

(11/10/2019)

**ΘΕΜΑ:** επικαιροποίηση του εγγράφου, με ημερομηνία 23/06/17, «Διευκρινήσεις/ Οδηγίες σχετικά με τον φάκελο κατάθεσης στην ΕΕΔ για τη χορήγηση γνωμοδότησης για κλινικές δοκιμές φαρμακευτικών ή ιατροτεχνολογικών προϊόντων (αρχική γνωμοδότηση/ ουσιώδης τροποποίηση)» και των παραρτημάτων του.

### Εισαγωγή

Στη συνέχεια της από 23/06/2017 εγκυκλίου και με βάση τις αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην νομοθεσία και τους κανονισμούς, αλλά και την πρακτική εμπειρία από τη χρήση αυτής, κρίθηκε σκόπιμη η επικαιροποίησή της. Με την έννοια αυτή, η παρούσα εγκύκλιος, με ημερομηνία 11/10/2019, εκδίδεται από την ΕΕΔ στο πλαίσιο της προσπάθειας βελτιστοποίησης των διαδικασιών διεκπεραίωσης των αιτήσεων που υποβάλλονται από τους χορηγούς/ εξουσιοδοτημένα CRO και τη διασφάλιση τήρησης του απαιτούμενου χρονοδιαγράμματος. Στόχος της ΕΕΔ είναι η αποτελεσματική και διαρκής στήριξη και προώθηση των κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα, πάντα με κριτήρια την τήρηση της νομοθεσίας, την ασφάλεια και ευημερία των ασθενών, καθώς και τη διασφάλιση των δικαιωμάτων τους, την πληρότητα, ακρίβεια και ποιότητα των αποτελεσμάτων της δοκιμής και τη διαφάνεια του συνόλου των διαδικασιών. Στην παρούσα εγκύκλιο ενσωματώνονται όλες οι επί μέρους αποφάσεις που αναρτήθηκαν από την ΕΕΔ, όποτε προέκυπταν νέες απαιτήσεις από τη νομοθεσία ή άλλες ανάγκες για την έκδοση διευκρινήσεων από την ΕΕΔ. Επομένως, η παρούσα εγκύκλιος αντικαθιστά τόσο την από 23/06/2017 εγκύκλιο, όσο και όλες τις επί μέρους αντίστοιχες ανακοινώσεις έως την έκδοσή της.

Σε σχέση με τις καταθέσεις φακέλων για γνωμοδότηση από την ΕΕΔ αρχικών αιτήσεων κλινικών δοκιμών ή τροποποιήσεων, οι αιτούντες οφείλουν να ακολουθούν πλήρως την εγκύκλιο και τα αντίστοιχα πρότυπα συνοδευτικής επιστολής, φύλλου παρακολούθησης ερευνητικών κέντρων και λοιπά παραρτήματα με οδηγίες. Δεν θα γίνονται δεκτοί φάκελοι οι οποίοι δεν έχουν συγκροτηθεί σύμφωνα με την ως άνω εγκύκλιο.

Δεν θα γίνονται, επίσης, δεκτά έγγραφα που δεν αφορούν την ΕΕΔ και ειδικά τα ονόματα/ στοιχεία επικοινωνίας και βιογραφικά ατόμων που εκπροσωπούν τον χορηγό (πχ επιτηρητές μελέτης), λόγω της συμμόρφωσης του ΕΟΦ και της ΕΕΔ με τον ΓΚΠΔ και της ανάγκης ελαχιστοποίησης των προσωπικών δεδομένων που συλλέγονται. Θα εξακολουθήσει, ωστόσο, να ισχύει η αναγραφή στοιχείων επικοινωνίας στην αίτηση και στη συνοδευτική επιστολή για την περίπτωση που θα υπάρχουν σχετικά ερωτήματα.

