

II

(Informācija)

EIROPAS SAVIENĪBAS IESTĀŽU, STRUKTŪRU, BIROJU UN AĢENTŪRU
SNIEGTI PAZIŅOJUMI

EIROPAS KOMISIJA

Komisijas paziņojums – Sīki izstrādātas pamatnostādnes par cilvēkiem paredzēto zāļu klīniskās izpētes atļaujas pieprasīšanu kompetentajām iestādēm, būtisku grozījumu paziņošanu un izpētes beigu deklarāciju (CT-1)

(2010/C 82/01)

1. IEVADS

1.1. Juridiskais pamats

1. Šo sīki izstrādāto pamatnostādņu pamatā ir 9. panta 8. punkts Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 4. aprīļa Direktīvā 2001/20/EK par dalībvalstu normatīvo un administratīvo aktu tuvināšanu attiecībā uz labas klīniskās prakses ieviešanu klīniskās izpētes veikšanā ar cilvēkiem paredzētām zālēm⁽¹⁾ (turpmāk – “Direktīva 2001/20/EK”), kurā noteikts, ka:

“Komisija, apspriežoties ar dalībvalstīm, izveido un publicē sīki izstrādātas pamatnostādnes par:

a) 2. punktā minētā pieprasījuma formātu un saturu (t. i., par derīga atļaujas pieprasījuma iesniegšanu tās dalībvalsts kompetentajai iestādei, kurā sponsors plāno veikt klīnisko izpēti), kā arī par iesniedzamajiem dokumentiem, kas pamato šo pieprasījumu, par izpētei pakļauto zāļu kvalitāti un ražošanu, jebkādiem toksikoloģiskiem un farmakoloģiskiem testiem, protokolu un klīnisko informāciju par izpētei pakļautām zālēm, to skaitā par pētnieka brošūru;

b) piedāvāto grozījumu iesniegšanu un saturu, kas minēti 10. panta a) punktā par protokolā veiktiem būtiskiem grozījumiem;

c) klīniskās izpētes beigu deklarāciju.”

2. Šajās pamatnostādnēs ar ētikas komitejām saistītos aspektus aplūko tikai tiktāl, cik Direktīvas 2001/20/EK noteikumi ir identiski attiecībā uz valsts kompetento iestādi un ētikas komiteju. Tas nozīmē, ka uz ētikas komitejām attiecas arī šādas šo pamatnostādņu iedaļas:

— “būtisku grozījumu” paziņošanas procedūras jautājumi (3.1.–3.3. un 3.5.–3.8. iedaļa),

— izpētes beigu deklarācija (4. iedaļa).

Norādījumi attiecībā uz pārējiem aspektiem atrodami atsevišķās Komisijas pamatnostādnēs, kuru pamatā ir Direktīvas 2001/20/EK 8. pants.

3. Saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 3. panta 1. punktu visām valsts prasībām attiecībā uz klīnisko izpēti ir jāatbilst Direktīvā 2001/20/EK noteiktajām procedūrām un laika grafikiem, piemēram, klīniskās izpētes atļaujas piešķiršanas, būtisku grozījumu paziņošanas un klīniskās izpētes beigu paziņošanas procedūrām un laika grafikiem. Šajā dokumentā ir iekļautas pamatnostādnes par minētajiem aspektiem.

4. ES dalībvalstīm, Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīm⁽²⁾ un personām, kas pieprasa atļauju klīniskajai izpētei (“pretendenti”), paziņo būtiskus grozījumus un paziņo klīniskās izpētes beigas, piemērojot Direktīvu 2001/20/EK, jāņem vērā šīs pamatnostādnes.

⁽¹⁾ OV L 121, 1.5.2001., 34. lpp.

⁽²⁾ Šajā dokumentā norādes uz ES, ES dalībvalstīm vai dalībvalstīm attiecas arī uz EEZ vai EEZ līguma valstīm, ja vien nav norādīts citādi.

1.2. Darbības joma

5. Šajās pamatnostādņēs aplūkoti klīniskās izpētes atļaujas pieprasījumi, grozījumi un beigu deklarācija, kas ir Direktīvas 2001/20/EK darbības jomā. Šo direktīvu piemēro klīniskajai izpētei, kas definēta Direktīvas 2001/20/EK 2. panta a) punktā. Termins “zāles” attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm, kā definēts 1. panta 2. punktā Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 6. novembra Direktīvā 2001/83/EK par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm ⁽¹⁾ (turpmāk – “Direktīva 2001/83/EK”). Šis termins attiecas arī uz zālēm, kuru farmakoloģiskā, imunoloģiskā vai metaboliskā darbība vēl ir neskaidra un tiek pētīta.

6. Minētais termins attiecas arī uz zālēm, kuras īpaši norādītas ES tiesību aktos par farmaceitiskajiem līdzekļiem, piemēram, uzlabotas terapijas zālēm ⁽²⁾ vai zālēm, kas iegūtas no cilvēka asins vai plazmas, kas definētas Direktīvas 2001/83/EK 1. panta 10. punktā.

7. Direktīvu 2001/20/EK piemēro arī bērnu mērķgrupai paredzēto zāļu intervencionālajai klīniskajai izpētei un tādu zāļu intervencionālajai klīniskajai izpētei, kuras ražotas vai atkārtoti izgatavotas (slimnīcas) aptiekās un kuras paredzēts piegādāt tieši klīniskās izpētes dalībniekiem.

8. Direktīvas 2001/83/EK 3. pantā minētie izņēmumi neatiecas uz Direktīvas 2001/20/EK piemērošanas jomu un šīm pamatnostādņēm.

9. Direktīvu 2001/20/EK nepiemēro:

- medicīnas ierīcēm, aktīvām implantējamām medicīnas ierīcēm un *in vitro* diagnostikas medicīnas ierīcēm, kas definētas Kopienas tiesību aktos ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾,

⁽¹⁾ OV L 311, 28.11.2001., 67. lpp., ar grozījumiem.

⁽²⁾ Definētas 2. panta 1. punkta a) apakšpunktā Eiropas Parlamenta un Padomes 2007. gada 13. novembra Regulā (EK) Nr. 1394/2007 par uzlabotas terapijas zālēm, un ar ko groza Direktīvu 2001/83/EK un Regulu (EK) Nr. 726/2004, OV L 324, 10.12.2007., 121. lpp. (turpmāk – “Regula (EK) Nr. 1394/2007”).

⁽³⁾ Padomes 1993. gada 14. jūnija Direktīva 93/42/EEK par medicīnas ierīcēm (OV L 169, 12.7.1993., 1. lpp.) (ar grozījumiem).

⁽⁴⁾ Padomes 1990. gada 20. jūnija Direktīva 90/385/EEK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz aktīvām implantējamām medicīnas ierīcēm (OV L 189, 20.7.1990., 17. lpp.) (ar grozījumiem).

⁽⁵⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 1998. gada 27. oktobra Direktīva 98/79/EK par medicīnas ierīcēm, ko lieto *in vitro* diagnostikā (OV L 331, 7.12.1998., 1. lpp.) (ar grozījumiem).

— kosmētikas līdzekļiem, kas definēti Kopienas tiesību aktos ⁽⁶⁾,

— pārtikai, kas definēta Kopienas tiesību aktos ⁽⁷⁾.

10. Lai noteiktu “robežlīniju” starp šo nozaru tiesību aktiem (piemēram, zāles/pārtika, zāles/kosmētikas līdzekļi, zāles/medicīnas ierīces), piemēro noteiktus kritērijus, kas minēti Tiesas praksē, un norāda atsauces uz attiecīgajām pamatnostādņēm ⁽⁸⁾.

1.3. Definīcijas

11. Direktīvā 2001/20/EK, tās īstenošanas aktos un attiecīgo pamatnostādņu jaunākajā redakcijā izmantotās definīcijas piemēro arī šajās pamatnostādņēs. Attiecībā uz īstenošanas pamatnostādņēm noderīgas papildu definīcijas atrodamas konkrēti šādās pamatnostādņēs:

— *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (Pamatnostādnes par pētāmām zālēm un citām klīniskajā izpētē lietotām zālēm) (par terminu “pētāmās zāles”) ⁽⁹⁾,

— *Annex 13 to the Guidelines on good manufacturing practice – Manufacture of investigational medicinal products* (Labas ražošanas prakses pamatnostādņu 13. pielikums – Pētāmo zāļu ražošana) ⁽¹⁰⁾,

— *Commission Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use* (Komisijas pamatnostādnes par cilvēkiem paredzētu zāļu farmakoloģisko uzraudzību) (par terminu “bezintervences izpēte”) ⁽¹¹⁾,

— *Questions and Answers Document on the Clinical Trials Directive* (Jautājumu un atbilžu dokuments par klīniskās izpētes direktīvu) ⁽¹²⁾.

⁽⁶⁾ Padomes 1976. gada 27. jūlija Direktīva 76/768/EEK par dalībvalstu tiesību aktu tuvināšanu attiecībā uz kosmētikas līdzekļiem (OV L 262, 27.9.1976., 169. lpp.) (ar grozījumiem).

⁽⁷⁾ Eiropas Parlamenta un Padomes 2002. gada 28. janvāra Regula (EK) Nr. 178/2002, ar ko paredz pārtikas aprites tiesību aktu vispārīgus principus un prasības, izveido Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestādi un paredz procedūras saistībā ar pārtikas nekaitīgumu (OV L 31, 1.2.2002., 1. lpp.) (ar grozījumiem).

⁽⁸⁾ Sal., piemēram, ar 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⁾ *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Eiropas Savienības Zāļu reglamentēšanas noteikumu) 9.A sējums (2008. gada septembris), 1. daļa, 7.1. punkts (90. lpp.).

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

12. Šajās pamatnostādņēs "attiecīgā dalībvalsts" ir dalībvalsts, kurā paredzēts veikt klīnisko izpēti. Klīniskajā izpētē var iesaistīties vairākas attiecīgās dalībvalstis (starptautiska klīniskā izpēte). "SSK valsts" ir trešā valsts, kas piedalās Starptautiskās saskaņošanas konferencē (SSK) par tehnisko prasību saskaņošanu attiecībā uz cilvēkiem paredzēto farmaceitisko līdzekļu reģistrāciju, t. i., ASV un Japāna.

2. KLĪNISKĀS IZPĒTES ATĻAUJAS PIEPRASĪJUMS

2.1. Procedūras aspekti

2.1.1. Juridiskais pamats

13. Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 1. punkta otrajā daļā un 2. punktā ir noteikts:

"Sponsors nevar uzsākt klīnisko izpēti, kamēr ētikas komiteja nav sniegusi labvēlīgu atzinumu un kamēr attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde nav informējusi sponsoru par jebkādiem pamatojumiem uzsākšanas liegšanai. ...

Pirms jebkuras klīniskās izpētes uzsākšanas pieprasa, lai sponsors iesniegtu derīgu pieprasījumu atļaujas piešķiršanai tās dalībvalsts kompetentajai iestādei, kurā sponsors plāno veikt klīnisko izpēti ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Sal. ar Direktīvas 2001/20/EK 11. apsvērumu: "Parasti atļaujas piešķiršanai vajadzētu būt netiešai, t. i., ja ētikas komiteja ir izteikusi atbalstu un kompetentā iestāde nav izteikusi iebildumus noteiktā laikā, ir iespējams uzsākt klīnisko izpēti".

2.1.2. Atļaujas pieprasījums, piemērojamie termiņi, klusējot dotā atļauja

14. Pretendents iesniedz klīniskās izpētes atļaujas pieprasījumu attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei.

15. Saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 4. punktu derīgu atļaujas pieprasījumu kompetentā iestāde izskata, cik ātri vien iespējams, un ne ilgāk kā 60 kalendārās dienas.

