Този текст служи само за информационни цели и няма правно действие. Институциите на Съюза не носят отговорност за неговото съдържание. Автентичните версии на съответните актове, включително техните преамбюли, са версиите, публикувани в Официален вестник на Европейския съюз и налични в EUR-Lex. Тези официални текстове са пряко достъпни чрез връзките, публикувани в настоящия документ

►B РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 536/2014 НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА

от 16 април 2014 година

относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО

(текст от значение за ЕИП)

(ОВ L 158, 27.5.2014 г., стр. 1)

Изменен със:

		Официален вестник		
		№	страница	дата
►M1	Регламент (ЕС) 2022/641 на Европейския парламент и на Съвета от 12 април 2022 година	L 118	1	20.4.2022 г.

Поправен със:

►C1 Поправка, ОВ L 311, 17.11.2016 г., стр. 25 (536/2014)

▼B

РЕГЛАМЕНТ (ЕС) № 536/2014 НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА

от 16 април 2014 година

относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО

(текст от значение за ЕИП)

Глава I

Общи разпоредби

Член 1

Обхват

Настоящият регламент се прилага по отношение на всички клинични изпитвания, които се провеждат в Съюза.

Той не се прилага по отношение на неинтервенционалните проучвания.

Член 2

Определения

1. За целите на настоящия регламент се прилагат определенията за „лекарствен продукт“, „радиофармацевтик“, „нежелана реакция“, „сериозна нежелана реакция“, „първична опаковка“ и „вторична опаковка“, предвидени съответно в член 1, параграфи 2, 6, 11, 12, 23 и 24 от Директива 2001/83/ЕО.

2. За целите на настоящия регламент се прилагат също и следните определения:

1) „клинично изследване“ означава всяко проучване, свързано с хора, чиято цел е:

   а) да се открият или проверят клиничните, фармакологичните или други фармакодинамични последици от един или повече лекарствени продукти;

   б) да се установят нежеланите реакции спрямо един или повече лекарствени продукти; или

   в) да се изследват абсорбцията, разпространението, метаболизма и екскрецията на един или повече лекарствени продукти,

   с цел установяване на безопасността и/или ефикасността на тези лекарствени продукти.

2) „клинично изпитване“ означава клинично изследване, което отговаря на някое от следните условия:

   а) решението за предписването на конкретна терапевтична стратегия на участника се взема предварително и не попада в рамките на нормалната клинична практика на засегнатата държава членка;

▼B

б) решението да се препишат изпитваните лекарствени продукти се взема заедно с решението за включване на участника в клиничното изследване; или

в) в допълнение към нормалната клинична практика спрямо участниците се прилагат процедури за диагностика или мониторинг;

3) „клинично изпитване с ниска степен на интервенция“ означава клинично изпитване, което отговаря на всяко едно от следните условия:

а) изпитваните лекарствени продукти, с изключение на плацебото, са разрешени;

б) съгласно протокола от клиничното изпитване,

i) изпитваните лекарствени продукти се използват в съответствие с условията на разрешението за употреба; или

ii) използването на изпитваните лекарствени продукти се основава на доказателства и е подкрепено от публикувани научни доказателства относно безопасността и ефикасността на изпитваните лекарствени продукти във всяка от засегнатите държави членки; и

в) в сравнение с нормалната клинична практика във всяка от засегнатите държави членки, допълнителните процедури за диагностика или мониторинг пораждат само минимален допълнителен риск или допълнително неудобство за безопасността на участниците;

4) „неинтервенционално проучване“ означава клинично изследване, различно от клинично изпитване;

5) „изпитван лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, който се изпитва или се използва като референтен, включително като плацебо, в рамките на клиничното изпитване;

6) „нормална клинична практика“ означава режимът на лечение, който обикновено се следва за лечение, профилактика или диагностициране на болест или болестно състояние;

7) „изпитван лекарствен продукт за модерна терапия“ означава изпитван лекарствен продукт, който е лекарствен продукт за модерна терапия съгласно определението в член 2, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета ([1]);

8) „допълнителен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, използван за нуждите на клинично изпитване, както е описано в протокола, но не като изпитван лекарствен продукт;

9) „разрешен изпитван лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, разрешен в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004 или в някоя от засегнатите държави членки, в съответствие с Директива 2001/83/ЕО, независимо от промените в етикетирането на лекарствения продукт, който се използва като изпитван лекарствен продукт;

([1]) Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и на Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121).

▼B

10) „разрешен допълнителен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, разрешен в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, или, в някоя от засегнатите държави членки, в съответствие с Директива 2001/83/ЕО, независимо от промените в етикетирането на лекарствения продукт, който се използва като допълнителен лекарствен продукт;

11) „комисия по етика“ означава независим орган, създаден в държава членка, в съответствие с о правото на тази държава членка и оправомощен да дава становища за целите на настоящия регламент, като се вземат предвид становищата на неспециалисти, по-специално пациенти или организации на пациенти;

12) „засегната държава членка“ означава държавата членка, в която е подадено заявление за разрешение за клинично изпитване или за съществена промяна съгласно съответно глави II или III от настоящия регламент;

13) „съществена промяна“ означава всяка промяна на един от аспектите на клиничното изпитване, която се извършва след уведомяването за решението, посочено в членове 8, 14, 19, 20 или 23 и за която има вероятност да окаже съществено въздействие върху безопасността или правата на участниците и върху надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване;

14) „спонсор“ означава физическо лице, дружество, институция или организация, която отговаря за началото, за управлението и за осигуряването на финансирането на клиничното изпитване;

15) „изследовател“ означава лице, отговарящо за провеждането на клиничното изпитване в центъра за провеждане на клиничното изпитване;

16) „главен изследовател“ означава изследовател, който е отговорният ръководител на екип от изследователи, които провеждат клиничното изпитване в център за провеждане на клинично изпитване;

17) „участник“ означава лице, което участва в клинично изпитване, като или получава изпитван лекарствен продукт или е в контролна група;

18) „малолетно или непълнолетно лице“ означава участник, който според законите в засегнатата държава членка не е навършил възрастта, на която придобива правото да дава информирано съгласие;

19) „недееспособен участник“ означава участник, който по причини, различни от възрастта за придобиване на правото да дава информирано съгласие, не може да даде информирано съгласие съгласно правото на засегнатата държава членка;

20) „законно определен представител“ означава физическо или юридическо лице, орган или организация, който/която в съответствие с националното законодателство на засегнатата държава членка е оправомощен/а да даде информирано съгласие от името на участник, който е недееспособно лице или е малолетно или непълнолетно лице;

21) „информирано съгласие“ означава свободно и доброволно изразяване от страна на даден участник на неговото желание да участва в конкретно клинично изпитване, след като е бил информиран за всички аспекти на клиничното изпитване, които са от значение за решението на участника да участва, или, ако

▼B

става въпрос за малолетни или непълнолетни лица или на недееспособни участници — разрешение или съгласие от техния законно определен представител за тяхното включване в клиничното изпитване;

22) „протокол“ означава документ, който описва целите, дизайна, методологията, статистическите съображения и организацията на клиничното изпитване. Терминът „протокол“ обхваща последващите версии на протокола и измененията на протокола;

23) „брошура на изследователя“ означава съвкупността от клиничните и неклинични данни за изпитвания лекарствен продукт или продукти, които са от значение за изследването на продукта или продуктите върху хората;

24) „производство“ означава цялостно и частично производство, а така също и различните процеси на разделяне, опаковане и етикетиране (включително кодиране);

25) „начало на клинично изпитване“ означава първото действие за набиране на потенциален участник за конкретно клинично изпитване, освен ако в протокола не е определено друго;

26) „край на клинично изпитване“ означава последното посещение на последния участник или в по-късен момент, както е определено в протокола;

27) „преждевременно прекратяване на клинично изпитване“ означава преждевременното приключване на клиничното изпитване поради каквато и да е причина преди да са спазени условията, посочени в протокола;

28) „временно спиране на клинично изпитване“ означава прекъсване, което не е предвидено в протокола, на провеждането на клинично изпитване от спонсора с намерението да го възобнови;

29) „преустановяване на клинично изпитване“ означава прекъсване на провеждането на клинично изпитване от дадена държава членка;

30) „добра клинична практика“ означава набор от подробни етични и научни изисквания за качество при планирането, провеждането, изпълнението, мониторинга, одита, регистрирането, анализа и докладването на клиничните изпитвания, чрез които се гарантира, че правата, безопасността и благосъстоянието на участниците са защитени, както и че данните, получени от клиничното изпитване, са надеждни и устойчиви;

31) „инспекция“ означава действие на компетентен орган за извършване на официален преглед на документи, съоръжения, записи и системи за осигуряване на качеството, както и на всякакви други ресурси, които компетентният орган счита, че се отнасят до клиничното изпитване и които може да се намират в центъра за провеждане на клиничното изпитване, в помещенията на спонсора и/или на изследователската организация подизпълнител, или в други съоръжения, които компетентният орган счита за необходимо да инспектира;

32) „нежелано събитие“ означава всяко неблагоприятно медицинско проявление при даден участник, на когото се прилага лекарствен продукт, което не е непременно свързано с това лечение;

▼B

33) „сериозно нежелано събитие“ означава всяко неблагоприятно медицинско проявление, което независимо от дозата налага хоспитализация или продължаване на хоспитализацията, води до трайна или значителна инвалидизация или нетрудоспособност, до вродени аномалии или малформации, представлява опасност за живота или води до смърт;

34) „неочаквана сериозна нежелана реакция“ означава сериозна нежелана реакция, чието естество, сериозност или резултат не съответстват на референтната информация за безопасност;

35) „доклад от клинично изследване“ означава доклад относно клиничното изпитване, представен във формат, който позволява лесно търсене, изготвен в съответствие с приложение I, част I, модул 5 към Директива 2001/83/ЕО и придружаващ заявление за разрешение за употреба.

3. За целите на настоящия регламент участник, който попада в рамките на определенията за „малолетно или непълнолетно лице“ и „недееспособен участник“, се счита за недееспособен участник.

Член 3

Общ принцип

Клинично изпитване може да бъде провеждано само ако:

а) правата, безопасността, достойнството и благосъстоянието на участниците са защитени и имат превес пред всички други интереси; и

б) то е проектирано с оглед получаване на надеждни и устойчиви данни.

Глава II

Процедура по разрешаване на клинично изпитване

Член 4

Предварително разрешение

Всяко клинично изпитване подлежи на оценка на съответствието с научните и етичните стандарти и се разрешава в съответствие с разпоредбите на настоящия регламент.

