísérőlevélnek tartalmaznia kell az Ügynökség honlapján közzétett határozat internetes elérhetőségét (lásd még a 2.9. szakaszt).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Kiemelendő, hogy az elfogadott gyermekgyógyászati vizsgálati terv részét képező, harmadik országban lebonyolított gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokat is rögzíteni kell az EudraCT adatbázisban (vö. a 2009/C28/01 bizottsági közlemény 2.2.1. pontja).

⁽⁶⁾ HL L 378., 2006.11.27., 1. o.

30. A kísérőlevélben a kérelmezőnek ki kell emelnie, hogy a vizsgálati vagy a vizsgálaton kívüli gyógyszer narkotikumnak, illetve pszichotrop szernek minősül-e.
31. A kérelmezőnek jeleznie kell, hogy a releváns információ hol található a kérelem dossziéjában.
32. A kérelmezőnek a kísérőlevélben pontosan meg kell adnia, hogy a kérelem dossziéjában hol szerepelnek azok a biztonságosságra vonatkozó referencia információk, amik alapján megítélhető, hogy valamely mellékhatás feltételezett nem várt súlyos mellékhatás-e).
33. Kérelem ismételt benyújtásához kapcsolódó kísérőlevél esetében (lásd a 2.1.4.3. szakaszt) a kérelmezőnek ki kell emelnie az előző benyújtáshoz képest megjelenő változtatásokat.

2.4. A klinikai vizsgálat kérelmének űrlapja

34. A 2001/20/EK irányelv hatálya alá tartozó klinikai vizsgálatok céljára egyedi, EU-szerte alkalmazott klinikai vizsgálati kérelem űrlap áll rendelkezésre, amelyet az EudraLex – A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) ⁽¹⁾ 10. kötetében tettek közzé.
35. Az űrlapon megadandó adatok egy része, például a kérelmezőre és a vizsgálok nevére vonatkozó adatok, csak egy tagállamban relevánsak.
36. A kérelmező aláírásával igazolja, hogy a megbízó meggyőződött arról, hogy:
- a megadott információ hiánytalan,
 - a mellékelt dokumentumok helyesen tükrözik a rendelkezésre álló információkat,
 - a klinikai vizsgálatot a vizsgálati terv szerint fogják végezni, és
 - a klinikai vizsgálatot a vonatkozó jogszabályok szerint végzik el, és a feltételezett nem várt súlyos mellékhatásokról és az eredményekkel kapcsolatos információkról a vonatkozó jogszabályoknak megfelelően tesznek jelentést.
37. Amennyiben az űrlapot papíron nyújtják be (vö. a 2.1.6. szakasz), a kérelmezőnek a klinikai vizsgálati kérelem űrlapjának teljes adattartalmát a segédprogram-funkció segítségével XML formátumban el kell mentenie, és ennek az XML állománynak egy elektronikus példányát CD-ROM-on be kell nyújtania.

38. A klinikai vizsgálat kérelmének űrlapjára vonatkozó bővebb információ, valamint kitöltési útmutatás a következő dokumentumok aktuális változataiban található:

- Részletes útmutatás az európai klinikai vizsgálati adatbázisról (Detailed guidance on the European clinical trials database), ⁽²⁾
- EudraCT felhasználói kézikönyv, ⁽³⁾ és
- gyakori kérdések az EudraCT-ről. ⁽⁴⁾

39. Emellett az Ügynökség műszaki támogató szolgáltatást működtet, ahol a kérelmezők feltehetik az EudraCT-tal kapcsolatos kérdéseiket. ⁽⁵⁾

40. A klinikai vizsgálat kérelmének űrlapján feltüntetett adatok egy részét, miután az érintett tagállam illetékes nemzeti hatósága az EudraCT rendszerbe bevitte, közzéteszik. Ez az EudraCT egyes adatmezőinek nyilvánossá tétele révén valósul meg a Bizottság által kiadott vonatkozó iránymutatásnak megfelelően. ⁽⁶⁾

2.5. A vizsgálati terv

41. A 2001/20/EK irányelv 2. cikke (h) pontjának első mondata értelmében a vizsgálati terv: „a vizsgálat célját (céljait), tervezett menetét, módszereit, statisztikai szempontjait és szervezési kérdéseit tartalmazó dokumentum.”
42. A vizsgálati terv azonosítása érdekében a következő adatokat kell rajta feltüntetni: cím, a vizsgálati tervnek a megbízó által adott, a vizsgálati terv különböző változatait is jelölő száma (ha van), a dátum és az adott változat száma, amelyet módosításkor aktualizálni kell, valamint egy, a tervhez kapcsolódó rövid cím vagy név.
43. A vizsgálati terv tartalma és formátuma tekintetében a helyes klinikai gyakorlatról szóló közösségi iránymutatás (CPMP/ICH/135/95) tekintendő referenciának. ⁽⁷⁾ A vizsgálati tervnek tartalmaznia kell különösen:
- az adott vizsgálat befejezésének világos, egyértelmű meghatározását. A legtöbb esetben ez a vizsgálatban részt vevő utolsó beteg utolsó vizitjének a dátuma. Az ettől való esetleges eltérést a vizsgálati tervben indokolni kell, és

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

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

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

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

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

⁽⁶⁾ EudraLex, 10. kötet, V. fejezet (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

- annak leírását, hogy a vizsgálat résztvevői a részvétel befejeződése után milyen további ellátásban részesülnek, amennyiben ez nem egyezik meg a vizsgálat résztvevőinek egészségi állapota alapján szokásosan várható ellátással.
44. A vizsgálati tervben világosan ki kell térni a valamennyi vizsgálati helyen, illetve csak egyes vizsgálati helyeken lefolytatandó részvizsgálatokra.
45. A vizsgálati tervnek tartalmaznia kell a klinikai vizsgálat etikai bizottság általi elbírálásához szükséges információkat is. Ennek érdekében a vizsgálati tervben az alábbi információkat kell szerepeltetni:
- a klinikai vizsgálat és a vizsgálat felépítése indokoltságának, tudományos megalapozottságának bemutatása, ami lehetővé teszi a 2001/20/EK irányelv 6. cikke (3) bekezdésének (a) pontja szerinti elbírálást,
 - a várható előnyök és kockázatok értékelése, a 2001/20/EK irányelv 3. cikke (2) bekezdésének (a) pontjában előírtak szerint (vö. a 2001/20/EK irányelv 6. cikke (3) bekezdésének (b) pontja),
 - a tájékoztatáson alapuló beleegyezési nyilatkozatot tenni képtelen résztvevők, vagy egyéb sajátos betegcsoportok, mint például a kiskorúak bevonásának indokolása (vö. a 2001/20/EK irányelv 6. cikke (3) bekezdésének (g) pontja), és
 - a toborzási és a tájékoztatáson alapuló beleegyezési nyilatkozatra vonatkozó eljárás részletes leírása, különösen, ha a résztvevők tájékoztatáson alapuló beleegyezési nyilatkozat adására nem képesek (vö. a 2001/20/EK irányelv 6. cikke (3) bekezdésének (k) pontja).
46. További részletek a 2001/20/EK irányelv 8. cikkén alapuló külön bizottsági útmutatásban találhatók.
47. Lehetséges, hogy a megbízó olyan aktív hatóanyaggal kíván lefolytatni egy klinikai vizsgálatot, ami az Európai Unióban különböző kereskedelmi nevek alatt már elérhető különféle gyógyszerekben, amik rendelkeznek forgalombahozatali engedéllyel az érintett tagállamban. Ez fordulhat elő például akkor, ha az érintett tagállam összes klinikai vizsgálati helyen figyelembe kívánják venni a helyi klinikai gyakorlatot. Ebben az esetben elegendő, ha a vizsgálati terv csak a hatóanyagot vagy az „ATC” (Anatomical Therapeutic Chemical classification system – anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer) szerinti kódot (3-5-ös szint) megadva határozza meg a kezelést, az egyes termékek kereskedelmi nevének megadása nélkül.
48. A vizsgálati terv a mellékhatások bejelentése tekintetében
- meghatározhat olyan súlyos mellékhatásokat, amelyeket a vizsgálónak nem szükséges azonnal jelentenie (vö. a 2001/20/EK irányelv 16. cikkének (1) bekezdése), és
 - köteles meghatározni azokat a mellékhatásokat, illetve laboratóriumi rendellenességeket, amelyek a biztonsági értékelés szempontjából kritikusak, és amelyeket jelenteni kell a megbízónak (vö. a 2001/20/EK irányelv 16. cikkének (2) bekezdése).
49. Egyes esetekben szükség lehet arra, hogy a vizsgálati terv tartalmazza a vizsgálati készítményekre vonatkozó kódfejtés rendjét. A részletek tekintetében az EudraLex – A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) ⁽¹⁾ 10. kötetében a mellékhatások jelentésére vonatkozóan közzétett iránymutatás tekintendő referenciának.
50. Az adott készítmény embern történő első alkalmazásával járó klinikai vizsgálatokra vonatkozóan további útmutatás található a vizsgálati készítményekkel végzett, az készítmények embern történő első alkalmazásával járó klinikai vizsgálatok kockázatainak azonosítására és mérséklésére alkalmas stratégiákról szóló iránymutatásban (Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products). ⁽²⁾
51. A vizsgálati tervhez mellékelni kell a terv kivonatát.
52. A vizsgálati tervet alá kell írnia a megbízónak, valamint:
- több központban végzett vizsgálat (ideértve a multinacionális vizsgálatokat is) esetén az általános koordinátor vizsgálónak, illetve
 - egy helyen végzett vizsgálat esetében a vizsgálatvezetőnek.