### Γενικά

- Αν και από την πρόσφατη εμπειρία έχει παρατηρηθεί μείωση της χρονικής απόκλισης μεταξύ κατάθεσης στον ΕΟΦ και στην ΕΕΔ, υπενθυμίζεται ότι οι χορηγοί πρέπει πάντα να φροντίζουν, όσο το δυνατόν έγκαιρα, για την παράλληλη κατάθεση των φακέλων σε ΕΟΦ και ΕΕΔ, προκειμένου να διευκολύνεται η τήρηση του χρονοδιαγράμματος έκδοσης της έγκρισης από τον ΕΟΦ. Εάν προκύψουν σχόλια από την ΕΕΔ που επιφέρουν αλλαγές σε έγγραφα που κατατίθενται και στον ΕΟΦ ή αντίστροφα, ο χορηγός οφείλει να ενημερώσει τον σχετικό φορέα και να καταθέσει το συντομότερο δυνατόν τα ανανεωμένα έγγραφα, προκειμένου να αποφευχθούν καθυστερήσεις ή επανακαταθέσεις που θα προκύψουν στην

περίπτωση που η γνωμοδότηση εκ μέρους της ΕΕΔ διαφοροποιείται από την έκδοση απόφασης από τον ΕΟΦ. Στην περίπτωση που ο αιτών προς την ΕΕΔ είναι διαφορετικός από τον αιτούντα προς τον ΕΟΦ, ο χορηγός οφείλει να λάβει πρόνοια για την άμεση ενημέρωση του ΕΟΦ ή της ΕΕΔ, στην περίπτωση που χρειασθεί να τροποποιηθούν έγγραφα λόγω σχολίων.

- Η αίτηση είναι το κύριο έντυπο που περιγράφει την κλινική δοκιμή και τα αιτήματα του χορηγού για τα οποία θα γνωμοδοτήσει η ΕΕΔ. Για το λόγο αυτό πρέπει να συμπληρώνεται με μεγάλη ακρίβεια και σε απόλυτη συμφωνία με την αντίστοιχη αίτηση προς ΕΟΦ, αλλά και με **όλα** τα άλλα έγγραφα του φακέλου: συνοδευτική επιστολή, πρωτόκολλο, έντυπο συναίνεσης, οικονομικές συμβάσεις, ασφαλιστική βεβαίωση κλπ. Για παράδειγμα, ο τίτλος της δοκιμής πρέπει να είναι κατά λεκτική ταυτότητα ο ίδιος σε όλα τα έγγραφα και τα Ερευνητικά Κέντρα/ «Κύριος Ερευνητής» να περιγράφονται πάντοτε με τον ίδιο ακριβώς τρόπο (Νοσοκομείο, Κλινική/ Τμήμα, ονοματεπώνυμο Κυρίου Ερευνητή, τίτλος, ειδικότητα).
- Όλα τα έγγραφα (πρωτόκολλο, έντυπο συναίνεσης, υλικά ασθενών κ.ά) ταυτοποιούνται στην κεφαλίδα (header) ή στο υποσέλιδο (footer), σε όλες τις σελίδες, με μοναδικό και περιεκτικό τρόπο: Είδος εντύπου (πχ Πρωτόκολλο, Έντυπο ενημέρωσης και συναίνεσης κλπ)/ Κωδικός Πρωτοκόλλου ή Ακρωνύμιο Κλινικής Δοκιμής / Έκδοση εγγράφου/ Ημερομηνία. Προαιρετικά μπορεί να γίνει επιπρόσθετη αναφορά στο αγγλικό έγγραφο στο οποίο βασίσθηκε η ελληνική έκδοση, αλλά όσο το δυνατόν πιο περιεκτικά, προκειμένου να αποφεύγονται λάθη εξ αμέλειας. Η σελιδοποίηση πρέπει να είναι συνεχόμενη, με εμφανές το σύνολο των σελίδων (1/15, 2/15, 3/15 κ.ο.κ). Το έγγραφο θα αναφέρεται με την ίδια ταυτοποίηση σε όλα τα έγγραφα που κατατίθενται και με την ίδια ταυτοποίηση θα εκδοθεί και η γνωμοδότηση της ΕΕΔ, όπως και η έγκριση του ΕΟΦ, υπό την προϋπόθεση ότι τα αιτούμενα προς έγκριση έγγραφα κατατέθηκαν με την ίδια ταυτοποίηση και στους 2 φορείς.
- Το πρωτόκολλο της δοκιμής, το έντυπο συναίνεσης και όλα τα υλικά που προορίζονται για τους ασθενείς (όπως ερωτηματολόγια, ημερολόγια κλπ) πρέπει να είναι στα Ελληνικά και η ΕΕΔ γνωμοδοτεί ΜΟΝΟ για την ελληνική έκδοση. Η ευθύνη της τυχόν μετάφρασης από το αγγλικό (Παγκόσμιο) έντυπο του χορηγού, ανήκει αποκλειστικά στο χορηγό. Σε περίπτωση ένταξης ασθενούς που δεν γνωρίζει την ελληνική γλώσσα, ο χορηγός υποβάλλει στην ΕΕΔ προς γνωμοδότηση, υπό μορφή αίτησης ουσιώδους τροποποίησης, έγκυρη/ πιστοποιημένη μετάφραση των εγκεκριμένων ελληνικών εντύπων που αφορούν τον ασθενή στην γλώσσα που ομιλεί ο ασθενής (κατά δήλωση του χορηγού/ Ερευνητή).
- Σε ότι αφορά τις τροποποιήσεις, και, το κυριότερο, όταν αυτές αφορούν θέματα ασφαλείας (πχ νέες ανεπιθύμητες ενέργειες), ο χορηγός οφείλει να τις εντάσσει στα σχετικά έντυπα το συντομότερο δυνατόν από τη στιγμή της Παγκόσμιας έκδοσης. Στο παρελθόν είχαν παρατηρηθεί αποκλίσεις, μεγαλύτερες ακόμη και των 6 μηνών, μεταξύ της ημερομηνία έκδοσης (και κατ' επέκταση κατάθεσης στην ΕΕΔ) της ελληνικής έκδοσης πρωτοκόλλου ή εντύπου συναίνεσης και εκείνης της Παγκόσμιας έκδοσης.
- Όλα τα έγγραφα ταξινομούνται σε φάκελο «ντοσιέ» (binder) με διαχωριστικά και τη σειρά που αναγράφεται πιο κάτω στα «Περιεχόμενα». Εξωτερικά ο φάκελος πρέπει να αναγράφει: Χορηγό/ Αιτούντα, EudraCT/ EUDAMED CIV ID, «Αρχική Κατάθεση» ή