Оценката на съответствието с етичните стандарти се извършва от комисия по етика в съответствие с правото на засегнатата държавата членка. Оценката от комисията по етика може да обхваща аспекти, разгледани в част I от доклада за оценка за разрешаването на клинично изследване, както е предвидено в член 6 и в част II от посочения доклад за оценка, както е предвидено в член 7, по целесъобразност за всяка засегната държава членка.

Държавите членки гарантират, че сроковете и процедурите за оценката от комисията по етика са съвместими със сроковете и процедурите, установени в настоящия регламент за оценяване на заявлението за разрешение на клинично изпитване.

▼B

Член 5

Подаване на заявление

1. За да получи разрешение, спонсорът подава досие на заявлението до потенциално засегнатите държави членки чрез портала, посочен в член 80 („порталът на ЕС“).

Спонсорът предлага една от засегнатите държави членки за докладваща държава членка.

Ако засегната държава членка, различна от предложената докладваща държава членка, желае да бъде докладващата държава членка или когато предложената за докладваща държава членка не желае да бъде докладващата държава членка, това се съобщава чрез портала на ЕС на всички засегнати държави членки не по-късно от три дни след подаване на досието на заявлението.

Ако само една засегната държава членка желае да бъде докладващата държава членка или ако клиничното изпитване включва само една държава членка, тази държава членка е докладващата държава членка.

Ако няма засегната държава членка, която желае да бъде докладващата държава членка, или ако има повече от една засегната държава членка, която желае да бъде докладващата държава членка, то докладващата държава членка се избира чрез споразумение между засегнатите държави членки, като се вземат предвид препоръките, посочени в член 85, параграф 2, буква в).

Ако няма споразумение между засегнатите държави членки, предложената за докладваща държава членка е докладващата държава членка.

В рамките на шест дни от подаване на досието на заявлението докладващата държава членка уведомява чрез портала на ЕС спонсора и другите засегнати държави членки, че тя е докладващата държава членка.

2. Когато кандидатства за клинично изпитване с ниска степен на интервенция, при което изпитваният лекарствен продукт не се използва в съответствие с условията на разрешението за употреба, но използването на този продукт е основано на доказателства и подкрепено от публикувани научни доказателства относно безопасността и ефикасността на този продукт, спонсорът предлага за докладваща държава членка, една от засегнатите държави членки в която неговото използване е основано на доказателства.

3. В рамките на десет дни от подаването на досието на заявлението, докладващата държава членка валидира заявлението, като взема предвид съображенията, изразени от другите засегнати държави членки, и уведомява спонсора чрез портала на ЕС за следното:

а) дали клиничното изпитване попада в приложното поле на настоящия регламент;

б) дали досието на заявлението е пълно, в съответствие с приложение I.

Засегнатите държави членки могат да съобщават на докладващата държава членка всички съображения, които са от значение за валидирането на заявлението, в рамките на седем дни от подаването на досието на заявлението.

▼B

4. Когато докладващата държава членка не е уведомила спонсора в рамките на срока, посочен в първа алинея на параграф 3, клиничното изпитване, за което е подадено заявление, се счита за попадащо в приложното поле на настоящия регламент и досието на заявлението се счита за пълно.

5. Ако докладващата държава членка, като вземе предвид съображенията, изразени от другите засегнати държави членки, установи, че досието на заявлението не е пълно или че клиничното изпитване, за което се подава заявление, не попада в приложното поле на настоящия регламент, тя уведомява спонсора за това чрез портала на ЕС и определя максимален срок от десет дни, в който спонсорът да вземе отношение по заявлението или да допълни досието на заявлението чрез портала на ЕС.

В рамките на пет дни от получаването на коментарите или допълненото досие на заявление докладващата държава членка уведомява спонсора дали заявлението отговаря на изискванията, предвидени в първа алинея на параграф 3, букви а) и б).

Когато докладващата държава членка не е уведомила спонсора в срока, посочен във втора алинея, клиничното изпитване, за което е подадено заявление се счита за попадащо в приложното поле на настоящия регламент и досието на заявлението се счита за пълно.

Ако спонсорът не е представил коментари или е допълнил досието на заявлението в рамките на срока, посочен в първата алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено във всички засегнати държавижави членки.

6. За целите на настоящата глава датата, на която спонсорът е уведомен в съответствие с параграф 3 или 5, е датата на валидиране на заявлението. Ако спонсорът не е уведомен, датата на валидиране е последният ден от съответния срок, посочен в параграфи 3 и 5.

Член 6

Доклад за оценка — аспекти, попадащи в обхвата на част I

1. Докладващата държава членка оценява заявлението по отношение на следните аспекти:

а) Дали клиничното изпитване наистина е клинично изпитване с ниска степен на интервенция, ако спонсорът твърди това;

б) Съответствие с изискванията на глава V по отношение на следното:

i) очакваните терапевтични ползи и ползи за общественото здраве, като се вземе под внимание всеки от следните аспекти:

— характеристиките на изпитваните лекарствени продукти и познанията за тези продукти;

— значимост на клиничното изпитване, включително дали групите участници в клиничното изпитване са представителни за популацията, която ще бъде лекувана, а в случай че не са –обяснението и обосновката в съответствие с параграф 17, буква ш) от приложение I към

▼B

настоящия регламент; съществуващото научно познание; дали клиничното изпитване е било препоръчано или наложено от регулаторните органи, отговарящи за оценката и разрешаването на пускането на пазара на лекарствени продукти; и, когато е приложимо, всяко становище, изготвено от Педиатричния комитет относно план за педиатрично изследване в съответствие с Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета ([1]);

— надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване, като се отчитат статистическите подходи, дизайна на клиничното изпитване и методологията, включително размерът на извадката и рандомизацията, компаратора и крайните точки;

ii) рисковете и неудобствата за участника, като се вземе предвид всеки от следните аспекти:

— характеристиките на изпитваните лекарствени продукти и допълнителните лекарствени продукти, както и познанията за тези продукти;

— характеристиките на интервенцията в сравнение с нормалната клинична практика;

— мерките за безопасност, включително разпоредбите за мерки за свеждане до минимум на риска, мониторингът, докладването по отношение на безопасността и планът за безопасност;

— риска за здравето на участника, произтичащ от заболяването, за чието лечение се изследва изпитваният лекарствен продукт;

в) съответствие с изискванията, отнасящи се до производството и вноса на изпитвани лекарствени продукти и допълнителни лекарствени продукти, определени в глава IX;

г) съответствие с изискванията за етикетиране, определени в глава X;

д) пълнота и адекватност на брошурата на изследователя.

2. Докладващата държава членка изготвя доклад за оценка. Оценката на аспектите, посочени в параграф 1, съставляват част I от доклада за оценка.

3. Докладът за оценка съдържа един от следните изводи относно аспектите, залегнали в част I от доклада за оценка:

а) провеждането на клиничното изпитване е приемливо с оглед на изискванията, посочени в настоящия регламент;

б) провеждането на клиничното изпитване е приемливо с оглед на изискванията, посочени в настоящия регламент, но само ако се спазват специфичните условия, посочени конкретно в това заключение; или

([1]) Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 378, 27.11.2006 г., стр. 1).

▼B

в) провеждането на клиничното изпитване е неприемливо с оглед на изискванията, посочени в настоящия регламент.

4. Докладващата държава членка представя окончателния вариант на част I от доклада за оценка чрез портала на ЕС, включително заключението от доклада, на спонсора и на останалите засегнати държави членки в рамките на 45 дни от датата на валидиране.

5. За клинични изпитвания, включващи повече от една държава членка, процесът на оценка включва три етапа:

а) етап на първоначална оценка, който се изпълнява от докладващата държава членка в срок от 26 дена от датата на валидиране;

б) етап на координиран преглед, който се изпълнява в срок от 12 дена от края на етапа на първоначалната оценка, включваща всички засегнати държави членки;

в) етап на консолидация, който се изпълнява от докладващата държава членка в срок от седем дни от края на етапа на координирания преглед.

По време на етапа на първоначална оценка докладващата държава членка изготвя проект на част I от доклада за оценка и го изпраща до всички останали засегнати държави членки.

По време на етапа на координиран преглед всикчи засегнати държави членки заедно разглеждат заявлението въз основа на проекта на част I от доклада за оценка и обменят всички съображения, които имат значение за заявлението.

По време на етапа на консолидация докладващата държава членка надлежно взема предвид съображенията на другите засегнати държави членки при завършването на част I от доклада за оценка и документира по какъв начин всички тези съображения са били разгледани и отразени. Докладващата държава членка предава окончателния вариант на част I от доклада за оценка на спонсора и всички останали засегнати държави членки в рамките на срока, посочен в параграф 4.

6. За целите на настоящата глава датата на докладването е датата, на която окончателният вариант на част I от доклада за оценка е представен от докладващата държава членка на спонсора и на останалите засегнати държави членки.

7. Докладващата държава членка може също така да удължи срока, посочен в параграф 4, с още 50 дни за клинични изпитвания, включващи изпитван лекарствен продукт за модерна терапия или лекарствен продукт, както са определени в точка 1 от приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004, за целите на провеждането на консултации с експерти. В такъв случай сроковете, посочени в параграфи 5 и 8 от настоящия член, се прилагат *mutatis mutandis*.

8. В периода между датата на валидирането и датата на докладването единствено и само докладващата държава членка може да поиска допълнителна информация от спонсора, като се отчитат съображенията, посочени в параграф 5.

С цел получаване и преглед на тази допълнителна информация от спонсора, в съответствие с трета и четвърта алинея, докладващата държава членка може да удължи срока, посочен в параграф 4, с не повече от 31 дни.

Спонсорът представя изискваната допълнителна информация в рамките на срока, определен от докладващата държава членка, който не надвишава 12 дни от датата на получаване на искането.

▼B

След получаването на тази допълнителна информация, засегнатите държави членки извършват съвместен преглед на всяка допълнителна информация, предоставена от спонсора, заедно с първоначалното заявление, и обменят всякакви съображения, които имат значение за заявлението. Координираният преглед се извършва в рамките на не повече от 12 дни от датата на получаване на допълнителна информация и допълнителната консолидация се извършва в рамките на не повече от седем дни след приключването на координирания преглед. При завършването на част I от доклада за оценка докладващата държава членка надлежно взема предвид съображенията на засегнатите държави членки и документира по какъв начин всички тези съображения са били разгледани и отразени.

Ако спонсорът не представи допълнителна информация в рамките на срока, определен от докладващата държава членка в съответствие с третата алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено във всички засегнати държави членки.

Искането за допълнителна информация и допълнителната информация се представят чрез портала на ЕС.

