

II

(Comunicări)

COMUNICĂRI PROVENIND DE LA INSTITUȚIILE, ORGANELE ȘI
ORGANISMELE UNIUNII EUROPENE

COMISIA EUROPEANĂ

**Comunicarea Comisiei – Orientări detaliate privind cererea adresată autorităților competente pentru
autorizarea unui studiu clinic de evaluare a unui medicament de uz uman, notificarea modificărilor
substanțiale și declarația privind încheierea studiului („SC-1”)**

(2010/C 82/01)

1. INTRODUCERE

1.1. Temeiul juridic

1. Prezentele orientări detaliate se bazează pe articolul 9 alineatul (8) din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman⁽¹⁾ (denumită în continuare „Directiva 2001/20/CE”), care prevede următoarele:

„În consultare cu statele membre, Comisia formulează și publică indicații detaliate privind:

(a) prezentarea și conținutul cererii menționate la alineatul (2) [respectiv depunerea unei cereri de autorizare valide la autoritatea competentă a statului membru în care sponsorul intenționează să desfășoare studiul clinic], precum și documentele care trebuie furnizate odată cu aceasta, privind calitatea și fabricarea produsului medicamentos experimental, testările toxicologice și farmacologice, protocolul și informațiile clinice privind produsul medicamentos experimental, în special broșura pentru investigator;

(b) prezentarea și conținutul propunerii de modificare menționate la articolul 10 litera (a) privind modificările substanțiale aduse protocolului;

(c) declarația privind încheierea studiului clinic.”

2. Prezentele orientări vizează aspecte legate de comitetele de etică numai în măsura în care dispozițiile incluse în Directiva 2001/20/CE sunt identice atât în privința autorității naționale competente, cât și în privința comitetului de etică. Aceasta înseamnă că următoarele secțiuni ale prezentelor orientări se aplică și comitetelor de etică:

— aspectele procedurale privind notificarea „modificărilor substanțiale” (secțiunile 3.1-3.3 și 3.5-3.8); și

— declarația privind încheierea studiului clinic (secțiunea 4).

În ceea ce privește celelalte aspecte, se face referire la acestea în orientările separate ale Comisiei emise în temeiul articolului 8 din Directiva 2001/20/CE.

3. În conformitate cu articolul 3 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE, toate cerințele de drept intern referitoare la studiile clinice trebuie să fie conforme cu procedurile și termenele prevăzute în Directiva 2001/20/CE, cum ar fi procedurile și termenele de autorizare a unui studiu clinic, notificarea unei modificări substanțiale și declarația privind încheierea studiului clinic. Prezentul document oferă orientări privind aceste aspecte.

4. Statele membre ale UE, statele membre contractante ale Spațiului Economic European („SEE”) ⁽²⁾ și persoanele care solicită autorizarea unui studiu clinic („solicitanții”), notifică modificările substanțiale și declară încheierea unui studiu clinic în UE, ar trebui să țină seama de prezentele orientări în momentul aplicării Directivei 2001/20/CE.

⁽¹⁾ JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

⁽²⁾ În sensul prezentului document, referirile la UE, statele membre UE sau statele membre trebuie înțelese ca incluzând și statele membre SEE sau statele membre SEE contractante, cu excepția situațiilor în care se indică altfel.

1.2. Domeniul de aplicare

5. Prezentele orientări vizează cererile de autorizare, modificările și declarația privind încheierea studiilor clinice care intră sub incidența Directivei 2001/20/CE. Directiva 2001/20/CE se aplică tuturor studiilor clinice, astfel cum sunt definite la articolul 2 litera (a) din directiva menționată. În ceea ce privește termenul „medicamente”, acesta se referă la medicamente de uz uman, astfel cum sunt definite la articolul 1 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman⁽¹⁾ (denumită în continuare „Directiva 2001/83/CE”). Acest termen include medicamentele a căror acțiune farmacologică, imunologică sau metabolică este încă incertă și încă se mai cercetează.

6. Acest termen include, de asemenea, medicamente care sunt menționate în mod specific în legislația UE privind produsele farmaceutice, precum medicamentele pentru terapie avansată⁽²⁾ sau medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, astfel cum sunt definite la articolul 1 alineatul (10) din Directiva 2001/83/CE.

7. De asemenea, Directiva 2001/20/CE se aplică și studiilor clinice intervenționale care implică medicamente pentru populația pediatrică și studiilor clinice intervenționale care implică medicamente fabricate sau reconstituite într-o farmacie (de spital) și destinate furnizării directe către participanții la studiile clinice.

8. Excluderile de la articolul 3 din Directiva 2001/83/CE nu sunt relevante în ceea ce privește domeniul de aplicare al Directivei 2001/20/CE și al prezentelor orientări.

9. Directiva 2001/20/CE nu se aplică:

- dispozitivelor medicale, dispozitivelor medicale implantabile active și dispozitivelor medicale pentru diagnostic in vitro, astfel cum sunt definite în legislația comunitară⁽³⁾,⁽⁴⁾,⁽⁵⁾;

⁽¹⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67, cu modificările ulterioare.

⁽²⁾ Astfel cum sunt definite la articolul 2 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004, JO L 324, 10.12.2007, p. 121 (denumit în continuare „Regulamentul (CE) nr. 1394/2007”).

⁽³⁾ Directiva 93/42/CEE a Consiliului din 14 iunie 1993 privind dispozitivele medicale (JO L 169, 12.7.1993, p. 1), cu modificările ulterioare.

⁽⁴⁾ Directiva 90/385/CEE a Consiliului din 20 iunie 1990 privind apropierea legislațiilor statelor membre referitoare la dispozitivele medicale active implantabile (JO L 189, 20.7.1990, p. 17), cu modificările ulterioare.

⁽⁵⁾ Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 octombrie 1998 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro (JO L 331, 7.12.1998, p. 1), cu modificările ulterioare.

- produselor cosmetice, astfel cum sunt definite în legislația comunitară⁽⁶⁾;

- alimentelor, astfel cum sunt definite în legislația comunitară⁽⁷⁾.

10. Pentru a stabili „limitele” între aceste legislații sectoriale (de exemplu, medicamente/alimente, medicamente/produse cosmetice, medicamente/dispozitive medicale), se aplică criteriile stabilite în jurisprudența Curții Europene de Justiție și se face referire la ghidurile relevante⁽⁸⁾.

1.3. Definiții

11. Definițiile incluse în Directiva 2001/20/CE, în actele normative de punere în aplicare a acesteia și în documentele orientative din versiunea curentă se aplică și în cazul prezentelor orientări. În ceea ce privește ghidurile privind punerea în aplicare, următoarele documente orientative oferă în mod special definiții suplimentare importante:

- *Orientări privind medicamentele experimentale (ME) și alte medicamente folosite în studiile clinice* (cu privire la termenul „medicamente experimentale”) ⁽⁹⁾;

- *Anexa 13 la Ghid privind bunele practici de fabricare – Fabricarea medicamentelor experimentale* ⁽¹⁰⁾;

- *Ghid al Comisiei privind farmacovigilența în cazul medicamentelor de uz uman* (privind termenul „studiu non-intervențional”); ⁽¹¹⁾ și

- *Document cu întrebări și răspunsuri referitoare la directiva privind studiile clinice* ⁽¹²⁾.

⁽⁶⁾ Directiva Consiliului 76/768/CEE din 27 iulie 1976 privind apropierea legislațiilor statelor membre cu privire la produsele cosmetice (JO L 262, 27.9.1976, p. 169), cu modificările ulterioare.

⁽⁷⁾ Regulamentul (CE) nr. 178/2002 a Parlamentului European și a Consiliului din 28 ianuarie 2002 de stabilire a principiilor și a cerințelor generale ale legislației alimentare, de instituire a Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară și de stabilire a procedurilor în domeniul siguranței produselor alimentare (JO L 31, 1.2.2002, p. 1), cu modificările ulterioare.

⁽⁸⁾ A se vedea, de exemplu, 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⁾ Volumul 9A din *Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană* (septembrie 2008), partea 1, secțiunea 7.1. (p. 90).

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

12. În sensul prezentelor orientări, „stat membru în cauză” înseamnă statul membru în care studiul clinic urmează să fie efectuat. Pentru un anumit studiu clinic, pot exista mai multe state membre în cauză (studii clinice multinaționale). „Țară ICH” înseamnă o țară terță care este parte la Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman, și anume SUA și Japonia.

2. CEREREA DE AUTORIZARE A UNUI STUDIU CLINIC

2.1. Aspecte procedurale

2.1.1. Temei juridic

13. Articolul 9 alineatul (1) paragraful al doilea și alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„Sponsorul nu poate începe un studiu clinic decât după ce a primit de la comitetul de etică un aviz favorabil și cu condiția ca autoritatea competentă a statului membru în cauză să nu fi adus sponsorului obiecții motivate. ...

Înainte de inițierea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să depună autorității competente a statului membru în care urmează să desfășoare studiul clinic o cerere validă de autorizare ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ A se vedea și considerentul 11 al Directivei 2001/20/CE: «În general, ar trebui prevăzută o autorizare implicită, ceea ce înseamnă că, în cazul unui vot pozitiv al comitetului de etică și în absența obiecției autorității competente la expirarea unui anumit termen, studiile clinice ar putea începe.»

2.1.2. Cererea de autorizare, termene aplicabile, autorizare tacită

14. Solicitantul depune o cerere de autorizare a unui studiu clinic la autoritatea națională competentă a statului membru în cauză.

15. În conformitate cu articolul 9 alineatul (4) din Directiva 2001/20/CE, evaluarea unei cereri de autorizare valide de către autoritatea națională competentă se efectuează cât mai rapid posibil și nu poate să depășească 60 de zile calendaristice.

16. Validarea cererii de autorizare este inclusă în perioada de 60 de zile calendaristice. Ziua 0 este ziua primirii cererii. Dacă cererea este validă și dacă până în ziua 60 nu s-a prezentat nicio obiecție motivată, studiul clinic este autorizat de către autoritatea națională competentă a statului membru în cauză [„autorizare tacită” ⁽¹⁾].