2.6. A vizsgálók részére készített ismertető

53. A 2001/20/EK irányelv 2. cikkének (g) pontja szerint a vizsgálók részére készített ismertető „olyan, a vizsgálati készítménnyel vagy készítményekkel kapcsolatos klinikai, illetve nem klinikai adatok halmaza, amely a készítmény, illetve készítmények embereken történő felhasználásának tanulmányozása szempontjából bír jelentőséggel”.
54. A vizsgálat engedélyezésére irányuló kérelemhez mellékelni kell a vizsgálók részére készített ismertetőt, vagy az azt helyettesítő (lásd alább) dokumentumot. A dokumentum célja, hogy a vizsgálatot végzőket és a vizsgálat más résztvevőit olyan információkkal lássa el, amelyek megkönnyítik a vizsgálati terv fő jellemzői, például a dózis, az adagolási gyakoriság, a gyógyszer beadási módja és a biztonság ellenőrzésére szolgáló eljárások mögött álló okok megértését, és elősegítik azok betartását.

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

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

55. A vizsgálók részére készített ismertető tartalmának, formátumának és az aktualizálására szolgáló eljárásnak meg kell felelnie az emberi felhasználásra szánt vizsgálati gyógyszerkészítmények, valamint az ilyen termékek gyártási vagy behozatali engedélyezésének tekintetében a helyes klinikai gyakorlat elveinek és részletes iránymutatásainak megállapításáról szóló 2005/28/EK bizottsági irányelv⁽¹⁾ (a továbbiakban: „2005/28/EK irányelv”) 8. cikke (1) bekezdésének, valamint a jó klinikai gyakorlatról szóló közösségi iránymutatásnak (CPMP/ICH/135/95). Tartalmaznia kell valamennyi rendelkezésre álló információt és bizonyítékot, amely a javasolt klinikai vizsgálat indokoltságát és a vizsgálati készítmény biztonságos felhasználását alátámasztja, és azokat összefoglalók formájában kell bemutatnia.

56. A vizsgálók részére készített ismertető helyettesíthető a jóváhagyott alkalmazási előírással, ha a vizsgálati készítményt bármely tagállamban vagy ICH-országban engedélyezték és a forgalomba hozatali engedélyben foglalt feltételeknek megfelelően használják. Az ICH-országok tekintetében a jóváhagyott alkalmazási előírással egyenértékű dokumentumot kell használni. Ha a klinikai vizsgálat során alkalmazott felhasználási feltételek eltérnek az engedélyezettektől, a jóváhagyott alkalmazási előírást ki kell egészíteni a vizsgálati készítmény klinikai vizsgálatban történő felhasználását alátámasztó vonatkozó nem-klinikai és klinikai adatok összefoglalójával. Ha a vizsgálati készítménynek csak a hatóanyaga van megadva a vizsgálati tervben, a megbízónak a jóváhagyott alkalmazási előírások egyikét kell a vizsgálók részére készített ismertetővel egyenértékűnek kijelölnie valamennyi olyan gyógyszer vonatkozásában, amely ezt a hatóanyagot tartalmazza, és a klinikai vizsgálati helyek bármelyikén használatban van.

57. Azoknál a több országra kiterjedő vizsgálatoknál, amelyek során az egyes tagállamokban felhasználni kívánt gyógyszer megegyezik azzal, amelyet a nemzeti szinten engedélyeztek, és a jóváhagyott alkalmazási előírások tagállamonként eltérnek, a megbízó a klinikai vizsgálat egésze tekintetében egyetlen jóváhagyott alkalmazási előírást jelöl ki a vizsgálók részére készített ismertető kiváltása céljára. A jóváhagyott alkalmazási előírások közül azt kell választani, amely a betegek biztonságának biztosítására a leginkább alkalmas.

58. A vizsgálók részére készített ismertető legfrissebb módosításokat tartalmazó, a nemzeti illetékes hatóság által jóváhagyott változata – vagy az azzal egyenértékű dokumentum (például a forgalomba hozott termékek esetében a jóváhagyott alkalmazási előírás) – tekintendő referenciának annak megítélése tekintetében, hogy a klinikai vizsgálat során esetleg előforduló bármely mellékhatás nem várt mellékhatás-e.

2.7. A vizsgálati készítmény dossziéja

59. A 2001/20/EK irányelv 2. cikkének (d) pontja az alábbiak szerint határozza meg a vizsgálati készítmény fogalmát:

„Valamely klinikai vizsgálatban tesztelt vagy referenciakészítményként alkalmazott aktív hatóanyag vagy placebo, gyógyszerformában elkészítve, ideértve az olyan készítményt is, amely forgalomba hozatali engedéllyel már rendelkezik, de az elfogadott alkalmazási előírástól eltérően, illetve más összeállításban (kiszérelés vagy csoma-

golás) vagy az engedélyezett javallattól eltérő módon használják, vagy az engedélyezett formára vonatkozó további adatok gyűjtésére használják.”

60. A vizsgálati készítmény dossziéja adatokat tartalmaz a vizsgálati készítmény (ideértve referenciakészítményt és placebo-t is) minőségéről, a vizsgálati készítmény előállításáról és ellenőrzéséről, tartalmaz nem klinikai tanulmányokból származó adatokat, valamint a vizsgálati készítmény klinikai felhasználása során gyűjtött adatokat. Sok esetben azonban, amikor a vizsgálati készítmény forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik, a vizsgálati készítmény dossziéja nem követelmény. Hivatkozunk a 2.7.1. szakaszra (a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelés tekintetében) és a 2.7.3. szakaszra (az adatok tekintetében).

2.7.1. Megfelelés a helyes gyártási gyakorlat követelményeinek

61. A helyes gyártási gyakorlat követelményeknek való megfelelés tekintetében a következő esetekben nem szükséges dokumentációt benyújtani:

— ha a vizsgálati készítmény forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik az EU-ban vagy bármely ICH-országban, a vizsgálati készítményt nem módosították, és az EU-ban állították elő, vagy

— ha a vizsgálati készítményt nem az EU-ban állították elő, de rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel az EU-ban, és nem módosították.

62. Ha a vizsgálati készítmény nem rendelkezik az EU-ban vagy valamely ICH-országban forgalomba hozatali engedéllyel és nem az EU-ban állították elő, a következő dokumentációt kell benyújtani:

— a 2001/20/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdésében említett behozatali engedély másolata, és

— szakképesítéssel rendelkező személy igazolása az EU-ban arról, hogy az előállítás az EU helyes gyártási gyakorlatával legalább egyenértékű helyes gyártási gyakorlatnak megfelelően történt. Erre az igazolásra vonatkozóan külön megállapítások találhatók az EU és harmadik országok között létrejött kölcsönös elismerési megállapodásokban⁽²⁾.

63. Minden egyéb esetben a helyes gyártási gyakorlatnak való megfelelés 2003/94/EK irányelv és a vizsgálati készítményekre vonatkozó részletes végrehajtási iránymutatások⁽³⁾ szerinti dokumentálása érdekében a kérelmezőnek be kell nyújtania a gyártási/behozatali engedély hatályát megállapító 2001/20/EK irányelv 13. cikkének (1) bekezdése szerinti gyártási/behozatali engedély másolatát.

2.7.2. A vizsgálati készítménnyel kapcsolatos adatok

2.7.2.1. Bevezető észrevételek

64. Az adatok tekintetében a vizsgálati készítmény dossziéját helyettesíteni lehet egyéb dokumentációval, amelyet külön, vagy egyszerűsített vizsgálati készítmény dosszié formájában is be lehet nyújtani. Az „egyszerűsített vizsgálati készítmény dosszié” részleteit a 2.7.3. szakasz tárgyalja.

⁽²⁾ További információ elérhető itt: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Az EudraLex – A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) 4. kötetének 13. melléklete (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ HL L 91., 2005.4.9., 13. o.

65. A vizsgálati készítmény dossziéjának részletes tartalomjegyzékkel és a használt szakkifejezéseket ismertető glosszáriummal kell kezdődnie.
66. A vizsgálati készítmény dossziéjában foglalt információknak tömörnek kell lenniük. A dosszié nem lehet szükségtelenül terjedelmes. Előnyben részesítendő az adatok táblázatos formában való közlése, mely táblázatokat rövid, a leglényegesebb pontokra rámutató szöveges részek kísérnek.
67. A vizsgálati készítmények különféle konkrét típusaival kapcsolatban az Ügynökség is biztosít útmutatást, amely az EudraLex – A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) 3. kötetében található meg⁽¹⁾.

2.7.2.2. Minőségre vonatkozó adatok

68. A minőségre vonatkozó adatokat logikus szerkezetben kell megadni, mint ahogyan azt a klinikai vizsgálatokban a vizsgálati készítmények kémiai és farmakológiai minőségének dokumentációjára vonatkozó követelményekről szóló iránymutatás (Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials)⁽²⁾ aktuális változatának fejléc-szerkezete mutatja. Ez a dokumentum a placebo minőségére vonatkozóan is tartalmaz útmutatást.
69. A biotechnológiai vizsgálati készítmények kapcsán a többször módosított biotechnológiai vizsgálati készítmények vírus-biztonsági kiértékelésére vonatkozó iránymutatás (Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products)⁽³⁾ mindenkor aktuálizált változata tekintendő referenciának.
70. Az olyan kivételes esetekben, amikor a szennyeződések a termék specifikációja nem indokolja, vagy amikor (a termék specifikációjában nem szereplő) nem várt szennyeződések mutatnak ki, csatolni kell a tesztermékre vonatkozó vizsgálati jegyzőkönyvet. A kérelmezőnek mérlegelnie kell a TSE igazolás benyújtásának szükségességét is.