16. Šajā 60 kalendāro dienu laikposmā ir iekļauta atļaujas pieprasījuma apstiprināšana. Nulles diena ir pieprasījuma saņemšanas diena. Ja pieprasījums ir derīgs un līdz 60. dienai nav izvirzīts pamatojums pieprasījuma noraidīšanai, attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde piešķir atļauju klīniskās izpētes veikšanai ("klusējot dota atļauja" ⁽¹⁾).

⁽¹⁾ Termins "atļauja" lietots visā dokumentā.

17. Tomēr Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 4., 5. un 6. punktā ir paredzēti svarīgi izņēmumi no termiņu un klusējot dotās atļaujas noteikumiem attiecībā uz konkrētām zālēm, tostarp zālēm, kuru aktīvā sastāvdaļa ir cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes bioloģisks produkts vai kuras satur cilvēku vai dzīvnieku izcelsmes bioloģiskos komponentus, vai kuru ražošanā ir vajadzīgi šādi komponenti. Izņēmumi attiecas arī uz gēnu un somatisko šūnu, tostarp ksenogēno šūnu, terapijas zālēm un uz visām zālēm, kas satur ģenētiski modificētus organismus.

2.1.3. Atļaujas darbības joma

18. Valsts kompetentās iestādes piešķirtā klīniskās izpētes atļauja ir derīga attiecīgajā dalībvalstī veiktajai klīniskajai izpētei. Minētā atļauja nav uzskatāma par testēto pētāmo zāļu izstrādes programmas zinātnisku ieteikumu.

2.1.4. Turpmākie pasākumi pēc atļaujas pieprasījuma iesniegšanas

2.1.4.1. Pietiekums nav derīgs

19. Ja pieteikums nav derīgs, valsts kompetentā iestāde par to informē pretendentu 2.1.2. iedaļā minētā perioda pirmo 10 kalendāro dienu laikā. Atbildē jānorāda iemesli.

2.1.4.2. Izmaiņas iesniegtās dokumentācijas vērtēšanas laikā

20. Pēc atļaujas pieprasījuma iesniegšanas iesniegtajā dokumentācijā var veikt izmaiņas. Tās var veikt:

— saņemot informāciju no valsts kompetentās iestādes, ka pieteikums nav derīgs (sk. 2.1.4.1. iedaļu). Šādā gadījumā Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 4. punktā minētais termiņš sākas no jauna pēc derīga pieprasījuma saņemšanas,

— pēc pretendenta iniciatīvas. Kā liecina prakse, pretendents dažkārt vēlas veikt izmaiņas iesniegtajā dokumentācijā. Tas var būt gadījumā, ja pēc citas dalībvalsts vai trešās valsts kompetentās iestādes noraidījuma pamatojuma saņemšanas pretendents vēlas nodrošināt identisku visās attiecīgajās dalībvalstīs/trešās valstīs iesniegto dokumentāciju. Šādā gadījumā Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 4. punktā minētais termiņš sākas no jauna, vai

— pēc attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes noraidījuma pamatojuma paziņošanas – šādā gadījumā piemēro Direktīvas 2001/20/EK 9. panta 3. punktu.

2.1.4.3. Atsaukšana

21. Neparedzētu notikumu vai papildu informācijas dēļ pretendents var rasties vajadzība atsaukt atļaujas pieprasījumu, pirms valsts kompetentā iestāde ir pieņēmusi lēmumu par atļaujas piešķiršanu. Tikko pretendents ir izlēmis atsaukt pieteikumu, tam ir jāinformē attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde. Sākotnējai saziņai jānotiek pa faksu vai e-pastu, norādot *EudraCT* numuru un citus klīniskās izpētes identifikācijas datus. Ja sākotnējā saziņa notiek pa tālruni, iepriekš minētā informācija izsekojamības labad pēc tam ir jānosūta pa faksu vai e-pastu. Pēc sākotnējās saziņas iespējami drīz jānosūta oficiāla atsaukuma vēstule, īsi norādot atsaukuma iemeslus.

22. Ja pretendents vēlas pieteikumu iesniegt atkārtoti, pavadvēstulē ("atkārtota iesnieguma vēstulē") un attiecīgā klīniskās izpētes pieteikuma veidlapas ailē jānorāda, ka pieteikums iesniegts atkārtoti. Sākotnējam *EudraCT* numuram pievieno burtu: A, ja pieteikumu atkārtoti iesniedz pirmo reizi; B, ja pieteikumu atkārtoti iesniedz otro reizi utt.

2.1.5. Saskaņošana ar citām atļaujas piešķiršanas prasībām

23. Attiecīgos gadījumos pretendents ir jāsatgavo pieteikumam, lai izpildītu citas ar pētāmo zāļu klīnisko izpēti saistītas prasības. Piemēram, ja pētāmās zāles ir ģenētiski modificēts organisms (GMO), iespējams, būs jāsaņem attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes atļauja to ierobežotai izmantošanai vai apzinātai izplatīšanai saskaņā ar Padomes 1990. gada 23. aprīļa Direktīvu 90/219/EEK par ģenētiski modificētu mikroorganismu ierobežotu izmantošanu⁽¹⁾ vai Eiropas Parlamenta un Padomes 2001. gada 12. marta Direktīva 2001/18/EK par ģenētiski modificētu organismu apzinātu izplatīšanu vidē un Padomes Direktīvas 90/220/EEK atcelšanu⁽²⁾.

2.1.6. Citi jautājumi

24. Pieteikuma dokumentācija jāiesniedz tikai elektroniskā veidā, t. i., izmantojot telemātikas sistēmu (ja valstī ir pieejama), e-pastu vai nosūtot pa pastu lasāmatmiņas kompaktdisku (CD ROM). Papīru var izmantot tikai tam, lai nosūtītu parakstītu pavadvēstuli.

25. Komisija rosina valstu kompetentās iestādes saziņā ar pretendentiem un gatavojot dokumentāciju, kas nav paredzēta sabiedrībai vai klīniskās izpētes dalībniekiem, piemēram, zinātnisko dokumentāciju, lietot angļu valodu.

2.2. *EudraCT* numura piešķiršana

26. Pirms pieteikuma iesniegšanas valsts kompetentā iestādē pretendents no *EudraCT* Kopienas klīniskās izpētes sistēmas⁽³⁾ ir jāsaņem unikālais *EudraCT* numurs saskaņā ar dokumenta *Detailed guidance on the European clinical trials database* (Sīki izstrādātas pamatnostādnes par Eiropas klīniskās izpētes datubāzi) jaunākajā redakcijā⁽⁴⁾ aprakstīto procedūru. Ar minēto numuru identificē izpētes protokolu neatkarīgi no tā, vai izpēti veic vienā vai vairākos centros vienā vai vairākās dalībvalstīs. Lai *EudraCT* numuru no datubāzes saņemtu automātiski, pretendents ir jāsniedz informācija par vairākiem jautājumiem⁽⁵⁾.

2.3. Pavadvēstule

27. Kopā ar pieteikumu pretendents jāiesniedz parakstīta pavadvēstule. Kā pavadvēstules temats jānorāda *EudraCT* numurs un nemainīgais sponsora protokola numurs (ja tāds ir).

28. Pavadvēstulē pretendents jāakcentē izpētes īpašās iezīmes.

29. Tomēr pavadvēstulē nav jāsniedz tā informācija, kas jau norādīta klīniskās izpētes pieteikuma veidlapā, izņemot:

— īpašu informāciju par izpētes mērķgrupu, piemēram, par tiem klīniskās izpētes dalībniekiem, kas nevar izpētei dot apzinātu piekrišanu, vai nepilngadīgajiem,

— informāciju par to, vai izpētē izmantojamo jauno aktīvo vielu cilvēkiem paredzēts lietot pirmo reizi,

— informāciju par to, vai Eiropas Zāļu aģentūra ("Aģentūra") vai dalībvalsts vai trešās valsts kompetentā iestāde ir sniegusi ar izpēti vai pētāmām zālēm saistītu zinātnisku ieteikumu,

— informāciju par to, vai izpēte ir iekļauta vai to ir paredzēts iekļaut pediatrijas pētījumu plānā (PPP), kas minēts II sadaļas 3. nodaļā Eiropas Parlamenta un Padomes 2006. gada 12. decembra Regulā (EK) Nr. 1901/2006 par pediatrijā lietojamām zālēm⁽⁶⁾. Ja Aģentūra jau ir pieņēmusi lēmumu par PPP, pavadvēstulē jānorāda saite uz Aģentūras lēmumu tās tīmekļa vietnē (sk. arī 2.9. iedaļu).

⁽¹⁾ OV L 117, 8.5.1990., 1. lpp., ar grozījumiem.

⁽²⁾ OV L 106, 17.4.2001., 1. lpp., ar grozījumiem.

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ Jāņem vērā, ka pediatrijie klīniskie pētījumi, kas iekļauti saskaņotā pediatriko pētījumu plānā (PPP) un veikti trešā valstī, arī ir reģistrējami *EudraCT* datubāzē (sal. ar Komisijas paziņojuma 2009/C28/01 2.2.1. punktu).

⁽⁶⁾ OV L 378, 27.11.2006., 1. lpp.

30. Pavadvēstulē pretendentam īpaši jānorāda, vai pētāmās vai nepētāmās zāles satur narkotiskas vai psihotropas vielas.
31. Pretendentam ir jānorāda, kur attiecīgā informācija iekļauta pieteikuma dokumentācijā.
32. Pretendentam pavadvēstulē precīzi jānorāda, kur pieteikuma dokumentācijā iekļauta informācija par nekaitīgumu, lai izvērtētu, vai blakne ir varbūtēja neparedzēta nopietna blakne.
33. Nosūtot atkārtotu iesnieguma vēstuli (sk. 2.1.4.3. iedaļu), pretendentam īpaši jānorāda izmaiņas salīdzinājumā ar iepriekš iesniegto dokumentāciju.

2.4. Klīniskās izpētes pieteikuma veidlapa

34. Klīniskajai izpētei, uz kuru attiecas Direktīva 2001/20/EK, ir izstrādāta īpaša ES mēroga klīniskās izpētes pieteikuma veidlapa, kas iekļauta un publicēta *EudraLex* dokumenta *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Eiropas Savienības Zāļu reglamentēšanas noteikumi) ⁽¹⁾ 10. sējumā.
35. Daži dati veidlapā, piemēram, informācija par pretendentu, kā arī pētnieku vārds un uzvārds, attieksies tikai uz vienu dalībvalsti.
36. Pretendenta paraksts apstiprina sponsora prasību izpildi, apliecinot, ka:
- iesniegtā informācija ir pilnīga,
 - pievienotajos dokumentos ir iekļauts precīzs pieejamās informācijas pārskats,
 - klīniskā izpēte tiks veikta saskaņā ar protokolu, un
 - klīniskā izpēte tiks veikta un ar varbūtējām neparedzētām nopietnām blaknēm un rezultātiem saistītā informācija tiks paziņota saskaņā ar spēkā esošajiem tiesību aktiem.
37. Ja iesniedz papīra veidlapu (sal. ar 2.1.6. iedaļu), pretendentam ir jāsaģlabā viss klīniskās izpētes pieteikuma veidlapas datu kopums kā XML datne, izmantojot ar veidlapu saistītās pakalpojumu funkcijas, un jāiesniedz šīs XML datnes elektroniskā kopija lasāmatmiņas kompaktdiskā (CD ROM).