⁽¹⁾ Termenul „autorizare” va fi folosit pe tot parcursul documentului.

17. Cu toate acestea, la articolul 9 alineatele (4), (5) și (6) din Directiva 2001/20/CE sunt prevăzute excepții importante de la normele privind termenele și autorizarea tacită în ceea ce privește anumite medicamente, inclusiv medicamente al căror ingredient activ este un produs biologic de origine umană sau animală sau care conțin componente biologice de origine umană sau animală sau a căror fabricare necesită astfel de componente. Excepțiile se aplică și medicamentelor pentru terapia genică, terapia celulelor somatice, inclusiv terapia cu celule xenogenice și tuturor medicamentelor care conțin organisme modificate genetic.

2.1.3. Domeniul de aplicare al autorizației

18. Autorizarea unui studiu clinic de către autoritatea națională competentă este valabilă pentru un studiu clinic efectuat în statul membru respectiv. Această autorizare nu trebuie să fie considerată a fi o opinie științifică referitoare la programul de dezvoltare a medicamentului experimental („ME”) studiat.

2.1.4. Acțiunile subsecvente cererii de autorizare

2.1.4.1. Cererea nu este validă

19. Dacă o cerere nu este validă, autoritatea națională competentă ar trebui să informeze solicitantul în acest sens în primele 10 zile calendaristice ale perioadei menționate la secțiunea 2.1.2., precizând motivele.

2.1.4.2. Modificări privind documentația depusă, în timpul etapei de evaluare

20. După depunerea cererii de autorizare, documentația depusă se poate modifica. Aceasta poate avea loc:

— fie după ce autoritatea națională competentă comunică faptul că cererea nu este validă (a se vedea secțiunea 2.1.4.1). În acest caz, termenul prevăzut la articolul 9 alineatul (4) din Directiva 2001/20/CE intră din nou în vigoare atunci când se primește o cerere validă;

— fie la inițiativa solicitantului. În practică, solicitantul poate avea interesul de a modifica documentația depusă. Aceasta poate avea loc ca urmare a prezentării de obiecții motivate de către autoritatea națională competentă a unui alt stat membru sau a unei țări terțe în cauză, dacă solicitantul dorește să se asigure că documentația depusă în toate statele membre/țările terțe în cauză este identică. În acest caz, termenul prevăzut la articolul 9 alineatul (4) din Directiva 2001/20/CE intră din nou în vigoare; fie

— în urma notificării obiecțiilor motivate de către autoritatea competentă a statului membru în cauză: în acest caz, se aplică articolul 9 alineatul (3) din Directiva 2001/20/CE.

2.1.4.3. Retrageri

21. Evenimentele neașteptate sau informațiile suplimentare pot determina solicitantul să retragă cererea de autorizare înainte ca autoritatea națională competentă să ia o decizie cu privire la autorizare. Solicitantul ar trebui să informeze autoritatea națională competentă a statului membru în cauză imediat ce decide că intenționează să retragă cererea. Contactul inițial trebuie să se realizeze prin fax sau e-mail și include numărul EudraCT și alte date de identificare a studiului. Atunci când contactul inițial are loc prin telefon, acesta trebuie urmat, pentru asigurarea trasabilității, de trimiterea unui fax sau a unui e-mail. Contactul inițial ar trebui să fie urmat cât mai curând posibil de o scrisoare formală de retragere care să ofere o scurtă descriere a motivelor.
22. Dacă solicitantul dorește să depună încă o dată cererea, acesta trebuie să identifice cererea ca redepunere în scrisoarea de intenție („scrisoare de redepunere”) și în câmpul corespunzător din formularul de cerere pentru studiul clinic. Numărul inițial EudraCT este urmat de o literă după secvența numerică: A pentru prima redepunere, B pentru a doua redepunere, etc.

2.1.5. Interfața cu alte cerințe de autorizare

23. Solicitantul ar trebui să se asigure că cererile îndeplinesc alte cerințe care au legătură cu studiile clinice cu ME, după caz. De exemplu, dacă ME este un organism modificat genetic („OMG”), este posibil să fie necesară obținerea aprobării autorității competente relevante din statul membru în cauză pentru utilizarea acestuia în condiții de izolare sau pentru diseminarea deliberată, în conformitate cu Directiva 90/219/CEE a Consiliului din 23 aprilie 1990 privind utilizarea în condiții de izolare a microorganismelor modificate genetic ⁽¹⁾ sau cu Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului ⁽²⁾.

2.1.6. Alte aspecte

24. Dosarul cererii ar trebui să fie depus numai în versiune electronică și anume prin sistem telematic (dacă este disponibil la nivel național), prin e-mail sau un CD-ROM trimis prin poștă. Dacă se trimit documente pe suport de hârtie, acestea ar trebui să se limiteze la scrisoarea de intenție semnată.
25. Comisia încurajează autoritățile naționale competente să accepte limba engleză în comunicările acestora cu solicitanții și pentru documentația care nu este destinată publicului sau participanților la studiile clinice, cum ar fi documentația științifică.

2.2. Atribuirea numărului EudraCT

26. Înainte de depunerea cererii la autoritatea națională competentă, solicitantul ar trebui să obțină un număr EudraCT unic de la Sistemul comunitar pentru studii clinice EudraCT ⁽³⁾ prin procedura descrisă în versiunea în vigoare a *Orientărilor detaliate privind baza de date europeană a studiilor clinice* ⁽⁴⁾. Acest număr identifică protocolul pentru un studiu, indiferent dacă acesta este efectuat într-un singur centru sau în mai multe centre în unul sau mai multe state membre. Pentru a obține automat numărul EudraCT din baza de date, solicitantul trebuie să furnizeze câteva informații ⁽⁵⁾.

2.3. Scrisoarea de intenție

27. Solicitantul ar trebui să trimită împreună cu cererea o scrisoare de intenție semnată. Rândul care conține subiectul ar trebui să includă numărul EudraCT și numărul invariabil al protocolului atribuit de sponsor (dacă este disponibil), împreună cu titlul studiului.
28. În scrisoarea de intenție, solicitantul ar trebui să atragă atenția asupra particularităților studiului.
29. Totuși, în scrisoarea de intenție nu este necesar să se repete informații deja incluse în formularul de cerere pentru studiul clinic, cu următoarele excepții:
- caracteristicile specifice populației studiului, precum participanții la studiile clinice care nu își pot exprima consimțământul informat sau care sunt minori;
 - dacă studiul implică prima administrare a unei noi substanțe active unor pacienți umani;
 - dacă există un aviz științific referitor la studiu sau la ME, emis de către Agenția Europeană pentru Medicamente („agenția”) sau de către autoritatea națională competentă a unui stat membru sau a unei țări terțe; și
 - dacă studiul face parte sau urmează să facă parte din Planul de investigație pediatrică („PIP”), astfel cum se menționează la titlul II capitolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric ⁽⁶⁾. Dacă agenția a emis deja o decizie privind PIP, scrisoarea de intenție ar trebui să conțină link-ul către decizia agenției pe site-ul internet al acesteia (a se vedea și secțiunea 2.9).

⁽³⁾ <https://eudract.ema.europa.eu/>

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

⁽⁵⁾ De notat că studiile clinice pediatrice incluse într-un PIP convenit și desfășurate într-o țară terță trebuie, de asemenea, să fie introduse în EudraCT (a se vedea punctul 2.2.1. din Comunicarea Comisiei 2009/C28/01).

⁽⁶⁾ JO L 378, 27.11.2006, p. 1.

⁽¹⁾ JO L 117, 8.5.1990, p. 1, cu modificările ulterioare.

⁽²⁾ JO L 106, 17.4.2001, p. 1, cu modificările ulterioare.

30. În scrisoarea de intenție, solicitantul ar trebui să evidențieze dacă ME sau MNE este un produs narcotic sau psihotrop.
31. Solicitantul ar trebui să indice dacă informațiile relevante sunt incluse în dosarul cererii.
32. Solicitantul ar trebui să indice clar în scrisoarea de intenție unde anume în dosarul cererii sunt incluse informațiile de referință privind siguranța pentru a evalua dacă se suspectează că o reacție adversă este o reacție adversă gravă neașteptată („SUSAR”).
33. În cazul unei scrisori de redepunere (a se vedea secțiunea 2.1.4.3), solicitantul ar trebui să evidențieze modificările în comparație cu depunerea precedentă.

2.4. Formularul de cerere pentru studiile clinice

34. Pentru studiile clinice care intră sub incidența Directivei 2001/20/CE, există un formular de cerere unic la nivelul UE, prevăzut și publicat în volumul 10 din *EudraLex – Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană* ⁽¹⁾.
35. Unele dintre informațiile din formular, precum informațiile referitoare la solicitant și numele investigatorilor, vor fi relevante numai pentru un singur stat membru.
36. Semnătura solicitantului va confirma faptul că sponsorul consideră că:
- informațiile furnizate sunt complete;
 - documentele anexate conțin o prezentare exactă a informațiilor disponibile;
 - studiul clinic va fi desfășurat în conformitate cu protocolul; și
 - studiul clinic va fi desfășurat, iar informațiile privind SUSAR și rezultatele vor fi raportate în conformitate cu legislația aplicabilă.

37. Dacă formularul este depus pe suport hârtie (a se vedea secțiunea 2.1.6), solicitantul ar trebui să salveze întregul set de date din formularul de cerere pentru studii clinice ca fișier XML folosind instrumentul utilități și să transmită o copie electronică a acestui fișier XML pe suport CD-ROM.

38. Mai multe informații privind formularul de cerere pentru studiul clinic și modul în care ar trebui completat acesta sunt disponibile în versiunea în vigoare a următoarelor documente:

— *Orientări detaliate privind baza europeană de date a studiilor clinice* ⁽²⁾;

— *Manualul de instrucțiuni EudraCT* ⁽³⁾; și

— *Întrebări frecvente EudraCT* ⁽⁴⁾.

39. În plus, agenția dispune de un birou de asistență pentru sprijinirea solicitanților care doresc să adreseze întrebări în legătură cu EudraCT ⁽⁵⁾.