«Ουσιώδης Τροποποίηση». Επιπρόσθετα, στην περίπτωση αίτησης έγκρισης δοκιμής με διαδικασία VHP, πρέπει να υπάρχει αναφορά τόσο εξωτερικά του ντοσιέ, όσο και στη συνοδευτική επιστολή. Στα ντοσιέ που αφορούν τροποποίηση πρέπει να αναγράφεται επιπλέον ο Κωδικός ΕΕΔ.

Τα έγγραφα εντός του φακέλου διακρίνονται σαφώς μεταξύ τους με διαχωριστικά ενώ πρέπει να υπάρχει και Πίνακας Περιεχομένων, όπως περιγράφεται παρακάτω (ό,τι δεν ισχύει, σημειώνεται ως «μη εφαρμόσιμο») στον πίνακα περιεχομένων (προσοχή, να αποφεύγονται οι κενοί ηλεκτρονικοί φάκελοι στο CD)

- Όλος ο φάκελος κατατίθεται και σε CD (βλ. Περιεχόμενα). Στο CD πρέπει να υπάρχουν φάκελοι ανά θεματική ενότητα και υποφάκελοι, πχ. Πρωτόκολλο: Ελληνικά- Αγγλικά, ICF: Ελληνικά-Αγγλικά, κλπ
- Σε περίπτωση σχολίων Γραμματείας ή Ολομέλειας, αυτά πρέπει να απαντηθούν εντός των χρονικών ορίων που αναφέρονται στην σχετική αλληλογραφία.
- Στην περίπτωση συμπληρωματικής κατάθεσης, είτε λόγω απάντησης του χορηγού/ αιτούντος σε σχόλια Γραμματείας ή Ολομέλειας, είτε λόγω προσκομίσεως επιπλέον εγγράφων, πρέπει αυτό να είναι εμφανές στην συνοδευτική επιστολή, με επιπρόσθετη αναφορά στον αρ. πρωτ. της κατάθεσης την οποία αφορούν τα συμπληρωματικά στοιχεία (βλ. Παράρτημα «Συνοδευτική Επιστολή»).

Ο φάκελος πρέπει να περιέχει, εκτός από τη συνοδευτική επιστολή (η οποία θα αναφέρεται στο σύνολο των εγγράφων για τα οποία αιτείται η γνωμοδότηση ΕΕΔ), νέο CD με όλα τα έγγραφα.