38. Papildu informācija par klīniskās izpētes pieteikuma veidlapu un tās aizpildi ir pieejama šādu dokumentu jaunākajās redakcijās:

- *Detailed guidance on the European clinical trials database* (Sīki izstrādātas pamatnostādnes par Eiropas klīniskās izpētes datubāzi) ⁽²⁾
- *EudraCT User Manual* (*EudraCT* lietošanas rokasgrāmata) ⁽³⁾ un
- *EudraCT Frequently Asked Questions* (*EudraCT* – biežāk uzdotie jautājumi) ⁽⁴⁾.

39. Turklāt Aģentūra vada palīdzības dienestu, lai palīdzētu pretendentiem, kam ir radušies ar *EudraCT* saistīti jautājumi ⁽⁵⁾.

40. Konkrēti klīniskās izpētes pieteikuma veidlapā iekļautie dati pēc tam, kad attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes tos reģistrējušas datubāzē *EudraCT*, tiek publicēti. Tas tiek darīts, saskaņā ar spēkā esošajām Komisijas publicētajām pamatnostādnēm ⁽⁶⁾ publicējot konkrētus *EudraCT* datu laukus.

2.5. Protokols

41. Saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 2. panta h) punkta pirmo teikumu protokols ir “dokuments, kurā aprakstīts izpētes mērķis, plāns, metodika, statistiskie apsvērumi un organizēšana”.
42. Protokolu identificē pēc virsraksta, sponsora protokola koda numura, ko norāda visām tā versijām (ja tādas ir), pēc tās versijas datuma un numura, kura atjaunināta ar grozījumiem, kā arī pēc tā īsā virsraksta vai nosaukuma.
43. Norādījumi par protokola saturu un formātu sniegti dokumenta *Community guideline on Good Clinical Practice* (*Kopienas pamatnostādnes par labu klīnisko praksi*) (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾ 6. iedaļā. Proti, protokolā jāiekļauj:
- skaidri noteikts un nepārprotams attiecīgās izpētes beigu laiks. Lielākajā daļā gadījumu tā būs pēdējā pētāmā pacienta pēdējās vizītes diena. Visus izņēmumus no iepriekš minētā pamato protokolā;

⁽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* palīdzības dienesta e-pasts: eudract@ema.europa.eu; tālr. +44 2075237523; fakss +44 2074188669.

⁽⁶⁾ *EudraLex* 10. sējuma V nodaļa (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

- plāna apraksts par papildu aprūpes nodrošināšanu izpētes dalībniekiem pēc tam, kad viņu dalība izpētē beigsies, ja aprūpe atšķiras no parastās prakses, kas būtu gaidāma, ņemot vērā klīniskās izpētes dalībnieka medicīnisko stāvokli.
44. Protokolā precīzi jānorāda apakšpētījumi, kas veikti visos vai tikai noteiktos izpētes centros.
45. Protokolā jāiekļauj arī attiecīga informācija par ētikas komitejas sniegto klīniskās izpētes vērtējumu. Šā iemesla dēļ protokolā jāiekļauj šāda informācija:
- klīniskās izpētes svarīguma un nolūka izklāsts, lai vērtējumu veiktu atbilstīgi Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 3. punkta a) apakšpunktam,
 - paredzētā lietderīguma un riska novērtējums, kā noteikts Direktīvas 2001/20/EK 3. panta 2. punkta a) apakšpunktā (sal. ar Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 3. punkta b) apakšpunktu),
 - pamatojums tādu dalībnieku iekļaušanai pētījumā, kas nespēj sniegt apzinātu piekrišanu, vai citu īpašu mērķgrupu, piemēram, nepilngadīgo, iekļaušanai pētījumā (sk. arī Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 3. punkta g) apakšpunktu),
 - pētāmo personu iesaistīšanas un to apzinātas piekrišanas procedūras sīks apraksts, īpaši, ja dalībnieki nespēj apzināti piekrist izpētei (sal. ar Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 3. punkta k) apakšpunktu).
46. Papildu informācija ir iekļauta atsevišķos Komisijas norādījumos, kuru pamatā ir Direktīvas 2001/20/EK 8. pants.
47. Sponsors var vēlēties klīnisko izpēti veikt ar aktīvo vielu, kura Eiropas Savienībā ir pieejama ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem vairāku tādu zāļu sastāvā, kam ir attiecīgās dalībvalsts tirdzniecības atļauja. Tas var attiekties, piemēram, uz gadījumu, kad jāuzsāk vietēja klīniskā prakse katrā attiecīgās dalībvalsts klīniskās izpētes centrā. Šādā gadījumā zāles protokolā var definēt, ņemot vērā aktīvo vielu vai anatomiski terapeitiski ķīmisko (ATĶ) kodu (3.–5. līmenis) un nenorādot katru zāļu tirdzniecības nosaukumu.
48. Attiecībā uz nevēlamu notikumu paziņošanu protokolā:
- var norādīt nopietnus nevēlamus gadījumus, par kuriem pētniekam nav nekavējoties jāziņo (sal. ar Direktīvas 2001/20/EK 16. panta 1. punktu), un
 - norāda nevēlamus notikumus vai laboratoriskas novirzes, kas ir būtiskas nekaitīguma novērtēšanai un kas ir jāziņo sponsoram (sk. arī Direktīvas 2001/20/EK 16. panta 2. punktu).
49. Konkrētos gadījumos protokolā, iespējams, jānorāda ar pētāmo zāļu atkodēšanu saistītas problēmas. Sīkāka informācija izklāstīta *EudraLex* dokumenta *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union (Eiropas Savienības Zāļu reglamentēšanas noteikumi)* ⁽¹⁾ 10. sējumā publicētajās pamatnostādņēs par blakņu paziņošanu.
50. Par tādu klīnisko izpēti, kurā cilvēks iesaistīts pirmo reizi, papildu norādījumi ir sniegti dokumentā *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products* (Pamatnostādnes par risku identificēšanas un mazināšanas stratēģijām attiecībā uz pētāmo zāļu klīnisko izpēti, kurā cilvēks iesaistīts pirmo reizi) ⁽²⁾.
51. Protokolam ir jāpievieno protokola kopsavilkums.
52. Protokols ir jāparaksta sponsoram un
- galvenajam koordinējošajam pētniekam, ja izpēte veikta vairākās vietās (tostarp starptautiskiem pētījumiem), vai
 - galvenajam pētniekam, ja izpēte notiek vienā centrā.

2.6. Pētnieka brošūra

53. Saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 2. panta g) punktu pētnieka brošūra ir “klīniskās un neklīniskās informācijas apkopojums par izpēti pakļautām zālēm, kas ir atbilstīgas zāļu izpētei pakļautajai personai”.
54. Izpētes atļaujas pieprasījumam jāpievieno pētnieka brošūra vai dokuments, ko izmanto pētnieka brošūras vietā (sk. turpmāk). Pētnieka brošūra ir paredzēta, lai nodrošinātu pētnieku un citas izpētē iesaistītās personas ar informāciju, kas palīdz saprast un ievērot protokola galvenās iezīmes, piemēram, devu, lietošanas biežumu/intervālus, lietošanas veidu un nekaitīguma uzraudzības procedūras.

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

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

55. Pētnieka brošūras saturam, formātam un atjaunināšanas procedūrām ir jāatbilst 8. panta 1. punktam Komisijas 2005. gada 8. aprīļa Direktīvā 2005/28/EK, ar ko nosaka labas klīniskās prakses principus un sīki izstrādātas pamatnostādnes attiecībā uz pētāmām cilvēkiem paredzētām zālēm, kā arī prasības attiecībā uz šādu zāļu ražošanas atļauju vai importēšanu⁽¹⁾ (turpmāk – “Direktīva 2005/28/EK”) un dokumentam *Community guideline on Good Clinical Practice* (Kopienas pamatnostādnes par labu klīnisko praksi) (CPMP/ICH/135/95). Pētnieka brošūru sagatavo, izmantojot visu pieejamo informāciju un pierādījumus, kas pamato plānoto klīnisko izpēti un pētāmo zāļu drošu izmantošanu izpētes laikā, un iesniedz kopsavilkumu veidā.

56. Ja pētāmās zāles apstiprinātas kādā no dalībvalstīm vai SSK valstī un tiek izmantotas saskaņā ar tirdzniecības atļaujas noteikumiem, pētnieka brošūru drīkst aizstāt ar apstiprinātu zāļu aprakstu. SSK valstīs izmanto zāļu aprakstam līdzvērtīgu dokumentu. Ja izmantošanas nosacījumi klīniskajā izpētē atšķiras no apstiprinātajiem, zāļu apraksts ir jāpapildina ar attiecīgo klīnisko un neklīnisko datu kopsavilkumu, kas pamato pētāmo zāļu izmantošanu klīniskajā izpētē. Ja pētāmās zāles protokolā ir identificētas tikai pēc to aktīvās vielas, sponsoram visām šo aktīvo vielu saturošām un visos klīniskās izpētes centros izmantotajām zālēm ir jāizvēlas viens zāļu apraksts, kas ir līdzvērtīgs pētnieka brošūrai.

57. Veicot starptautisku izpēti, kurā katrā dalībvalstī izmantojamās zāles ir valsts līmenī apstiprinātas zāles, bet zāļu apraksts dalībvalstīs atšķiras, sponsoram ir jāizvēlas viens zāļu apraksts, ar ko aizstāt pētnieka brošūru visas klīniskās izpētes laikā. Pacientu drošības labad jāizvēlas vispiemērotākais zāļu apraksts.

58. Valsts kompetentās iestādes apstiprinātā pētnieka brošūra ar šīs iestādes veiktajiem jaunākajiem grozījumiem vai līdzvērtīgs dokuments (piem., tirgotu zāļu apraksts) ir nekaitīguma informācijas atsaucis dokuments, lai novērtētu tādu blakņu prognozes, kas var rasties klīniskās izpētes laikā.

2.7. Pētāmo zāļu dokumentācija

59. Direktīvas 2001/20/EK 2. panta d) punktā pētāmās zāles ir definētas šādi:

“Tādas aktīvas vielas vai nekaitīgas vielas farmaceitisks veids, kuru pārbauda vai izmanto kā atsauci klīniskā izpētē, iekļaujot produktus, kuriem jau ir tirdzniecības atļauja, bet ko izmanto vai savieno (izstrādā vai iepakoj)

veidā, kurš ir atšķirīgs no atļautā, vai kad to izmanto, lai iegūtu tālāku informāciju par atļauto veidu”.

60. Pētāmo zāļu dokumentācija sniedz informāciju par visu pētāmo zāļu (tostarp arī par atsaucis zāļu un placebo) kvalitāti, ražošanu un kontroli, kā arī datus par to neklīniskajiem pētījumiem un klīnisko izmantošanu. Tomēr daudzos gadījumos, ja pētāmām zālēm ir tirdzniecības atļauja, pētāmo zāļu dokumentācija nav jāiesniedz. Norādījumi ir sniegti 2.7.1. iedaļā (attiecībā uz atbilstību labai ražošanas praksei) un 2.7.3. iedaļā (attiecībā uz datiem).

2.7.1. Atbilstība labai ražošanas praksei

61. Dokumentācija par labu ražošanas praksi nav jāiesniedz šādos gadījumos:

— pētāmajām zālēm ir ES vai SSK valsts tirdzniecības atļauja, tās nav modificētas un ir ražotas Eiropas Savienībā, vai

— pētāmās zāles nav ražotas Eiropas Savienībā un nav modificētas, taču tām ir ES tirdzniecības atļauja.