2.7.2.3. Nem klinikai farmakológiai és toxikológiai adatok

71. A kérelmezőnek összegzést kell benyújtania valamennyi, a klinikai vizsgálat során használt vizsgálati készítmény kapcsán a nem klinikai farmakológiai és toxikológiai adatokról is. Szerepeltetnie kell az elvégzett vizsgálatok hivatkozási jegyzékét és a megfelelő szakirodalmi hivatkozásokat. Kérésre rendelkezésre kell bocsátania a vizsgálatokból származó adatok teljes körét és a szakirodalmi anyagok másolatát. Amennyiben lehetséges, előnyben kell részesíteni az adatok táblázatos formában való közlését, köztük a leglényegesebb pontokra rámutató, rövid szöveges részekkel. A lefolytatott vizsgálatok alapján benyújtott összegzéseknek lehetővé kell tenniük annak megítélését, hogy a vizsgálat megfelelő volt-e, és elfogadható vizsgálati terv alapján végezték-e.

72. A nem klinikai farmakológiai és toxikológiai adatokat logikus szerkezetben kell megadni, mint ahogyan azt a közös műszaki dokumentum⁽⁴⁾ 4. modulja aktuális változatának vagy az eCTD formátumnak a fejléc-szerkezete mutatja.

73. Hivatkozunk az EudraLex⁽⁵⁾ 3. kötetébe foglalt konkrét közösségi iránymutatásokra, különösen a többször módosított gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyére és az embereken végzett klinikai vizsgálatok lefolytatására vonatkozó nem klinikai biztonsági tanulmányokról szóló útmutatásra (Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals, as amended) (CPMP/ICH/286/95).

74. Ennek a résznek ki kell terjednie az adatok kritikus elemzésére, beleértve az adathiányok indoklását és a termék biztonságosságának a benyújtott klinikai vizsgálat szempontjából történő értékelését, és nem nyújthat pusztán tényszerű összegzést az elvégzett vizsgálatokról.

75. A vizsgálati tervnek adott esetben meg kell felelnie a helyes laboratóriumi gyakorlatra vonatkozó iránymutatás követelményeinek. A kérelmezőnek valamennyi elvégzett vizsgálat tekintetében nyilatkoznia kell a helyes laboratóriumi gyakorlat betartásáról.

76. A toxicitási vizsgálatokhoz használt tesztanyagnak a szennyezettség mennyiségi és minőségi mutatói területén reprezentálnia kell a klinikai vizsgálat céljaira felhasznált anyagot. A vizsgálati anyagokat előállítás során olyan ellenőrzést kell alkalmazni, ami ezt biztosítja, és ezzel alátámasztja a tanulmány megalapozottságát.

2.7.2.4. Korábbi klinikai vizsgálatok és az emberi felhasználásból nyert tapasztalati adatok

77. A klinikai vizsgálatok és az emberi felhasználás tapasztalati adatait logikus szerkezetben kell megadni, mint ahogyan azt a közös műszaki dokumentum⁽⁶⁾ 5. modulja aktuális változatának vagy az eCTD formátumnak fejléc-szerkezete mutatja.

78. Ebben a szakaszban összegeznie kell a benyújtott vizsgálati készítményekkel végzett korábbi klinikai vizsgálatokból és az emberi alkalmazás tapasztalataiból származó valamennyi elérhető adatot.

79. A vizsgálatok lefolytatásával kapcsolatban elvárás a helyes klinikai gyakorlat alapelveinek való megfelelés. Ennek igazolására a kérelmezőnek az alábbiakat kell benyújtania:

— nyilatkozat a hivatkozott klinikai vizsgálatok helyes klinikai gyakorlatnak való megfeleléséről,

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

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

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

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

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

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

- ha a hivatkozott klinikai vizsgálatot harmadik országban folytatták le, hivatkozás a klinikai vizsgálat nyilvános adatbázisban való megjelentetésére, ha van ilyen. Amennyiben a klinikai vizsgálatot adatbázisban nem tették közzé, ennek magyarázata és indoklása.
80. A klinikai vizsgálatok engedélyezésének megadásához benyújtandó, a klinikai vizsgálatból származó adatok kapcsán nem állapítottak meg külön követelményeket. Ezeket ehelyett esetenként egyedileg kell felmérni. E tekintetben nyújt útmutatást a klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos általános megfontolásokról szóló iránymutatás (General considerations for clinical trials) (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.
- 2.7.2.5. A kockázatok és előnyök átfogó értékelése
81. E szakaszban rövid, összevont összefoglalást kell adni, kritikusan megvizsgálva a javasolt vizsgálat lehetséges kockázataival és előnyeivel kapcsolatos nem klinikai és klinikai adatokat, kivéve, ha ezeket az információkat a vizsgálati terv már tartalmazza. Az utóbbi esetben a kérelmezőnek hivatkozni kell a vizsgálati terv megfelelő szakaszára. A szövegben ki kell térni valamennyi idő előtt megszüntetett vizsgálatra és ezek okára. A kiskorúakon és a cselekvőképtelen felnőtteken elvégzendő vizsgálatok várható kockázatainak és előnyeinek értékelésénél tekintettel kell lenni a 2001/20/EK irányelv 3. cikkének (5) bekezdése rendelkezéseire.
82. Indokolt esetben a megbízónak ki kell térnie a biztonsági határértékekre, amit a vizsgálati készítménynek való relatív szisztémás kitettséggént kell megadni – lehetőség szerint az alkalmazott dózis helyett a görbe alatti területre vonatkozó adatok, vagy a maximális koncentrációra vonatkozó adatok (C_{max}) alapján, annak függvényében, hogy melyiket ítéli alkalmasabbnak. A megbízónak részleteznie kell a nem klinikai és a klinikai vizsgálatok során tapasztalt klinikai relevanciáját, valamint ajánlásokat kell megfogalmaznia a gyógyszerhatások további megfigyelése és a klinikai vizsgálatok biztonsága kapcsán.
- 2.7.3. A vizsgálati készítmény dosszié egyszerűsítése más dokumentumra való hivatkozás révén
83. A kérelmező az 1. táblázatban feltüntetett információk megadásához hivatkozhat más dokumentációra, amelyet külön is, illetve a vizsgálati készítmény egyszerűsített dossziéjával együtt is benyújthat.
- 2.7.3.1. A vizsgálók részére készített ismertetőre való hivatkozás lehetősége
84. A kérelmező önálló vizsgálati készítmény dossziét is benyújthat, vagy a vizsgálati készítmény dosszié preklinikai és klinikai részei kapcsán hivatkozhat a vizsgálók részére készített ismertetőre. Az utóbbi esetben a preklinikai és klinikai információkról szóló összefoglalónak – lehetőség szerint táblázatos formában – kellően részletes adatokat kell tartalmaznia ahhoz, hogy a kiértékelést végzők döntést tudjanak hozni a vizsgálati készítmény esetleges toxicitásáról, valamint a javasolt vizsgálatban való használatának biztonságosságáról. Amennyiben a preklinikai és klinikai adatok olyan sajátos vonatkozásokkal rendelkeznek, ami a vizsgálók részére készített ismertető rendes kereteit meghaladva részletes szakértői magyarázatot vagy véleményt igényel, a kérelmezőnek a preklinikai és a klinikai adatokat a vizsgálati készítmény dossziéja részeként kell benyújtania.
- 2.7.3.2. A jóváhagyott alkalmazási előírásra vagy a vizsgálati készítmény dossziéjának másik klinikai vizsgálatban történt elbírálására való hivatkozás lehetősége
85. A kérelmező benyújthatja a jóváhagyott alkalmazási előírás (illetve ICH-ország esetében az alkalmazási előírással egyenértékű dokumentáció) aktuális változatát a vizsgálati készítmény dossziéja gyanánt, ha a vizsgálati készítmény bármely tagállamban vagy ICH-országban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik. A pontos követelményeket az 1. táblázat tartalmazza.
86. Előfordulhat továbbá, hogy a vizsgálati készítmény dossziéját ugyanazon vagy másik kérelmező korábban már benyújtotta, és az érintett tagállam nemzeti illetékes hatóságánál rendelkezésre áll. Ilyen esetben a kérelmező hivatkozhat a korábban benyújtott anyagra. Amennyiben más kérelmező nyújtotta be az anyagot, e másik kérelmező levelét csatolni kell az anyaghoz, melyben felhatalmazza a nemzeti illetékes hatóságot a kívánt adatra való hivatkozásra. A pontos követelményeket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

87.