## **Περιεχόμενα φακέλου κατάθεσης προς ΕΕΔ**

### A. Αρχική Γνωμοδότηση Κλινικής Δοκιμής

1. Συνοδευτική επιστολή (σύμφωνα με το πρότυπο ΕΕΔ 11/10/2019-βλ. Παράρτημα)
2. Φύλλο Παρακολούθησης Ερευνητικών Κέντρων (σύμφωνα με ΦΕΚ 2015/ Ιούνιος 2019)
3. CD με όλα τα περιεχόμενα του φακέλου + Συνοδευτική επιστολή σε Word (1 (ένα) CD)
4. Συμπληρωμένο έντυπο τυποποιημένης αίτησης στα Ελληνικά (προαιρετικά και στα Αγγλικά)
5. Εάν ο χορηγός δεν είναι ο αιτών, επιστολή εξουσιοδότησης του χορηγού προς τον αιτούντα προς ΕΕΔ
6. Επιβεβαίωση παραλαβής αριθμού EudraCT (φαρμακευτικό προϊόν) ή EUDAMED CIV ID (ιατροτεχνολογικό)
7. Περίληψη του Πρωτοκόλλου
8. Αναλυτικό Πρωτόκολλο με όλες τις τρέχουσες τροποποιήσεις στα Ελληνικά και στα Αγγλικά, αν η ελληνική έκδοση είναι μετάφραση Παγκόσμιας έκδοσης. Το αγγλικό πρωτόκολλο να κατατίθεται μόνο ηλεκτρονικά (στο CD)

Επισημαίνεται ότι η ΕΕΔ εγκρίνει *ΜΟΝΟΝ* την ελληνική έκδοση του πρωτοκόλλου, η οποία είναι και η μόνη έγκυρη έκδοση για τα ελληνικά Κέντρα. Η ακριβής μετάφραση του πρωτοκόλλου στα Ελληνικά είναι αποκλειστική ευθύνη του χορηγού.

9. Κατάλογος Αρμοδίων Αρχών άλλων χωρών της ΕΕ και τρίτων χωρών που έχει υποβληθεί ή προγραμματίζεται να υποβληθεί η συγκεκριμένη τροποποίηση κλινικής δοκιμής (όπου να φαίνεται η πορεία έγκρισης) και αποφάσεις/γνωμοδοτήσεις αν υπάρχουν
10. Συμφωνητικό μεταξύ Χορηγού και Κύριου Ερευνητή (υπογραφή για την τήρηση του πρωτοκόλλου)
11. Έντυπο Ενημέρωσης και Συναίνεσης των συμμετεχόντων (Informed Consent Form/ ICF), στα Ελληνικά και προαιρετικά στα Αγγλικά, αν η ελληνική έκδοση είναι διατυπωμένη/ βασισμένη στην Παγκόσμια έκδοση

Κρίνεται ότι η απόδοση στην ελληνική γλώσσα του αγγλικού όρου “consent”, ως «συγκατάθεσης», πρέπει να αντικατασταθεί από τον πλέον δόκιμο και ακριβή όρο «συναίνεση». Ο όρος συναίνεση σημαίνει “δήλωση επιτρεπτικής βουλήσεως”, δηλαδή υποδηλώνει την εκ των προτέρων συμφωνία και αποδοχή του ενδιαφερομένου, μετά από πλήρη ενημέρωσή του, να συγκατατεθεί σε μία πράξη (δηλαδή η συναίνεση είναι προϋπόθεση συγκατάθεσης). Στην προκειμένη περίπτωση, όταν «συναινεί» ο δυνάμει συμμετέχων στην κλινική δοκιμή, σημαίνει σαφώς ότι εκ των προτέρων συμφωνεί να αποδεχθεί τους όρους της κλινικής δοκιμής ενώ, από το σημείο εκείνο και πέρα, οποιαδήποτε τετελεσμένη ενέργεια έπεται της διαδικασίας συναίνεσης. Αντίθετα ο όρος «συγκατάθεση» έχει πιο διευρυμένη σημασία και περιλαμβάνει και την εκ των υστέρων ενημέρωση και έγκριση του ενδιαφερομένου για κάτι που ήδη έλαβε χώρα. Επομένως με βάση τη διαδικασία που απαιτείται από τα GCPs σε σχέση με το “inform consent” του συμμετέχοντος, η ορθή απόδοση στην ελληνική γλώσσα είναι «συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης».