62. Ja pētāmajām zālēm nav ES vai SSK valsts tirdzniecības atļaujas un tās nav ražotas Eiropas Savienībā, jāiesniedz šāda dokumentācija:

— importēšanas atļaujas kopija, kā norādīts Direktīvas 2001/20/EK 13. panta 1. punktā, un

— Eiropas Savienībā kvalificētas personas apliecinājums, ka ražošana atbilst labai ražošanas praksei, kas ir vismaz līdzvērtīga labai ražošanas praksei Eiropas Savienībā. Īpaši noteikumi attiecībā uz minēto sertifikātu ir paredzēti ES un trešo valstu savstarpējas atzišanas nolīgumos⁽²⁾.

63. Visos citos gadījumos dokumentu atbilstība labai ražošanas praksei saskaņā ar Direktīvu 2003/94/EK un sīki izstrādātajām īstenošanas pamatnostādnēm par pētāmajām zālēm⁽³⁾ pretendētājam jānodrošina, iesniedzot ražošanas/importēšanas atļaujas kopiju, kas minēta Direktīvas 2001/20/EK 13. panta 1. punktā, kurā ir noteikta ražošanas/importēšanas atļaujas darbības joma.

2.7.2. Ar pētāmajām zālēm saistītie dati

2.7.2.1. Ievadpīezīmes

64. Pētāmo zāļu datu dokumentāciju var aizstāt ar citiem dokumentiem, kurus var iesniegt atsevišķi vai kopā ar vienkāršotu pētāmo zāļu dokumentāciju. Sīkāka informācija par “vienkāršotu pētāmo zāļu dokumentāciju” ir norādīta 2.7.3. iedaļā.

⁽²⁾ Papildu informācija pieejama tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ EudraLex dokumenta *Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Eiropas Savienības Zāļu reglamentēšanas noteikumi) 4. sējuma 13. pielikums (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ OV L 91, 9.4.2005., 13. lpp.

65. Pētāmo zāļu dokumentācija jāskā ar sīki izstrādātu saturu rādītāju un terminu vārdnīcu.
66. Informācijai pētāmo zāļu dokumentācijā ir jābūt kodolīgai. Pētāmo zāļu dokumentācijai nav jābūt nevajadzīgi apjomīgai. Datus ieteicams apkopot tabulā, svarīgākos punktus papildinot ar īsiem komentāriem.
67. Turklāt Aģentūra ir izstrādājusi pamatnostādnes par vairākiem īpašiem pētāmo zāļu veidiem un apkopojusi tās *EudraLex* dokumenta *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Eiropas Savienības Zāļu reglamentēšanas noteikumi) ⁽¹⁾ 3. sējumā.

2.7.2.2. Kvalitātes dati

68. Kvalitātes dati ir jāiesniedz sakārtoti loģiskā sistēmā, piemēram, ievērojot virsrakstu secību dokumenta *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Pamatnostādnes par ķīmiskās un farmaceitiskās kvalitātes dokumentācijas prasībām attiecībā uz klīniskajā izpētē pētāmajām zālēm) ⁽²⁾ jaunākajā redakcijā. Šajā dokumentā ir iekļautas arī pamatnostādnes par placebo kvalitāti.
69. Norādījumi par biotehnoloģijas pētāmajām zālēm sniegti dokumentā *Guideline on virus safety evaluation of biotechnological investigational medicinal products* (Pamatnostādnes par biotehnoloģijas pētāmajās zālēs esošo vīrusu nekaitīguma izvērtēšanu) (ar grozījumiem) ⁽³⁾.
70. Izņēmuma gadījumos, ja piemaisījumi nav pamatoti specifikācijā vai ja konstatēti neparedzēti piemaisījumi (kas nav iekļauti specifikācijā), jāpievieno testēto zāļu analīzes sertifikāts. Pretendentiem ir jāizvērtē vajadzība iesniegt TSE (transmisīvās sūkļveida encefalopātijas) sertifikātu.

2.7.2.3. Neklīniskie farmakoloģijas un toksikoloģijas dati

71. Pretendentam ir jāiesniedz neklīnisko farmakoloģijas un toksikoloģijas datu kopsavilkums par visām pētāmajām zālēm, kuras izmanto klīniskajā izpētē. Tam ir jāiesniedz arī veikto pētījumu saraksts un attiecīgās literatūras atsauces. Pilna informācija par pētījumiem un atsaucēs minēto darbu kopijas jāiesniedz pēc pieprasījuma. Atbilstošos gadījumos datus ieteicams sakārtot tabulā, svarīgākos punktus papildinot ar īsiem komentāriem. Veikto pētījumu kopsavilkumiem jādod iespēja novērtēt pētījuma un tā izpildes atbilstību attiecīgajam protokolam.

72. Neklīniski farmakoloģijas un toksikoloģijas dati jāiesniedz sakārtoti loģiskā sistēmā, piemēram, ievērojot virsrakstu secību *Common Technical Document* (Kopējā tehniskā dokumenta) ⁽⁴⁾ 4. moduļa jaunākajā redakcijā vai *eCTD formātā*.

73. Norādījumi sniegti īpašās Kopienas pamatnostādnes, kas iekļautas *EudraLex* 3. sējumā ⁽⁵⁾ un īpaši dokumentā *Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals* (Norādījumi neklīniskiem nekaitīguma pētījumiem attiecībā uz tādas klīniskās izpētes veikšanu, kurā iesaistīts cilvēks, un farmaceitisko līdzekļu tirdzniecības atļaujām) (CPMP/ICH/286/95, ar grozījumiem).

74. Šajā iedaļā jāiekļauj nevis vienkāršs faktu kopsavilkums par veiktajiem pētījumiem, bet datu kritiska analīze, tostarp datu izlaiduma pamatojums un zāļu nekaitīguma novērtējums saistībā ar plānoto klīnisko izpēti.

75. Piemērotos gadījumos protokolam jāatbilst labas laboratoriju prakses pamatnostādņu prasībām. Pretendentam par visiem pētījumiem jāiesniedz labas laboratoriju prakses statusa paziņojums.

76. Toksicitātes pētījumos izmantotajam testa materiālam piemaisījumu kvalitatīvā un kvantitatīvā sastāva ziņā ir jāatbilst tam materiālam, kuru plānots izmantot klīniskajā izpētē. Lai to nodrošinātu un tādējādi vairotu pētījuma ticamību, testa materiāla sagatavošana ir jākontrolē.

2.7.2.4. Iepriekšējās klīniskās izpētes un cilvēku pieredzes dati

77. Klīniskās izpētes un cilvēku pieredzes dati ir jāiesniedz sakārtoti loģiskā sistēmā, piemēram, ievērojot virsrakstu secību *Common Technical Document* (Kopējā tehniskā dokumenta) ⁽⁶⁾ 5. moduļa jaunākajā redakcijā vai tā *eCTD formātā*.

78. Šajā iedaļā jāiekļauj kopsavilkumi par visiem datiem, kas pieejami no šo pētāmo zāļu iepriekšējās klīniskās izpētes un cilvēku pieredzes.

79. Visi pētījumi jāveic saskaņā ar labas klīniskās prakses principiem. Šādā nolūkā pretendentam ir jāiesniedz:

— paziņojums par attiecīgās klīniskās izpētes atbilstību labai klīniskai praksei,

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

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

⁽³⁾ Atsauce 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

— ja attiecīgā klīniskā izpēte ir veikta trešās valstīs – norāde par šīs klīniskās izpētes reģistrāciju valsts reģistrā (ja tāds ir). Ja klīniskā izpēte nav publicēta reģistrā, tas jāpaskaidro un jāpamato.

80. Nav paredzētas īpašas prasības attiecībā uz klīnisko pētījumu datiem, kas jāiesniedz līdz klīniskās izpētes atļaujas piešķiršanai. Tas jāizvērtē katrā atsevišķā gadījumā. Šādam gadījumam norādījumi sniegti pamatnostādņēs *General considerations for clinical trials* (Vispārīgi apsvērumi par klīnisko izpēti) (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.

2.7.2.5. Vispārējs risku un lietderīguma novērtējums

81. Šajā iedaļā jāiekļauj īss, saskaņots kopsavilkums, kurā saistībā ar plānotās izpētes iespējamiem riskiem un lietderību kritiski analizēti neklīniskie un klīniskie dati, ja vien šī informācija nav protokolā jau iekļauta. Ja minētā informācija ir iekļauta protokolā, pretendents kopsavilkumā norāda attiecīgo protokola iedaļu. Tekstā jānorāda visi priekšlaikus izbeigti pētījumi un jāizklāsta iemesli. Novērtējot paredzamos riskus un prognozējamo lietderību pētījumos ar nepilngadīgajiem vai rīcībnespējīgiem pieaugušajiem, ņem vērā Direktīvas 2001/20/EK 3.–5. panta noteikumus.

82. Attiecīgos gadījumos sponsoram ir jāizvērtē nekaitīguma robežas attiecībā uz pētāmo zāļu sistēmisku iedarbību, ieteicams, pamatojoties uz datiem, kas atrodas apgabālā zem līknes (AUC), vai maksimālās koncentrācijas (C_{max}) datiem atkarībā no tā, kurus uzskata par atbilstošākiem, nevis attiecībā uz piemērojamo devu. Sponsoram arī jāizvērtē visu neklīniskajos un klīniskajos pētījumos iegūto datu klīniskā atbilstība ieteikumiem par turpmāku ietekmes uzraudzību un klīniskās izpētes nekaitīgumu.

2.7.3. Vienkāršota pētāmo zāļu dokumentācija, norādot atsaucē uz citu dokumentāciju

83. Lai iekļautu 1. tabulā norādīto informāciju, pretendents var norādīt atsauci uz citu dokumentāciju, kuru var

iesniegt atsevišķi vai kopā ar pētāmo zāļu vienkāršoto dokumentāciju.

2.7.3.1. Iespēja atsaukties uz pētnieka brošūru

84. Attiecībā uz pētāmo zāļu dokumentācijas pirmsklīnisko un klīnisko daļu pretendents var iesniegt atsevišķu pētāmo zāļu dokumentāciju vai arī norādīt savstarpējo atsauci uz pētnieka brošūru. Otrajā gadījumā pirmsklīniskās un klīniskās informācijas kopsavilkumā jāiekļauj dati (ieteicams tabulās), kas ir izstrādāti pietiekami sīki, lai vērtētāji varētu pieņemt lēmumu par pētāmo zāļu iespējamo toksicitāti un to lietošanas nekaitīgumu plānotajā izpētē. Ja kāda īpaša pirmsklīnisko vai klīnisko datu aspekta dēļ ir vajadzīgi sīki ekspertu paskaidrojumi vai vēl plašāks izklāsts, nekā parasti pētnieka brošūrā iekļauts, pretendentam pirmsklīniskā un klīniskā informācija jāiesniedz kopā ar pētāmo zāļu dokumentāciju.

2.7.3.2. Iespēja norādīt atsauci uz zāļu aprakstu vai pētāmo zāļu dokumentācijas novērtējumu citas klīniskās izpētes pieteikumā

85. Ja pētāmajām zālēm ir tirdzniecības atļauja visās dalībvalstīs vai kādā no SSK valstīm, pretendents kā pētāmo zāļu dokumentāciju var iesniegt zāļu apraksta jaunāko versiju (vai – attiecas uz SSK valstīm – zāļu aprakstam līdzvērtīgu dokumentāciju). Konkrētās prasības ir precizētas 1. tabulā.

86. Turklāt tas pats vai cits pretendents pētāmo zāļu dokumentāciju, iespējams, ir iesniedzis iepriekš un tā atrodas attiecīgās dalībvalsts kompetentajā iestādē. Šādos gadījumos pretendents var norādīt savstarpēju atsauci uz iepriekš iesniegtajiem dokumentiem. Ja dokumentus iesniedzis cits pretendents, jāiesniedz šā pretendenta vēstule, kas ļauj valsts kompetentajai iestādei norādīt savstarpēju atsauci uz šiem datiem. Konkrētās prasības ir precizētas 1. tabulā.