Член 7

Доклад за оценка — аспекти, попадащи в обхвата на част II

1. Всяка засегната държава членка оценява, по отношение на собствената си територия, прилагането във връзка със следните аспекти:

а) съответствие с изискванията за информирано съгласие, посочени в глава V;

б) съответствие на режима за изплащане на възнаграждение или обезщетение на участниците с изискванията, посочени в глава V и изследователите;

в) съответствие на режима за набиране на участници с изискванията, посочени в глава V;

г) съответствие с разпоредбите на Директива 95/46/ЕО;

д) съответствие с член 49;

е) съответствие с член 50;

ж) съответствие с член 76;

з) съответствие с приложимите правила за събиране, съхранение и бъдещото използване на биологични проби от участника.

Оценката на аспектите, посочени в първа алинея, представляват част II от доклада за оценка.

2. Всяка засегната държава членка трябва да приключи своята оценка в рамките на 45 дни от датата на валидиране и да представи на спонсора чрез портала на ЕС част II от доклада за оценка, както и заключенията относно тази част.

Всяка засегната държава членка може по основателни причини да поиска допълнителна информация от спонсора по отношение на аспектите, посочени в параграф 1, само в рамките на срока, посочен в първата алинея.

3. С цел получаване и преглед на допълнителната информация, посочена във втора алинея на параграф 2, от спонсора, в съответствие с втора и трета алинея, засегнатата държава членка може да удължи срока, посочен в първа алинея на параграф 2, с не повече от 31 дни.

▼B

Спонсорът представя изискваната допълнителна информация в рамките на срока, определен от засегнатата държава членка, който не надвишава 12 дни от датата на получаване на искането.

След получаване на допълнителната информация, засегнатата държава членка приключва своята оценка в рамките на не повече от 19 дни.

Ако спонсорът не представи допълнителна информация в рамките на срока, определен от засегнатата държава членка в съответствие с втората алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено в засегнатата държава членка.

Искането за допълнителна информация и допълнителната информация се представят чрез портала на ЕС.

Член 8

Решение относно клиничното изпитване

1. Всяка засегната държава членка уведомява спонсора чрез портала на ЕС за това дали клиничното изпитване е разрешено, дали е разрешено при спазването на определени условия или се отказва разрешение.

Уведомяването се извършва чрез едно-единствено решение в рамките на пет дни от по-късната от двете дати — или от датата на докладването, или от последния ден на оценяването, посочено в член 7.

Разрешаването на клинично изпитване при определени условия се ограничава до условия, които поради естеството си не могат да бъдат изпълнени към момента на разрешаването.

2. Ако заключението на докладващата държава членка по отношение на част I от доклада за оценка е, че провеждането на клиничното изпитване е приемливо или е приемливо при спазването на определени условия, това заключение се счита за заключение на засегнатата държава членка.

Без да се засяга първата алинея, дадена засегната държава членка може да не се съгласи със заключението на докладващата държава членка по отношение на част I от доклада за оценка само въз основа на следните основания:

а) когато счита, че участието в клиничното изпитване би довело до това даден участник да получи по-лошо лечение, отколкото при нормалната клинична практика в засегнатата държава членка;

б) нарушение на националното си право, посочено в член 90;

в) съображения във връзка с безопасността на участника и с надеждността и устойчивостта на данните, представени съгласно параграф 5 или параграф 8 от член 6.

Ако засегната държава членка не е съгласна със заключението въз основа на втора алинея, чрез портала на ЕС тя уведомява Комисията, всички държави членки и спонсора за своето несъгласие, като представя и подробна обосновка.

3. Ако по отношение на аспектите, обхванати от част I от доклада за оценка клиничното изпитване е приемливо или приемливо при спазването на определени условия, засегнатата държава членка следва да включи в своето решение заключението си относно част II от доклада за оценка.

▼B

4. Засегната държава членка отказва да разреши клинично изпитване, ако не е съгласна със заключението на докладващата държава членка във връзка с част I от доклада за оценка въз основа на някоя от причините, посочени в параграф 2, втора алинея, или ако констатира въз основа на надлежно обосновани съображения, че аспектите, разгледани в част II на доклада за оценка, не са изпълнени, или когато комисия по етика е дала отрицателно становище, което в съответствие с правото на засегната държава членка, е валидно за цялата територия на държавата членка. Тази държава членка предвижда процедура по обжалване на отказа.

5. Когато заключението на докладващата държава членка по отношение на част I от доклада за оценка е че клиничното изпитване е неприемливо, това заключение се счита за заключение на всички засегнати държави членки.

6. Ако засегнатата държава членка не е уведомила спонсора за своето решение в рамките на съответните срокове, посочени в параграф 1, заключението относно част I от доклада за оценка се счита за решението на засегнатата държава членка по заявлението за разрешение за клиничното изпитване.

7. Засегнатите държави членки не изискват допълнителна информация от спонсора относно аспектите, разгледани в част I на доклада за оценка след датата на докладването.

8. За целите на настоящата глава датата на уведомяване е датата, на която решението, посочено в параграф 1, се съобщава на спонсора. Ако спонсорът не е бил уведомен в съответствие с параграф 1, последният ден от срока, предвиден в параграф 1се счита за дата на уведомяването.

9. Ако нито един участник не е включен в клиничното изпитване в дадена засегната държава членка до две години от датата на издаване на разрешение, разрешението изтича в тази засегната държава членка, освен ако по искане на спонсора не е било одобрено удължаване съгласно процедурата, посочена в глава III.

Член 9

Лица, оценяващи заявлението

1. Държавите членки гарантират, че лицата, валидиращи и оценяващи заявлението, не са изправени пред конфликт на интереси, че те са независими от спонсора, центъра за провеждане на клиничното изпитване и участващите изследователи и от лицата, финансирали клиничното изпитване, както и че не са изложени на каквото и да е друго неправомерно въздействие.

За да гарантират независимост и прозрачност, държавите членки гарантират, че лицата, приемащи и оценяващи заявлението по отношение на аспектите, разгледани в части I и II на доклада за оценка, нямат финансови или лични интереси, които биха могли да се отразят на тяхната безпристрастност. Тези лица подават ежегодна декларация за финансовите си интереси.

2. Държавите членки гарантират, че оценката се извършва съвместно от приемлив брой лица, които съвместно притежават необходимата квалификация и опит.

3. В оценката участва поне един неспециалист.

▼B

Член 10

Специфични съображения за уязвими популации

1. Ако участниците са малолетни или непълнолетни лица, специално внимание трябва да се обърне на оценката на заявлението за разрешение за клинично изпитване въз основа на педиатричния опит или след консултация по клинични, етични и психосоциални проблеми в сферата на педиатрията.

2. Ако участниците са недееспособни лица, специално внимание трябва да се обърне на оценката на заявлението за разрешение за клинично изпитване въз основа на експертния опит по отношение на съответната болест и засегнатата популация от пациенти, или след провеждане на консултация по клинични, етични и психосоциални въпроси в областта на съответната болест и засегнатата популация от пациенти.

3. Когато участниците са бременни жени или кърмачки, специално внимание се отделя на оценяването на заявлението за разрешение за клинично изпитване въз основа на експертния опит за съответното състояние и популацията, представлявана от засегнатия участник.

4. Ако съгласно протокола клиничното изпитване предвижда участие на специфични групи или подгрупи от участници, когато е уместно, специално внимание се отделя на оценяването на заявлението за разрешение за същото клинично изпитване въз основа на експертния опит относно популацията, представлявана от засегнатите участници.

5. Във всяко заявление за разрешение за клинично изпитване, посочено в член 35, следва да се обърне специално внимание на обстоятелствата на провеждането на клиничното изпитване.

Член 11

Подаване и оценяване на заявления, ограничаващи се до аспекти, които са обхванати от част I или част II от доклада за оценка

По искане на спонсора заявлението за разрешение за клинично изпитване, неговото оценяване и заключението се ограничават до аспектите, обхванати от част I на доклада за оценка.

След уведомяването за заключението относно аспектите, които са обхванати от част I от доклада за оценка, спонсорът може, в срок от две години, да подаде заявление за разрешение, ограничаващо се до аспектите, обхванати от част II на доклада за оценка. В това заявление спонсорът декларира, че не му е известна нова съществена научна информация, която би променила валидността на който и да било елемент, представен в заявлението относно аспектите, които са обхванати от част I от доклада за оценка. В такъв случай това заявление се оценява в съответствие с член 7 и засегнатата държава членка съобщава своето решение относно клиничното изпитване в съответствие с член 8. В тези държави членки, в които спонсорът не подаде в срок от две години заявление за разрешение, ограничаващо се до аспектите, обхванати от част II от доклада за оценка, разглеждането на заявлението относно аспектите, които са обхванати от част I от доклада за оценка се счита за прекратено.

▼B

Член 12

Оттегляне

Спонсорът може да оттегли заявлението по всяко време до датата на докладване. В такъв случай заявлението може да се оттегли само по отношение на всички засегнати държави членки. Причините за оттеглянето се съобщават чрез портала на ЕС.

Член 13

Повторно подаване

Настоящата глава не засяга възможността спонсорът да подаде отново, след отказ за издаване на разрешение или оттегляне на заявление, заявление за разрешение до всяка от засегнатите държави членки. Това заявление се смята за ново заявление за разрешение за друго клинично изпитване.

Член 14

Последващо добавяне на засегната държава членка

1. Ако спонсорът желае да разшири обхвата на разрешено клинично изпитване с друга държава членка („допълнителна засегната държава членка“), спонсорът подава досие на заявление до тази държава членка чрез портала на ЕС.

Досието на заявлението може да бъде подадено единствено след датата на уведомлението за първоначалното решение за разрешаване.

2. Докладващата държава членка за досието на заявлението, посочено в параграф 1, е докладващата държава членка за първоначалната процедура по разрешаване.

3. Допълнителната засегната държава членка уведомява спонсора чрез портала на ЕС в срок от 52 дни от датата на подаване на досието на заявлението, посочено в параграф 1, посредством едно-единствено решение за това дали клиничното изпитване е разрешено, дали е разрешено при определени условия или е отказано разрешение.

Разрешаването на клинично изпитване при определени условия се ограничава до условия, които поради естеството си не могат да бъдат изпълнени към момента на разрешаването.

4. Ако заключението на докладващата държава членка по отношение на част I от доклада за оценка е, че провеждането на клиничното изпитване е приемливо или е приемливо при спазването на определени условия, това заключение се счита за заключението на допълнителната засегната държава членка.

Без да се засяга първата алинея, допълнителната засегната държава членка може да не се съгласи със заключението на докладващата държава членка по отношение на част I от доклада за оценка само на следните основания:

а) когато счита, че участието в клиничното изпитване би довело до това даден участник да получи по-лошо лечение, отколкото при нормалната клинична практика в засегнатата държава членка;

б) нарушение на националното си право, посочено в член 90;

в) съображения във връзка с безопасността на участника и с надеждността и устойчивостта на данните, представени съгласно параграф 5 или параграф 6.