Επισημαίνεται ότι η ΕΕΔ εγκρίνει *ΜΟΝΟΝ* την ελληνική έκδοση του ICF, η οποία είναι και η μόνη έγκυρη έκδοση για τα Ελληνικά Κέντρα. Η απόδοση του ICF στα Ελληνικά είναι αποκλειστική ευθύνη του χορηγού, ο οποίος πρέπει να λάβει υπόψη του την ελληνική Νομοθεσία και Εγκυκλίους των Αρχών, αλλά και την ελληνική «κουλτούρα» (βλ. παράρτημα με ειδικές οδηγίες για το ICF). Αν προκύψει ανάγκη άλλης γλώσσας του ICF, για υποψήφιους ασθενείς που δεν κατανοούν καλά τα Ελληνικά, ο χορηγός θα προσκομίσει στην ΕΕΔ προς γνωμοδότηση πιστοποιημένη μετάφραση στην κατάλληλη γλώσσα του εγκεκριμένου ελληνικού ICF.

12. Ερωτηματολόγια/ Ημερολόγια ασθενών στα Ελληνικά
13. Κάρτα ασθενούς στα Ελληνικά
14. Άλλα έγγραφα/υλικά προς τους ασθενείς και/ ή προς τους οικείους τους ή τους φροντιστές (ενημερωτικά/ εκπαιδευτικά φυλλάδια, οδηγίες, DVD, τσάντες για τα φάρμακα, συλλέκτες βιολογικών υλικών κλπ). Για τα υλικά είναι απαραίτητη η γνωμοδότηση της ΕΕΔ. Προς τούτο υποβάλλονται φωτογραφίες (ταυτοποιημένες με ημερομηνία) και επισημαίνεται ότι η παροχή πρέπει να αιτιολογείται σε ό,τι αφορά τις ανάγκες της δοκιμής (στη συνοδευτική επιστολή), η αξία τους να είναι εύλογη και να μην αποτελούν κίνητρο για τους συμμετέχοντες, καθώς επίσης να μη φέρουν το λογότυπο της εταιρείας ή

*οτιδήποτε θα μπορούσε να παραπέμπει σε διαφήμιση, ειδικά αν πρόκειται για αντικείμενα ευρείας χρήσης (πχ τσάντες κλπ)*

15. Έγγραφα/ Υλικά για τους Ερευνητές (επιστολές προς τον Γενικό Ιατρό/ Προσωπικό Ιατρό του ασθενούς, αφίσες κλπ)
16. Τελευταίο πλήρως ενημερωμένο Φυλλάδιο Ενημέρωσης του Ερευνητή για το ερευνητικό φάρμακο (Investigator's Brochure - δεκτό στην αγγλική γλώσσα) ή έγγραφο που αντικαθιστά το IB, μόνο ηλεκτρονικά (στο CD).
17. Σύντομο βιογραφικό σημείωμα (μέχρι 3 σελίδες, με χρονολογημένη υπογραφή) των Κυρίων Ερευνητών / Συντονιστών Ερευνητών στην Ελλάδα και για όλα τα Ερευνητικά Κέντρα, στο οποίο να καταδεικνύεται η εμπειρία, η εξειδίκευση και η ικανότητα της ανάληψης και διεξαγωγής της υπό έγκριση κλινικής δοκιμής. Απαραίτητη προϋπόθεση η τεκμηριωμένη γνώση GCPs (αναφορά σε προηγούμενες/ τρέχουσες παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και/ ή πιστοποιητικό εκπαίδευσης. Βλ. επίσης σχετική ανακοίνωση ΕΟΦ/ 29-7-2015)
18. Οικονομική Σύμβαση, με τα όλα Παραρτήματά της, για όλα τα Ερευνητικά Κέντρα, υπογεγραμμένη από τον Χορηγό και τον Ερευνητή. Η οικονομική σύμβαση πρέπει να είναι στα Ελληνικά και σύμφωνα με το ΦΕΚ 2015, Τεύχος Β, 03/06/2019.