A vizsgálati készítmény egyszerűsített dossziéjának tartalma

A korábbi kiértékelés típusai	Minőségi adatok	Nem klinikai adatok	Klinikai adatok
A vizsgálati készítmény valamelyik tagállamban vagy ICH-országban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik és ennek az engedélynek a vizsgálatban történő felhasználása			
— a jóváhagyott alkalmazási előírás feltételeinek megfelelő	Jóváhagyott alkalmazási előírás		
— a jóváhagyott alkalmazási előírás feltételeinek nem felel meg	Jóváhagyott alkalmazási előírás	Ha alkalmazható	Ha alkalmazható
— módosítás után (például kódolás vakpróbával)	P+A	Jóváhagyott alkalmazási előírás	Jóváhagyott alkalmazási előírás

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

A korábbi kiértékelés típusai	Minőségi adatok	Nem klinikai adatok	Klinikai adatok
A vizsgálati készítmény eltérő gyógyszerformában vagy hatáserősségben valamelyik tagállamban vagy ICH-országban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik, és a vizsgálati készítmény dossziéját a forgalomba hozatali engedély jogosultja nyújtja be	Jóváhagyott alkalmazási előírás+P+A	Igen	Igen
A vizsgálati készítmény egyetlen EU tagállamban vagy ICH-országban sem rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, de hatóanyaga része olyan gyógyszernek, amely rendelkezik valamely EU tagállamban forgalomba hozatali engedéllyel és — ugyanaz a gyártó nyújtja be	Jóváhagyott alkalmazási előírás+P+A	Igen	Igen
— eltérő gyártó nyújtja be	Jóváhagyott alkalmazási előírás+S+P+A	Igen	Igen
A vizsgálati termék egy korábbi klinikai vizsgálati engedélyezési eljárás tárgya volt, az érintett tagállamban ⁽¹⁾ engedélyezték, és nem módosították, valamint — a klinikai vizsgálati engedélyezési eljárás legutóbbi módosítása óta nem érhető el új adat — a klinikai vizsgálati engedélyezési eljárás legutóbbi módosítása óta új adat érhető el — eltérő feltételek mellett használják	Hivatkozás az előzőleg benyújtott kérelemre		
	Új adat	Új adat	Új adat
	Ha alkalmazható	Ha alkalmazható	Ha alkalmazható

(S: A hatóanyagra vonatkozó adat; P: a vizsgálati készítményre vonatkozó adat; A: A klinikai vizsgálatokban a vizsgálati készítmények kémiai és farmakológiai minőségének dokumentációjára vonatkozó követelményekről szóló iránymutatás (Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials) aktuális változatának függelékei ⁽²⁾.)

⁽¹⁾ A megbízónak a másik kérelmező által benyújtott adatra való hivatkozáshoz meghatalmazást kell mellékelnie.

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

88. Ha a kérelmező a forgalomba hozatali engedély jogosultja, és kérelmet nyújtott be a jóváhagyott alkalmazási előírás módosítására, amely kérelem a vizsgálati készítmény dossziéjának a betegek biztonsága tekintetében történő elbírálása szempontjából releváns, és amelyet még nem engedélyeztek, a kérelmezőnek ki kell fejtenie a módosítás jellegét és okát.
89. Amennyiben a vizsgálati készítményt a vizsgálati tervben hatóanyagként vagy ATC-kódként adják meg (lásd feljebb: 2.5 szakasz), a kérelmező a vizsgálati készítmény dossziéját egy, valamennyi hatóanyagra, illetve az adott ATC-csoporthoz tartozó hatóanyagra reprezentatív jóváhagyott

alkalmazási előírással helyettesítheti. Másik lehetőségként egyeztetett dokumentumot is benyújthat, amely a reprezentatív jóváhagyott alkalmazási előírásokkal egyenértékű információkat tartalmaz valamennyi olyan hatóanyag vonatkozásában, amelyet a klinikai vizsgálat során vizsgálati készítményként lehet használni.

2.7.4. A vizsgálati készítmény dossziéja placebo esetében

90. Amennyiben a vizsgálati készítmény placebo, az adatszolgáltatásra vonatkozó követelmények a 2. táblázatban megadott követelményeknek megfelelően szűkíthetők.

2. táblázat

91.

A vizsgálati készítmény dossziéja placebo esetében

Placebóra vonatkozó vizsgálati készítmény dossziéja	Minőségi adatok	Nem klinikai adatok	Klinikai adatok
A vizsgálati készítmény placebo	P+A	Nem	Nem
A vizsgálati készítmény placebo, a placebo nem steril, és összetétele a vizsgált vizsgálati készítményével azonos, a placebót ugyanaz a gyártó állítja elő, amely a vizsgált vizsgálati készítményt	Nem	Nem	Nem

Placebóra vonatkozó vizsgálati készítmény dossziéja	Minőségi adatok	Nem klinikai adatok	Klinikai adatok
A vizsgálati készítmény placebo, és már szerepelt korábbi klinikai vizsgálati engedélyezési eljárásban az érintett tagállamban	Nem	Nem	Nem

(S: A hatóanyagra vonatkozó adat; P: a vizsgálati készítményre vonatkozó adat; A: A klinikai vizsgálatokban a vizsgálati készítmények kémiai és farmakológiai minőségének dokumentációjára vonatkozó követelményekről szóló iránymutatás (Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials) aktuális változatának függelékei⁽¹⁾).

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

2.8. A vizsgálat során használt olyan gyógyszerek, amelyek nem vizsgálati készítmények

92. Vizsgálaton kívüli készítménynek (a továbbiakban: „NIMP” – non-investigational medicinal product) nevezzük azokat a készítményeket, amelyeket klinikai vizsgálattal összefüggésben használnak, és amelyekre a vizsgálati készítmények meghatározása nem terjed ki. A vizsgálati és a vizsgálaton kívüli készítmény közötti „határvonalat” a klinikai vizsgálatokban használt vizsgálati készítményekről és egyéb készítményekről szóló útmutatás⁽¹⁾ írja le.
93. Fokozottan ajánlott olyan vizsgálaton kívüli gyógyszerek alkalmazása, amelyek az érintett tagállamban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkeznek. Amennyiben ez nem lehetséges, második körben olyan vizsgálaton kívüli gyógyszert kell választani, amely valamelyik másik tagállamban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkezik. Ha ez sem lehetséges, harmadik körben olyan vizsgálaton kívüli gyógyszer választása javasolt, amely valamelyik ICH-országban, vagy olyan harmadik országban rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel, amellyel az EU kölcsönös elismerési megállapodást hozott létre (a továbbiakban: „MRA-ország” – mutual recognition agreement)⁽²⁾. Ha ilyen sem áll rendelkezésre, akkor vizsgálaton kívüli gyógyszerként egyéb harmadik országban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszert kell választani. Egyéb esetekben forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező vizsgálaton kívüli készítmény lehet használni.

94. A vizsgálaton kívüli gyógyszer dossziéjára vonatkozó követelmények kapcsán az EudraLex – A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) 10. kötetében közzétett iránymutatás tekintendő referenciának⁽³⁾.

2.9. Egyéb benyújtandó dokumentumok – Áttekintés

95. Az alábbi kiegészítő dokumentumokat kell csatolni az érintett tagállam nemzeti illetékes hatóságához benyújtott kérelem dossziéjához:
- az érintett tagállam etikai bizottsága által kiadott szakvélemény másolata függetlenül attól, hogy a kérelmet párhuzamosan vagy ezután nyújtották-e be, amint rendelkezésre áll, kivéve ha az etikai bizottság értesítette a kérelmezőt, hogy másolatban továbbította véleményét az érintett nemzeti illetékes hatóságnak. Ennek a dokumentumnak a kérelem benyújtását követő

benyújtása nem minősül a dokumentáció 2.1.4.2. pont szerinti megváltoztatásának;

- a tagállam vagy az Ügynökség által a klinikai vizsgálatról készített tudományos állásfoglalás összefoglalásának másolata, amennyiben az rendelkezésre áll. Ennek a dokumentumnak a kérelem benyújtását követő benyújtása nem minősül a dokumentáció 2.1.4.2. pont szerinti megváltoztatásának;
 - amennyiben a klinikai vizsgálat valamely jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek, része az Ügynökségnek a gyermekgyógyászati vizsgálati terv jóváhagyásáról szóló határozatának másolatát és a Gyermekgyógyászati Bizottság véleményét, kivéve, ha ezeket a dokumentumokat interneten keresztül teljes egészében el lehet érni. Az utóbbi esetben elegendő, ha a kísérőlevélben feltüntetik az erre a dokumentumra vonatkozó internetes hivatkozást (lásd a 2.3. szakaszt). Ennek a dokumentumnak a kérelem benyújtását követő benyújtása nem minősül a dokumentáció a 2.1.4.2. pont szerinti megváltoztatásának;
 - a vizsgálati készítmény címkézésének tartalmát;
 - eljárás díjkötelezettség esetén a befizetésről szóló bizonylatot.
96. A 3. táblázat a benyújtandó dokumentáció végleges áttekintését tartalmazza.

3. táblázat

Ennek a részletes útmutatásnak megfelelően az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága felé benyújtandó dokumentumok listája

- kísérőlevél a 2.3. szakaszban ismertetett tartalommal,
- a klinikai vizsgálat kérelmének űrlapja,
- a vizsgálati terv a 2.5. szakaszban ismertetett tartalommal,
- a vizsgálók részére készített ismertető, vagy az azt helyettesítő dokumentum a 2.6. szakaszban ismertetettek szerint,
- a vizsgálati készítmény dossziéja/vizsgálati készítmény egyszerűsített dossziéja, a 2.7. és 2.7.3. szakasz szerint,
- a vizsgálaton kívüli gyógyszer dossziéja a 2.8. szakasz szerint,
- a 2.9. szakasz szerinti egyéb dokumentáció.

2.10. A dokumentumokra vonatkozó további nemzeti követelmények

97. A klinikai vizsgálati kérelem dossziéjának tartalmára vonatkozó nemzeti követelmények a következő két esetben lehetnek bővebbek, mint a 2.9. szakasz szerinti dokumentumlista:

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

⁽²⁾ Ilyen harmadik országok: Kanada, Japán, Svájc, Ausztrália és Új-Zéland.