Ако допълнителна засегната държава членка не е съгласна със заключението въз основа на втора алинея, тя уведомява чрез портала на ЕС Комисията, всички държави членки и спонсора за своето несъгласие, като представя и подробна обосновка.

▼B

5. Между датата на подаване на досието на заявлението, посочено в параграф 1, и пет дена преди изтичането на срока, посочен в параграф 3, допълнителната засегната държава членка може да съобщи на докладващата държава членка и другите засегнати държави членки чрез портала на ЕС съображения, свързани със заявлението.

6. Между датата на подаване на досието на заявлението, посочено в параграф 1, и изтичането на срока, посочен в параграф 3, единствено и само докладващата държава членка, може, да поиска допълнителна информация от спонсора относно аспектите, разгледани в част I от доклада за оценка, като вземе предвид съображенията, посочени в параграф 5.

За целите на получаването и прегледа на тази допълнителна информация от спонсора, в съответствие с третата и четвъртата алинеи, докладващата държава членка може да удължи срока, посочен в първа алинея на параграф 3, с не повече от 31 дни.

Спонсорът представя изискваната допълнителна информация в рамките на срока, определен от докладващата държава членка, който не надвишава 12 дни от датата на получаване на искането.

След получаването на тази допълнителна информация, допълнителната засегната държава членка, заедно с всички засегнати държави членки, извършват съвместен преглед на всяка допълнителна информация, предоставена от спонсора, заедно с първоначалното заявление, и обменят всякакви съображения, които имат значение за заявлението. Координираният преглед се извършва в рамките на не повече от 12 дни от датата на получаване на допълнителна информация и допълнителната консолидация се извършва в в рамките на не повече от седем дни от приключването на координирания преглед. Докладващата държава членка надлежно взема предвид съображенията на засегнатите държави членки и документира по какъв начин всички тези съображения са били разгледани и отразени.

Ако спонсорът не представи допълнителна информация в рамките на срока, определен от докладващата държава членка в съответствие с третата алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено в допълнителната засегната държава членка

Искането за допълнителна информация и допълнителната информация се представят чрез портала на ЕС.

7. Допълнителната засегната държава членка извършва за своята територия оценката на аспектите, разгледани в част II на доклада за оценка, в срока, посочен в параграф 3 и представя на спонсора, чрез портала на ЕС, част II на доклада за оценка, включително заключението си. В рамките на този срок тя може по основателни причини да поиска допълнителна информация от спонсора по отношение на аспектите, разгледани в част II от доклада за оценка, доколкото това засяга нейната територия.

8. За целите на получаването и прегледа на допълнителна информация, посочена в параграф 7, от спонсора, в съответствие с втората и третата алинеи, допълнителната засегната държава членка може да удължи срока, посочен в параграф 7, с не повече от 31 дни.

Спонсорът представя изискваната допълнителна информация в рамките на срока, определен от допълнителната засегната държава членка, който не превишава 12 дни от датата на получаване на искането.

След получаване на допълнителната информация, засегнатата държава членка приключва своята оценка в рамките на не повече от 19 дни.

▼B

Ако спонсорът не представи допълнителна информация в рамките на срока, определен от допълнителната засегната държава членка в съответствие с втората алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено в допълнителната засегната държава членка.

Искането за допълнителна информация и самата допълнителна информация се представят чрез портала на ЕС.

9. Ако по отношение на аспектите, обхванати от част I от доклада за оценка провеждането на клиничното изпитване е приемливо или е приемливо при спазването на определени условия, допълнителната засегната държава членка следва да включи в своето решение заключението си относно част II от доклада за оценка.

10. Допълнителната засегната държава членка отказва да разреши клиничното изпитване, ако не е съгласна със заключенията на докладващата държава членка относно част I от доклада за оценка въз основа на някоя от причините, посочени в параграф 4, алинея втора, или ако констатира въз основа на надлежно обосновани причини, че аспектите, разгледани в част II от доклада за оценка, не са изпълнени, или когато комисия по етика е дала отрицателно становище, което в съответствие с правото на допълнителната засегната държава членка е валидно за цялата територия на тази допълнителна държава членка.Тази държава членка предвижда процедура по обжалване на решението за отказ.

11. Ако допълнителната засегната държава членка не е уведомила спонсора за своето решение в рамките на срока, посочен в параграф 3, или в случай че този срок е бил удължен в съответствие с параграфи 6 или 8, ако тази допълнителна засегната държава членка не е уведомила спонсора за своето решение в рамките на удължения срок, заключението относно част I от доклада за оценка се счита за решение на тази допълнителна засегната държава членка по заявлението за разрешение за клиничното изпитване.

12. Спонсорът не подава досие на заявление в съответствие с настоящия член, ако се очаква приключване на процедурата, посочена в глава III по отношение на това клинично изпитване.

Глава III

Процедура по разрешаване на съществена промяна на клинично изпитване

Член 15

Общи принципи

Към съществена промяна, в това число добавянето на център за провеждане на клиничното изпитване или смяната на главен изследовател в център за провеждане на клиничното изпитване, може да се пристъпи само ако тя е била одобрена в съответствие с процедурата, посочена в настоящата глава.

Член 16

Подаване на заявление

За да получи разрешение, спонсорът подава досие на заявлението до засегнатите държави членки през портала на ЕС.

▼B

Член 17

Валидиране на заявлението за разрешение за съществена промяна на един от аспектите, които са обхванати от част I от доклада за оценка

1. Държавата членка, която се явява докладваща по отношение на разрешението за съществена промяна, следва да бъде докладващата държава членка при първоначалната процедура по разрешаване.

Засегнатите държави членки могат да съобщават на докладващата държава членка всякакви съображения, които са от значение за валидиране на заявлението за съществена промяна, в срок от пет дни от подаването на досието на заявлението.

2. В рамките на шест дни от подаването на досието на заявлението, докладващата държава членка валидира заявлението, като взема предвид съображенията, изразени от другите засегнати държави членки, и уведомява спонсора чрез портала на ЕС дали:

а) съществената промяна се отнася до аспекти, които са обхванати от част I от доклада за оценка; и

б) досието на заявлението е пълно в съответствие с приложение II;

3. Ако засегнатата държава членка не е уведомила спонсора в рамките на срока, посочен в параграф 2, съществената промяна, за която е подадено заявление, се счита за отнасяща се до аспект, който е обхванат от част I от доклада за оценка, и досието на заявлението се счита за пълно.

4. Ако докладващата държава членка, като вземе предвид съображенията, изразени от другите засегнати държави членки, установи, че искането не засяга аспекти, които са обхванати от част I от доклада за оценка, или че досието на заявлението е непълно, тя уведомява спонсора за това чрез портала на ЕС и определя максимален срок от десет дни, в който спонсорът да представи коментари относно заявлението или да допълни досието на заявлението чрез портала на ЕС.

В срок от пет дни от получаване на коментарите или допълненото досие на заявление докладващата държава членка уведомява спонсора дали заявлението отговаря на изискванията, предвидени в параграф 2, букви а) и б).

Ако докладващата държава членка не е уведомила спонсора в рамките на срока, посочен във втората алинея, съществената промяна, за която е подадено заявление, се счита за отнасяща се до аспект, който е обхванат от част I от доклада за оценка, и досието на заявлението се счита за пълно.

Ако спонсорът не е представил коментари, нито е допълнил досието на заявлението в рамките на срока, посочен в първата алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено във всички засегнати държави членки.

5. За целите на членове 18, 19 и 22 датата, на която спонсорът е уведомен в съответствие с параграф 2 или 4, е датата на валидиране на заявлението. Ако спонсорът не е уведомен, датата на валидиране е последният ден от съответните срокове, посочени в параграфи 2 и 4.

▼B

Член 18

Оценка на съществена промяна на аспект, обхванат от част I от доклада за оценка

1. Докладващата държава членка оценява прилагането във връзка с даден аспект, обхванат от част I от доклада за оценка, включително дали клиничното изпитване ще остане клинично изпитване с ниска степен на интервенция след съществената му промяна, и изготвя доклад за оценка

2. Докладът за оценка съдържа един от следните изводи относно аспектите, залегнали в част I от доклада за оценка:

а) съществената промяна е приемлива с оглед на изискванията, посочени в настоящия регламент;

б) съществената промяна е приемлива с оглед на изискванията, посочени в настоящия регламент, но само ако се спазват специфичните условия, посочени конкретно в това заключение; или

в) съществената промяна е неприемлива с оглед на изискванията, предвидени в настоящия регламент;

3. Докладващата държава членка представя окончателния доклад за оценка чрез портала на ЕС, включително заключението от доклада, на спонсора и на останалите засегнати държави членки в рамките на 38 дни от датата на валидиране.

За целите на настоящия член и на членове 19 и 23, датата на докладването е датата, на която окончателният доклад за оценка се представя на спонсора и на останалите засегнати държави членки.

4. За клинични изпитвания, включващи повече от една държава членка, процесът на оценка на съществената промяна включва три етапа:

а) етап на първоначална оценка, който се изпълнява от докладващата държава членка в срок от 19 дена от датата на валидиране;

б) етап на координиран преглед, който се изпълнява в срок от 12 дена след края на етапа на първоначалната оценка, включваща всички засегнати държави членки; и

в) етап на консолидация, който се изпълнява от докладващата държава членка в срок от седем дни от края на етапа на координирания преглед.

По време на етапа на първоначална оценка докладващата държава членка изготвя проект на доклад за оценка и го изпраща до всички засегнати държави членки.

По време на етапа на координиран преглед всички засегнати държави членки заедно разглеждат заявлението въз основа на проекта на доклада за оценка и обменят всички съображения, които може да имат значение за заявлението.

По време на етапа на координиран преглед докладващата държава членка надлежно взема предвид съображенията на другите засегнати държави членки при завършването на доклада за оценка и документира по какъв начин всички тези съображения са били разгледани и отразени. Докладващата държава членка представя окончателния доклад за оценка на спонсора и всички други засегнати държави членки до датата на докладване.

▼B

5. Докладващата държава членка може също така да удължи срока, посочен в параграф 3, с още 50 дни за клинични изпитвания, включващи изпитван лекарствен продукт за модерна терапия или лекарствен продукт, както са посочени в точка 1 от приложението към Регламент (ЕО) № 726/2004, за целите на провеждането на консултации с експерти. В такъв случай сроковете, посочени в параграфи 4 и 6 от настоящия член, се прилагат *mutatis mutandis*.