87.

1. tabula

Vienkāršotas pētāmo zāļu dokumentācijas saturs

| Iepriekšējā novērtējuma veidi | Kvalitātes dati | Neklīniskie dati | Klīniskie dati |
|--|-----------------|--------------------|--------------------|
| Pētāmajām zālēm ir visu dalībvalstu vai SSK valstu tirdzniecības atļauja, un tās izmanto izpētē: | | | |
| — atbilstīgi zāļu apraksta nosacījumiem | Zāļu apraksts | | |
| — neņemot vērā zāļu apraksta nosacījumus | Zāļu apraksts | Attiecīgā gadījumā | Attiecīgā gadījumā |
| — pēc modifikācijas (piem., aklajā pētījumā) | P+A | Zāļu apraksts | Zāļu apraksts |

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

| Iepriekšējā novērtējuma veidi | Kvalitātes dati | Neklīniskie dati | Klīniskie dati |
|---|---|--------------------|--------------------|
| Citai pētāmo zāļu farmaceutiskajai formai vai koncentrācijai ir kādas dalībvalsts vai SSK valsts tirdzniecības atļauja, un pētāmās zāles piegādā tirdzniecības atļaujas turētājs | Zāļu apraksts+P+A | Jā | Jā |
| Pētāmajām zālēm nav nevienas dalībvalsts vai SSK valsts tirdzniecības atļaujas, bet aktīvā viela ir iekļauta tādu zāļu sastāvā, kam ir ES dalībvalsts tirdzniecības atļauja un ko | | | |
| — piegādā tas pats ražotājs | Zāļu apraksts+P+A | Jā | Jā |
| — piegādā cits ražotājs | Zāļu apraksts+S+P+A | Jā | Jā |
| Uz pētāmajām zālēm attiecās iepriekšējās klīniskās izpētes atļauja attiecīgajā dalībvalstī ⁽⁴²⁾ ; pētāmās zāles nav modificētas, un | | | |
| — kopš klīniskās izpētes atļaujā izdarīti jaunākie grozījumi, jauni dati par tām nav pieejami | Atsauce uz iepriekš iesniegtajiem dokumentiem | | |
| — kopš klīniskās izpētes atļaujā izdarīti jaunākie grozījumi, par tām ir pieejami jauni dati | Jauni dati | Jauni dati | Jauni dati |
| — tiek izmantotas atbilstīgi citiem nosacījumiem | Attiecīgā gadījumā | Attiecīgā gadījumā | Attiecīgā gadījumā |

(S – dati par aktīvo vielu, P – dati par pētāmajām zālēm, A – dokumenta *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Pamatnostādnes par ķīmiskās un farmaceitiskās kvalitātes dokumentācijas prasībām attiecībā uz klīniskajā izpētē pētāmajām zālēm)⁽⁴³⁾ jaunākās redakcijas papildinājumi.)

(1) Sponsoram ir jāiesniedz atļaujas vēstule par savstarpējās atsauces uz cita pretendenta iesniegtiem datiem izmantošanu.

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

88. Ja pretendents ir tirdzniecības atļaujas turētājs un ir iesniedzis pieteikumu, lai veiktu izmaiņas zāļu aprakstā, kas vēl nav apstiprināts un ko var izmantot, lai novērtētu pētāmo zāļu dokumentāciju no pacientu drošības viedokļa, jāpaskaidro izmaiņu būtība un iemesli.

89. Ja pētāmās zāles protokolā ir definētas pēc to aktīvās vielas vai ATĶ koda (sk. iepriekš 2.5. iedaļu), pretendents var aizstāt pētāmo zāļu dokumentāciju ar vienu zāļu aprakstu, kas ir tipisks katrai aktīvajai vielai/minētajai ATĶ grupai piederīgi aktīvajai vielai. Vai arī tas var

iesniegt līdzīgu dokumentu, kurā ir iekļauta tipiskajam zāļu aprakstam līdzvērtīga informācija par katru aktīvo vielu, ko klīniskajā izpētē varētu izmantot kā pētāmās zāles.

2.7.4. Pētāmo zāļu dokumentācija placebo gadījumā

90. Ja pētāmās zāles ir placebo, prasības attiecībā uz informāciju var samazināt saskaņā ar 2. tabulā norādītajām prasībām.

91.

2. tabula

Pētāmo zāļu dokumentācija placebo gadījumā

| Placebo gadījumā iesniedzamā pētāmo zāļu dokumentācija | Kvalitātes dati | Neklīniskie dati | Klīniskie dati |
|--|-----------------|------------------|----------------|
| Pētāmās zāles ir placebo | P+A | Nē | Nē |
| Pētāmās zāles ir placebo, un placebo ir tāds pats sastāvs kā testētajām pētījuma zālēm, to ražojis tas pats ražotājs, un tas nav sterils | Nē | Nē | Nē |

| Placebo gadījumā iesniedzamā pētāmo zāļu dokumentācija | Kvalitātes dati | Nekliniskie dati | Kliniskie dati |
|--|-----------------|------------------|----------------|
| Pētāmās zāles ir placebo, un tam ir iesniegta iepriekšējās klīniskās izpētes atļauja attiecīgajā dalībvalstī | Nē | Nē | Nē |

(S – dati par aktīvo vielu, P – dati par pētāmajām zālēm, A – dokumenta *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Pamatnostādnes par ķīmiskās un farmaceutiskās kvalitātes dokumentācijas prasībām attiecībā uz klīniskajā izpētē pētāmajām zālēm) ⁽⁴⁴⁾ jaunākās redakcijas papildinājumi.)

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

2.8. Izpētē izmantotās nepētāmās zāles

92. Nepētāmās zāles ir zāles, kuras izmanto saistībā ar klīnisko izpēti, bet kuras neatbilst pētāmo zāļu definīcijai. "Robežlīnija" starp pētāmām zālēm un nepētāmām zālēm ir aprakstīta dokumentā *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials* (Pamatnostādnes par pētāmām zālēm un citām klīniskajā izpētē lietotām zālēm) ⁽¹⁾.
93. Noteikti ieteicams izmantot nepētāmās zāles, kurām ir attiecīgās dalībvalsts tirdzniecības atļauja. Ja tas nav iespējams, jāizvēlas nepētāmās zāles, kurām ir citas dalībvalsts tirdzniecības atļauja. Ja arī tas nav iespējams, jāizvēlas nepētāmās zāles, kurām ir SSK valsts vai tādas trešās valsts tirdzniecības atļauja, kurai ar ES ir noslēgts savstarpējas atzīšanas nolīgums ("SAN valsts") ⁽²⁾. Ja tas nav iespējams, jāizvēlas nepētāmās zāles, kam ir citas trešās valsts tirdzniecības atļauja. Citādi drīkst izmantot nepētāmās zāles, kam nav tirdzniecības atļaujas.
94. Nepētāmo zāļu dokumentācijai paredzētās prasības atrodas spēkā esošajās pamatnostādnes, kas publicētas *EudraLex* dokumenta *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Eiropas Savienības Zāļu regulmentācijas noteikumi) ⁽³⁾ 10. sējumā.

2.9. Pārskats par citiem iesniedzamajiem dokumentiem

95. Attiecīgās dalībvalsts kompetentajā iestādē iesniedzamajā pieteikuma dokumentācijā iekļauj šādus papildu dokumentus:
- 1) attiecīgās dalībvalsts ētikas komitejas atzinuma eksemplāru, iespējami drīz to iesniedzot kopā ar pieteikumu vai vēlāk, ja vien ētikas komiteja nepaziņo pretendentam, ka sava atzinuma kopiju tā nosūtījusi attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei. Šā dokumenta iesniegšana pēc atļaujas pieprasījuma iesniegšanas nav uzskatāma par dokumentācijas maiņu saskaņā ar 2.1.4.2. iedaļu;

- 2) ja pieejams, tad dalībvalsts vai aģentūras sniegtas zinātniskas konsultācijas kopsavilkumu par klīnisko izpēti. Ja šo dokumentu iesniedz pēc tam, kad iesniegts atļaujas pieprasījums, to neuzskata par 2.1.4.2. iedaļā minētajām izmaiņām dokumentācijā;
 - 3) ja klīniskā izpēte ir iekļauta saskaņotā pediatriko pētījumu plānā (PPP) – Aģentūras lēmumu par PPP nolīgumu (kopiju) un Pediatrijas komitejas atzinumu, ja vien šie dokumenti nav pilnīgi pieejami internetā. Ja šī dokumentācija ir pieejama internetā, pavadvēstulē pietiek norādīt attiecīgo saiti (sk. 2.3. iedaļu). Šā dokumenta iesniegšana pēc atļaujas pieprasījuma iesniegšanas nav uzskatāma par dokumentācijas maiņu saskaņā ar 2.1.4.2. iedaļu;
 - 4) pētāmo zāļu marķējuma saturu;
 - 5) ja maksājama nodeva – maksājuma apliecinājumu.
96. Šo pamatnostādņu 3. tabulā dots iesniedzamās dokumentācijas galīgais pārskats.

3 tabula

Attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei saskaņā ar šīm pamatnostādņēm iesniedzamās dokumentācijas saraksts

-
- Pavadvēstule ar 2.3. iedaļā minēto saturu.
 - Klīniskās izpētes pieteikuma veidlapa.
 - Protokols ar 2.5. iedaļā minēto saturu.
 - Pētnieka brošūra vai pētnieka brošūru aizstājošs dokuments, kas minēts 2.6. iedaļā.
 - Pētāmo zāļu dokumentācija/vienkāršota pētāmo zāļu dokumentācija, kas minēts 2.7. un 2.7.3. iedaļā.
 - Nepētāmo zāļu dokumentācija, kas minēta 2.8. iedaļā.
 - Papildu dokumenti, kas minēti 2.9. iedaļā.
-

2.10. Valstu papildu prasības dokumentiem

97. Turpmāk minētajos divos gadījumos valstu prasības attiecībā uz klīniskās izpētes pieteikuma dokumentācijas saturu var būt plašākas, nekā norādīts 2.9. iedaļas dokumentācijas sarakstā.

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

⁽²⁾ Šīs trešās valstis ir Kanāda, Japāna, Šveice, Austrālija un Jaunzēlande.

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

2.10.1. Dokumenti, kas attiecas uz ētikas komitejām paredzētu informāciju, bet ko izņēmuma kārtā izskata valsts kompetentās iestādes saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 4. punktu.

98. Dokumentus, kas attiecas uz informāciju, kuru saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 2. punktu vērtē tikai ētikas komiteja, neiesniedz attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei.

99. Tomēr, ja saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 4. punktu dalībvalsts nolemj, ka tieši valsts kompetentā iestāde ir atbildīga par šādu jautājumu izskatīšanu:

- atlīdzības vai kompensācijas noteikumi,
- apdrošināšana vai atlīdzība, kas sedz pētnieka/sponsoru atbildību,
- kompensācijas un atlīdzība pētniekiem un klīniskās izpētes dalībniekiem vai
- sponsoru un klīniskās izpētes centru līgums,

attiecīgā dokumentācija jāiesniedz šīs dalībvalsts kompetentajā iestādē.

100. Dalībvalstij, kas nolēmusi paplašināt valsts kompetentās iestādes vērtēšanas pienākumus, tas ir jāpaziņo Komisijai, citām dalībvalstīm un Aģentūrai. Šīs dalībvalstis tiek iekļautas Eiropas Komisijas klīniskās izpētes tīmekļa vietnes sarakstā ⁽¹⁾.