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

- 2.10.1. Az etikai bizottság számára releváns információkra vonatkozó dokumentumok, melyeket a 2001/20/EK irányelv 6. cikkének (4) bekezdése szerint kivételesen a nemzeti illetékes hatóságok értékelnek ki
98. Nem kell benyújtani az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága felé azokra az információkra vonatkozó dokumentumokat, amelyeket a 2001/20/EK irányelv 6. cikkének (2) bekezdése szerint csak az etikai bizottság értékel ki.
99. Mindazonáltal ha a tagállam a 2001/20/EK irányelv 6. cikkének (4) bekezdése szerint úgy dönt, hogy az alábbiak kiértékelése a nemzeti illetékes hatósága feladata, a vonatkozó dokumentációt az adott tagállam nemzeti illetékes hatóságához kell benyújtani:
- a kártérítésre vagy a költségtérítésre vonatkozó rendelkezések,
 - biztosítás vagy kártérítés a vizsgáló/megbízó felelőségének biztosítására,
 - a vizsgálók és a klinikai vizsgálatban részt vevők költségtérítése és díjazása, vagy
 - a megbízó és a klinikai vizsgálati helyek közti megálapodás.
100. Azok a tagállamok, amelyek úgy döntenek, hogy a nemzeti illetékes hatóság kiértékelésének hatályát kiterjesztik, kötelesek erről a Bizottságot, a többi tagállamot és az Ügynökséget értesíteni. Az Európai Bizottság által működtetett „klinikai vizsgálati honlapon”⁽¹⁾ ezeket a tagállamokat feltüntetik.
- 2.10.2. A 2001/20/EK irányelv 3. cikke (1) bekezdésének megfelelően a klinikai vizsgálat résztvevőjének átfogóbb védelmére vonatkozó információkat tartalmazó dokumentumok
101. Egyes tagállamok a klinikai vizsgálatok résztvevőinek védelmére vonatkozó olyan nemzeti rendelkezésekkel rendelkezhetnek, amelyek átfogóbbak a 2001/20/EK irányelv rendelkezéseinél (vö. a 2001/20/EK irányelv 3. cikkének (1) bekezdése).
102. A tagállamok a klinikai vizsgálati kérelem dossziéjához további információkat kérhetnek annak érdekében, hogy ezeknek a nemzeti rendelkezéseknek (a továbbiakban: nemzeti alaprendelkezések) való megfelelést a nemzeti illetékes hatóság értékelje.
103. A tagállamok azonban csak akkor kérhetnek ilyen további információkat, ha a nemzeti alaprendelkezések megfelelnek a 2001/20/EK irányelvnek. Ehhez különösen az szükséges, hogy a nemzeti alaprendelkezések
- nyilvánvalóan azt a célt szolgálják, hogy a 2001/20/EK irányelv rendelkezéseinél átfogóbb védelmet nyújtsanak a klinikai vizsgálatok résztvevői számára,
 - a kitűzött célt tekintetbe véve alkalmasak és arányosak legyenek,
 - megfeleljenek a 2001/20/EK irányelvben rögzített eljárásoknak, és
 - megfeleljenek a 2001/20/EK irányelvben rögzített időbeosztásnak.
104. A Bizottság biztosítja, hogy a nemzeti alaprendelkezések megfeleljenek ezeknek a követelményeknek.

3. A MÓDOSÍTÁSOK BEJELENTÉSE ÉS KAPCSOLÓDÓ INTÉZKEDÉSEK

3.1. Jogszabályi alap és hatály

105. A 2001/20/EK irányelv 10. cikkének (a) pontja szerint:

„A klinikai vizsgálat megkezdése után a megbízó módosíthatja a vizsgálati tervet. Ha a módosítások lényegesek, vagy valószínűleg jelentős hatással vannak a vizsgálatban részt vevők biztonságára, vagy feltehetően megváltoztatják a vizsgálat elvégzését alátámasztó tudományos dokumentumok értelmezését, illetve egyéb szempontból jelentősek, a megbízónak értesítenie kell az érintett tagállam vagy tagállamok illetékes hatóságait e módosítások tartalmáról és okairól, és a 6. (»etikai bizottság«), illetve a 9. (a klinikai vizsgálat megkezdése) cikknek megfelelően az etikai bizottságot vagy bizottságokat is tájékoztatniuk kell.”

106. Tekintettel arra, hogy azok a módosítások, amelyek „lényegesek, vagy valószínűleg jelentős hatással vannak a vizsgálatban részt vevők biztonságára, vagy feltehetően megváltoztatják a vizsgálat elvégzését alátámasztó tudományos dokumentumok értelmezését”, illetve azok a módosítások, amelyek „egyéb szempontból jelentősek” azonos jogi következményekkel járnak, a „lényeges módosítás” kifejezés ebben az útmutatásban a módosítás mindkét típusára vonatkozik.

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

107. Az információk bejelentése, illetve benyújtása ⁽¹⁾ csak akkor kötelező, ha a módosítás lényeges módosítás. A 2001/20/EK irányelv a nem lényeges módosításokra vonatkozó információ bejelentését, vagy azonnali benyújtását nem követeli meg. A nem lényeges módosítások benyújtására sem az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága, sem annak etikai bizottsága nem kényszerítheti a megbízót. E tekintetben a nem lényeges módosításokra vonatkozó szabályok alkalmazandók (vö. a 3.6. szakasz).

3.2. A „módosítás” fogalma

108. Az alábbi változtatásokat nem kell a 2001/20/EK irányelv 10. cikkének (a) pontja szerinti „módosításnak” tekinteni:

- a nemzeti illetékes hatósághoz benyújtott dokumentáció megváltoztatása az engedélykérelemnek még a nemzeti illetékes hatóság által végzett elbírálása alatt (e vonatkozások tekintetében lásd a 2.1.4.2. szakaszt), és
- az etikai bizottsághoz benyújtott dokumentáció megváltoztatása az engedélykérelemnek még az etikai bizottság által végzett elbírálása alatt.

109. A 2001/20/EK irányelv 10. cikkének (a) pontja csak a jóváhagyott vizsgálati terv módosításait említi. Ezt úgy kell érteni, hogy magában foglalja a jóváhagyott vizsgálati tervvel összefüggésben benyújtott összes dokumentációt.

110. A 2001/20/EK irányelv 17. cikkének (2) bekezdése szerinti éves biztonsági jelentés önmagában nem módosítás, így nem kell az érintett tagállam nemzeti illetékes hatóságának lényeges módosításként bejelenteni. A megbízónak azonban ellenőriznie kell, hogy az éves biztonsági jelentésben foglalt adatok nyomán szükséges-e a klinikai vizsgálat engedélyezési kérelmével benyújtott dokumentáció módosítása. Amennyiben az ilyen módosítás lényeges, arra vonatkoznak a lényeges módosítások bejelentésének szabályai.

111. A kapcsolattartó személyében vagy elérhetőségi adataiban bekövetkezett változás (pl.: elektronikus levélcím vagy postai cím megváltozása) nem minősül módosításnak, ha a megbízó és a jogi képviselő azonos marad. A megbízónak biztosítania kell azonban, hogy az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága a lehető legrövidebb időn belül értesüljön e változásról annak érdekében, hogy a nemzeti illetékes hatóság felügyeleti szerepét elláthassa.

3.3. A „lényeges” fogalma

112. A vizsgálatra vonatkozó módosításokat akkor kell „lényegesnek” tekinteni, ha azok valószínűleg lényeges hatást gyakorolnak:

⁽¹⁾ A 2001/20/EK irányelv különbséget tesz a nemzeti illetékes hatóság felé történő bejelentés és az etikai bizottság tájékoztatása között. Ennek az útmutatásnak az alkalmazásában a benyújtás mindkét típusát a „bejelentés” szóval jelöljük.

— a klinikai vizsgálat résztvevőinek biztonságára vagy fizikai vagy mentális integritására, vagy

— a vizsgálat tudományos megalapozottságára.

113. A módosítást minden esetben csak akkor kell „lényegesnek” tekinteni, ha az fenti kritériumok egyikének vagy mindkettőnek megfelel.

114. A megbízó feladata megítélni, hogy valamely módosítást „lényegesnek” kell-e tekinteni. Erről eseti alapon, a fenti kritériumokra tekintettel kell dönteni. Habár ezen döntésért a megbízó viseli a felelősséget, azokban az esetekben, amikor a megbízó konzultál az illetékes nemzeti hatósággal, annak haladéktalanul és díjmentesen kell tanáccsal szolgálnia.

115. E kritériumok alkalmazása során azonban ügyelni kell az indokolatlan jelentések elkerülésére. Különösen nem minősül feltétlenül „lényeges” módosításnak minden olyan változtatás, ami a klinikai vizsgálat kérelmének úrlapját érinti.

116. A vizsgálok részére készített ismertetőnek a 2005/28/EK irányelv 8. cikke szerinti éves aktualizálása önmagában nem „lényeges” módosítás. A megbízónak azonban ellenőriznie kell, hogy az aktualizálás nem olyan változtatáshoz kapcsolódik-e, amely lényegesnek minősül. Ha igen, a változtatásra a lényeges változtatásra megállapított bejelentési szabályok vonatkoznak.

117. A megbízónak fel kell mérnie azt is, hogy a lényeges módosítások együttesen nem megváltoztatták-e meg a klinikai vizsgálatot olyan mértékben, hogy azt teljesen új klinikai vizsgálatnak kell tekinteni, amely így már új engedélyezési eljárás tárgyát képezné.