*Με την ως άνω υπουργική απόφαση ΦΕΚ Β 2015/2019 καταργήθηκε η αρμοδιότητα της ΕΕΔ να εγκρίνει τις αποκλίσεις της τετραμερούς σύμβασης που υπογράφεται σύμφωνα με το πρότυπο σύμβασης που ενσωματώνεται στην παραπάνω Υπουργική Απόφαση.*

*Τα παραρτήματα της οικονομικής σύμβασης (και κυρίως τα μέλη ομάδας έργου), αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα αυτής και ο έλεγχος της οικονομικής σύμβασης έγκειται στη δικαιοδοσία της ΕΕΔ. Έγκειται, επίσης, στην δικαιοδοσία της ΕΕΔ να ζητάει αιτιολόγηση του διαμοιρασμού της ερευνητικής αμοιβής, όταν η αμοιβή, κυρίως του PI, υπερβαίνει το 50% του αθροίσματος των αμοιβών των μελών ομάδας έργου.*

19. Αντίγραφο του αναλυτικού προϋπολογισμού του κόστους της κλινικής δοκιμής (Παράρτημα της οικονομικής σύμβασης), κατατεθειμένου στον αρμόδιο φορέα (αρ. πρωτοκόλλου ΥΠΕ/ ΕΛΚΕΑ, Πανεπιστήμια/ ΕΛΚΕ, ΔΣ Ιδιωτικών Νοσοκομείων)
20. Σύμβαση ασφάλισης (Ασφαλιστική βεβαίωση) για όσο χρονικό διάστημα διαρκεί η κλινική μελέτη από ασφαλιστικό φορέα που έχει την έδρα του εντός της Ε.Ε. και παρέχει τις υπηρεσίες του στην Ελλάδα για την κάλυψη της ευθύνης του Ερευνητή και του χορηγού. Το ύψος της πρέπει να καλύπτει τις ενδεχόμενες βλάβες ή αναπηρίες που θα προκύψουν από τη συμμετοχή στην κλινική μελέτη και σε περίπτωση θανάτου ή διαρκούς ανικανότητας προς εργασία να ανέρχεται σε τουλάχιστον 200.000 Ευρώ ανά ασθενή.

*Σε περίπτωση κύησης (συμμετέχουσας ή συντρόφου συμμετέχοντος), αν ισχύει βάσει της φύσεως της δοκιμής (π.χ. στην περίπτωση πληθυσμού νηπίων, κ.ά., δεν ισχύει), να αναγράφεται η ασφαλιστική κάλυψη του νεογνού, σε περίπτωση βλάβης της υγείας του, οφειλόμενης μετά βεβαιότητας στην κλινική δοκιμή.*

21. Περιγραφή της διαδικασίας επιλογής των υποψηφίων συμμετεχόντων στην κλινική δοκιμή