2.10.2. Dokumenti, kas attiecas uz informāciju par klīniskās izpētes dalībnieku plašāku aizsardzību saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 3. panta 1. punktu.

101. Dažu dalībvalstu noteikumi par klīniskajā izpētē pētāmo personu aizsardzību var būt plašāki nekā Direktīvas 2001/20/EK noteikumi (sal. ar Direktīvas 2001/20/EK 3. panta 1. punktu).

102. Lai valsts kompetentā iestāde varētu novērtēt šo valsts noteikumu (turpmāk "atbilstošie valsts noteikumi") atbilstību, dalībvalstis var pieprasīt papildinformāciju klīniskās izpētes pieteikuma dokumentācijā.

103. Tomēr dalībvalstis šo papildinformāciju var pieprasīt tikai gadījumā, ja attiecīgie valsts noteikumi atbilst Direktīvai 2001/20/EK. Tas īpaši nosaka, ka attiecīgie valsts noteikumi:

- ir nepārprotami paredzēti daudz plašākai klīniskajā izpētē pētāmo personu aizsardzībai, nekā paredzēts Direktīvas 2001/20/EK noteikumos,
- ir piemēroti un proporcionāli ar plānoto mērķi,
- atbilst Direktīvā 2001/20/EK paredzētajām procedūrām, un
- atbilst Direktīvā 2001/20/EK paredzētajiem laika grafikiem.

104. Komisija plāno nodrošināt attiecīgo valsts noteikumu atbilstību šīm prasībām.

3. GROZĪJUMU UN AR TIEM SAISTĪTO PASĀKUMU PAZIŅOŠANA

3.1. Juridiskais pamats un darbības joma

105. Direktīvas 2001/20/EK 10. panta a) punkts ir izteikts šādi:

"Pēc klīniskās izpētes uzsākšanas sponsors var veikt grozījumus protokolā. Ja šie grozījumi ir būtiski un tiem, iespējams, ir ietekme uz izpētei pakļauto personu drošību, vai tie var mainīt izpētes veikšanai nepieciešamo zinātnisko dokumentu interpretāciju, vai ja tie ir būtiski citādi, sponsors informē attiecīgās dalībvalsts vai dalībvalstu kompetentās iestādes par iemeslu un saturu grozījumiem un informē attiecīgo ētikas komiteju vai komitejas saskaņā ar 6. pantu ("Ētikas komiteja") un 9. pantu ("Klīniskās izpētes uzsākšana")."

106. Ņemot vērā ar tiem grozījumiem saistītās identiskās juridiskās sekas, kas ir "būtiski un tiem, iespējams, ir ietekme uz izpētei pakļauto personu drošību, vai tie var mainīt izpētes veikšanai nepieciešamo zinātnisko dokumentu interpretāciju", un grozījumiem, kas ir "būtiski citādi", šajās pamatnostādnēs lietotais termins "būtisks grozījums" attiecas uz abiem grozījumu veidiem.

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

107. Informācijas⁽¹⁾ paziņošana/iesniegšana ir obligāta tikai gadījumā, ja grozījums ir būtisks. Direktīvā 2001/20/EK nav noteikts, ka jāpaziņo vai nekavējoties jāsniedz informācija par nebūtiskiem grozījumiem. Neattiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde, ne ētikas komiteja nedrīkst sponsoram pieprasīt iesniegt nebūtiskus grozījumus. Šādā gadījumā piemēro noteikumus nebūtiskiem grozījumiem (sk. arī 3.6. iedaļu).

3.2. "Grozījuma" jēdziens

108. Saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 10. panta a) punktu par "grozījumu" neuzskata šādas izmaiņas:

— izmaiņas dokumentācijā, kas valsts kompetentajā iestādē iesniegta laikā, kad tā jau vērtē atļaujas pieprasījumu (attiecībā uz šiem aspektiem sk. 2.1.4.2. iedaļu),

— izmaiņas dokumentācijā, kas ētikas komitejā iesniegta laikā, kad tā jau vērtē atļaujas pieprasījumu.

109. Direktīvas 2001/20/EK 10. panta a) punkts attiecas tikai uz apstiprināto *protokola* grozījumiem. Ar to jāsaprot, ka tajā ietverta visa dokumentācija, kura iesniegta saistībā ar apstiprināto protokolu.

110. Ikgadējais drošības ziņojums saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 17. panta 2. punktu *per se* nav grozījums, un tādējādi par to kā par būtisku grozījumu nav jāziņo attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei. Tomēr sponsoram ir jāpārbauda, vai ikgadējā drošības ziņojumā norādīto datu dēļ nav jāmaina dokumentācija, kas iesniegta kopā ar klīniskās izpētes atļaujas pieprasījumu. Ja minētais grozījums ir būtisks, šiem labojumiem piemēro noteikumus, kas attiecas uz būtisku grozījumu paziņošanu.

111. Kontaktpersonas maiņu vai izmaiņas informācijā par kontaktpersonu (piemēram, izmaiņas e-pasta vai pasta adresē) neuzskata par grozījumu, ja nemainās sponsors un juridiskais pārstāvis. Tomēr sponsoram ir jānodrošina iespējami ātra attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes informēšana par šīm izmaiņām, lai tā var pildīt ar uzraudzību saistītos pienākumus.

3.3. Vārda "būtisks" nozīme

112. Izpētes grozījumus uzskata par "būtiskiem", ja tie var ievērojami ietekmēt:

⁽¹⁾ Direktīvā 2001/20/EK pastāv atšķirība starp terminu "paziņošana", kas saistīts ar valsts kompetento iestādi, un terminu "informēšana", kas saistīts ar ētikas komiteju. Šajās pamatnostādnēs abi jēdzieni apzīmēti ar "paziņošana".

— klīniskās izpētes dalībnieku drošību vai fizisko un garīgo veselību,

— izpētes zinātnisko vērtību.

113. Visos šajos gadījumos grozījumu par "būtisku" uzskata tikai tad, ja tas atbilst vienam vai abiem iepriekš minētajiem kritērijiem.

114. Sponsora uzdevums ir novērtēt, vai grozījums ir jāuzskata par "būtisku". Jāizvērtē katrs atsevišķs gadījums, ņemot vērā iepriekš minētos kritērijus. Par izvērtēšanu atbild sponsors, taču gadījumos, kad sponsors apspriežas ar valsts kompetento iestādi, konsultācijas jāsniedz nekavējoties un bez maksas.

115. Tomēr, piemērojot šos kritērijus, jāizvairās ziņojumos iekļaut pārāk daudz informācijas. Īpaši klīniskās izpētes pieteikuma veidlapā katra veiktā izmaiņa nav vienmēr jāuzskata par "būtisku" grozījumu.

116. Pētnieka brošūras ikgadējs atjauninājums saskaņā ar Direktīvas 2005/28/EK 8. pantu *per se* nav būtisks grozījums. Tomēr sponsoram ir jāpārbauda, vai minētais atjauninājums neattiecas uz izmaiņām, kas uzskatāmas par būtiskām. Šādā gadījumā izmaiņām piemēro būtisku grozījumu paziņošanas noteikumus.

117. Sponsoram ir jānovērtē arī, vai būtisko grozījumu apvienojums klīniskajā izpētē nerada tādas izmaiņas, ka tā uzskatāma par pilnīgi jaunu klīnisko izpēti, kurai jāuzsāk jauna atļaujas piešķiršanas procedūra.

3.4. Piemēri

118. Ņemot vērā šos kritērijus, turpmāk minētie piemēri sponsoram palīdzēs pieņemt lēmumu katrā atsevišķā gadījumā. Šie piemēri saistāmi tikai ar attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes vērtētajiem aspektiem. Norādījumi ētikas komitejas izskatāmajiem aspektiem iekļauti Komisijas pamatnostādnēs, kuru pamatā ir Direktīvas 2001/20/EK 8. pants.

3.4.1. Grozījumi, kas attiecas uz klīniskās izpētes protokolu

119. Attiecībā uz protokolu turpmāk dots nepilnīgs to grozījumu saraksts, kas parasti ir "būtiski":

a) klīniskās izpētes galvenā mērķa maiņa;

- b) primārā vai sekundārā parametra maiņa, kas var būtiski ietekmēt klīniskās izpētes nekaitīgumu un zinātnisko vērtību;
- c) jauna primārā parametra mērījuma lietošana;
- d) jauni toksikoloģiski vai farmakoloģiski dati vai jauna toksikoloģisko vai farmakoloģisko datu interpretācija, kas var ietekmēt risku/lietderīguma novērtējumu;
- e) izpētes beigu termiņa maiņa, pat ja izpēte patiesībā jau ir beigusies;
- f) izpētes vai placebo grupas paplašināšana;
- g) iekļaušanas vai izslēgšanas kritēriju (piemēram, vecuma diapazona) izmaiņas, ja šīs izmaiņas var būtiski ietekmēt klīniskās izpētes nekaitīgumu vai zinātnisko vērtību;
- h) uzraudzības vizīšu skaita samazināšana;
- i) izmaiņas diagnostikas vai medicīniskās uzraudzības procedūrā, kuras varētu būtiski ietekmēt klīniskās izpētes nekaitīgumu vai zinātnisko vērtību;
- j) neatkarīgas datu uzraudzības padomes atcelšana;
- k) pētāmo zāļu nomaiņa;
- l) pētāmo zāļu devu maiņa;
- m) pētāmo zāļu lietošanas veida maiņa;
- n) pētījuma plāna izmaiņas, kas var būtiski ietekmēt primāro vai galveno sekundāro statistisko analīzi vai risku/lietderīguma novērtējumu.
120. Attiecībā uz protokolu turpmāk ir dots nepilnīgs to grozījumu saraksts, kas parasti nav "būtiski":
- a) izpētes identifikācijas (piem., virsraksta u. tml.) izmaiņas;
- b) pētniecisko/terciāro parametru pievienošana/svīturošana;
- c) nenozīmīgs izpētes ilguma palielinājums (<10 % no izpētes kopējā laika);
- d) izpētes kopējā laika palielinājums par >10 %, ja:
- ārstēšana ar pētāmajām zālēm nav paildzināta,
 - izpētes beigu termiņš nav mainīts, un
 - uzraudzības kārtība nav mainīta;
- e) izpētes centra klīniskās izpētes dalībnieku skaita izmaiņas, ja kopējais dalībnieku skaits attiecīgajā dalībvalstī nemainās vai šis pieaugums/samazinājums nav būtisks attiecībā pret dalībnieku kopējo skaitu;
- f) attiecīgās dalībvalsts klīniskās izpētes dalībnieku skaita izmaiņas, ja kopējais dalībnieku skaits nemainās vai šis pieaugums/samazinājums nav būtisks attiecībā pret dalībnieku kopējo skaitu;
- g) izmaiņas pētnieku grupas izmantotajā pētījuma datu reģistrēšanas dokumentācijā (piem., individuālās reģistrācijas kartēs vai datu apkopošanas veidlapā);
- h) papildu drošības uzraudzība, kas nav iekļauta kādā steidzamā drošības pasākumā, bet veikta kā piesardzības pasākums;
- i) mazsvarīgāki protokola precizējumi;
- j) tipogrāfisku kļūdu labošana.
- 3.4.2. *Grozījumi, kas attiecas uz pētāmo zāļu dokumentāciju*
121. Norādījumi par izmaiņām pētāmo zāļu dokumentācijā izklāstīti dokumenta *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials* (Pamatnostādnes par ķīmiskās un farmaceitiskās kvalitātes dokumentācijas prasībām attiecībā uz klīniskajā izpētē pētāmajām zālēm) ⁽¹⁾ 8. nodaļā.
- 3.4.3. *Grozījumi, kas attiecas uz pētnieka brošūru*
122. Attiecībā uz pētnieka brošūru turpmāk ir dots nepilnīgs to grozījumu saraksts, kas parasti ir "būtiski":