3.4. Példák

118. Tekintetbe véve ezeket a kritériumokat, a következő példák útmutatásként szolgálnak a megbízó eseti döntéséhez. Ezek a példák csak olyan vonatkozásokat érintenek, amelyeket az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága bírál el. Az etikai bizottság által vizsgált aspektusok tekintetében hivatkozunk a 2001/20/EK irányelv 8. cikkén alapuló bizottsági útmutatásra.

3.4.1. A klinikai vizsgálati tervet érintő módosítások

119. A vizsgálati terv vonatkozásában a jellemzően „lényeges” módosításnak minősülő esetek nem kimerítő listája a következő:

- a) a klinikai vizsgálat fő célkitűzésének megváltozása;

- b) az elsődleges vagy másodlagos végpont megváltozása, amely valószínűleg lényeges hatással van a klinikai vizsgálat biztonságára vagy tudományos megalapozottságára;
- c) új mérés alkalmazása az elsődleges végpontokra vonatkozóan;
- d) új mérés alkalmazása az elsődleges végpontokra vonatkozóan;
- e) új toxikológiai vagy farmakológiai adat, vagy ilyen adatok új értelmezése, amely valószínűleg hatást gyakorol a kockázat/előny arány értékelésére;
- f) változás a vizsgálat végének meghatározásában, akkor is, ha a vizsgálat a gyakorlatban már lezárult;
- g) vizsgálati csoporttal vagy placebo csoporttal való bővülés;
- h) a beválasztási vagy kizárási feltételek, például az életkortartomány változása, amennyiben e változtatásoknak valószínűleg jelentős hatásuk van a klinikai vizsgálat biztonságára vagy tudományos megalapozottságára;
- i) a megfigyelési célú vizitek számának csökkenése;
- j) valamely diagnosztikai vagy orvosi megfigyelési eljárás módosítása, ha ennek valószínűleg jelentős hatása van a klinikai vizsgálat biztonságára vagy tudományos megalapozottságára;
- k) az adatellenőrző független testület visszalépése;
- l) vizsgálati készítmény megváltoztatása;
- m) vizsgálati készítmény dózisének megváltoztatása;
- n) vizsgálati készítmény beadási módjának megváltoztatása;
- o) a vizsgálat felépítését érintő olyan változás, amelynek valószínűleg jelentős hatása van az elsődleges vagy fontos másodlagos statisztikai elemzésre vagy a kockázat/előny arány megítélésére.
120. A vizsgálati terv vonatkozásában a jellemzően nem „lényeges” módosításnak minősülő esetek nem kimerítő listája a következő:
- a) a vizsgálat azonosító adatainak változása (pl.: a cím megváltozása, stb.);
- b) feltáró jellegű/harmadlagos végpontok hozzáadása/törlése;
- c) a vizsgálat időtartamának kisfokú növekedése (a vizsgálat teljes időtartamának < 10 %);
- d) a vizsgálat teljes időtartamának 10 %-ot meghaladó növekedése, feltéve hogy:
- a vizsgálati készítménnyel végzett kezelésnek való kitettség ideje nem lesz hosszabb,
 - változatlan marad a vizsgálat végének meghatározása, és
 - változatlan marad a megfigyelés lebonyolítása.
- e) az egy vizsgálati helyre jutó klinikai vizsgálati résztvevők számának változása, ha az adott tagállamban a résztvevők összlétszáma azonos marad, vagy a növekedés/csökkenés a résztvevők teljes számához viszonyítva jelentéktelen;
- f) a klinikai vizsgálatban részt vevők számának változása az adott tagállamban, ha a résztvevők teljes száma azonos marad vagy a növekedés/csökkenés jelentéktelen a résztvevők teljes számának tükrében;
- g) a kutatócsoport által a vizsgálati adatok rögzítéséhez használt dokumentáció változása (pl.: adatlap, adatrögzítési űrlap);
- h) kiegészítő biztonsági megfigyelés, melyet elővigyázatossági alapon vezetnek be, ha az nem része valamely sürgős biztonsági intézkedésnek;
- i) a vizsgálati terv kisebb pontosításai;
- j) gépelési hibák javítása.
- 3.4.2. A vizsgálati készítmény dossziéjának módosítása
121. A vizsgálati készítmény dossziéjának módosítására vonatkozóan a klinikai vizsgálatokban a vizsgálati készítmények kémiai és farmakológiai minőségének dokumentációjára vonatkozó követelményekről szóló iránymutatás (Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials) ⁽¹⁾ nyújt útmutatást.
- 3.4.3. A vizsgálók részére készített ismertető módosításai
122. A vizsgálók részére készített ismertető tekintetében a jellemzően „lényeges” módosításnak minősülő esetek nem kimerítő listája a következő:
- (¹) CHMP/QWP/185401/2004 végleges (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- a) a vizsgáló számára fontos, új toxikológiai vagy farmakológiai adatok, vagy toxikológiai vagy farmakológiai adatok új értelmezése;
- b) az éves biztonsági jelentésre vonatkozó biztonsági referencia információk változása.
- 3.4.4. *A klinikai vizsgálat engedélyezési kérelmét alátámasztó egyéb kiindulási dokumentumok kapcsán bekövetkező módosítások*
123. Az egyéb kiindulási dokumentumok tekintetében a jellemzően „lényeges” módosításnak minősülő esetek nem kimerítő listája a következő:
- a) a megbízó vagy a megbízó jogi képviselőjének megváltozása;
- b) a vizsgálati készítmény forgalomba hozatali engedélyének visszavonása vagy felfüggesztése.
124. A kiindulási dokumentumok vonatkozásában a jellemzően nem „lényeges” módosításnak minősülő esetek listája a következő:
- a) a megbízó vagy jogi képviselője kivételével a személyekben bekövetkező bármely változás, így például a kérelmezőt, a vizsgáló részére a klinikai vizsgálatot figyelemmel követő klinikai kutatási munkatársakat, és a klinikai kutatási szervezeteket érintő változások (kiemelendő, hogy a klinikai vizsgálat kapcsán a nemzeti illetékes hatóság felé mindig a megbízó vagy annak jogi képviselője tartozik felelősséggel);
- b) bármely változás a dokumentációban említett személyek elérhetőségi adataiban (azonban lásd a 3.2 szakaszt a kapcsolattartó elérhetőségi adataival kapcsolatban);
- c) a megbízó vagy a különböző feladatokkal megbízott személyek belső szervezeti felépítésének változásai;
- d) a minták tárolására/szállítására vonatkozó logisztikai intézkedések változása;
- e) a technikai eszközök változása;
- f) önmagában egy másik tagállam vagy harmadik ország felvétele/törlése.
125. A lényeges módosítások a nemzeti illetékes hatóság, az etikai bizottság, vagy mindkettő általi elbírálás szempontjából releváns információkra vonatkozhatnak.
126. A kizárólag a nemzeti illetékes hatóság által elbírált adatokban bekövetkező lényeges változásokat a megbízónak csak a nemzeti illetékes hatóság felé kell bejelentenie.
127. A 2001/20/EK irányelv szerint kizárólag az etikai bizottság által elbírált adatokban bekövetkező lényeges változásokat a megbízónak csak az etikai bizottság felé kell bejelentenie. Ez különösen az alábbiakhoz kötődő információk kapcsán fontos:
- a klinikai vizsgálati helyszín (a 2001/20/EK irányelv 6. cikke (3) bekezdésének (f) pontja),
- a tájékoztatáson alapuló beleegyezési nyilatkozat megszerzése céljából a klinikai vizsgálat résztvevőjének adandó írásos tájékoztatás (a 2001/20/EK irányelv 6. cikke (3) bekezdésének (g) pontja),
- a vizsgáló (a 2001/20/EK irányelv 6. cikke (3) bekezdésének (d) pontja).
128. Ezeket a vonatkozásokat a 2001/20/EK irányelv 8. cikkén alapuló külön bizottsági útmutatás tárgyalja.
129. Az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága és az etikai bizottság által egyaránt elbírált információkat érintő lényeges módosításokra vonatkozó bejelentést a megbízónak párhuzamosan kell benyújtania.
130. Nincs szükség egy testületnek (a nemzeti illetékes hatóságnak vagy az etikai bizottságnak) „csak tájékoztató jelleggel” eljuttatni a lényeges módosításról szóló bejelentést, ha az adott információt a másik szervezet bírálja el.
131. A gyakorlatban az információcsere és a szakmai ismeretek cseréje érdekében szükséges, hogy az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága és etikai bizottsága kommunikáljon egymással. Ez különösen a következő célok érdekében bírhat jelentőséggel:
- specifikus szaktudást igénylő tudományos információ kiértékelése,
- a klinikai vizsgálati helyszínek eredményes ellenőrzésének biztosítása, és
- az EudraCT vonatkozó adatainak aktualizálása.

3.5. Kit kell értesíteni?

3.6. Nem lényeges módosítások

132. A megbízónak a nem lényeges módosításokat nem kell sem a nemzeti illetékes hatóság, sem az etikai bizottság felé bejelentenie. A nem lényeges módosításokat mindazonáltal az ismételten benyújtott dokumentációban rögzíteni és szerepeltetni kell, például valamely lényeges módosítás egy következő bejelentésekor. Ez különösen fontos a klinikai vizsgálat kérelmének űrlapja esetében: ezt a dokumentumot teljes egészében aktualizálni kell a lényeges módosítások benyújtásakor. A nem lényeges módosításokra vonatkozó dokumentációnak emellett ellenőrzés céljából kérésre elérhetőnek kell lennie a vizsgálati helyszínen vagy a megbízó helyiségeiben.