- Ο χορηγός, πέρα από την επανάληψη των κριτηρίων εισαγωγής/ αποκλεισμού του πρωτοκόλλου, πρέπει να επιδιώξει να δώσει περισσότερες πληροφορίες σε σχέση με τους τρόπους προσέγγισης/ επιλογής των ασθενών (πχ επιστολές προς άλλους ιατρούς, επιστολές/ επικοινωνία με ασθενείς για τους οποίους έχει ήδη ιατρικό ιστορικό, ροή από τα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου κλπ.) .
  - Σε σχέση με την «Πληροφόρηση για την προσέλκυση ασθενών/ συμμετεχόντων σε κλινική δοκιμή», ο όρος «διαφήμιση» θα πρέπει να αποφεύγεται ως αδόκιμος, διότι παραπέμπει σε οικονομικό όφελος/ συναλλαγή/ εμπορία, καταστάσεις που ουδόλως συμπίπτουν με το περιβάλλον των κλινικών δοκιμών. Ο σωστός όρος είναι «πληροφόρηση για την προσέλκυση ασθενών/ συμμετεχόντων σε κλινική δοκιμή» να ληφθεί υπόψη ότι:
    - i. Επιτρέπεται μόνο η «μη διαδραστική ενημέρωση» (όπως έντυπα ή ηλεκτρονικά φυλλάδια, ακουστικά μηνύματα, αφίσες, καταχωρήσεις στα ΜΜΕ).
    - ii. Δεν επιτρέπεται, αντιθέτως, η καταχώρηση στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης.
    - iii. Δεν επιτρέπεται, επίσης, η διαδραστική πληροφόρηση (διαδικτυακές πλατφόρμες με καταχώρηση προσωπικών δεδομένων του υποψηφίου συμμετέχοντος), ούτε η συλλογή ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων, μέσω ηλεκτρονικού ή τηλεφωνικού ερωτηματολογίου, από εταιρεία πληροφόρησης.
    - iv. Σε ο,τι αφορά τα σχετικά με κάθε δοκιμή/ πρόταση, δηλαδή το περιεχόμενο της ενημέρωσης, οι ιστότοποι που θα τη φιλοξενούν (εάν θα γίνει καταχώρηση στο διαδίκτυο) και οι τρόποι και τόποι διανομής του πληροφοριακού υλικού, αυτά θα υποβάλλονται στην ΕΕΔ προς γνωμοδότηση, στο πλαίσιο της αρμοδιότητάς της να εκφέρει γνώμη για τον τρόπο επιλογής των υποψηφίων και να ελέγχει την αθέμιτη προσέλκυση.
    - v. Στο ίδιο πλαίσιο, στην ΕΕΔ κατατίθεται και οποιοδήποτε υλικό αφορά στην ενημέρωση ιατρών, προκειμένου να ενημερωθούν για εγκεκριμένες κλινικές δοκιμές και να παραπέμψουν ασθενείς στα αντίστοιχα ερευνητικά κέντρα.
  - Επίσης πρέπει να αναφέρονται τυχόν ιδιαιτερότητες του πρωτοκόλλου, όπως ευάλωτοι πληθυσμοί, αποκλεισμός ασθενών που δεν είναι σε θέση να υπογράψουν οι ίδιοι τη συναίνεση, λόγω ιδιαιτέρων απαιτήσεων του πρωτοκόλλου, οπότε στη συναίνεση δεν θα προβλέπονται πεδία για τον νόμιμο εκπρόσωπο ή τους 2 αμερόληπτους μάρτυρες.
22. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για προϊόντα με άδεια κυκλοφορίας στην Ε.Ε. (εφόσον υπάρχει)
23. Εάν είναι διαθέσιμο, αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής σχετικά με την κλινική δοκιμή, από οποιοδήποτε κράτος-μέλος της ΕΕ ή τον ΕΜΑ.

24. Εάν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα του PIP (Paediatric Investigational Plan), αντίγραφο της απόφασης του EMA όσον αφορά τη συμφωνία σχετικά με το PIP και τη γνωμοδότηση της Παιδιατρικής Επιτροπής ή τον σύνδεσμο στο διαδίκτυο.
25. Στοιχεία (διεύθυνση, σταθερό και κινητό τηλέφωνο) του υπεύθυνου επικοινωνίας της ερευνητικής ομάδας, όπως αναφέρεται στο Άρθρο 3, παράγραφος 4 της Οδηγίας 2001/20/EK (να σημειώνονται και στα ενημερωτικά έντυπα του ασθενούς).
26. Βεβαίωση του χορηγού ή εξουσιοδοτημένου εκπροσώπου του σχετικά με την μεταβίβαση προσωπικών δεδομένων σε τρίτες χώρες: Κατόπιν της εφαρμογής του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων της ΕΕ (ΓΚΠΔ/GDPR), από 25/05/2018, το αίτημα διαβίβασης δεδομένων σε τρίτη χώρα, υποβάλλεται στην ΕΕΔ, με την αντίστοιχη τεκμηρίωση, ήτοι επίσημη βεβαίωση που αναφέρει α) τον αριθμό της σύμβασης με τον αποδέκτη των δεδομένων στην τρίτη χώρα και β) ότι, από τη σύμβαση αυτή προκύπτει η τήρηση των εγγυήσεων προστασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα που προβλέπει ο Κανονισμός της ΕΕ. Αν δεν υπάρχει τέτοια σύμβαση, ο αιτών αναφέρει τον λόγο και μπορεί να προβλέψει ειδική συναίνεση του ασθενούς για τη διαβίβαση των δεδομένων, υπό τον όρο ότι στο έντυπο της συναίνεσης θα υπάρχει ρητή πληροφόρηση ότι στην τρίτη χώρα (η οποία πρέπει να ονομάζεται) δεν ισχύουν οι εγγυήσεις προστασίας της ΕΕ. Έγκριση υπό επιφύλαξη στο θέμα των διαβιβάσεων σε τρίτες χώρες, δεν νοείται.