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

- a) jauni toksikoloģiski vai farmakoloģiski dati vai tādu toksikoloģisko vai farmakoloģisko datu jauna interpretācija, kas ir būtiski pētniekam;
- b) ikgadējā drošības ziņojumā iekļautās drošības informācijas izmaiņas.
- 3.4.4. *Grozījumi, kas attiecas uz citiem klīniskās izpētes atļaujas pieprasījumam pievienotajiem sākotnējiem dokumentiem*
123. Attiecībā uz citiem sākotnējiem dokumentiem turpmāk dots nepilnīgs to grozījumu saraksts, kas parasti ir "būtiski":
- a) sponsora vai sponsora juridiskā pārstāvja nomaiņa;
- b) pētāmo zāļu tirdzniecības atļaujas anulēšana vai apturēšana.
124. Attiecībā uz citiem sākotnējiem dokumentiem turpmāk dots to grozījumu saraksts, kas parasti nav "būtiski":
- a) visu citu personu, izņemot sponsora vai viņa juridiskā pārstāvja, maiņa, piemēram, pretendenta, klīniskās izpētes līdzstrādnieku, kas pētnieka vārdā uzrauga klīnisko izpēti, un klīniskās izpētes organizāciju maiņa (jāņem vērā, ka valsts kompetentajai iestādei par klīnisko izpēti vienmēr atbild sponsors vai viņa juridiskais pārstāvis);
- b) visas izmaiņas dokumentācijā minēto personu kontaktinformācijā (attiecībā uz personas kontaktinformāciju tomēr sk. 3.2. iedaļu);
- c) sponsora vai to personu iekšējas organizācijas izmaiņas, kurām deleģēti konkrēti uzdevumi;
- d) izmaiņas loģistikas pasākumos, kas paredzēti paraugu glabāšanai/transportēšanai;
- e) tehniskā aprīkojuma maiņa;
- f) citas attiecīgās dalībvalsts vai trešās valsts *per se* pievienošana vai svītrosana.
126. Par būtiskiem grozījumiem informācijā, ko vērtē tikai attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde, sponsors paziņo vienīgi šai valsts kompetentajai iestādei.
127. Par būtiskiem grozījumiem informācijā, ko saskaņā ar Direktīvu 2001/20/EK vērtē tikai attiecīgās dalībvalsts ētikas komiteja, sponsors paziņo vienīgi šai ētikas komitejai. Tas īpaši attiecas uz datiem par:
- klīniskās izpētes centru (Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 3. punkta f) apakšpunkts),
- rakstisko informāciju, kas sniedzama klīniskās izpētes dalībniekiem to informētas piekrišanas iegūšanai (Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 3. punkta g) apakšpunkts),
- pētnieku (Direktīvas 2001/20/EK 6. panta 3. punkta d) apakšpunkts).
128. Šie aspekti ir aplūkoti atsevišķās Komisijas pamatnostādēs, kuru pamatā ir Direktīvas 2001/20/EK 8. pants.
129. Paziņojumi par būtiskiem grozījumiem, kas ietekmē gan attiecīgās dalībvalsts kompetentās iestādes, gan ētikas komitejas vērtēto informāciju, sponsoram jāiesniedz vienlaikus.
130. Uzraksts "vienīgi informācijai" nav jānorāda, iesniedzot būtiskus grozījumus vienai no iestādēm (valsts kompetentajai iestādei vai ētikas komitejai), ja šo informāciju ir novērtējusi attiecīgā otrā iestāde.
131. Praksē attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei un ētikas komitejai ir jāinformē vienu otru, lai nodrošinātu zināšanu vai informācijas apmaiņu. Tas var būt īpaši svarīgi, piemēram, lai:
- novērtētu zinātnisko informāciju, kuras izpratnei vajadzīgas speciālas zināšanas,
- nodrošinātu efektīvas klīniskās izpētes centru pārbaudes,
- atjauninātu attiecīgo informāciju *EudraCT* datubāzē.

3.5. Informējamās personas

125. Būtiski grozījumi var attiekties uz informāciju, kas ir svarīga valsts kompetentās iestādes, ētikas komitejas vai abu iestāžu veiktajā vērtēšanā.

3.6. Nebūtiski grozījumi

132. Sponsoram nav jāziņo par nebūtiskiem grozījumiem dokumentācijā, ko iesniedz valsts kompetentajai iestādei vai ētikas komitejai. Tomēr nebūtiski grozījumi ir jāreģistrē un jāiekļauj nākamajā reizē iesniedzamajā dokumentācijā, piemēram, nākamajā paziņojumā par būtisku grozījumu. Tas īpaši attiecas uz klīniskās izpētes pieteikuma veidlapu. Būtisku grozījumu gadījumā šī veidlapa ir pilnīgi atjaunināma. Nebūtisku grozījumu dokumentācijai pēc pieprasījuma jābūt pieejamai attiecīgi arī pārbaudes veikšanai pētījuma centrā vai sponsora telpās.

3.7. Paziņojuma forma un saturs

133. Paziņojumā par būtisku grozījumu jāietver šāda informācija:

a) parakstīta pavadvēstule, kurā iekļauj:

- virsrakstā – *EudraCT* numuru un sponsora protokola numuru (ja ir) kopā ar izpētes nosaukumu un sponsora grozījuma koda numuru, ar kuru īpaši identificē būtisko grozījumu. Īpaša uzmanība jāpievērš koda numura konsekventai lietošanai,
- pretendenta identifikācijas datus,
- grozījuma identifikācijas datus (sponsora būtiskā grozījuma koda numuru ⁽¹⁾ un datumu). Viens grozījums var attiekties uz vairākām izmaiņām protokolā vai zinātniskā pamatojuma dokumentos,
- uzsvērtu norādi uz visām īpašajām problēmām, kas saistītas ar grozījumu, un norādi, kur attiecīgā informācija vai teksts minēts sākotnējā pieteikuma dokumentācijā,
- jebkuras tādas informācijas identifikācijas datus, kas nav iekļauta grozījumu paziņošanas veidlapā, bet kas var ietekmēt riskus, kuriem pakļauti izpētes dalībnieki,
- vajadzības gadījumā – sarakstu ar visiem klīniskās izpētes gadījumiem, ko ietekmējis grozījums, norādot to *EudraCT* numurus un attiecīgā grozījuma koda numurus (sk. iepriekš);

b) grozījumu paziņošanas veidlapa (ar grozījumiem), kas publicēta *EudraLex* dokumenta *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Eiropas Savie-

⁽¹⁾ Koda numuru identificē grozījumu un attiecas uz visiem iesniegtajiem dokumentiem. Sponsors lemj, kuru kodu izmantot. Grozījuma veidlapas E1. iedaļa aizpildāma, izmantojot tā jaunā grozījuma datus un versiju, uz kuru šī veidlapa attiecas.

nības Zāļu reglamentēšanas noteikumi) ⁽²⁾ 10. sējumā. Jāizmanto tikai šī grozījumu paziņošanas veidlapa;

c) grozījuma apraksts:

- izraksts no grozītajiem dokumentiem, kuros, izmantojot labojumu marķējumu, parādīts iepriekšējais un jaunais formulējums, kā arī izraksts, kurā ir tikai jaunais formulējums,
- neatkarīgi no iepriekšējā punkta gadījumā, ja izmaiņas ir tik plašas vai būtiskas, ka pamato dokumenta pilnīgi jaunas versijas izstrādi, – visa dokumenta jaunā versija. Šādā gadījumā papildu tabulā jānorāda dokumentos veiktie grozījumi. Šajā sarakstā vienādās izmaiņas var grupēt.

Jaunā versija jāidentificē ar datumu un atjauninātās versijas numuru;

d) attiecīgos gadījumos papildu informācija, iekļaujot:

- datu kopsavilkumu,
- atjauninātu vispārēju risku/lietderīguma novērtējumu,
- iespējamās sekas pētījumā jau iekļautajām pētāmajām personām,
- rezultātu novērtēšanas iespējamās sekas;

e) ja ar būtisko grozījumu tiek mainīti klīniskās izpētes pieteikuma veidlapas dati – pārskatīta XML datnes kopija, kurā iekļauti grozītie dati. Ja veidlapa nav iesniegta, izmantojot telemātikas sistēmu, pārskatītajā veidlapā jāiezīmē lauki, kurus ietekmē būtiskais grozījums ⁽³⁾.

134. Ja būtisks grozījums ietekmē vairāk nekā vienu konkrētā sponsora un konkrēto pētāmo zāļu klīnisko izpēti, sponsors var attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei/ētikas komitejai iesniegt vienu paziņojumu. Pavadvēstulē un paziņojumā jāiekļauj saraksts ar visām grozījuma ietekmētajām klīniskām izpētēm, norādot to *EudraCT* un attiecīgā grozījuma koda numurus. Ja ar būtisko grozījumu tiek mainītas vairākas klīniskās izpētes pieteikuma veidlapas, jāatjaunina visas veidlapas (sk. 3.7. iedaļu).

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

⁽³⁾ Klīniskās izpētes atļaujas veidlapas A4. iedaļā jāiekļauj sākotnēji apstiprinātā protokola versija un datums, ko nevar mainīt, ja protokolu vēlāk groza. Grozījumu veidlapas B4. iedaļā jāiekļauj pašlaik apstiprinātā protokola versija un datums. Jāņem vērā, ka klīniskās izpētes atļaujas veidlapas H iedaļa nav jāmaina, jo tā attiecas uz klīniskās izpētes atļaujas pieteikuma statusu ētikas komitejā laikā, kad klīniskās izpētes atļauju iesniedz kompetentajā iestādē.

3.8. Atbildes sniegšanas termiņš, īstenošana

135. Direktīvas 2001/20/EK 10. panta a) punkta otrā un trešā daļa ir izteikta šādi:

“Balstoties uz 6. panta 3. punktā minēto informāciju un saskaņā ar 7. pantu ētikas komiteja sniedz atzinumu ilgākais 35 dienu laikā kopš labā un pienācīgā formā piedāvāto grozījumu saņemšanas. Ja šis atzinums ir nelabvēlīgs, sponsors nedrīkst ieviest grozījumus protokolā.

Ja ētikas komitejas atzinums ir labvēlīgs un dalībvalstu kompetentās iestādes nav atradušas pamatojumu iepriekšminēto būtisko grozījumu nepieņemšanai, sponsors turpina veikt klīnisko izpēti, ievērojot grozīto protokolu. Pretējā gadījumā sponsors vai nu ņem vērā pamatojumu nepieņemšanai un attiecīgi pieņem piedāvātos grozījumus protokolā, vai atsauc piedāvātos grozījumus”.

136. Tādējādi ētikas komitejai atzinums par ierosinātā būtiskā grozījuma dokumentu derīgumu ir jāsniedz 35 kalendāro dienu laikā. Ja ētikas komiteja atzīst, ka iesniegtie dokumenti nav derīgi, tai jāinformē par to pretendents šā 35 dienu perioda pirmo 10 kalendāro dienu laikā. Atbildē jānorāda iemesli.