3.7. A bejelentés formátuma és tartalma

133. A lényeges módosítások bejelentésének az alábbiakat kell tartalmaznia:

- a) az alábbiakat tartalmazó, aláírt kísérőlevél:
- a tárgyban fel kell tüntetni az EudraCT számot és a megbízó vizsgálati tervének számát (ha van), a vizsgálat címét és a megbízónak a lényeges módosítás egyedi azonosítását lehetővé tévő kódszámát. Ügyelni kell a kódszám következetes használatára,
 - a kérelmező azonosítása,
 - a módosítás azonosítása (a megbízó által a lényeges módosítás azonosítására használt kódszám⁽¹⁾ és a dátum). Egy módosításhoz a vizsgálati terv vagy a tudományos alátámasztást szolgáló dokumentumok több változtatása is tartozhat,
 - a módosításhoz kapcsolódó bármely speciális téma kiemelt megjelölése, megadva azt, hogy a vonatkozó adatok és szövegrészek az eredeti kérelem dossziéjában hol találhatóak,
 - a módosítás bejelentésére rendszeresített nyomtatványban fel nem tüntetett minden olyan információ megadása, amely hatással lehet a vizsgálat résztvevőit érintő kockázatra,
 - adott esetben az összes érintett klinikai vizsgálat listája EudraCT számmal és a vonatkozó módosítások kódszámaival (lásd fent),

b) a módosítás bejelentésére szolgáló többször módosított űrlap, amit az EudraLex – A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (EudraLex – The Rules

Governing Medicinal Products in the European Union) 10. kötetében⁽²⁾ tettek közzé. Kizárólag ez a módosítás bejelentésére szolgáló űrlap használható;

c) a módosítás leírása:

- a módosított dokumentum kivonata, amelyben a korábbi és az új szöveg a változások kiemelésével látható, valamint a kizárólag az új szöveget tartalmazó kivonat,
- az előző pont ellenére, amennyiben a változtatások olyan gyakoriak vagy olyan nagymérvűek, amely a dokumentum teljesen új változatát indokolják, a dokumentum teljesen új változata. Ebben az esetben a dokumentum módosításait egy külön táblázatban kell felsorolni. Ebben a jegyzékben az azonos változtatásokat csoportosítani lehet.

Az új változatot dátummal és az új változatra utaló aktualizált verziószámmal kell azonosítani.

d) alátámasztó adatok, amelyek adott esetben az alábbiakra terjednek ki:

- adatösszefoglalók,
- a teljes körű kockázat/előny értékelés aktualizált változata,
- lehetséges következmények a vizsgálatba már bevont résztvevőkre nézve,
- lehetséges következmények az eredmények kiértékelésére nézve.

e) Amennyiben valamely lényeges változtatás a klinikai vizsgálat kérelmének űrlapján feltüntetettek változásával is jár, a módosított adatokat tartalmazó XML állomány aktualizált változata. Amennyiben az űrlapot nem valamely telematikai rendszeren keresztül nyújtják be, a lényeges módosítás által érintett mezőket az átdolgozott változatban ki kell emelni⁽³⁾.

134. Amennyiben egy lényeges módosítás egy megbízó egyazon vizsgálati készítménnyel végzett több klinikai vizsgálatát érinti, a megbízó egyetlen bejelentése is elegendő az érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága/etikai bizottsága felé. A kísérőlevélben és a bejelentésben valamennyi érintett klinikai vizsgálatot fel kell sorolni azok EudraCT számainak és vonatkozó módosítási kódszámainak megadásával. Ha a lényeges módosítás több klinikai vizsgálat kérelmének űrlapját módosítja, valamennyi űrlapot aktualizálni kell (lásd a 3.7. szakaszt).

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

⁽³⁾ A klinikai vizsgálati kérelem űrlapján az A4-es szakasznak a vizsgálati terv eredetileg engedélyezett verziószámát és dátumát kell tartalmaznia, és ezt a vizsgálati terv későbbi módosításakor nem szabad módosítani. A módosított űrlap B4-es szakaszában kell feltüntetni a vizsgálati terv aktuálisan engedélyezett változatát és annak dátumát. Kiemelendő, hogy a klinikai vizsgálati kérelem űrlapjának H szakaszát nem kell módosítani, mivel az az etikai bizottsághoz benyújtott klinikai vizsgálati kérelemnek a klinikai vizsgálati kérelem illetékes hatósághoz való benyújtásának idejében vett státusza vonatkozik.

⁽¹⁾ A kódszám azonosítja a módosítást, és valamennyi benyújtott dokumentumra vonatkozik. A megbízó dönti el, milyen kódot használ. A módosításra rendszeresített űrlap E1 szakaszában meg kell adni az új módosítás dátumát és verziószámát, amelyre az adott űrlap vonatkozik.

3.8. A válaszadáshoz, megvalósításhoz rendelkezésre álló idő

135. A 2001/20/EK rendelet 10. cikke (a) bekezdésének második és harmadik albekezdése szerint:

„A 6. cikk (3) bekezdésében említett részletek alapján és a 7. cikknek megfelelően az etikai Bizottság helyes és megfelelő formában, a kézhezvételtől számított legfeljebb 35 napon belül véleményezi a javasolt módosítást. Ha a vélemény kedvezőtlen, a megbízó nem hajthatja végre a vizsgálati terv módosítását.

Ha az etikai bizottság véleménye kedvező, és a tagállamok illetékes hatóságai nem találtak fel semmiféle okot a ... lényeges módosítások elutasítására, a megbízó a módosított vizsgálati terv betartásával folytatja a klinikai vizsgálatot. Minden más esetben a megbízó vagy figyelembe veszi az elutasítás indokait, és azoknak megfelelően alkalmazza a vizsgálati terv javasolt módosítását, vagy vissza vonja a javasolt módosítást.”

136. Ennek értelmében, ha a benyújtott lényeges módosítás formailag megfelelően, az etikai bizottságnak 35 naptári napon belül véleményt kell nyilvánítania. Ha a módosítási kérelmet az etikai bizottság nem tekinti érvényesnek, akkor arról a 35 napos időszak első 10 naptári napján belül értesíti a kérelmezőt. Az értesítésben meg kell jelölni ennek okát.

137. A nemzeti illetékes hatóság kapcsán a 2001/20/EK irányelv nem állapít meg határidőt, tekintettel azonban az engedélyezési kérelem jóváhagyása kapcsán megállapított időtartamra, javasolt, hogy a nemzeti illetékes hatóságok a módosítás érvényes bejelentésének kézhezvételétől számított 35 naptári napon belül adjanak választ. Ez az időtartam a beadvány ellenőrzését is tartalmazza. Amennyiben a beadvány érvénytelen (például, ha a dosszié nem tartalmazza az ebben az útmutatásban előírt dokumentációt), javasolható, hogy a nemzeti illetékes hatóságok arról – az ok megjelölésével – a 35 napos időszak első 10 naptári napján belül értesítsék a kérelmezőt. A válaszadásra megállapított ezen időszakot meg lehet hosszabbítani, ha a lényeges módosítás jellege miatt az indokolt, így például ha a nemzeti illetékes hatóságnak szakértői csoporttal vagy bizottsággal kell konzultálnia. Ilyen esetekben a nemzeti illetékes hatóságnak értesítenie kell a megbízót a határidő meghosszabbításáról és annak okairól. A megbízó a lényeges módosítás benyújtásától számított 35 nappal korábban is érvényesítheti a változtatásokat, ha a nemzeti illetékes hatóság közli, hogy nincs oka azt elutasítani.

138. A csak az etikai bizottsághoz vagy csak a nemzeti illetékes hatósághoz benyújtott módosítás esetén a megbízó akkor

érvényesítheti a módosítást, ha az etikai bizottság kedvező véleményre jutott, illetve ha az illetékes nemzeti hatóság nem jelezte, hogy elutasításra indokot adó ok merült fel.

139. Eddig az időpontig a vizsgálat az eredeti dokumentáció alapján folytatható, kivéve, ha a sürgős biztonsági intézkedésekre vonatkozó szabályokat kell alkalmazni.

140. A kérelmezőknek szem előtt kell tartaniuk, hogy ezeknek az eljárásoknak az a céljuk, hogy a lényeges módosítások gyors és hatékony feldolgozását biztosítsák. A nem megfelelő dokumentáció ennek fényében valószínűleg a lényeges módosítás elutasítását vonja maga után. Az elutasítás nem érinti a kérelmezőnek az ismételt benyújtásra vonatkozó jogát.

141. A megbízó felelőssége, hogy a jóváhagyás nyomán biztosítsa a vizsgálok változásokról történő tájékoztatását.

3.9. Sürgős biztonsági intézkedések bejelentése

142. A 2001/20/EK irányelv 10. cikkének (b) pontja szerint:

„az a) pont sérelme nélkül, a körülmények alapján, nevezetesen valamilyen, a vizsgálat folytatásával kapcsolatosan felmerülő új esemény vagy a vizsgálati készítmény fejlesztése esetén, amikor az új esemény valószínűleg kihat a résztvevők biztonságára, a megbízónak és a vizsgálónak meg kell tennie a megfelelő sürgős biztonsági intézkedéseket annak érdekében, hogy a résztvevőket megvédje minden közvetlen veszéllyel szemben. A megbízónak azonnal tájékoztatnia kell az illetékes hatóságokat ezekről az új eseményekről és a megtett intézkedésekről, és gondoskodnia kell az etikai bizottság egyidejű értesítéséről.”

143. A sürgős biztonsági intézkedésekre példa, ha a klinikai vizsgálatban részt vevők biztonsága érdekében a vizsgálatot átmenetileg felfüggesztik (lásd a 3.10. szakaszt) vagy további megfigyelési intézkedéseket vezetnek be.