6. В периода между датата на валидирането и датата на докладването, единствено и само докладващата държава членка може да поиска допълнителна информация от спонсора, като се отчитат съображенията, посочени в параграф 4.

За целите на получаването и прегледа на тази допълнителна информация от спонсора, в съответствие с трета и четвърта алинеи, докладващата държава членка може да удължи срока, посочен в първата алинея на параграф 3, за не повече от 31 дни.

Спонсорът представя изискваната допълнителна информация в рамките на срока, определен от докладващата държава членка, който не надвишава 12 дни от датата на получаване на искането.

След получаването на тази допълнителна информация, засегнатите държави членки извършват съвместен преглед на всяка допълнителна информация, предоставена от спонсора, заедно с първоначалното заявление, и обменят всички съображения, свързани със заявлението. Координираният преглед се извършва в рамките на не повече от 12 дни от датата на получаване на допълнителната информация и последващата консолидация се извършва в рамките на не повече от седем дни от приключването на координирания преглед. При завършването на доклада за оценка докладващата държава членка надлежно взема предвид съображенията на другите засегнати държави членки и документира по какъв начин всички тези съображения са били разгледани и отразени.

Ако спонсорът не представи допълнителна информация в рамките на срока, определен от докладващата държава членка в съответствие с третата алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено във всички засегнати държави членки.

Искането за допълнителна информация и допълнителната информация се представят през портала на ЕС.

Член 19

Решение относно съществената промяна на аспект, обхванат от част I от доклада за оценка

1. Всяка засегната държава членка уведомява спонсора чрез портала на ЕС за това дали съществената промяна е разрешена, дали е разрешена при спазването на определени условия или се отказва разрешение.

Уведомяването се извършва чрез едно-единствено решение в рамките на пет дни от датата на докладването.

Разрешаването на съществена промяна при определени условия се ограничава до условия, които поради естеството си не могат да бъдат изпълнени към момента на разрешаването.

2. Ако заключението на докладващата държава членка е, че съществената промяна е приемлива или приемлива при спазването на определени условия, това заключение се разглежда като заключение на съответната държава членка.

Без да се засяга първата алинея, дадена засегната държава членка може да изрази несъгласие с това заключение само на следните основания:

▼B

а) когато счита, че участието в клиничното изпитване би довело до това даден участник да получи лечение с по-ниско качество в сравнение с нормалната клинична практика в засегнатата държава членка;

б) нарушение на националното си право, посочено в член 90;

в) съображения, свързани с безопасността на участника и с надеждността и устойчивостта на данните, представени съгласно параграф 4 или 6 от член 18.

Ако засегнатата държава членка не е съгласна със заключението въз основа на втора алинея, чрез портала на ЕС тя уведомява, заедно с детайлна обосновка, Комисията, всички държави членки и спонсора за своето несъгласие.

Засегната държава членка отказва да разреши съществена промяна, ако не е съгласна със заключението на докладващата държава членка във връзка с част I от доклада за оценка въз основа на някоя от причините, посочени във втора алинея или ако комисия по етика е дала отрицателно становище, което в съответствие с правото на засегнатата държава членка, е валидно за цялата територия на тази държава членка. Тази държава членка предвижда процедура по обжалване на решението за отказ.

3. Когато заключението на докладващата държава членка по отношение на съществена промяна на аспекти, обхванати от част I от доклада за оценка, е че съществената промяна е неприемлива, това заключение се счита за заключение на всички засегнати държави членки.

4. Ако засегнатата държава членка не е уведомила спонсора за своето решение в рамките на срока, посочен в параграф 1, заключението от доклада за оценка се счита за решение на засегнатата държава членка относно заявлението за издаване на разрешение за съществената промяна.

Член 20

Валидиране, оценяване и решение относно съществена промяна на аспекти, обхванати от част II на доклада за оценка

1. В рамките на шест дни от подаването на досието на заявлението, засегнатата държава членка уведомява спонсора чрез портала на ЕС за следното:

а) дали съществената промяна се отнася до аспекти, обхванати от част II от доклада за оценка; и

б) дали досието на заявлението е пълно в съответствие с приложение II.

2. Ако засегнатата държава членка не е уведомила спонсора в рамките на срока, посочен в параграф 1, съществената промяна, за която е подадено заявление, се счита за отнасяща се до един от аспектите, обхванати от част II на доклада за оценка, и досието на заявлението се счита за пълно.

3. Ако засегнатата държава членка установи, че съществената промяна не засяга аспекти, попадащи в обхвата на част II от доклада за оценка, или че досието на заявлението е непълно, тя уведомява спонсора за това чрез портала на ЕС и определя максимален срок от десет дни, в който спонсорът да представи коментари относно заявлението или да допълни досието на заявлението чрез портала на ЕС.

▼B

В срок от пет дни от получаването на коментарите или попълненото досие на заявление докладващата държава членка уведомява спонсора дали заявлението отговаря на критериите, посочени в в параграф 1, букви а) и б).

Ако засегнатата държава членка не е уведомила спонсора в рамките на срока, посочен във втората алинея, съществената промяна, за която е подадено заявление, се счита за отнасяща се до един от аспектите, обхванати от част II на доклада за оценка, и досието на заявлението се счита за пълно.

Ако спонсорът не е представил коментари, нито е попълнил досието на заявлението в рамките на срока, посочен в първата алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено в засегнатата държава членка.

4. За целите на настоящия член датата, на която спонсорът е уведомен в съответствие с параграф 1 или 3, е датата на валидиране на заявлението. Ако спонсорът не е уведомен, датата на валидиране е последният ден от съответните срокове, посочени в параграфи 1 и 3.

5. Засегнатата държава членка оценява заявлението и представя на спонсора чрез портала на ЕС част II от доклада за оценка, включително заключението му, и решението за това дали съществената промяна е разрешена, дали е разрешена при определени условия или се отказва разрешение.

Уведомяването се извършва чрез едно единствено решение в рамките на 38 дни от датата на валидирането.

Разрешаването на съществена промяна при определени условия се ограничава до условия, които поради естеството си не могат да бъдат изпълнени към момента на разрешаването.

6. По време на срока, посочен в параграф 5, втора алинея, засегнатата държава членка може да поиска, по основателни причини, допълнителна информация от спонсора по отношение на съществената промяна, доколкото това засяга нейната територия.

За целите на получаването на тази допълнителна информация от спонсора, засегната държава членка може да удължи срока, посочен в параграф 5, втора алинея, с не повече от 31 дни.

Спонсорът предоставя изискваната допълнителна информация в рамките на срока, определен от засегнатите държавите членки, който не превишава 12 дни от датата на получаване на искането.

След получаване на допълнителната информация, засегнатата държава членка завършва оценката си в рамките на неповече от 19 дни.

Ако спонсорът не представи допълнителна информация в рамките на срока, определен от засегнатата държава членка, посочен в съответствие с третата алинея, заявлението се счита за прекратено в тази държава членка.

Искането за допълнителна информация и допълнителната информация се представят през портала на ЕС.

7. Засегната държава членка отказва да разреши съществена промяна, ако констатира въз основа на надлежно обосновани съображения, че аспектите, обхванати от част II от доклада за оценка, не са изпълнени, или когато комисия по етика е дала отрицателно становище, което в съответствие с правото на тази засегната държава членка, е валидно за цялата територия на тази държава членка. Тази държава членка предвижда процедура по обжалване на отказа.

▼B

8. Ако засегнатата държава членка не е уведомила спонсора за своето решение в рамките на сроковете, определени в параграфи 5 и 6, съществената промяна се счита за разрешена в тази държава членка.

Член 21

Съществена промяна на аспекти, обхванати от части I и II на доклада за оценка

1. Ако съществената промяна е свързана с аспекти, обхванати от части I и II на доклада за оценка, заявлението за разрешение за тази съществена промяна се валидира в съответствие с член 17.

2. Аспектите, обхванати от част I на доклада за оценка, се оценяват в съответствие с член 18, а аспектите, обхванати от част II на доклада за оценка, се оценяват в съответствие с член 22.

Член 22

Оценка на съществена промяна на аспекти, обхванати от части I и II на доклада за оценка – оценка на елементите, които са обхванати от част II от доклада за оценка

1. Всяка засегната държава членка оценява, за своята собствена територия, аспектите на съществената промяна, които са обхванати от част II на доклада за оценка и представя чрез портала на ЕС този доклад, включително заключението му, на спонсора в рамките на 38 дни от датата на валидиране.

2. По време на срока, посочен в параграф 1, засегнатата държава членка може да поиска, по основателни причини, допълнителна информация от спонсора по отношение на това съществена промяна, доколкото това засяга нейната територия.

3. За целите на получаването и прегледа на допълнителната информация, посочена в параграф 2, от спонсора, в съответствие с трета и четвърта алинея, засегнатата държава членка може да удължи срока, посочен в параграф 1, с не повече от 31 дни.

Спонсорът представя изискваната допълнителна информация в рамките на срока, определен от засегнатите държавите членки, който не превишава12 дни от датата на получаване на искането.

След получаване на допълнителната информация, засегнатата държава членка завършва оценката си в рамките на неповече от 19 дни.

Когато спонсорът не представи изисканата допълнителна информация в рамките на срока, определен от засегната държава членка в съответствие с втората алинея, разглеждането на заявлението се счита за прекратено в тази държава членка.

Искането за допълнителна информация и допълнителната информация се представят през портала на ЕС.

Член 23

Решение относно съществената промяна на аспект, обхванат от части I и II от доклада за оценка

1. Всяка засегната държава членка уведомява спонсора чрез портала на ЕС за това дали съществената промяна е разрешена, дали е разрешена при определени условия или се отказва разрешение.

▼B

Уведомяването се извършва чрез едно-единствено решение в рамките на пет дни от датата, която е по-късна — или от датата на докладването, или от последния ден на оценяването, посочено в член 22.

Разрешаването на съществена промяна при определени условия се ограничава до условия, които поради естеството си не могат да бъдат изпълнени към момента на разрешаването.

2. Ако заключението на докладващата държава членка е, че съществената промяна на аспекти, обхванати от част I от доклада за оценка е приемлива или приемлива при спазването на определени условия, това заключение се разглежда като заключение на съответната държава членка.

Без да се засяга първата алинея, дадена засегната държава членка може да изрази несъгласие със заключението на докладващата държава членка само на следните основания:

а) когато счита, че участието в клиничното изпитване би довело до това даден участник да получи лечение с по-ниско качество в сравнение с нормалната клинична практика в засегнатата държава членка;

б) нарушение на националното си право, посочено в член 90;

в) съображения, свързани с безопасността на участника и надеждността и устойчивостта на данните, представени съгласно параграф 4 или 6 от член 18.