137. Attiecībā uz valsts kompetento iestādi Direktīvā 2001/20/EK termiņš nav noteikts, bet, ņemot vērā atļaujas pieprasījuma apstiprināšanas laiku, valsts kompetentā iestāde ir aicināta sniegt atbildi 35 kalendāro dienu laikā pēc derīga grozījuma paziņojuma saņemšanas. Šajā periodā ir iekļauta iesniegto dokumentu apstiprināšana. Ja iesniegtie dokumenti nav derīgi (piemēram, dokumentācijā nav iekļauti šajās pamatnostādnēs noteiktie dokumenti), valsts kompetentā iestāde ir aicināta par to informēt pretendentu šā 35 dienu perioda pirmo 10 kalendāro dienu laikā. Atbildē jānorāda iemesli. Minēto atbildes sniegšanas termiņu var pagarināt, ja šāds pagarinājums ir pamatots, ņemot vērā būtiskā grozījuma īpatnības, piemēram, ja valsts kompetentajai iestādei ir jāapspriežas ar ekspertu grupu vai komiteju. Šādos gadījumos valsts kompetentā iestāde paziņo sponsoram par pagarinājuma ilgumu un tā iemesliem. Ja valsts kompetentā iestāde norāda, ka tai nav pamatojuma grozījuma noraidīšanai, sponsors var īstenot izmaiņas, pat ja kopš būtiskā grozījuma iesniegšanas ir pagājušas mazāk nekā 35 dienas.

138. Attiecībā uz grozījumiem, kas iesniegti tikai ētikas komitejai vai tikai valsts kompetentajai iestādei, – sponsors var īstenot grozījumu, kad ētikas komitejas atzinums ir labvē-

līgs vai valsts kompetentā iestāde nav izvirzījusi pamatojumu grozījuma noraidīšanai.

139. Līdz tam laikam, pamatojoties uz sākotnējo dokumentāciju, izpēti var turpināt, ja netiek piemēroti steidzami drošības pasākumu noteikumi.

140. Pretendenti jāzina, ka minētās procedūras paredzētas ātrai un efektīvai būtisko grozījumu noformēšanai. Tādēļ neapmierinošas dokumentācijas dēļ būtisko grozījumu var noraidīt. Grozījumu noraidīšana nemazina pretendenta tiesības iesniegt dokumentus atkārtoti.

141. Pēc atļaujas saņemšanas sponsora pienākums ir nodrošināt izmaiņu paziņošanu pētniekiem.

3.9. Paziņojums par steidzamiem drošības pasākumiem

142. Direktīvas 2001/20/EK 10. panta b) punkts ir izteikts šādi:

“Neskarot a) punktu, ņemot vērā apstākļus, jo īpaši jaunu gadījumu rašanos attiecībā uz izpētes veikšanu vai izpētei pakļauto zāļu attīstību, ja šis jaunais gadījums, iespējams, ietekmē izpētei pakļautās personas drošību, sponsors un pētnieks veic attiecīgus steidzamus drošības pasākumus, lai aizsargātu izpētei pakļautās personas pret tiešām briesmām. Sponsors turpmāk informē kompetentās iestādes par šiem jaunajiem gadījumiem un veiktajiem pasākumiem un nodrošina, ka ētikas komiteja tiek informēta tajā pašā laikā.”

143. Piemēram, klīniskās izpētes dalībnieku drošībai paredzētie steidzami drošības pasākumi ir pētījuma pagaidu apturēšana (sk. 3.10. iedaļu) vai papildu uzraudzības pasākumu noteikšana.

144. Steidzamus drošības pasākumus var uzsākt bez kompetentās iestādes iepriekšējas informēšanas. Tomēr sponsoram *ex post* iespējami ātri jāinformē attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde un ētikas komiteja par jaunajiem notikumiem, veiktajiem pasākumiem un turpmāko darbību plānu. Ja sākotnējā saziņa notikusi pa tālruni, attiecīgās informācija izsekojamības labad pēc tam ir jānosūta pa faksu vai e-pastu. Vēlāk jāiesniedz rakstisks ziņojums.

145. Steidzamo drošības pasākumu *ex post* paziņošana nav atkarīga no pienākuma:

- paziņot būtiskus grozījumus (sk. iepriekš),
- paziņot par izpētes priekšlaicīgu izbeigšanu 15 dienu laikā saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 10. panta c) punktu (sk. iepriekš minēto 4.2.2. iedaļu), un
- paziņot par nevēlamiem notikumiem un nopietnām blaknēm saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 16. un 17. pantu.

3.10. Izpētes pagaidu apturēšana

146. Izpētes pagaidu apturēšana ir apstiprinātājā protokolā neparedzēta tādas izpētes pārtraukšana, kuru ir plānots atsākt.
147. Pagaidu apturēšana var būt:
- būtisks grozījums, vai
 - Direktīvas 2001/20/EK 10. panta b) punktā minētā steidzamā drošības pasākuma daļa. Šādā gadījumā par izpētes pagaidu apturēšanu ir jāpaziņo nekavējoties un saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 10. panta c) punkta otrajā teikumā noteikto termiņu ne vēlāk kā 15 dienu laikā pēc izpētes pagaidu apturēšanas.
148. Iemesli un ietekmes joma, piemēram, pētāmo personu iesaistīšanas apturēšana vai izpētē jau iekļauto pētāmo personu ārstēšanas pārtraukšana, ir skaidri jānorāda paziņojumā (būtiska grozījuma gadījumā, sk. 3.7. iedaļu) vai *ex post* informācijā (steidzamu drošības pasākumu gadījumā, sk. 3.9. iedaļu).
149. Izpētes atsākšana ir uzskatāma par būtisku grozījumu, sniedzot liecību, ka pētījumu atsākt ir droši.
150. Ja sponsors nolemj neatsākt uz laiku apturētu izpēti, tam saskaņā ar Direktīvas 2001/20/EK 10. panta c) punkta otro teikumu par savu lēmumu 15 dienu laikā ir jāpaziņo attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei (sk. 4.2. iedaļu).

3.11. Valsts kompetentās iestādes realizēta klīniskās izpētes pārtraukšana/aizliegšana tās drošības vai zinātniskā lietderīguma šaubu gadījumā

151. Direktīvas 2001/20/EK 12. panta 1) punkts ir izteikts šādi:

“Ja dalībvalstij ir objektīvs pamatojums uzskatīt, ka 9. panta 2. punktā minētā atļaujas izsniegšanas pieprasījuma nosacījumi vairs netiek ievēroti, vai ir informācija, kas rada šaubas par klīniskās izpētes drošību vai zinātnisko derīgumu, tā var pārtraukt vai aizliegt klīnisko izpēti, par to informējot sponsoru.

Pirms dalībvalsts pieņem savu lēmumu, tā, izņemot gadījumus, kad pastāv nopietns risks, prasa sponsoram un/vai pētniekam sniegt savu atzinumu nedēļas laikā.

Šajā gadījumā attiecīgā kompetentā iestāde tālāk informē citas kompetentās iestādes, attiecīgo ētikas komiteju, aģentūru un Komisiju par savu lēmumu pārtraukt vai aizliegt izpēti un par šā lēmuma iemesliem.”

152. Ja izpēte pēc apturēšanas tiek izbeigta, piemēro noteikumus par izpētes beigu paziņošanu (sk. 4.2. iedaļu).

3.12. Neatbilstība spēkā esošajiem klīniskās izpētes noteikumiem

153. Direktīvas 2001/20/EK 12. panta 2) punktā noteikts:

“Ja kompetentajai iestādei ir objektīvs pamatojums uzskatīt, ka sponsors vai pētnieks, vai kāda cita izpētes veikšanā iesaistīta persona vairs nepilda noteiktās saistības, tā par to informē attiecīgo personu, norādot darbības, kas tai jāveic, lai labotu šo situāciju. Attiecīgā kompetentā iestāde tālāk informē ētikas komiteju, citas kompetentās iestādes un Komisiju par šīm darbībām.”

154. Valsts kompetentajai iestādei ir jānosaka minēto “darbību” īstenošanas grafiks un datums, kad sponsoram jāiesniedz valsts kompetentajai iestādei ziņojums par šo darbību norisi un pabeigšanu.

155. Sponsoram ir jānodrošina valsts kompetento iestāžu noteikto “darbību” tūlītēja īstenošana un jāziņo attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei par to īstenošanas norisi un pabeigšanu saskaņā ar noteikto grafiku.

156. Valsts kompetentajai iestādei par šīm “darbībām” ir jāinformē citas valsts kompetentās iestādes, attiecīgās dalībvalsts ētikas komiteja un Komisija.

4. KLĪNISKĀS IZPĒTES BEIGU DEKLARĀCIJA

4.1. Juridiskais pamats un darbības joma

157. Direktīvas 2001/20/EK 10. panta c) punkts ir izteikts šādi:

“90 dienu laikā pēc klīniskās izpētes beigām sponsors informē attiecīgās dalībvalsts vai dalībvalstu kompetentās iestādes un ētikas komiteju par to, ka klīniskā izpēte ir pabeigta. Ja izpēte jāpārtrauc agrāk, šo laikposmu samazina līdz 15 dienām un iemeslus skaidri paskaidro.”

158. “Izpētes beigas” Direktīvā 2001/20/EK nav definētas. Izpētes beigu definīcija ir jāiekļauj protokolā (norādījumus sk. 2.5. iedaļā). Par definīcijas izmaiņām sk. 3.4.1. iedaļu.

4.2. Izpētes beigu paziņošanas procedūra

4.2.1. Vispārīgi noteikumi

159. Kad izpēte ir pabeigta visās attiecīgajās dalībvalstīs/trešās valstīs, sponsoram ir jāpasatīvo izpētes beigu deklarācija. Klīniskās izpētes beigas ir definētas protokolā (sk. 4.1. iedaļu).

160. Deklarācija ir jāpasatīvo un jāiesniedz visu attiecīgo dalībvalstu kompetentajā iestādē un ētikas komitejā 90 dienu laikā pēc klīniskās izpētes beigām. Tālab jāizmanto *EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (Eiropas Savienības Zāļu reglamentēšanas noteikumi) 10. sējumā ⁽¹⁾ publicētā veidlapa.

161. Informētās dalībvalstis ir atbildīgas par minētās informācijas ievadīšanu *EudraCT* datubāzē.

4.2.2. Izpētes priekšlaicīgas izbeigšanas saīsinātais termiņš

162. Klīniskās izpētes ātrāka pabeigšana, ja iemesls nav saistīts ar drošību, bet tai ir cits pamatojums, piemēram, pētāmo personu drīzāka iesaistīšana izpētē, nekā paredzēts, nav uzskatāma par tās “priekšlaicīgu izbeigšanu”.

163. Priekšlaicīgas izbeigšanas gadījumā sponsoram attiecīgās dalībvalsts kompetentajai iestādei un ētikas komitejai par izpētes beigām ir jāpaziņo nekavējoties un ne vēlāk kā 15 dienu laikā pēc izpētes apturēšanas, skaidri norādot iemeslus un aprakstot turpmāk veicamos drošības pasākumus (ja tādi paredzēti).

4.3. Klīniskās izpētes kopsavilkuma ziņojums

164. Klīniskās izpētes kopsavilkuma ziņojums ir iekļauts izpētes beigu paziņojumā, lai gan parasti to iesniedz tikai pēc izpētes beigu paziņojuma. Sponsoram minētais kopsavilkuma ziņojums par izpēti, kas nav saistīta ar pediatrisko klīnisko izpēti, jāiesniedz viena gada laikā pēc tās pilnīgas pabeigšanas. Termiņi pediatriskai klīniskai izpētei ir noteikti Komisijas Paziņojumā 2009/C28/01. Norādījumi par klīniskās izpētes kopsavilkuma ziņojuma iesniegšanas kārtību, formātu, saturu un publisko pieejamību ir sniegti Komisijas Paziņojumā 2009/C28/01 un 2008/C168/02, kā arī to īstenošanas tehniskajos norādījumos ⁽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