144. Sürgős biztonsági intézkedéseket a nemzeti illetékes hatóság felé való bejelentés nélkül is meg lehet hozni. A megbízónak azonban utólag a lehető leghamarabb tájékoztatnia kell az érintett tagállam nemzeti illetékes hatóságát és etikai bizottságát a fellépő eseményekről, a megtett intézkedésekről és a további cselekvési tervről. Ha az első kapcsolatfelvétel telefonon történik, a nyomkövethetőség érdekében azt faxon vagy elektronikus levélben meg kell erősíteni. Ezt írott jelentésnek kell követnie.

145. A sürgős biztonsági intézkedések utólagos bejelentése független az alábbiakra vonatkozó kötelezettségektől:

- lényeges módosítások bejelentése (lásd fentebb),
- a vizsgálat idő előtti befejezésének 15 napon belüli bejelentése a 2001/20/EK irányelv 10. cikke (c) pontjának megfelelően (lásd alább, 4.2.2. szakasz), és
- a nemkívánatos eseményeknek és a súlyos mellékhatásoknak a 2001/20/EK irányelv 16. és 17. cikkének megfelelő bejelentése.

3.10. A vizsgálat átmeneti felfüggesztése

146. A vizsgálat átmeneti felfüggesztésén a vizsgálat olyan leállítását értjük, amely a vizsgálati tervben nem szerepel, és amely kapcsán fennáll a vizsgálat folytatásának szándéka.
147. Az átmeneti felfüggesztés lehet
- lényeges módosítás, vagy
 - a 2001/20/EK irányelv 10. cikkének (b) pontja szerinti sürgős biztonsági intézkedés része. Ebben az esetben a vizsgálat átmeneti felfüggesztését azonnal jelenteni kell, legkésőbb a 2001/20/EK irányelv 10. cikke (c) bekezdésének második mondatában megadott határidőnek megfelelően, a vizsgálat átmeneti felfüggesztésétől számított 15 napon belül.
148. A bejelentésben (lényeges módosítás esetén, lásd a 3.7. szakaszt) illetve az utólagos tájékoztatásban (sürgős biztonsági intézkedés esetén, lásd a 3.9. szakaszt) egyértelműen meg kell adni az okokat és a leállítás pontos jellegét – például a toborzás leállítása vagy a már bevásárolt résztvevők kezelésének megszakítása.
149. A vizsgálat újraindítását lényeges módosításként kell kezelni, mely során bizonyítani kell, hogy a vizsgálat újraindítása biztonságos.
150. Ha a megbízó úgy dönt, hogy az átmenetileg felfüggesztett vizsgálatot nem folytatja, ezt a döntéstől számított 15 napon belül a 2001/20/EK irányelv 10. cikke (c) pontjának második mondata szerint be kell jelentenie az érintett tagállam nemzeti illetékes hatóságának (lásd a 4.2. szakaszt).

3.11. A klinikai vizsgálatnak a nemzeti hatóság általi felfüggesztése/betiltsa a biztonságosság vagy a tudományos megalapozottság kétségessége esetén

151. A 2001/20/EK irányelv 12. cikkének (1) bekezdése szerint:

„Amennyiben egy tagállam esetében objektív indokok alapján felmerül, hogy a 9. cikk (2) bekezdésében említett engedély iránti kérelem feltételei már nem teljesülnek,

vagy a klinikai vizsgálat biztonságosságával, illetve tudományos megalapozottságával kapcsolatban kételyeket támasztó információk merülnek fel, a tagállam felfüggesztheti vagy betilthatja a klinikai vizsgálatot, és erről a megbízót értesíti.

Döntését megelőzően, kivéve közvetlen veszély esetén, a tagállam kikéri a megbízó és/vagy a vizsgáló véleményét, amelynek egy héten belül meg kell érkeznie.

Ilyen esetben az érintett illetékes hatóságnak azonnal tájékoztatnia kell a vizsgálat letiltására vagy felfüggesztésére vonatkozó döntéséről és annak okairól a többi illetékes hatóságot, az érintett etikai bizottságot, az Ügynökséget és a Bizottságot.”

152. Amennyiben a vizsgálat felfüggesztést követően zárult le, a vizsgálat befejezésének bejelentésére vonatkozó szabályok alkalmazandók (lásd lentebb, 4.2. szakasz).

3.12. A klinikai vizsgálatokra vonatkozó szabályok megsértése

153. A 2001/20/EK irányelv 12. cikkének (2) bekezdése szerint:

„Ha egy illetékes hatóság objektív indokok alapján arra az álláspontra helyezkedik, hogy a megbízó, a vizsgálatot végző, vagy bármely más, a vizsgálat lefolytatásában részt vevő személy már nem tartja be a megállapított kötelezettségeket, akkor erről azonnal tájékoztatnia kell az említett szereplőt, illetve szereplőket, megjelölve egyúttal azokat a lépéseket, amelyeket az érintetteknek a helyzet megoldása érdekében meg kell tenniük. Az érintett illetékes hatóságnak azonnal tájékoztatnia kell e lépésekről a többi illetékes hatóságot, az illetékes etikai bizottságot és a Bizottságot.”

154. A nemzeti illetékes hatóság által előírt „lépések” megvalósításához ütemtervet kell készíteni, és meg kell határozni azt az időpontot, ameddig a megbízó a megvalósításában mutatott előrehaladásról, illetve annak teljes megvalósításáról a nemzeti illetékes hatóságnak jelentést tesz.
155. A megbízónak biztosítania kell a nemzeti illetékes hatóság által előírt „lépések” azonnali megvalósítását, és az ütemtervnek megfelelően beszámol az érintett tagállam nemzeti illetékes hatóságának az ütemterv megvalósításában mutatott előrehaladásáról, illetve annak teljes megvalósításáról.

156. A nemzeti illetékes hatóság a „lépésekről” tájékoztatja a Bizottságot, az érintett tagállam nemzeti illetékes hatóságait és etikai bizottságát.

4. A KLINIKAI VIZSGÁLAT BEFEJZÉSÉNEK BEJELENTÉSE

4.1. Jogalap és hatály

157. A 2001/20/EK irányelv 10. cikkének (c) bekezdése szerint:

„a klinikai vizsgálat végét követő 90 napon belül a megbízónak értesítenie kell az érintett tagállam vagy tagállamok illetékes hatóságait és az etikai bizottságot a klinikai vizsgálat befejeződéséről. Ha a vizsgálatot idő előtt kell befejezni, ez az időszak 15 napra rövidül, és az erre szolgáló okokat világosan meg kell magyarázni.”

158. A „vizsgálat végének” fogalmát a 2001/20/EK irányelv nem határozza meg. A vizsgálat végének meghatározását a vizsgálati tervben kell megadni (útmutatásért lásd a 2.5. szakaszt). E meghatározás megváltoztatása kapcsán lásd még a 3.4.1. szakaszt.

4.2. Eljárás a vizsgálat befejezésének bejelentésére

4.2.1. Általános szabályok

159. A megbízónak a teljes vizsgálat befejezését be kell jelentenie, amikor az valamennyi érintett tagállamban/harmadik országban lezárult. A klinikai vizsgálat befejezését a vizsgálati terv határozza meg (lásd a 4.1. szakaszt).

160. A klinikai vizsgálat befejezéséről szóló bejelentést az összes érintett tagállam nemzeti illetékes hatósága és etikai bizottsága részére be kell nyújtani a klinikai vizsgálat befejeződésétől számított 90 napon belül (lásd a 4.1. szakaszt). E célra az EudraLex – A gyógyszerekre vonatkozó szabályok az Európai Unióban (EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union) ⁽¹⁾ 10. kötetében közzé tett űrlapot kell használni.

161. Az értesített tagállamok feladata ennek az információknak az EudraCT adatbázisba való bevitele.

4.2.2. Rövidített határidő az idő előtti befejezés kapcsán

162. A klinikai vizsgálat olyan idő előtti befejezése, amely nem biztonsági, hanem egyéb okok, például a tervezettnél gyorsabb toborzás miatt következett be nem minősül „idő előtti befejezésnek”.

163. Idő előtti befejezés esetén a megbízónak a klinikai vizsgálat befejeződését azonnal, de legkésőbb a vizsgálat felfüggesztését követő 15 napon belül be kell jelentenie az érintett tagállam illetékes nemzeti hatóságának és etikai bizottságának; a bejelentésben egyértelműen ki kell fejtenie az okokat, és ismertetnie kell a biztonsági okok tett esetleges utánkövetési intézkedéseket.

4.3. Összegző jelentés a klinikai vizsgálatról

164. A klinikai vizsgálatról összeállított összegző jelentés a vizsgálat befejezéséről szóló bejelentés része, jöllehet benyújtására rendszerint csak a vizsgálat befejezéséről szóló jelentés benyújtását követően kerül sor. A nem gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatok esetében a megbízónak az összegző jelentést a teljes vizsgálat végétől számított egy éven belül kell benyújtania. A gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatok esetében alkalmazandó határidőket a 2009/C28/01 bizottsági közlemény állapítja meg. A klinikai vizsgálatról készített összegző jelentés benyújtására, formátumára, tartalmára és a nyilvánosság számára elérhetővé tételére vonatkozó intézkedések tekintetében a 2009/C28/01 és 2008/C168/02 bizottsági közlemény, valamint az azokhoz kapcsolódó a technikai végrehajtási útmutatási dokumentumok tekintendők referenciának ⁽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