40. Anumite informații incluse în formularul de cerere pentru studiul clinic vor fi făcute publice după înregistrarea acestora în EudraCT de către autoritatea națională competentă a statului membru în cauză. Aceasta se realizează prin publicarea anumitor câmpuri de date incluse în EudraCT în conformitate cu ghidul aplicabil publicat de către Comisie ⁽⁶⁾.

2.5. Protocolul

41. În conformitate cu articolul 2 litera (h) prima teză din Directiva 2001/20/CE, protocolul este un „document care descrie obiectivul sau obiectivele, concepția, metoda, aspectele statistice și organizarea unui studiu”.

42. Protocolul ar trebui să fie identificat prin titlu, codul numeric al protocolului atribuit de sponsor, specific pentru toate versiunile protocolului (dacă există), data și numărul versiunii care va fi actualizată în momentul modificării și un titlu sau nume scurt atribuit acestuia.

43. Pentru conținutul și formatul protocolului, se face referire la secțiunea 6 din *Ghidul comunitar privind bunele practici clinice* (CPMP/ICH/135/95) ⁽⁷⁾. În special, protocolul ar trebui să includă:

— o definiție clară și inechivocă a încheierii studiului în cauză. În majoritatea cazurilor, aceasta va fi data ultimei vizite a ultimului pacient care este inclus în studiu. Orice excepții de la această regulă trebuie să fie justificate în protocol; și

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

⁽⁷⁾ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

- o descriere a planului pentru asigurarea oricărei îngrijiri suplimentare pentru participanții la studiu după ce participarea acestora la studiu ia sfârșit, atunci când acest plan este diferit de ceea ce se preconizează în mod normal ca urmare a afecțiunii participantului la studiul clinic.
44. Protocolul ar trebui să indice în mod clar substudiile efectuate în toate centrele în care se desfășoară studiul sau doar în centre specifice.
45. Protocolul ar trebui să includă, de asemenea, informațiile relevante pentru evaluarea studiilor clinice de către comitetul de etică. În acest scop, protocolul ar trebui să includă următoarele informații:
- o discuție a relevanței studiului clinic și a concepției acestuia, pentru a permite evaluarea în sensul articolului 6 alineatului (3) litera (a) din Directiva 2001/20/CE;
 - o evaluare a beneficiilor și riscurilor anticipate, astfel cum se prevede în articolul 3 alineatul (2) litera (a) din Directiva 2001/20/CE [a se vedea articolul 6 alineatul (3) litera (b) din Directiva 2001/20/CE];
 - o justificare pentru includerea participanților aflați în incapacitatea de a-și exprima consimțământul informat sau a altor populații speciale, precum minorii [a se vedea articolul 6 alineatul (3) litera (g) din Directiva 2001/20/CE]; și
 - o descriere detaliată a modalității de recrutare și de obținere a consimțământului informat, în special atunci când participanții se află în incapacitatea de a-și exprima consimțământul informat [a se vedea articolul 6 alineatul (3) litera (k) din Directiva 2001/20/CE].
46. Mai multe detalii sunt oferite în orientările separate ale Comisiei pe baza articolului 8 din Directiva 2001/20/CE.
47. Este posibil ca un sponsor să dorească să desfășoare un studiu clinic cu o substanță activă care este disponibilă în Uniunea Europeană sub diferite denumiri comerciale într-o serie de medicamente care dețin autorizație de introducere pe piață în statul membru în cauză. Un astfel de studiu poate fi desfășurat, de exemplu, pentru a se aborda practicile clinice locale la fiecare centru în care se desfășoară studiul clinic în statul membru în cauză. În acest caz, tratamentul poate fi definit în protocol doar prin substanța activă sau prin codul anatomic-terapeutic-chimic („ATC”) (nivel 3-5), fără a fi specificată denumirea comercială a fiecărui produs.
48. În ceea ce privește notificarea evenimentelor adverse, protocolul:
- poate identifica evenimentele adverse grave care nu trebuie să fie raportate imediat de către investigator [a se vedea articolul 16 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE]; și
 - identifică evenimentele adverse sau anomaliile de laborator critice pentru evaluările privind siguranța care urmează să fie raportate sponsorului [a se vedea articolul 16 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE].
49. În anumite cazuri, ar putea fi necesar ca în protocol să se abordeze aspectele legate de dezvăluirea ME. Pentru detalii, se face referire la ghidul privind raportarea reacțiilor adverse publicat în volumul 10 din *EudraLex – Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană* ⁽¹⁾.
50. În ceea ce privește studiile clinice care implică prima administrare a unui medicament la pacienți umani, orientări suplimentare sunt conținute în *Ghid privind strategiile pentru identificarea și atenuarea riscurilor pentru studiile clinice care implică prima administrare la pacienți umani a unor medicamente experimentale* ⁽²⁾.
51. Protocolul ar trebui să fie însoțit de un sinopsis al protocolului.
52. Protocolul ar trebui să fie semnat de către sponsor și:
- de către investigatorul coordonator general în cazul unui studiu desfășurat în mai multe centre (inclusiv multinațional) sau
 - investigatorul principal pentru un studiu desfășurat într-un singur centru.
- ## 2.6. Broșura pentru investigator
53. În conformitate cu articolul 2 litera (g) din Directiva 2001/20/CE, broșura pentru investigator („BI”) este „totalitatea datelor clinice și non-clinice privind produsul sau produsele medicamentoase destinate experimentelor clinice și care sunt relevante pentru studiul acestor produse, în cazul utilizării pe subiecți umani”.
54. O cerere de autorizare a unui studiu trebuie să fie însoțită de o BI sau de un document utilizat în locul BI (a se vedea mai jos). Scopul acesteia este de a oferi investigatorilor și altor persoane implicate în studiu informațiile necesare pentru facilitarea înțelegerii fundamentării și respectării caracteristicilor esențiale ale protocolului, precum doza, frecvența/intervalul de dozare, metodele de administrare și procedurile de monitorizare a siguranței.

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

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

55. Conținutul, formatul și procedurile pentru actualizarea BI trebuie să fie conforme cu articolul 8 alineatul (1) din Directiva 2005/28/CE a Comisiei de stabilire a principiilor și a orientărilor detaliate privind aplicarea bunelor practici clinice în ceea ce privește medicamentele experimentale de uz uman, precum și a cerințelor pentru acordarea autorizației de fabricație sau de import de astfel de produse⁽¹⁾ (denumită în continuare „Directiva 2005/28/CE”) și cu *Liniile directe comunitare privind bunele practici clinice* (CPMP/ICH/135/95). Broșura pentru investigator ar trebui să fie întocmită utilizând toate informațiile și datele disponibile care sprijină fundamentarea studiului clinic propus și utilizarea în siguranță a ME în studiu și ar trebui să fie prezentată sub formă de rezumate.

56. Rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului („RCP”) poate fi folosit în locul BI dacă ME este autorizat în orice stat membru sau țară ICH și este utilizat în conformitate cu termenii autorizației de introducere pe piață. În ceea ce privește țările ICH, se folosește documentul echivalent cu RCP. În cazul în care condițiile de utilizare în cadrul studiului clinic diferă de cele autorizate, RCP ar trebui să fie completat de un rezumat al datelor clinice și non-clinice relevante care sprijină utilizarea ME în studiul clinic. Atunci când ME este identificat în protocol numai prin substanța activă, sponsorul ar trebui să aleagă un singur RCP ca echivalent pentru BI în ceea ce privește toate produsele medicamentoase care conțin acea substanță activă și care sunt utilizate în oricare dintre centrele în care se desfășoară studiul clinic.

57. Pentru un studiu multinațional, atunci când medicamentul care urmează a fi utilizat în fiecare stat membru este cel autorizat la nivel național, iar RCP diferă între statele membre, sponsorul ar trebui să aleagă un singur RCP în vederea înlocuirii BI pentru întregul studiu clinic. Acest RCP ar trebui să fie cel mai adecvat pentru garantarea siguranței pacienților.

58. BI care conține cele mai recente modificări și care a fost aprobată de către autoritatea națională competentă sau documentul echivalent (de exemplu RCP pentru produsele introduse pe piață) reprezintă sursa de referință privind siguranța pentru evaluarea gradului de previzibilitate al oricărei reacții adverse care ar putea apărea în timpul studiului clinic.

2.7. Dosarul ME

59. Articolul 2 litera (d) din Directiva 2001/20/CE definește un ME după cum urmează:

„Principiu activ sub formă de produs farmaceutic sau placebo experimentat sau utilizat ca reper într-un studiu clinic, inclusiv produsele care beneficiază deja de o autorizație de comercializare, dar care sunt utilizate sau formulate (prezentare sau ambalare) diferit de forma auto-

rizată sau sunt folosite pentru o indicație neautorizată sau în scopul obținerii unor informații suplimentare asupra formei autorizate”.

60. Dosarul ME („DME”) oferă informații privind calitatea oricărui ME (și anume inclusiv produsul de referință și placebo), fabricarea și controlul ME și datele provenind din studii non-clinice și din utilizarea clinică a acestuia. Cu toate acestea, în multe cazuri în care pentru ME s-a emis o autorizație de introducere pe piață, nu este necesar un DME. Se face referire la secțiunea 2.7.1 (în ceea ce privește respectarea bunelor practici de fabricare, „BPF”) și la secțiunea 2.7.3 (în ceea ce privește datele).

2.7.1. Respectarea BPF

61. În ceea ce privește respectarea BPF, în următoarele cazuri nu este nevoie să se depună nicio documentație:

- pentru ME s-a emis o autorizație de introducere pe piață în UE sau într-o țară ICH, acesta nu este modificat și este fabricat în UE; sau
- ME nu este fabricat în UE, însă s-a emis o autorizație de introducere pe piață în UE și nu este modificat.

62. Dacă pentru ME nu s-a emis o autorizație de introducere pe piață în UE sau într-o țară ICH, iar acesta nu este fabricat în UE, trebuie depuse următoarele documente:

- o copie a autorizației de import, astfel cum este definită la articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE; și
- o certificare emisă de o persoană calificată („PC”) din UE, potrivit căreia procesul de fabricație respectă BPF cel puțin echivalente cu BPF din UE. În ceea ce privește această certificare, există prevederi specifice în acordurile de recunoaștere reciprocă între UE și țările terțe⁽²⁾.