Ако засегнатата държава членка не е съгласна със заключението по отношение на съществената промяна на аспекти, които са обхванати от част I от доклада за оценка въз основа на втора алинея, тя уведомява за своето несъгласие, едновременно с детайлна обосновка, чрез портала на ЕС Комисията, всички засегнати държави членки и спонсора.

3. Ако по отношение на съществената промяна на аспекти, които са обхванати от част I от доклада за оценка, съществената промяна е приемлива или е приемлива при спазване на определени условия, засегнатата държава членка включва в решението си своето заключение относно съществената промяна на аспекти, обхванати от част II на доклада за оценка.

4. Засегната държава членка отказва да разреши съществена промяна, ако изразява несъгласие със заключенията на докладващата държава членка относно съществените промени на аспекти, обхванати от част I от доклада за оценка въз основа на някоя от причините, посочени в параграф 2, алинея втора, или ако констатира въз основа на надлежно обосновани съображения, че аспектите, обхванати от част II от доклада за оценка, не са изпълнени, или когато комисия по етика е дала отрицателно становище, което в съответствие с правото на засегнатата държава членка, е валидно за цялата територия на тази държава членка. Тази държава членка предвижда процедура по обжалване на отказа.

▼C1

5. Когато заключението на докладващата държава членка по отношение на съществена промяна на аспекти, обхванати от част I от доклада за оценка, е че съществената промяна е неприемлива, това заключение се счита за заключение на всички засегнати държави членки.

▼B

6. Ако засегнатата държава членка не е уведомила спонсора за своето решение в рамките на сроковете, посочени в параграф 1, заключението относно съществената промяна на аспекти, обхванати от част I от доклада за оценка, се счита за решение на засегнатата държава членка относно заявлението за разрешение на съществената промяна.

Член 24

Лица, оценяващи заявлението за съществена промяна

По отношение на оценките, извършени съгласно настоящата глава, се прилага член 9.

Глава IV

Досие на заявлението

Член 25

Данни, предоставени в досието на заявлението

1. Досието на заявлението за разрешение за клинично изпитване съдържа цялата изисквана документация и информация, необходима за валидирането и оценяването, посочени в глава II и свързани със:

а) провеждането на клиничното изпитване, включително научния контекст и предприетите мерки;

б) спонсора, изследователите, потенциалните участници, участниците и центровете за провеждане на клиничното изпитване;

в) изпитваните лекарствени продукти и, ако е необходимо, допълнителните лекарствени продукти, по-специално техните свойства, етикетиране, производство и контрол;

г) мерки за защита на участниците;

д) обосновка на това защо клиничното изпитване е с ниска степен на интервенция, в случаите когато спонсорът твърди това.

Списъкът на изискваните документи и информация е посочен в приложение I.

2. Досието на заявлението за разрешение за съществена промяна съдържа цялата изисквана документация и информация, необходима за валидирането и оценяването, посочени в глава III:

а) посочване на клиничното изпитване или клиничните изпитвания, които се изменят съществено, като се използва ЕС номерът на изпитването, посочен в третата алинея на член 81, параграф 1 („ЕС номер на изпитването“);

б) ясно описание на съществената промяна, и по-специално естеството на съществената промяна и причините за него;

в) представяне на данни и допълнителна информация в подкрепа на съществената промяна, ако това е необходимо;

г) ясно описание на последиците от съществената промяна по отношение на правата и безопасността на участника и надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване.

▼B

Списъкът на изискваните документи и информация е посочен в приложение II.

3. Представената неклинична информация в досието на заявлението се основава на данни, получени от изследвания, които са в съответствие с правото на Съюза по отношение на принципите на добрата лабораторна практика, приложима към момента на провеждане на тези изследвания.

4. Ако в досието на заявлението се прави позоваване на данните, получени от клинично изпитване, това клинично изпитване трябва да е било проведено в съответствие с настоящия регламент или, ако е проведено преди датата, посочена в член 99, параграф 2, в съответствие с Директива 2001/20/ЕО.

5. Ако клиничното изпитване, посочено в параграф 4, е било проведено извън Съюза, то трябва да е било проведено в съответствие с принципи, еквивалентни на тези на настоящия регламент по отношение на правата и безопасността на участника и надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване.

6. Данните от клинично изпитване, започнало на датата, посочена във втория параграф от член 99, се предоставят само в досието на заявлението, ако това клинично изпитване е било вписано преди своето начало в публичен регистър, който е основен или партньорски регистър или доставчик на данни на WHO ICTRP.

Данните от клинично изпитване, започнало преди датата, посочена във втория параграф от член 99, се предоставят само в досието на заявлението, ако това клинично изпитване е вписано в публичен регистър, който е основен или партньорски регистър или доставчик на данни на WHO ICTRP или ако резултатите от това клинично изпитване са публикувани в независима научна рецензия.

7. Данните, представени в досието на заявлението, които не отговарят на изискванията на параграфи 3—6, не се вземат предвид при оценяването на заявлението за разрешение за клинично изпитване или на съществена промяна.

Член 26

Езикови изисквания

Езикът на досието на заявлението, или на части от него, се определя от засегнатата държава членка.

При прилагането на разпоредбите на параграф 1 държавите членки следва да разгледат възможността да приемат общоразбираем език в областта на медицината по отношение на документацията, която не е адресирана до участника.

Член 27

Актуализиране посредством делегирани актове

На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 85, във връзка с изменението на приложения I и II, за да ги адаптира към техническия прогрес или да отчита промените в международната регулаторна рамка, в които участват Съюзът или държавите членки, в областта на клиничните изпитвания.

▼B

Глава V

Защита на участниците и информирано съгласие

Член 28

Общи правила

1. Клинично изпитване може да се провежда само ако е изпълнено всяко едно от следните условия:

а) очакваните ползи за участниците или ползите за общественото здраве оправдават предвидимите рискове и неудобства и се извършва постоянно наблюдение на съответствието с това условие;

б) участниците или, ако участник не може да даде информирано съгласие, неговият законно определен представител е бил информиран съгласно член 29, параграф 2 - 6;

в) участниците или, ако участник не може да даде информирано съгласие, неговият законно определен представител е дал информирано съгласие съгласно член 29, параграфи 1, 7 и 8;

г) правото на участниците на физическа и психическа неприкосновеност, на личен живот и на защита на данните, отнасящи се до тях, в съответствие с разпоредбите на Директива 95/46/ЕО, са гарантирани;

д) клиничното изпитване има за цел да сведе до минимум болката, дискомфорта, страха и всякакъв друг предвидим риск за участника, а пределният риск и степента на причинения физически дискомфорт са изрично определени в протокола и непрекъснато наблюдавани;

е) медицинските грижи, полагани за участниците, са отговорност на подходящо квалифициран лекар или, когато това е целесъобразно, на квалифициран лекар по дентална медицина;

ж) на участника или, ако участникът не може да даде информирано съгласие, на неговия законно определен представител са били предоставени данните за контакт на образувание, където може да бъде получена допълнителна информация в случай на необходимост;

з) на участниците не е оказвано неправомерно влияние, включително от финансово естество, за да участват в клиничното изпитване.

2. Без да се засягат разпоредбите на Директива 95/46/ЕО, спонсорът може да поиска от участника, или ако участникът не е в състояние да даде информирано съгласие неговия законно определен представител в момента, когато участникът или законно определеният представител дава своето информирано съгласие да участва в клиничното изпитване, да даде съгласие за използването на неговите данни извън протокола на клиничното изпитване изключително за научни цели. Това съгласие може да бъде оттеглено по всяко време от участника или от неговия законно определен представител.

Научните изследвания, използващи данните извън протокола на клиничното изпитване, се извършват в съответствие с приложимото право за защита на данните.

▼B

3. Всеки участник или, ако участникът не може да даде информирано съгласие, неговият законно определен представител, може, без това да му навреди по какъвто и да било начин и без да му се налага да предоставя каквото и да е обяснение, да се оттегли от клиничното изпитване по всяко време, като оттегли своето информирано съгласие. Без да се засягат разпоредбите на Директива 95/46/ЕО, оттеглянето на информираното съгласие не засяга вече извършените дейности, нито използването на данните, получени въз основа на информираното съгласие преди неговото оттегляне.

Член 29

Информирано съгласие

1. Информираното съгласие е в писмена форма, с дата и подпис на лицето, провеждащо разговора, посочено в параграф 2, точка в) и на участника, или, когато участникът не е способен да даде информирано съгласие, на негов законно определен представител, след като той е бил надлежно информиран в съответствие с параграф 2. Ако участникът не е в състояние да пише, може да бъде дадено и записано посредством подходящи I съгласие в присъствието най-малко на един безпристрастен свидетел. В този случай, свидетелят подписва и слага дата на документа за информирано съгласие. На участника или, когато участникът не е способен да де информирано съгласие, на негов законно определен представител се предоставя копие от документа (или записа), с който е било дадено информираното съгласие. Информираното съгласие се документира. На участника или неговия законно определен представител се предоставя достатъчно време, за да обмисли своето решение за участие в клиничното изпитване.

2. Информацията, предоставена на участника или, когато участникът не е способен да де информирано съгласие, на законно определения му представител за целите на получаване на неговото информирано съгласие:

а) позволява на участника или на неговия законно определен представител да разбере:

   i) естеството, целите, ползите, последиците, рисковете и недостатъците на клиничното изпитване;

   ii) правата на участника и гаранциите по отношение на неговата защита, и в частност неговото право да откаже да участва и правото да се оттегли от клиничното изпитване по всяко време и без това да му навреди по някакъв начин, и без да трябва да предоставя никаква обосновка;

   iii) условията, при които трябва да се проведе клиничното изпитване; включително очакваната продължителност на участието на участниците в клиничното изпитване; и

   iv) възможните алтернативи на лечението, включително последващите мерки, в случай че участието на участника в клиничното изпитване се преустанови;

б) е изчерпателна, кратка, ясна, релевантна и разбираема за неспециалисти;

в) се предоставя в предварителен разговор с член на изследователския екип, който е подходящо квалифициран в съответствие с националното законодателство на засегнатата държава членка;

г) включва информация за приложимата система за обезщетение на вреди, посочена в член 76, параграф 1; и

▼B

д) включва ЕС номера на изпитването, както и информация относно наличието на резултатите от клиничното изпитване в съответствие с параграф 6.

3. Информацията, посочена в параграф 2, се изготвя в писмена форма и е на разположение на участника или, когато участникът не е в състояние да даде информирано съгласие, на неговия законно определен представител.