## Β. Ουσιώδης Τροποποίηση Κλινικής Δοκιμής

Ο φάκελος που αφορά ουσιώδη τροποποίηση κλινικής δοκιμής κατατίθεται ως ενιαίος για όλα τα Ερευνητικά Κέντρα, εφόσον η τροποποίηση αφορά όλα τα Κέντρα. Επομένως ο φάκελος κατάθεσης πρέπει να περιέχει και τα έγγραφα όλων των Κέντρων, με εξαίρεση τα Κέντρα για τα οποία έχει κοινοποιηθεί στην ΕΕΔ η αφαίρεσή τους (Κέντρα που δεν ενεργοποιήθηκαν ή που δεν εντάχθηκαν ασθενείς ή που όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη συμμετοχή τους ).

Περιεχόμενα φακέλου κατάθεσης ΕΕΔ για όλες τις περιπτώσεις τροποποίησης:

1. Συνοδευτική επιστολή (σύμφωνα με το πρότυπο ΕΕΔ 11/10/2019-Βλ. Παράρτημα)
2. Φύλλο Παρακολούθησης Ερευνητικών Κέντρων (σύμφωνα με ΦΕΚ 2015) -Βλ. Παράρτημα)
3. CD με όλα τα περιεχόμενα του φακέλου + Συνοδευτική επιστολή σε Word. Συμπληρωμένο έντυπο τυποποιημένης αίτησης στα Ελληνικά (προαιρετικά και στα Αγγλικά) και με επισήμανση αλλαγών
4. Εάν ο χορηγός δεν είναι ο αιτών, επιστολή εξουσιοδότησης του χορηγού προς τον αιτούντα προς ΕΕΔ (υποχρεωτικά με κάθε νέα αίτηση τροποποίησης).

Τα **επιπλέον έγγραφα** που κατατίθενται ποικίλλουν ανάλογα με το αίτημα της ουσιώδους τροποποίησης.

Για παράδειγμα:

### Τροποποίηση Πρωτοκόλλου:

- Τροποποίηση Πρωτοκόλλου
- Αναθεωρημένο Πρωτόκολλο (αν υπάρχει) με όλες τις τρέχουσες τροποποιήσεις στα Ελληνικά (και στα Αγγλικά, αν η ελληνική έκδοση είναι μετάφραση Παγκόσμιας έκδοσης), σε καθαρή μορφή και με έγχρωμη επισήμανση αλλαγών (tracking of changes). Η καθαρή ελληνική έκδοση και η αγγλική έκδοση κατατίθενται μόνο στο CD. Η ελληνική έκδοση με έγχρωμη επισήμανση αλλαγών κατατίθεται **οπωσδήποτε και εκτυπωμένη**.
- Κατάλογος Αρμοδίων Αρχών άλλων χωρών της ΕΕ και τρίτων χωρών που έχει υποβληθεί ή προγραμματίζεται να υποβληθεί η συγκεκριμένη τροποποίηση κλινικής δοκιμής (όπου να φαίνεται η πορεία έγκρισης) και αποφάσεις/γνωμοδοτήσεις αν υπάρχουν
- Συμφωνητικό μεταξύ Χορηγού και Κύριου Ερευνητή (υπογραφή για την τήρηση του πρωτοκόλλου)

### Τροποποίηση Έντυπου Ενημέρωσης και Συναίνεσης των συμμετεχόντων

- Τροποποιημένο Έντυπο Ενημέρωσης και Συναίνεσης των συμμετεχόντων, στα Ελληνικά. Το ελληνικό ICF εκτυπωμένο με επισήμανση αλλαγών (tracking of changes) και στο CD το ελληνικό σε καθαρή μορφή και με επισήμανση αλλαγών, καθώς και το αγγλικό, αν η ελληνική έκδοση είναι μετάφραση Παγκόσμιας έκδοσης.

Σε περίπτωση που η τροποποίηση αναφέρεται στην προσθήκη στην Κλινική Δοκιμή Νέου Ερευνητικού Κέντρου, ισχύουν τα σημεία 1-5, 16-20 & 25, της προηγούμενης ενότητας Α.

### **Παραρτήματα:**

1. Περιεχόμενα φακέλου κατάθεσης ΕΕΔ
2. Συνοδευτική Επιστολή
3. Φύλλο Παρακολούθησης Ερευνητικών Κέντρων
4. Έντυπο Συναίνεσης μετά από Ενημέρωση