63. În toate celelalte cazuri, pentru a documenta respectarea BPF, astfel cum se prevede în Directiva 2003/94/CE și în ghidul detaliat privind punerea în aplicare în ceea ce privește ME⁽³⁾, solicitantul ar trebui să depună o copie a autorizației de fabricație/import menționate la articolul 13 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE conținând domeniul de aplicare al autorizației de fabricație/import.

2.7.2. Date referitoare la ME

2.7.2.1. Observații introductive

64. În ceea ce privește datele, DME poate fi înlocuit cu un alt document care poate fi depus separat sau cu un DME simplificat. Detaliile referitoare la „DME simplificat” sunt prevăzute la în secțiunea 2.7.3.

⁽²⁾ Mai multe informații sunt disponibile aici: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

⁽³⁾ Anexa 13 la volumul 4 din *EudraLex – Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană* (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

⁽¹⁾ JO L 91, 9.4.2005, p. 13.

65. DME ar trebui să conțină ca prefață un cuprins detaliat și un glosar de termeni.
66. Informațiile din DME ar trebui să fie concise. DME nu ar trebui să fie inutil de voluminos. Este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabel, însoțite de scurte descrieri care să evidențieze principalele aspecte importante.
67. În ceea ce privește diferitele tipuri de ME, agenția oferă, de asemenea, orientări care sunt disponibile în volumul 3 din *EudraLex – Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană* ⁽¹⁾.

2.7.2.2. Datele privind calitatea

68. Datele privind calitatea ar trebui prezentate într-o structură logică, precum titlurile din versiunea în vigoare a *Ghidului cerințelor privind documentația referitoare la calitatea chimică și farmaceutică a medicamentelor experimentale utilizate în studiile clinice* ⁽²⁾. Acest document conține și orientări privind calitatea placebo.
69. În ceea ce privește ME biotehnologice, acestea sunt menționate în *Ghidul de evaluare a din punctul de vedere al siguranței virale a medicamentelor experimentale biotehnologice*, cu modificările ulterioare ⁽³⁾.
70. În cazuri excepționale, atunci când impuritățile nu sunt justificate în specificație sau atunci când sunt detectate impurități neașteptate (neincluse în specificație), ar trebui anexat certificatul de analiză pentru produsele utilizate în cadrul studiului. Solicitanții ar trebui să evalueze necesitatea de a depune un Certificat TSE.

2.7.2.3. Date non-clinice farmacologice și toxicologice

71. De asemenea, solicitantul ar trebui să prezinte rezumate ale datelor non-clinice farmacologice și toxicologice pentru orice ME utilizat în studiul clinic. Acesta ar trebui să prezinte și o listă de referință a studiilor desfășurate și a trimerilor la literatura de specialitate. Datele complete din studii și copii ale referințelor ar trebui să fie puse la dispoziție la cerere. Atunci când este cazul, este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabel, însoțite de scurte descrieri care să evidențieze principalele aspecte importante. Rezumatele studiilor efectuate ar trebui să permită o evaluare a adecvației studiului și dacă studiul a fost efectuat în conformitate cu un protocol acceptabil.

72. Datele non-clinice farmacologice și toxicologice ar trebui să fie prezentate într-o structură logică, precum titlurile din versiunea în vigoare a Modulului 4 din *Documentul tehnic comun* ⁽⁴⁾, sau în format eCTD.

73. Se face referire la ghidurile comunitare specifice conținute în volumul 3 din *EudraLex* ⁽⁵⁾, în special în *Nota orientativă cu privire la studiile non-clinice privind siguranța pentru desfășurarea studiilor clinice pe pacienți umani și pentru autorizarea introducerii pe piață a produselor farmaceutice*, cu modificările ulterioare (CPMP/ICH/286/95).

74. Această secțiune ar trebui să ofere o analiză critică a datelor, inclusiv justificarea omisiunilor, și o evaluare a siguranței produsului în contextul studiului clinic propus și nu doar un simplu rezumat al studiilor efectuate.

75. Protocoalele ar trebui să îndeplinească cerințele ghidului privind bunele practici de laborator („BPL”), dacă este cazul. Solicitantul ar trebui să prezinte o declarație a statutului BPL al tuturor studiilor.

76. Materialul testat folosit în studiile de toxicitate ar trebui să fie reprezentativ pentru cel propus spre utilizare în studiul clinic în ceea ce privește cantitatea și calitatea impurităților. Pregătirea materialului testat ar trebui să facă obiectul unor controale necesare asigurării acestei reprezentativități, sprijinind în acest fel validitatea studiului.

2.7.2.4. Date privind studii clinice anterioare și experiența cu subiecți umani

77. Date privind studiile clinice anterioare și experiența cu subiecți umani ar trebui să fie prezentate într-o structură logică, precum titlurile din versiunea în vigoare a Modulului 5 din *Documentul tehnic comun* ⁽⁶⁾, sau în format eCTD.

78. Această secțiune ar trebui să prezinte rezumate ale tuturor datelor disponibile provenind din studiile clinice anterioare și din experiența cu subiecți umani cu ME.

79. Toate studiile trebuie să fi fost efectuate în conformitate cu principiile bunelor practici clinice („BPC”). În acest scop, solicitantul ar trebui să depună următoarele:

— o declarație privind respectarea BPC în studiile clinice menționate;

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

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

⁽³⁾ Ref. 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

- atunci când un studiu clinic la care se face referire a fost efectuat în țări terțe, o trimitere la înregistrarea acestui studiu clinic într-un registru public, dacă este disponibilă. Atunci când un studiu clinic nu este publicat într-un registru, ar trebui prezentate explicații și justificări.
80. Nu există cerințe specifice pentru datele provenind din studiile clinice care trebuie să fie furnizate înainte de acordarea autorizației pentru studiul clinic. Acestea trebuie, mai degrabă, evaluate în funcție de fiecare caz în parte. În acest sens, sunt disponibile orientări în documentul *Considerații generale privind studiile clinice* (CPMP/ICH/291/95) ⁽¹⁾.
- 2.7.2.5. Evaluarea riscurilor și beneficiilor globale
81. Această secțiune ar trebui să ofere un scurt rezumat integrat care analizează în mod critic datele non-clinice și clinice în raport cu potențialele riscuri și beneficii ale studiului propus, cu excepția situației în care aceste informații sunt deja furnizate în protocol. În cazul din urmă, solicitantul ar trebui să facă referire la secțiunea relevantă din protocol. În text ar trebui să fie indicate orice studii care au fost încheiate prematur, iar motivele ar trebui detaliate. Orice evaluare a riscurilor previzibile și a beneficiilor anticipate pentru studiile cu minori sau cu adulți aflați în incapacitate de a-și da consimțământul ar trebui să ia în considerare dispozițiile prevăzute la articolele 3-5 din Directiva 2001/20/CE.
82. Atunci când este cazul, sponsorul ar trebui să discute marjele de siguranță în termeni de expunere sistemică relativă la ME, de preferat pe baza ariei de sub curbă („AUC”) sau a concentrației maxime (C_{max}), oricare este considerată mai relevantă, și nu în termeni de doză aplicată. Sponsorul ar trebui să prezinte și relevanța clinică a oricăror constatări din studiile non-clinice și clinice împreună cu orice recomandări pentru monitorizarea suplimentară a efectelor și a siguranței în studiile clinice.

87.

Tabelul 1

Conținutul DME simplificat

Tipuri de evaluare anterioară	Date privind calitatea	Date non-clinice	Date clinice
Pentru ME s-a emis o AIP în orice stat membru al UE sau țară ICH și este utilizat în studiu:			
— în cadrul condițiilor RCP	RCP		
— în afara condițiilor RCP	RCP	Dacă este cazul	Dacă este cazul
— după modificare (de exemplu, transformare în orb)	P+A	RCP	RCP

2.7.3. DME simplificat prin referire la o altă documentație

83. Solicitantul are posibilitatea de a face referire la o altă documentație, care poate fi depusă separat sau cu un DME simplificat care să conțină informațiile astfel cum sunt prezentate în tabelul 1.

2.7.3.1. Posibilitatea de a face referire la BI

84. Solicitantul poate fie să furnizeze un DME separat, fie să facă referire la BI pentru părțile preclinice și clinice ale DME. În cazul din urmă, rezumatul informațiilor preclinice și cel al informațiilor clinice ar trebui să includă date, de preferat sub formă de tabel, care să ofere suficiente detalii astfel încât să permită evaluatorilor să ia o decizie privind toxicitatea potențială a ME și siguranța folosirii acestuia în studiul propus. Dacă există vreun aspect special al datelor preclinice sau al datelor clinice care necesită explicații experte detaliate sau discuții care ar depăși ceea ce se include în mod normal în BI, solicitantul ar trebui să depună informațiile preclinice și clinice ca parte a DME.

2.7.3.2. Posibilitatea de a face referire la RCP sau la evaluarea DME dintr-o altă cerere pentru studii clinice

85. Solicitantul poate depune versiunea în vigoare a RCP (sau, în ceea ce privește țările ICH, documentația echivalentă cu RCP) ca DME dacă pentru ME s-a emis o autorizație de introducere pe piață în orice stat membru sau într-o țară ICH. Cerințele exacte sunt detaliate în tabelul 1.
86. În plus, este posibil ca DME să fi fost depus anterior de către același solicitant sau de către un alt solicitant și să se afle la autoritatea națională competentă a statului membru în cauză. În astfel de situații, solicitanților li se permite să facă referire la dosarul depus anterior. Dacă depunerea a fost efectuată de către un alt solicitant, ar trebui să se depună o scrisoare de la acel solicitant prin care autoritatea națională competentă să fie autorizată să facă referire la datele respective. Cerințele exacte sunt detaliate în tabelul 1.