4. В разговора, посочен в параграф 2, точка в) се обръща специално внимание на потребностите от информация на специфичните популации от пациенти и на отделните участници, както и на методите, използвани за даване на информация.

5. По време на разговора, посочен в параграф 2, точка в) се проверява дали участникът е разбрал информацията.

6. Участникът бива уведомен, че обобщението на резултатите от клиничното изпитване и обобщение, представено по разбираем за неспециалисти начин, ще бъдат предоставени на разположение в базата данни на ЕС, посочена в член 81 („базата данни на ЕС“) съгласно член 37, параграф 4, независимо от резултатите от клиничното изпитване, и, доколкото е възможно, когато обобщенията са налице.

7. Настоящият регламент не засяга разпоредбите на националното право, които налагат изискването, че във формуляра за информирано съгласие може да се изисква както подписът на недееспособното лице, така и подписът на законно определения му представител.

8. Настоящият регламент не засяга разпоредбите на националното право, които изискват, в допълнение към информираното съгласие, дадено от законно назначения представител, малолетно или непълнолетно лице, което е способно да си състави мнение и да оцени предоставената му информация, също да дава одобрението си, за да участва в дадено клинично изпитване.

Член 30

Информирано съгласие при изпитвания, извършвани в клъстери

1. Когато дадено клинично изпитване ще бъде проведено изключително само в една държава членка, тази държава членка може, без да се засягат разпоредбите на член 35, и чрез дерогация от член 28, параграф 1, букви б), в) и ж), член 29, параграф 1, член 29, параграф 2, буква в), член 29, параграфи 3, 4 и 5,член 31, параграф 1, букви а), б) и в) и член 32, параграф 1, букви а), б) и в), да позволи на изследователя да получи информирано съгласие посредством опростените начини, посочени в параграф 2 на настоящия член, при условие че са изпълнени всички условия, посочени в параграф 3 на настоящия член.

2. За клинични изпитвания, които отговарят на условията, предвидени в параграф 3, се счита, че е било получено информирано съгласие, ако:

а) информацията, изисквана съгласно член 29, параграф 2, букви а), б), г) и д), се предоставя в съответствие с предвиденото в протокола, преди включването на участника в клиничното изпитване, и тази информация, по-специално, изяснява, че участникът може да откаже да участва или да се оттегли по всяко време от клиничното изпитване, и без това да му навреди по никакъв начин; и

б) потенциалният участник, след като бъде информиран, не възразява срещу участието си в клиничното изпитване.

▼B

3. Информирано съгласие може да бъде получено по опростените начини, посочени в параграф 2, ако са спазени всички от следните условия:

а) опростените начини за получаване на информирано съгласие не противоречат на националното законодателство на засегнатата държава членка.

б) методологията на клиничното изпитване изисква по-скоро групи от участници, отколкото отделни участници, да бъдат разпределени да получават различни изпитвани лекарствени продукти в клинично изпитване;

в) клиничното изпитване е клинично изпитване с ниска степен на интервенция и изпитваните лекарствени продукти се използват в съответствие с условията на разрешението за употреба;

г) няма никакви други интервенции, различни от стандартното лечение на засегнатите участници;

д) Протоколът обосновава причините за получаване на информирано съгласие по опростени начини и описва обхвата на информацията, която се предоставя на участниците, както и начините за предоставяне на информация.

4. Изследователят документира всички откази и случаи на оттегляне и гарантира, че от участници, които отказват да участват в клиничното изпитване или са се оттеглили от него, не се събират никакви данни за клиничното изпитване.

Член 31

Клинични изпитвания с недееспособни участници

1. Ако става дума за недееспособни участници, които не са дали или не са отказали да дадат информирано съгласие преди началото на недееспособността си, клинично изпитване може да бъде проведено само ако в допълнение към условията, определени в член 28, е изпълнено всяко едно от следните условия:

а) информираното съгласие на техния законно определен представител е получено;

б) недееспособните участници са получили информацията, посочена в член 29, параграф 2, по начин, подходящ от гледна точка на тяхната способност да разбере тази информация;

в) изричното желание на недееспособния участник, който е в състояние да си състави мнение и да прецени информацията, посочена в член 29, параграф 2, да откаже участие или да се оттегли от клиничното изпитване по всяко време, е уважено от изследователя;

г) на участниците или на законно определените им представители не е предоставен никакъв стимул, нито финансова изгода, освен обезщетение за разноските и загубата на приходи, пряко свързани с участието в клиничното изпитване;

д) клиничното изпитване е от съществено значение по отношение на недееспособни участници и данните със съпоставима валидност, не могат да бъдат получени от клинични изпитвания върху хора, които са в състояние да дадат информирано съгласие, или чрез други методи на изследване;

е) клиничното изпитване е свързано пряко със заболяване на участника;

ж) налице са научни основания да се очаква, че участието в клиничното изпитване ще донесе:

▼B

i) пряка полза за недееспособния участник, която надхвърля рисковете или неудобствата; или

ii) някаква полза за популацията, представлявана от засегнатите недееспособни участници, когато клиничното изпитване е пряко свързано със заболяване на участника, при което съществува опасност за живота или инвалидизиране, и такива изпитване ще предизвиква само минимален риск за засегнатия недееспособен участник, и ще му причини минимално неудобство, в сравнение със стандартното лечение на заболяването на засегнатия недееспособен участник.

2. Параграф 1, буква ж), подточка ii) се прилага, без да се засягат по-строгите национални разпоредби, забраняващи провеждането на тези клинични изпитвания върху недееспособни участници, когато няма научни основания да се очаква, че участието в клиничното изпитване ще донесе пряка полза за участника, надхвърляща свързаните с него рискове и неудобства.

3. Участникът, доколкото е възможно, взема участие в процедурата за даване на информирано съгласие.

Член 32

Клинични изпитвания върху малолетни и непълнолетни лица

1. Клинично изпитване върху малолетни или непълнолетни лица може да се провежда само ако в допълнение към условията, определени в член 28, е изпълнено всяко едно от следните условия:

а) получено е информираното съгласие на техния законно определения представител;

б) малолетните или непълнолетните лица са получили информацията, посочена в член 29, параграф 2, по начин, адаптиран към тяхната възраст и психическа зрелост и от изследователите или членове на изследователския екип, които са обучени за работа с деца или имат опит в тази област;

в) изричното желание на малолетното или непълнолетното лице, което е в състояние да си състави мнение и да прецени информацията, посочена в член 29, параграф 2, да откаже участие или да се оттегли от клиничното изпитване по всяко време, е уважено от изследователя;

г) на участника или на законно определения му представител не е предоставен никакъв стимул, нито финансова изгода, освен обезщетение за разноските и загубата на приходи, пряко свързани с участието в клиничното изпитване;

д) клиничното изпитване има за цел да изследва методи за лечение на заболяване, което се среща само при малолетни или непълнолетни лица, или клиничното изпитване е от съществено значение по отношение на малолетните или непълнолетните лица за валидирането на данните, получени от клинични изпитвания върху хора, които са в състояние да дадат информирано съгласие, или чрез други методи на изследване;

е) клиничното изпитване или е пряко свързано със заболяването, от което страда малолетното или непълнолетното лице, или е от такова естество, че може да се проведе само върху малолетни или непълнолетни лица;

ж) налице са научни основания да се очаква, че участието в клиничното изпитване ще донесе:

▼B

i) преки ползи за засегнатото малолетно или непълнолетно лице, надхвърлящи свързаните с него рискове и неудобства;

ii) някои ползи за популацията, представлявана от засегнатото малолетно или непълнолетно лице, и такова клинично изпитване ще предизвиква само минимален риск за засегнатото малолетно или непълнолетно лице, и ще му причини минимално неудобство, в сравнение със стандартното лечение на заболяването на засегнатото малолетно или непълнолетно лице.

2. Малолетното или непълнолетно лице взема участие в процедурата за даване на информирано съгласие по начин, съобразен с неговата възраст и психическа зрелост.

3. Ако по време на клинично изпитване малолетното или непълнолетното лице навърши възраст, на която стане дееспособно да даде информирано съгласие според правото на засегнатата държава членка, следва да се получи неговото или нейното изрично информирано съгласие, преди този участник да може да продължи да участва в клиничното изпитване.

Член 33

Клинични изпитвания върху бременни жени или кърмачки

Клинично изпитване върху бременни жени или кърмачки може да се провежда само ако в допълнение към условията, определени в член 28, са изпълнени следните условия:

а) клиничното изпитване има потенциал да донесе преки ползи за засегнатата бременна жена или кърмачка, или за нейния ембрион, зародиш или дете след раждането, надхвърлящи свързаните с изпитването рискове и неудобства, или

б) ако такова клинично изпитване няма преки ползи за засегнатата бременна жена или кърмачка, или за нейния ембрион, зародиш или дете след раждането, изпитването може да се извършва само ако:

i) не може да бъде извършено клинично изпитване със съпоставима ефективност при жени, които не са бременни или кърмачки;

ii) клиничното изпитване допринася за постигането на резултати, които могат донесат ползи за бременни жени или кърмачки, или други жени във връзка с репродукцията или други ембриони, зародиши или деца; и

iii) клиничното изпитване представлява минимален риск и води до минимално неудобство за засегната бременна жена или кърмачка и нейния ембрион, зародиш или дете след раждането;

в) когато научните изследвания се извършват върху кърмачки, се вземат специални предпазни мерки, за да се избегне страничното въздействие върху здравето на детето; и

г) на участника не е предоставен никакъв стимул, нито финансова изгода, освен обезщетение за разноските и загубата на приходи, пряко свързани с участието в клиничното изпитване;

Член 34

Допълнителни национални мерки

Държавите членки могат да поддържат допълнителни мерки относно лицата, извършващи задължителна военна служба, лицата, лишени от свобода, лицата, които поради съдебно решение не могат да участват в клинични изпитвания, или лицата, настанени в специализирани институции.

