

## Inimtervishoius kasutatavate ravimite kliiniliste uuringute olulistest muudatustest teatamine eetikakomiteele

Järgenvalt on esitatud lühikokkuvõtte EL direktiivi 2001/20/EÜ<sup>1</sup> ja Euroopa Komisjoni teatise 2010/C 82/01<sup>2</sup> põhjal.

Pärast kliinilise uuringu alustamist võib sponsor teha muudatusi uuringuplaani. Kui need muudatused on sisulised ning võivad mõjutada uuringus osalejate ohutust või muuta uuringu läbiviimist toetavate teaduslike dokumentide tõlgendamist või kui need on muul moel olulised, teatab sponsor eetikakomiteele muudatuste põhjused ja sisu. Direktiivi 2001/20/EÜ artikli 10 punktis a viidatakse üksnes heakskiidetud uuringuplaani muudatustele. Muudatustena ei käsitleta: eetikakomiteele esitatud dokumentide muutmist, mis toimub siis, kui eetikakomitee parajasti hindab loataotlust.

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

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

Igal juhul käsitatakse muudatust olulisena, kui on täidetud üks eespool esitatud kriteeriumidest või mõlemad neist. Sponsori ülesanne on hinnata, kas muudatust tuleb käsitada olulisena või mitte. Eetikakomitee saab vajadusel konsulteerida.

**Oluliseks** muudatuseks võib pidada (2010/C 82/01<sup>2</sup> – 3.4.1; 119) (loetelu on mitteammendav):

- a) kliinilise uuringu põhieesmärgi muudatus;
- b) esmaste ja teiseste tulemusnäitajate muudatus, millel on tõenäoliselt oluline mõju ohutusele või kliinilise uuringu teaduslikule väärtusele;
- c) esmase tulemusnäitaja uus määratlus;
- d) uued toksikoloogilised või farmakoloogilised andmed või toksikoloogiliste või farmakoloogiliste andmete uus tõlgendus, mis tõenäoliselt muudab riski ja kasulikkuse vahekorra hinnangut;
- e) muudatus uuringu lõpu määratluses, isegi juhul, kui uuring on tegelikult juba lõppenud;
- f) uuringu- või platseeborühma lisamine;
- g) muutus uuringusse kaasamise või uuringust kõrvalejätmise kriteeriumides, nt muudatused vanusevahemikes, kui neil muudatustel on tõenäoliselt märkimisväärne mõju ohutusele või kliinilise uuringu teaduslikule väärtusele;
- h) kontrollkäikude arvu vähendamine;
- i) diagnostilise või meditsiinilise jälgimisega seotud protseduuri muutmine, millel on tõenäoliselt oluline mõju ohutusele või kliinilise uuringu teaduslikule väärtusele;
- j) andmete kontrollimisega tegeleva sõltumatu rühma (ingl keeles *independent data monitoring board*) tagasikutsumine;
- k) uuritava ravimi muutmine;
- l) uuritava ravimi annuse muutmine;
- m) uuritava ravimi manustamisviisi muutmine;
- n) uuringu ülesehituse muutmine, millel on tõenäoliselt oluline mõju esmastele või olulistele teistele statistilistele analüüsidele või riski ja kasulikkuse vahekorra hinnangule;
- o) sponsori või sponsori seadusliku esindaja vahetamine;

<sup>1</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_20/dir\\_2001\\_20\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf)

<sup>2</sup> [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52010XC0330\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52010XC0330(01))

- p) uuritava ravimi müügiloo kehtetuks tunnistamine või peatamine;
- q) uue uuringukeskuse lisamine Eestis koos uuringupersonali pädevust tõendavate dokumentide esitamisega.

**Mitteolulisteks** võib üldjuhul pidada (loetelu on mitteammendav):

- Ohutusaruanne ei ole iseenesest oluline muudatus ning seega ei tule sellest eetikakomiteele teatada kui olulisest muudatusest. Sponsor peab siiski kontrollima, kas iga-aastases ohutusaruandes esitatud andmete puhul on vaja muuta dokumente, mis on esitatud koos kliinilise uuringu loa taotlusega. Kui see muudatus on oluline, kohaldatakse selliste muutmistest korral olulistest muudatustest teatamist käsitlevaid eeskirju.
- Uurijateatmiku iga-aastane ajakohastamine vastavalt direktiivi 2005/28/EÜ artiklile 8 ei ole iseenesest oluline muudatus. Sponsor peab siiski kontrollima, kas ajakohastamine ei ole seotud muudatustega, mida tuleks pidada olulisteks. Oluliste muudatustena uurijateatmikus võib käsitleda näiteks järgmist (loetelu on mitteammendav):
  - uued toksikoloogilised või farmakoloogilised andmed või toksikoloogiliste või farmakoloogiliste andmete uus tõlgendus, mis on uurija jaoks oluline;
  - muudatused iga-aastase ohutusaruande jaoks vajalikus ohutusalasest teabes.
- Kontaktisiku vahetamist või kontaktisiku kontaktandmete (nt e-posti või postiaadressi) muutmist ei käsitata muudatusena, kui sponsor ja seaduslik esitaja jäävad samaks.
- Uurimuslike/kolmanda taseme tulemusnäitajate (ingl keeles *exploratory/tertiary endpoints*) lisamine/kõrvalejätmine.
- Uuringu kestuse vähetähtis pikendamine (<10 % kogu uuringuajast).
- Uuringu kestuse pikendamine >10 % kogu uuringuajast, tingimusel et:
  - uuritava ravimiga kokkupuudet ei pikendata;
  - kliinilise uuringu lõpu määratlust ei muudeta ning
  - järelevalvekorda ei muudeta.
- Kliinilises uuringus osalejate arvu muutmine uuringukoha kohta, kui asjaomase liikmesriigi osalejate arv jääb samaks või kui arvu suurenemine/vähenedmine on osalejate absoluutarvu seisukohast ebaoluline.
- Kliinilises uuringus osalejate arvu muutmine asjaomasel liikmesriigis, kui osalejate koguarv jääb samaks või kui arvu suurenemine/vähenedmine on osalejate absoluutarvu seisukohast ebaoluline.
- Muutus dokumentatsioonis, mida uuringurühm kasutab uuringuandmete salvestamiseks (nt uuringuloo vorm või andmekogumisvorm).
- Täiendav ohutuse järelevalve, mis ei moodusta osa erakorralisest ohutusmeetmest, vaid on pigem ettevaatusabinõu.
- Väiksemad uuringuplaani parandused.
- Trükivigade parandused.
- Mis tahes muudatused, mis on seotud isikutega (välja arvatud sponsor ja tema seaduslik esindaja), nt taotleja, kliinilise uuringu partnerite, kes teostavad uurija jaoks kliinilise uuringu järelevalvet, ning kliiniliste uuringute organisatsioonidega.
- Mis tahes muudatused dokumentides osutatud isikute kontaktandmetes.
- Muudatused sponsori või teatavate ülesannetega isikute sisemises korralduses.
- Muudatused proovide ladustamise/transpordi logistikas.
- Tehniliste seadmete vahetus.
- Teise liikmesriigi või kolmanda riigi lisamine või väljajätmine.