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

Tipuri de evaluare anterioară	Date privind calitatea	Date non-clinice	Date clinice
O altă formă farmaceutică sau doză unitară a ME are o AIP în orice stat membru al UE sau țară ICH, iar ME este furnizat de titularul AIP	RCP+P+A	Da	Da
Pentru ME nu s-a emis AIP în niciun stat membru UE sau țară ICH, însă substanța activă face parte dintr-un medicament cu AIP într-un stat membru al UE și			
— este furnizat de același producător	RCP+P+A	Da	Da
— este furnizat de un alt producător	RCP+S+P+A	Da	Da
ME a făcut obiectul unei CSC anterioare și a fost autorizat în statul membru în cauză ⁽¹⁾ și nu a fost modificat și			
— nu sunt disponibile date noi de la ultima modificare a CSC	Referire la depunerea anterioară		
— sunt disponibile date noi de la ultima modificare a CSC	Date noi	Date noi	Date noi
— este utilizat în condiții diferite	Dacă este cazul	Dacă este cazul	Dacă este cazul

[S: Date referitoare la substanța activă; P: Date referitoare la ME; A: Apendice la versiunea în vigoare a Ghidului cerințelor privind documentația referitoare la calitatea chimică și farmaceutică a medicamentelor experimentale utilizate în studiile clinice ⁽²⁾].

⁽¹⁾ Sponsorul trebuie să transmită o scrisoare de autorizare pentru a se permite trimiterea la datele depuse de un alt solicitant.

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

88. Dacă solicitantul este titularul unei AIP și a depus o cerere pentru modificarea RCP care încă nu a fost autorizată și care este relevantă pentru evaluarea DME în ceea ce privește siguranța pacienților, ar trebui să se explice natura modificării și motivul acesteia.

aparține grupului ATC respectiv. În mod alternativ, acesta poate furniza un document comparativ care să conțină informații echivalente celor din RCP reprezentativ pentru fiecare substanță care ar putea fi folosită ca ME într-un studiu clinic.

89. Dacă ME este definit în protocol în termeni de substanță activă sau cod ATC (a se vedea secțiunea 2.5 de mai sus), solicitantul poate înlocui DME printr-un RCP reprezentativ pentru fiecare substanță activă/substanța activă care

2.7.4. DME în cazul placebo

90. Dacă ME este un placebo, cerințele pentru informații pot fi reduse în conformitate cu cerințele din tabelul 2.

91.

Tabelul 2

DME în cazul placebo

DME pentru placebo	Date privind calitatea	Date non-clinice	Date clinice
ME este un placebo	P+A	Nu	Nu
ME este un placebo, iar placebo are aceeași compoziție ca ME studiat, este fabricat de același producător și nu este steril	Nu	Nu	Nu

DME pentru placebo	Date privind calitatea	Date non-clinice	Date clinice
ME este un placebo și a făcut obiectul unei CSC anterioare în statul membru în cauză	Nu	Nu	Nu

[S: Date referitoare la substanța activă; P: Date referitoare la ME; A: Apendice la versiunea în vigoare a Ghidului cerințelor privind documentația referitoare la calitatea chimică și farmaceutică a medicamentelor experimentale utilizate în studiile clinice ⁽¹⁾].

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

2.8. Medicamente non-experimentale folosite în studiu

92. Medicamentele folosite în contextul unui studiu clinic și care nu se încadrează în definiția unui ME sunt medicamente non-experimentale („MNE”). Limita dintre ME și MNE este descrisă în *Orientările privind medicamentele experimentale (ME) și alte medicamente utilizate în studii clinice* ⁽¹⁾.
93. Se recomandă insistent utilizarea unor MNE pentru care s-a emis o autorizație de introducere pe piață în statul membru în cauză. Atunci când nu este posibil, următoarea alegere trebuie să fie MNE cu autorizație de introducere pe piață în alt stat membru. Dacă nu este posibil, următoarea alegere o reprezintă MNE cu autorizație de introducere pe piață într-o țară ICH sau într-o țară terță care a încheiat un acord de recunoaștere reciprocă cu UE („țară ARR”) ⁽²⁾. Dacă nu este posibil, următoarea alegere trebuie să fie MNE cu autorizație de introducere pe piață într-o altă țară terță. În lipsa acestora, se poate utiliza un MNE fără autorizație de introducere pe piață.
94. Pentru cerințele privind dosarul MNE, se face referire la ghidul aplicabil publicat în *EudraLex – Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană*, volumul 10 ⁽³⁾.

2.9. Alte documente care trebuie depuse, prezentare generală

95. Următoarele documente suplimentare ar trebui să fie incluse în dosarul de cerere depus la autoritatea națională competentă din statul membru în cauză:
- o copie a avizului comitetului de etică din statul membru în cauză, indiferent dacă cererea a fost depusă în paralel sau ulterior, imediat ce este disponibil, cu excepția cazului în care comitetul de etică informează solicitantul că a transmis autorității naționale competente din statul membru în cauză o copie a avizului său. Depunerea acestui document după depunerea cererii de autorizare nu se consideră modificare a documentației, astfel cum se menționează la secțiunea 2.1.4.2;
 - dacă este disponibilă, o copie a rezumatului consultanței științifice oferită de orice stat membru sau de agenție cu privire la studiul clinic. Transmiterea acestui document ulterior transmiterii unei cereri de autorizare

nu se consideră modificare a documentației, astfel cum se menționează la secțiunea 2.1.4.2;

- dacă studiul clinic face parte dintr-un PIP agreat, o copie a deciziei agenției privind acordul referitor la PIP și avizul comitetului pediatric, cu excepția cazului în care aceste documente sunt accesibile integral pe internet. În cazul din urmă, este suficient linkul către această documentație în scrisoarea de intenție (a se vedea secțiunea 2.3). Depunerea acestui document după depunerea cererii pentru autorizație nu se consideră modificare a documentației, astfel cum se menționează la secțiunea 2.1.4.2;
 - conținutul etichetei ME;
 - pentru taxe, dovada plății.
96. Tabelul 3 conține prezentarea generală finală a documentației care trebuie depusă.

Tabelul 3

Lista documentației care trebuie furnizată autorității naționale competente din statul membru în cauză în conformitate cu prezentele orientări detaliate.

- Scrisoare de intenție cu conținutul prevăzut în secțiunea 2.3;
- Formularul de cerere pentru studii clinice;
- Protocolul cu conținutul prevăzut în secțiunea 2.5;
- BI, sau document de înlocuire a BI, astfel cum se prevede în secțiunea 2.6;
- DME/DME simplificat, astfel cum se prevede în secțiunile 2.7 și 2.7.3;
- Dosarul MNE, astfel cum se prevede în secțiunea 2.8;
- Documentele suplimentare, astfel cum se prevede în secțiunea 2.9.

2.10. Cerințe naționale suplimentare pentru documente

97. Cerințele naționale pentru conținutul dosarului de cerere pentru studii clinice pot fi mai cuprinzătoare decât lista documentelor prevăzută la secțiunea 2.9 în următoarele două cazuri:

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

⁽²⁾ Aceste țări terțe sunt Canada, Japonia, Elveția, Australia și Noua Zeelandă.

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

2.10.1. *Documente referitoare la informații relevante pentru comitetul de etică, însă examinate în mod excepțional de autoritățile naționale competente în conformitate cu articolul 6 alineatul (4) din Directiva 2001/20/CE*

98. Documentele referitoare la informații care, conform articolului 6 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE, sunt evaluate numai de către comitetul de etică, nu ar trebui depuse la autoritatea națională competentă a statului membru în cauză.

99. Cu toate acestea, dacă un stat membru a decis, în conformitate cu articolul 6 alineatul (4) din Directiva 2001/20/CE, că autoritatea sa națională competentă este responsabilă cu examinarea:

- dispozițiilor privind indemnizația sau despăgubirea;
- asigurărilor sau indemnizațiilor pentru acoperirea răspunderii investigatorului/sponsorului;
- compensațiilor și recompenselor pentru investigatorii și participanții la studiul clinic; sau
- acordului între sponsor și centrele unde se efectuează studiile clinice

documentația relevantă ar trebui să fie depusă la autoritatea națională competentă din respectivul stat membru.

100. Statele membre care decid să extindă domeniul evaluării efectuate de către autoritatea națională competentă au obligația de a informa în acest sens Comisia, celelalte state membre și agenția. Aceste state membre sunt enumerate pe „site-ul internet privind studiile clinice” al Comisiei Europene ⁽¹⁾.

2.10.2. *Documentele referitoare la informațiile privind protecția mai cuprinzătoare a participanților la studiile clinice în conformitate cu articolul 3 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE*

101. În unele state membre pot fi instituite dispoziții naționale privind protecția participanților la studiile clinice care sunt mai cuprinzătoare decât dispozițiile Directivei 2001/20/CE [a se vedea articolul 3 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE].

102. Pentru ca autoritatea națională competentă să evalueze conformitatea cu aceste dispoziții naționale (denumite în continuare „dispoziții naționale subiacente”), statele

membre pot solicita informații suplimentare pentru dosarul de cerere privind studiul clinic.

103. Cu toate acestea, statele membre pot solicita aceste informații suplimentare numai dacă dispozițiile naționale subiacente sunt conforme cu Directiva 2001/20/CE. Aceasta presupune, în special, că dispoziția națională subiacentă:

- vizează în mod clar o protecție a subiecților studiilor clinice mai cuprinzătoare decât dispozițiile Directivei 2001/20/CE;
- este adecvată și proporțională cu scopul urmărit;
- este conformă cu procedurile prevăzute în Directiva 2001/20/CE; și
- respectă termenele prevăzute în Directiva 2001/20/CE.

104. Comisia intenționează să asigure conformitatea dispozițiilor naționale subiacente cu aceste cerințe.

3. NOTIFICAREA MODIFICĂRILOR ȘI MĂSURI CONEXE

3.1. Temeiul juridic și domeniul de aplicare

105. Articolul 10 litera (a) din Directiva 2001/20/CE are următorul conținut:

„după inițierea studiului clinic, sponsorul poate aduce modificări protocolului. În cazul în care aceste modificări sunt substanțiale și sunt de natură să aibă impact asupra siguranței participanților sau pot schimba interpretarea documentelor științifice care susțin derularea studiului, sau în cazul în care sunt semnificative din orice alt punct de vedere, sponsorul comunică motivele și conținutul acestor modificări autorităților competente din sau ale statelor membre implicate și informează cu privire la aceasta comitetul sau comitetele de etică implicate în conformitate cu articolele 6 («Comitetul de etică») și 9 («Inițierea studiului clinic»). ”

106. Având în vedere consecințele de ordin juridic identice ale unei modificări care este „substanțial și este de natură să aibă impact asupra siguranței participanților sau pot schimba interpretarea documentelor științifice care susțin derularea studiului” și ale unei modificări care este „semnificativă din orice alt punct de vedere”, termenul „modificare substanțială” folosit în prezentele orientări se referă la ambele tipuri de modificări.

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

107. Notificarea/transmiterea de informații ⁽¹⁾ este obligatorie numai dacă modificarea este o modificare substanțială. Directiva 2001/20/CE nu cere notificarea și nici transmiterea imediată a informațiilor privind modificările care nu sunt substanțiale. Nici autoritățile naționale competente, nici comitetul de etică nu pot obliga sponsorul să prezinte modificări care nu sunt substanțiale. În acest sens, se aplică normele privind modificările care nu sunt substanțiale (a se vedea secțiunea 3.6).

3.2. Noțiunea de „modificare”

108. Următoarele schimbări nu sunt considerate „modificări”, în conformitate cu definiția de la articolul 10 litera (a) din Directiva 2001/20/CE:

- o schimbare a documentației depuse la autoritatea națională competentă în cursul evaluării cererii pentru autorizare de către autoritatea națională competentă (pentru aceste aspecte, a se vedea secțiunea 2.1.4.2); și
- o schimbare a documentației depuse la comitetul de etică în cursul evaluării cererii de autorizare de către comitetul de etică.

109. Articolul 10 litera (a) din Directiva 2001/20/CE se referă doar la modificările *protocolului* aprobat. Acest aspect trebuie interpretat ca referindu-se la toată documentația depusă în contextul protocolului aprobat.

110. Raportul anual privind siguranța („RAS”) în conformitate cu articolul 17 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE nu este o modificare *per se* și astfel nu este necesar ca acesta să fie notificat drept modificare substanțială autorității naționale competente din statul membru în cauză. Cu toate acestea, sponsorul trebuie să verifice dacă datele prezentate în RAS necesită o modificare a documentației depuse odată cu cererea de autorizare a unui studiu clinic. Dacă această modificare este substanțială, normele privind notificarea modificărilor se aplică acestor schimbări.

111. Schimbarea persoanei de contact sau a datelor de contact ale persoanei de contact (de exemplu, o modificare a adresei de e-mail sau a adresei poștale) nu este considerată o modificare, dacă sponsorul și reprezentantul legal rămân aceiași. Cu toate acestea, sponsorul ar trebui să se asigure că autoritatea națională competentă a statului membru în cauză este informată cât mai curând posibil despre această modificare, pentru a permite autorității naționale competente să își exercite funcția de supraveghere.

3.3. Noțiunea de „substanțial”

112. Modificările aduse studiului sunt considerate „substanțiale” atunci când acestea pot avea un impact semnificativ asupra:

⁽¹⁾ Directiva 2001/20/CE face distincție între *notificarea* autorității naționale competente și *informarea* comitetului de etică. În sensul prezentelor orientări, ambele documente depuse vor fi denumite „notificare”.

— siguranței sau integrității fizice sau mintale a participanților la studiul clinic; sau

— valorii științifice a studiului.

113. În orice caz, o modificare trebuie să fie considerată „substanțială” numai atunci când unul sau ambele criterii de mai sus sunt îndeplinite.

114. Sponsorul este cel care decide dacă o modificare trebuie considerată „substanțială”. Această evaluare urmează să se realizeze de caz la caz în funcție de criteriile de mai sus. În timp ce responsabilitatea pentru această evaluare revine sponsorului, în cazurile în care sponsorul se consultă cu autoritatea națională competentă, aceasta oferă consultanță fără întârziere și în mod gratuit.

115. Cu toate acestea, la aplicarea acestor criterii, trebuie să se aibă în vedere evitarea supraportării. În special, nu fiecare modificare adusă formularului de cerere pentru studiu clinic se consideră automat o modificare „substanțială”.

116. Actualizarea anuală a BI în conformitate cu articolul 8 din Directiva 2005/28/CE nu este o modificare substanțială *per se*. Cu toate acestea, sponsorul ar trebui să verifice dacă actualizarea are legătură cu modificările care trebuie să fie considerate substanțiale. În acest caz, normele privind notificarea modificărilor substanțiale se aplică modificării.

117. Sponsorul ar trebui să evalueze, de asemenea, dacă o combinare a modificărilor substanțiale conduce la modificări ale studiului clinic astfel încât acesta trebuie să fie considerat drept un studiu clinic complet nou, care ulterior ar urma să facă obiectul unei noi proceduri de autorizare.

3.4. Exemple

118. Având în vedere aceste criterii, următoarele exemple ar trebui să servească drept orientări pentru o decizie de la caz la caz a sponsorului. Aceste exemple se referă doar la aspectele evaluate de autoritatea națională competentă din statul membru în cauză. Pentru aspectele examinate de comitetul de etică, se face referire la orientările Comisiei pe baza articolului 8 din Directiva 2001/20/CE.

3.4.1. Modificări ale protocolului studiului clinic

119. În ceea ce privește protocolul, următoarele reprezintă o listă neexhaustivă de modificări care sunt în mod tipic „substanțiale”:

- (a) modificarea principalului obiectiv al studiului clinic;

- (b) modificarea parametrului principal sau secundar care poate avea un impact semnificativ asupra siguranței sau a valorii științifice a studiului clinic;
- (c) folosirea unei noi metode de măsurare a parametrului principal;
- (d) noi date toxicologice sau farmacologice sau o nouă interpretare a datelor toxicologice sau farmacologice care poate avea un impact asupra evaluării raportului risc/beneficiu;
- (e) o modificare a definiției încheierii studiului, chiar dacă în practică studiul s-a încheiat deja;
- (f) adăugarea unui grup de studiu sau a unui grup placebo;
- (g) modificarea criteriilor de includere sau excludere, precum modificări ale intervalului de vârstă, dacă aceste modificări pot avea un impact semnificativ asupra siguranței sau valorii științifice a studiului clinic;
- (h) reducerea numărului de vizite de monitorizare;
- (i) modificarea unei proceduri de diagnostic sau de monitorizare medicală care poate avea un impact semnificativ asupra siguranței sau valorii științifice a studiului clinic;
- (j) retragerea unui consiliu independent de monitorizare a datelor;
- (k) modificarea ME;
- (l) modificarea dozării ME;
- (m) modificarea modului de administrare a ME;
- (n) o schimbare a concepției studiului care poate avea un impact semnificativ asupra analizei statistice primare sau secundare majore sau asupra evaluării raportului risc/beneficiu.
120. În ceea ce privește protocolul, următoarele reprezintă o listă neexhaustivă de modificări care în mod tipic nu sunt „substanțiale”:
- (a) modificări ale datelor de identificare a studiului (de exemplu, modificarea titlului, etc.);
- (b) adăugarea/eliminarea de parametri exploratori/terțiar;
- (c) o creștere minoră a duratei studiului (mai puțin de 10 % din timpul total al studiului);
- (d) o creștere de peste 10 % a duratei totale a studiului, dacă:
- expunerea la tratamentul cu ME nu este prelungită;
 - definiția încheierii studiului rămâne neschimbată; și
 - măsurile de monitorizare sunt neschimbate;
- (e) o modificare a numărului de participanți la studiul clinic per centru în care se desfășoară studiul, dacă numărul total de participanți din statul membru în cauză este identic sau creșterea/reducerea este nesemnificativă față de numărul absolut al participanților;
- (f) o modificare a numărului participanților la studiile clinice din statul membru în cauză, dacă numărul total de participanți este identic sau creșterea/reducerea este nesemnificativă în raport cu numărul absolut al participanților;
- (g) o modificare a documentației utilizate de echipa de cercetare pentru înregistrarea datelor studiului (de exemplu, formularul de raportare a cazului sau formularul de colectare a datelor);
- (h) monitorizare suplimentară a siguranței care nu face parte dintr-o măsură urgentă de siguranță, ci care este luată ca măsură preventivă;
- (i) clarificări minore privind protocolul;
- (j) corectarea greșelilor tipografice.
- 3.4.2. *Modificări privind DME*
121. În ceea ce privește modificările din DME, există orientări în capitolul 8 din *Ghidul cerințelor privind documentația referitoare la calitatea chimică și farmaceutică a medicamentelor experimentale utilizate în studiile clinice* ⁽¹⁾.
- 3.4.3. *Modificări privind BI*
122. În ceea ce privește BI, următoarele reprezintă o listă neexhaustivă de modificări care în mod tipic sunt „substanțiale”:
- (¹) CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

- (a) noi date toxicologice sau farmacologice sau o nouă interpretare a datelor toxicologice sau farmacologice relevante pentru investigator;
- (b) modificări ale informațiilor de referință privind siguranța pentru raportul anual privind siguranța.
- 3.4.4. *Modificările în ceea ce privește alte documente inițiale care sprijină cererea de autorizare a studiului clinic*
123. În ceea ce privește alte documente inițiale, următoarele reprezintă o listă neexhaustivă de modificări care în mod tipic sunt „substanțiale”:
- (a) schimbarea sponsorului sau a reprezentantului legal al sponsorului;
- (b) revocarea sau suspendarea autorizației de introducere pe piață a ME.
124. În ceea ce privește alte documente inițiale, următoarele reprezintă o listă de modificări care în mod tipic nu sunt „substanțiale”:
- (a) orice schimbare a persoanelor altele decât sponsorul sau reprezentantul legal al acestuia, de exemplu solicitantul, asistenți de cercetare clinică („ACC”) care monitorizează studiul clinic pentru investigator și organizații de cercetare clinică („OCC”) (de menționat că responsabilitatea înaintea autorității naționale competente în ceea ce privește studiul clinic revine întotdeauna sponsorului sau reprezentantului legal al acestuia);
- (b) orice schimbare a datelor de contact ale persoanelor la care se face referire în documentație (a se vedea totuși secțiunea 3.2 în ceea ce privește datele de contact ale persoanelor de contact);
- (c) schimbări ale organizării interne a sponsorului sau în ceea ce privește persoanele cărora li s-au atribuit anumite sarcini;
- (d) schimbări în privința măsurilor logistice privind depozitarea/transportul probelor;
- (e) modificări ale echipamentelor tehnice;
- (f) adăugarea sau eliminarea per se a unui alt stat membru sau a unei alte țări terțe în cauză.
- 3.5. **Cui trebuie să i se adreseze notificarea?**
125. Modificările substanțiale pot avea legătură cu informații relevante pentru evaluarea realizată de către autoritatea națională competentă, comitetul de etică sau ambele.
126. În ceea ce privește modificările substanțiale aduse informațiilor care sunt evaluate doar de către autoritatea națională competentă a statului membru în cauză, sponsorul ar trebui să notifice modificarea numai autorității naționale competente.
127. În ceea ce privește modificările substanțiale aduse informațiilor care sunt evaluate, în conformitate cu Directiva 2001/20/CE, doar de către comitetul de etică din statul membru în cauză, sponsorul ar trebui să notifice modificarea numai comitetului de etică. Acest aspect este relevant în special pentru informațiile privind:
- centrul în care se desfășoară studiul clinic [articolul 6 alineatul (3) litera (f) din Directiva 2001/20/CE];
 - informațiile scrise care urmează să fie furnizate participantului la studiul clinic pentru a obține consimțământul informat [articolul 6 alineatul (3) litera (g) din Directiva 2001/20/CE]; și
 - investigatorul [articolul 6 alineatul (3) litera (d) din Directiva 2001/20/CE].
128. Aceste aspecte sunt abordate în orientările separate ale Comisiei pe baza articolului 8 din Directiva 2001/20/CE.
129. În cazul unor modificări substanțiale care afectează informații evaluate atât de către autoritatea națională competentă, cât și de către comitetul de etică din statul membru în cauză, sponsorul ar trebui să transmită notificările în paralel.
130. Nu este necesară notificarea „cu titlu informativ” a unui organism (autoritatea națională competentă sau comitetul de etică) cu privire la modificările substanțiale, dacă aceste informații sunt evaluate de către celălalt organism.
131. În practică, este necesar ca autoritatea națională competentă și comitetul de etică din statul membru în cauză să comunice între ele pentru a asigura schimbul de cunoștințe experte sau de informații. Acest fapt poate fi în mod special relevant, de exemplu, pentru:
- evaluarea informațiilor științifice care necesită competențe specifice;
 - asigurarea inspecției eficiente a centrelor în care se desfășoară studiile clinice; și
 - actualizarea informațiilor relevante din EudraCT.

3.6. Modificările nesubstanțiale

132. Sponsorul nu trebuie să notifice autoritatea națională competentă sau comitetul de etică privind modificările nesubstanțiale. Cu toate acestea, modificările nesubstanțiale ar trebui să fie înregistrate și incluse în documentație atunci când sunt depuse ulterior, de exemplu cu ocazia notificării ulterioare a unei modificări substanțiale. Acest aspect este deosebit de relevant pentru formularul de cerere de autorizare a unui studiu clinic: acest formular trebuie să fie actualizat integral atunci când are loc o modificare substanțială. Documentația privind modificările nesubstanțiale ar trebui, de asemenea, să fie disponibilă la cerere în vederea inspecției centrului unde se desfășoară studiul sau sediului sponsorului, după caz.

3.7. Formatul și conținutul notificării

133. Notificarea unei modificări substanțiale ar trebui să includă următoarele:

(a) O scrisoare de intenție semnată, care să includă:

- în spațiul dedicat subiectului, numărul EudraCT și numărul protocolului atribuit de sponsor (dacă este disponibil), împreună cu titlul studiului și cu codul numeric al modificării atribuit de sponsor, care permite identificarea unică a modificării substanțiale. Trebuie să se acorde atenție utilizării cu consecvență a codului numeric;
- identificarea solicitantului;
- identificarea modificării [codul numeric al modificării substanțiale atribuit de către sponsor⁽¹⁾ și data]. O singură modificare poate face referire la mai multe schimbări ale protocolului sau ale documentelor justificative;
- o indicație evidențiată a oricăror aspecte speciale legate de modificare și indicarea locului din dosarul original al cererii în care se află informațiile sau textul relevant;
- identificarea oricăror informații care nu sunt incluse în formularul pentru notificarea modificărilor și care ar putea avea un impact asupra riscului la care sunt expuși participanții la studiu;
- după caz, o listă cu toate studiile clinice afectate, împreună cu numerele EudraCT și cu codurile numerice ale modificării respective (a se vedea mai sus);

⁽¹⁾ Codul numeric identifică modificarea și face referire la toate documentele depuse. Sponsorul decide asupra codului care trebuie utilizat. Secțiunea E1 din formularul modificării ar trebui să fie completată cu data și versiunea noii modificări la care acest formular face referire.

(b) Formularul pentru notificarea modificărilor, cu modificările ulterioare, este publicat în volumul 10 din *EudraLex – Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană* ⁽²⁾. Ar trebui folosit numai acest formular pentru notificarea modificărilor;

(c) O descriere a modificării:

- un extras din documentele modificate conținând formularea precedentă și cea actuală cu marcarea modificărilor, precum și extrasul respectiv conținând doar noua formulare;
- fără a aduce atingere punctului anterior, dacă modificările sunt atât de diseminate sau de ample încât se justifică o nouă versiune a documentului, se va prezenta o nouă versiune a întregului document. În acest caz, un tabel suplimentar ar trebui să enumere modificările aduse documentelor. În această listă, modificările identice pot fi grupate.

Versiunea nouă ar trebui să fie identificată prin data și numărul versiunii actualizate.

(d) Informațiile justificative, inclusiv, după caz:

- rezumate ale datelor;
- o evaluare generală actualizată a raportului risc/beneficiu;
- posibilele consecințe pentru subiecții care sunt deja incluși în studiu;
- posibilele consecințe pentru evaluarea rezultatelor;

(e) Dacă o modificare substanțială implică schimbări ale mențiunilor din formularul de cerere de autorizare a studiului clinic, o copie revizuită a fișierului XML care cuprinde toate datele modificate. Dacă formularul nu este transmis printr-un sistem telematic, câmpurile afectate de modificarea substanțială ar trebui să fie evidențiate în formularul revizuit ⁽³⁾.

134. Atunci când o modificare substanțială vizează mai mult de un studiu clinic derulat de același sponsor și implicând același ME, sponsorul poate trimite o singură notificare la autoritatea națională competentă/comitetul de etică din statul membru în cauză. Scrisoarea de intenție și notificarea ar trebui să includă o listă cu toate studiile clinice afectate, împreună cu numerele EudraCT aferente și codurile numerice ale modificărilor respective. Dacă modificarea substanțială implică modificări ale mai multor formulare de cerere pentru studii clinice, toate formularele ar trebui actualizate (a se vedea secțiunea 3.7).

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

⁽³⁾ Secțiunea A4 din formularul CSC ar trebui să conțină versiunea și data protocolului autorizat inițial, iar acestea nu ar trebui schimbate atunci când protocolul este modificat ulterior. Secțiunea B4 din formularul privind modificările ar trebui să conțină versiunea și data protocolului curent autorizat. Trebuie reținut că nu este necesară modificarea secțiunii H a formularului CSC deoarece aceasta vizează statutul cererii CSC la comitetul de etică în momentul depunerii CSC la autoritatea competentă.

3.8. Termenul în care se primește răspunsul, punerea în aplicare

135. Articolul 10 litera (a), paragraful al doilea și al treilea, din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„Pe baza elementelor menționate la articolul 6 alineatul (3) și în conformitate cu articolul 7, comitetul de etică prezintă un aviz într-un termen de maximum 35 de zile începând cu data de primire a propunerii de modificare. În cazul în care acest aviz nu este favorabil, sponsorul nu poate pune în aplicare modificarea protocolului.

În cazul în care avizul comitetului de etică este favorabil și autoritățile competente din statele membre nu au emis obiecții motivate față de aceste modificări substanțiale, sponsorul continuă desfășurarea studiului clinic în conformitate cu protocolul modificat. În caz contrar, fie sponsorul ține seama de aceste obiecții și adaptează, în consecință, modificarea prevăzută de protocol, fie își retrage propunerea de modificare”.

136. Astfel, în termen de 35 de zile calendaristice, comitetul de etică trebuie să formuleze un aviz cu privire la o propunere validă de modificare substanțială. Dacă o propunere depusă de modificare substanțială nu este considerată validă de către comitetul de etică, acesta ar trebui să informeze solicitantul în acest sens în primele 10 zile din perioada de 35 de zile. De asemenea, trebuie prezentate motivele.

137. În ceea ce privește autoritatea națională competentă, în Directiva 2001/20/CE nu este stabilit niciun termen limită și, ținând cont de termenul de aprobare a cererilor de autorizare, autoritatea națională competentă este invitată să răspundă în decurs de 35 de zile de la primirea notificării valide a unei modificări. Validarea cererii este inclusă în această perioadă. Dacă o propunere de modificare depusă nu este validă (de exemplu, dosarul nu include documentația cerută conform prezentelor orientări), autoritatea națională competentă este invitată să informeze solicitantul în acest sens în primele 10 zile din perioada de 35 de zile. De asemenea, motivele ar trebui prezentate. Termenul de răspuns poate fi prelungit dacă o astfel de prelungire este justificată având în vedere natura modificării substanțiale, de exemplu dacă autoritatea națională competentă trebuie să consulte un grup sau un comitet de experți. În aceste cazuri, autoritatea națională competentă ar trebui să notifice sponsorul cu privire la durata prelungirii și motivele acesteia. Dacă autoritatea națională competentă afirmă că nu are motive pentru neacceptare, sponsorul poate pune în aplicare modificările chiar dacă au trecut mai puțin de 35 de zile de la depunerea notificării modificării substanțiale.

138. În ceea ce privește modificările depuse fie numai la comitetul de etică, fie numai la autoritatea națională competentă, sponsorul poate pune în aplicare modificarea atunci când avizul comitetului de etică este favorabil sau atunci când autoritatea națională competentă nu prezintă motive pentru neacceptare.

139. Până în acel moment, studiul poate continua pe baza documentației originale în afara cazului în care se aplică normele privind măsurile urgente de siguranță.

140. Solicitanții ar trebui să cunoască faptul că aceste proceduri au ca scop să asigure o prelucrare rapidă și eficientă a modificărilor substanțiale. În acest context, o documentație nesatisfăcătoare poate conduce la respingerea modificării substanțiale. Respingerea nu aduce atingere dreptului solicitantului de redopunere.

141. După aprobare, sponsorul are responsabilitatea de a asigura comunicarea modificărilor către investigatori.

3.9. Notificarea măsurilor de siguranță urgente

142. Articolul 10 litera (b) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„fără a aduce atingere literei (a) și în funcție de împrejurări, în special, de apariția oricărui fapt nou privind derularea studiului sau evoluția produsului medicamentos experimental, în cazul în care acest fapt nou poate aduce atingere siguranței participanților la studiul clinic, sponsorul și investigatorul iau de urgență măsurile de siguranță corespunzătoare pentru a proteja participanții față de un pericol imediat. Sponsorul informează fără întârziere autoritățile competente asupra acestor fapte noi survenite și asupra măsurilor luate și se asigură că și comitetul etic este informat simultan cu privire la aceasta”.

143. Exemplele de situații în care se iau măsuri urgente de siguranță includ cazul în care, din motive de siguranță a participanților la studiul clinic, un studiu încetează temporar (a se vedea secțiunea 3.10) sau se instituie măsuri suplimentare de monitorizare.

144. Măsurile urgente de siguranță pot fi luate fără notificarea prealabilă a autorității naționale competente. Cu toate acestea, sponsorul trebuie să informeze *ex post* cât mai curând posibil autoritatea națională competentă și comitetul de etică din statul membru în cauză cu privire la noile evenimente, la măsurile luate și la planul de acțiuni ulterioare. Atunci când contactul inițial este stabilit telefonic, acesta ar trebui să fie urmat, din motive de trasabilitate, de o comunicare prin fax sau e-mail. Acestea ar trebui să fie urmate de un raport scris.

145. Notificarea *ex post* a măsurilor urgente de siguranță este independentă de obligația:

- de a notifica modificările substanțiale (a se vedea cele de mai sus);
- de a notifica încheierea prematură a studiului în termen de 15 zile în conformitate cu articolul 10 litera (c) din Directiva 2001/20/CE (a se vedea mai jos, secțiunea 4.2.2); și
- de a notifica evenimentele adverse și reacțiile adverse grave în conformitate cu articolele 16 și 17 din Directiva 2001/20/CE.

3.10. Oprirea temporară a unui studiu

146. O oprire temporară a unui studiu este o stopare a unui studiu care nu este prevăzută în protocolul aprobat, existând intenția de reluare a acestuia.
147. O oprire temporară poate fi:
- o modificare substanțială; sau
 - o parte a unei măsuri urgente de siguranță, astfel cum se menționează la articolul 10 litera (b) din Directiva 2001/20/CE. În acest caz, notificarea privind oprirea temporară a unui studiu ar trebui să fie efectuată imediat și, cel mai târziu, în conformitate cu termenul limită prevăzut în articolul 10 litera (c) teza a doua din Directiva 2001/20/CE, în termen de 15 zile din momentul în care studiul a fost temporar oprit.
148. Motivele și aspectele vizate, de exemplu, oprirea recrutării sau întreruperea tratamentului subiecților deja incluși, ar trebui să fie explicate clar în notificare (în cazul modificării substanțiale, a se vedea secțiunea 3.7) sau în cazul informării *ex post* (în cazul măsurilor de siguranță urgente, a se vedea secțiunea 3.9).
149. Reînceperea studiului ar trebui să fie tratată ca o modificare substanțială, prezentându-se dovezi potrivit cărora reînceperea studiului este sigură.
150. Dacă sponsorul decide să nu reînceapă un studiu oprit temporar, acesta trebuie să notifice autoritatea națională competentă din statul membru în cauză în termen de 15 zile de la decizia sa, în conformitate cu articolul 10 litera (c) teza a doua din Directiva 2001/20/CE (a se vedea secțiunea 4.2).

3.11. Suspendarea/interzicerea unui studiu clinic de către o autoritate națională competentă în cazul unor îndoieli cu privire la siguranță sau la validitatea științifică

151. Articolul 12 alineatul (1) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:
- „În cazul în care un stat membru are rațiuni obiective de a considera că nu mai sunt îndeplinite condițiile cererii de

autorizare menționate la articolul 9 alineatul (2) sau deține informații care stârnesc îndoieli cu privire la siguranța sau fundamentarea științifică a studiului clinic, acesta poate suspenda sau interzice studiul clinic respectiv și notifica sponsorul cu privire la aceasta.

Înainte de a lua o decizie, statul membru cere avizul sponsorului și investigatorului, cu excepția cazului în care există un risc iminent; acest aviz trebuie să îi fie comunicat în decurs de o săptămână.

În acest caz, autoritatea competentă implicată informează de îndată celelalte autorități competente, comitetul de etică implicat, Agenția, precum și Comisia despre decizia sa de suspendare sau de interzicere și despre motivele deciziei”.

152. Dacă studiul se încheie în urma suspendării, se aplică normele privind notificarea referitoare la încheierea unui studiu (a se vedea mai jos, secțiunea 4.2).

3.12. Nerespectarea normelor aplicabile studiilor clinice

153. Articolul 12 alineatul (2) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„În cazul în care o autoritate competentă are rațiuni obiective de a considera că sponsorul sau investigatorul sau orice altă parte implicată în studiul clinic nu mai răspunde obligațiilor ce îi revin, aceasta îi informează de îndată și le expune planul de acțiune care trebuie pus în practică pentru a remedia această stare de fapt. Autoritatea competentă implicată informează de îndată comitetul de etică, celelalte autorități competente și Comisia despre acest plan”.

154. „Planul de acțiune” al autorității naționale competente ar trebui să includă un calendar de punere în aplicare și o dată la care sponsorul ar trebui să prezinte autorității naționale competente un nou raport privind evoluția și finalizarea punerii în aplicare.
155. Sponsorul ar trebui să se asigure că „planul de acțiune” stabilit de autoritatea națională competentă este pus în aplicare imediat și să prezinte autorității naționale competente din statul membru în cauză un raport privind evoluția și finalizarea punerii în aplicare în conformitate cu calendarul stabilit.
156. Autoritatea națională competentă trebuie să informeze celelalte autorități naționale competente, comitetul de etică din statul membru în cauză și Comisia cu privire la „planul de acțiune”.

4. DECLARAȚIA PRIVIND ÎNCHEIEREA UNUI STUDIU CLINIC

4.1. Temeiul juridic și domeniul de aplicare

157. Articolul 10 litera (c) din Directiva 2001/20/CE prevede următoarele:

„în termen de 90 zile de la încheierea studiului clinic, sponsorul informează autoritățile competente din sau ale statelor membre implicate, precum și comitetul de etică despre încheierea studiului clinic. În cazul în care studiul trebuie oprit anticipat, acest termen se reduce la 15 zile și motivele încheierii sunt expuse clar”.

158. „Încheierea studiului” nu este definită în Directiva 2001/20/CE. Definiția încheierii studiului ar trebui să fie prevăzută în protocol (pentru orientări, a se vedea secțiunea 2.5). Pentru modificările aduse definiției a se vedea secțiunea 3.4.1.

4.2. Procedura de declarare a încheierii unui studiu

4.2.1. Norme generale

159. Sponsorul trebuie să prezinte o declarație privind încheierea studiului atunci când întreg studiul s-a încheiat în toate statele membre/țările terțe în cauză. Încheierea studiului clinic este definită în protocol (a se vedea secțiunea 4.1).

160. Această declarație trebuie să fie prezentată autorității naționale competente și comitetului de etică din toate statele membre în cauză în termen de 90 de zile de la încheierea studiului clinic. În acest sens, ar trebui utilizat formularul publicat în volumul 10 din *EudraLex – Normele de reglementare a medicamentelor în Uniunea Europeană* ⁽¹⁾.

161. Statele membre notificate au responsabilitatea de a introduce aceste informații în baza de date EudraCT.

4.2.2. Termen redus în ceea ce privește încheierea cu anticipație

162. O încheiere înainte de termen a unui studiu clinic care nu este determinată de motive de siguranță, ci de alte motive, precum recrutarea mai rapidă decât cea anticipată, nu este considerată „încheiere cu anticipație”.

163. În cazul încheierii cu anticipație, sponsorul trebuie să notifice autoritatea națională competentă și comitetul de etică din statele membre în cauză în ceea ce privește încheierea studiului, imediat și cel târziu în termen de 15 zile de la oprirea studiului, să explice clar motivele și să descrie, după caz, măsurile de monitorizare luate din motive de siguranță.

4.3. Raportul de sinteză privind studiul clinic

164. Raportul de sinteză privind studiul clinic face parte din notificarea încheierii studiului, chiar dacă, de obicei, este transmis doar ulterior notificării privind încheierea studiului. Sponsorul ar trebui să prezinte acest raport de sinteză în decurs de un an de la încheierea studiului în cazul studiilor clinice non-pediatrice. În ceea ce privește studiile clinice pediatrice, limitele de timp sunt prevăzute în Comunicarea Comisiei 2009/C28/01. În ceea ce privește măsurile referitoare la depunerea raportului de sinteză privind studiul clinic, formatul, conținutul și accesibilitatea pentru public, se face referire la Comunicările Comisiei 2009/C28/01 și 2008/C168/02 și la documentele tehnice orientative pentru punerea în aplicare a acestora ⁽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