▼B

Член 35

Клинични изпитвания в спешни ситуации

1. Чрез дерогация от член 28, параграф 1, букви б) и в), член 31, параграф 1, букви а) и б) и член 32, параграф 1, букви а) и б) информирано съгласие за участие в клинично изпитване може да бъде получено и информация за клиничното изпитване може да бъде предоставена след решението за включване на участника в клиничното изпитване, при условие че това решение е взето по време на първата интервенция върху участника в съответствие с протокола за това клинично изпитване, и е изпълнено всяко едно от следните условия:

а) поради спешността на ситуацията в резултат на внезапно настъпило животозастрашаващо състояние или друго внезапно настъпило сериозно заболяване участникът не е в състояние да предостави предварително информирано съгласие и да получи предварителна информация относно клиничното изпитване;

б) налице са научни основания да се очаква, че участието на участника в клиничното изпитване ще има потенциала да донесе преки значими от клинична гледна точка ползи за участника, водещи до измеримо, свързано със здравето подобрение, намаляващи страданието и/или подобряващи здравето на участника, или до диагностициране на неговото състояние;

в) невъзможно е в рамките на терапевтичния прозорец да се достави цялата предварителна информация и да се получи предварително информирано съгласие от законно определен представител;

г) изследователят удостоверява, че не са му известни никакви възражения за участие в клиничното изпитване, изразени преди това от участника;

д) клиничното изпитване е пряко свързано със заболяването на участника, вследствие на което в рамките на терапевтичния прозорец е невъзможно да се получи предварително информирано съгласие от участника или законно определен представител и да се предостави предварителна информация, и клиничното изпитване е от такова естество, че може да бъде извършено изключително в спешни ситуации;

е) клиничното изпитване представлява минимален риск и води до минимално неудобство за участника, в сравнение със стандартното лечение на заболяването на участника.

2. След интервенция съгласно параграф 1, необходимо е да се поиска информирано съгласие в съответствие с член 29, с цел продължаване на участието на участника в клиничното изпитване, а информацията за клиничното изпитване се предоставя в съответствие със следните изисквания:

а) по отношение на недееспособни участници и малолетни и непълнолетни лица изследователят търси без ненужно забавяне информираното съгласие от законно определения им представител, а информацията, посочена в член 29, параграф 2, се предоставя възможно най-бързо на участника и на законно определения му представител;

б) по отношение на други участници, изследователят търси без ненужно забавяне информирано съгласие от участника или неговия законно определен представител, в зависимост от това кое е възможно по-скоро, а информацията, посочена в член 29, параграф 2, се предоставя възможно най-бързо на участника или на неговия законно определен представител, което от двете е по-скоро.

▼B

За целите на буква б), ако е било получено информирано съгласие от законно определения представител, информираното съгласие за продължаване на участието в клиничното изпитване се получава от участника непосредствено след като той бъде в състояние да даде информирано съгласие.

3. Ако участникът или, когато е приложимо, неговият законно определен представител не даде съгласие, той трябва да бъде информиран за правото да откаже използването на данните, получени от клиничното изпитване.

Глава VI

Начало, край, временно спиране и преждевременно прекратяване на клинично изпитване

Член 36

Уведомление за начало на клинично изпитване и за приключване на набирането на участници

1. Спонсорът уведомява всяка засегната държава членка относно началото на клинично изпитване, което има отношение към тази държава членка, чрез портала на ЕС.

Това уведомление се извършва в срок от 15 дни от началото на клиничното изпитване, което има отношение към тази държава членка.

2. Спонсорът уведомява всяка засегната държава членка относно първото посещение на първия участник по отношение на тази държава членка, чрез портала на ЕС.

Това уведомление се извършва в срок от 15 дни от първото посещение на първия участник по отношение на тази държава членка.

3. Спонсорът уведомява всяка засегната държава членка за края на набирането на участници за клинично изпитване в тази държава членка чрез портала на ЕС.

Уведомлението се извършва в рамките на 15 дни от края на набирането на участници. В случай на възобновяване на набирането на участници се прилага параграф 1.

Член 37

Край на клинично изпитване, временно спиране и преждевременно прекратяване на клинично изпитване и представяне на резултатите

1. Спонсорът уведомява всяка засегната държава членка относно края на клинично изпитване, което има отношение към тази държава членка, чрез портала на ЕС.

Това уведомление се извършва в срок от 15 дни от края на клиничното изпитване по отношение на тази държава членка.

2. Спонсорът уведомява всяка засегната държава членка относно края на клинично изпитване във всички засегнати държави членки чрез портала на ЕС.

Това уведомление се извършва в срок от 15 дни от края на клиничното изпитване в последната засегната държава членка.

▼B

3. Спонсорът уведомява чрез портала на ЕС всяка засегната държава членка относно края на клиничното изпитване във всички засегнати държави членки и във всички трети държави, в които клиничното изпитване е било проведено.

Това уведомление се извършва в срок от 15 дни от края на клиничното изпитване в последната от засегнатите държави членки и трети държави, в които клиничното изпитване е било проведено.

4. Независимо от резултата от клиничното изпитване, в рамките на една година от края на клиничното изпитване във всички засегнати държави членки, спонсорът предоставя в базата данни на ЕС обобщение на резултатите от клиничното изпитване. Съдържанието на това обобщение е изложено в приложение IV.

То се придружава от обобщение, написано по начин, който е разбираем за неспециалисти.Съдържанието на това обобщение е изложено в приложение V.

Когато обаче по научни съображения, подробно посочени в протокола, не е възможно да се представи обобщение на резултатите в рамките на една година, обобщението на резултатите се представя веднага след като то е на разположение. В този случай в протокола се уточнява кога резултатите ще бъдат представени, заедно с обосновка.

В допълнение към обобщението на резултатите, когато клиничното изпитване е предназначено да се използва за получаване на разрешение за употреба за изпитвания лекарствен продукт, заявителят за разрешение за употреба внася в базата данни на ЕС доклада от клиничното изследване в рамките на 30 дни след деня на издаването на разрешението за употреба, приключването на процеса на издаване на разрешение за употреба, или оттеглянето на заявлението от заявителя за разрешението за употреба.

За случаите, в които спонсорът решава да сподели доброволно необработени данни, Комисията изготвя насоки за форматирането и обмена на тези данни.

5. Спонсорът уведомява всяка засегната държава членка чрез портала на ЕС за временно спиране на клиничното изпитване във всички засегнати държави членки, поради причини, които не се отразяват върху съотношението полза — риск.

Това уведомяване се прави в срок от 15 дни от временното спиране на клиничното изпитване във всички засегнати държави членки и включва причините за подобно действие.

6. Когато временно спряно клинично изпитване, посочено в параграф 5, бъде възобновено, спонсорът уведомява всяка засегната държава членка чрез портала на ЕС.

Това уведомление се извършва в срок от 15 дни от възобновяването на временно спряното клинично изпитване във всички засегнати държави членки.

7. Ако дадено временно спряно клинично изпитване не се възобнови в срок от две години, датата, на която този период изтича, или датата на решението на спонсора да не подновява клиничното изпитване, която от двете изтича по-скоро, се счита за датата на края на клиничното изпитване. В случай на преждевременно прекратяване на клиничното изпитване, датата на предсрочното прекратяване се счита за дата на края на клиничното изпитване.

▼B

В случай на преждевременно приключване на клиничното изпитване поради причини, които не се отразяват върху съотношението полза — риск, спонсорът уведомява всяка засегната държава членка чрез портала на ЕС за причините за подобно действие и, когато това е целесъобразно, относно последващи мерки по отношение на участниците.

8. Без да се засяга параграф 4, ако протоколът на клиничното изпитване предвижда дата на междинен анализ на данните, преди края на клиничното изпитване, а съответните резултати от клинични изпитвания са на разположение, обобщение на тези резултати се представя в базата данни на ЕС в рамките на една година от датата на междинния анализ на данните.

Член 38

Временно спиране или преждевременно прекратяване от спонсора от съображения за безопасност на участниците

1. За целите на настоящия регламент, временното спиране или преждевременното прекратяване на клинично изпитване от съображения за промяна на съотношението полза — риск засегнатите държави членки се уведомяват чрез портала на ЕС.

Уведомлението се извършва без неоснователно забавяне, но не покъсно от 15 дни от датата на временното спиране или предсрочното прекратяване. То включва причините за такова действие и уточнява последващи мерки.

2. Подновяването на клиничното изпитване след такова временно спиране, посочено в параграф 1, се счита за съществена промяна на клинично изпитване, подлежаща на процедурата по разрешаване, посочена в глава III.

Член 39

Актуализиране на съдържанието на обобщението на резултатите и обобщението за неспециалисти

На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 89, във връзка с изменението на приложения IV и V, за да ги адаптира към техническия прогрес или да отчита промените в международната регулаторна рамка, в които участват Съюзът или държавите членки, в областта на клиничните изпитвания.

Глава VII

Докладване на безопасността в контекста на клинично изпитване

Член 40

Електронна база данни за докладване на безопасността

1. Европейската агенция за лекарствени продукти, създадена с Регламент (ЕО) № 726/2004 („Агенцията“), създава и поддържа електронна база данни за докладването, предвидено в членове 42 и 43. Тази база данни е модул на базата данни, посочена в член 24 от Регламент (ЕО) № 726/2004 („база данни „EudraVigilance““).

▼B

2. Агенцията, в сътрудничество с държавите членки, разработва стандартен уеб-базиран структуриран формуляр за докладване от страна на спонсорите към базата данни, посочена в параграф 1 на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции.

Член 41

Докладване на нежелани събития и сериозни нежелани събития от изследователя пред спонсора

1. Изследователят записва и документира нежеланите събития или отклонения на лабораторните показатели, определени в протокола като имащи решаващо значение за оценката на безопасността, и ги докладва пред спонсора в съответствие с изискванията за докладване и в сроковете, посочени в протокола.

2. Изследователят запазва и документира всички странични събития, освен ако протоколът не предвижда друго. Изследователят докладва пред спонсора за всички сериозни нежелани събития при лекуваните от него или нея участници в клиничното изпитване, освен ако протоколът не предвижда друго.

Изследователят докладва пред спонсора сериозни нежелани събития, без необосновано забавяне, но не по-късно от 24 часа, след като е узнал за събитията, освен ако, в случая на определени сериозни нежелани събития, протоколът предвижда, че не се изисква незабавно докладване. Ако е целесъобразно, изследователят изпраща доклад за последващи мерки на спонсора, за да му позволи да прецени дали сериозното нежелано събитие оказва въздействие върху съотношението полза — риск на клиничното изпитване.

3. Спонсорът води подробен регистър за всички нежелани събития, които са му докладвани от изследователя.

4. В случай че изследователят научи за сериозно нежелано събитие с подозирана причинно-следствена връзка с изпитвания лекарствен продукт, което възниква след края на клиничното изпитване при участник, лекуван от него или нея, изследователят, без необосновано забавяне, докладва за сериозното нежелано събитие пред спонсора.

Член 42

Докладване на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции на Агенцията от спонсора

1. Спонсорът на клинично изпитване, извършвано в най-малко една държава членка, докладва по електронен път и незабавно до базата данни, посочена в член 40, параграф 1 цялата приложима информация относно следните подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции:

а) всички подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции спрямо изпитваните лекарствени продукти, възникващи при това клинично изпитване, независимо от това дали подозираната неочаквана сериозна нежелана реакция възниква в център за провеждане на клинично изпитване в Съюза илив трета държава;

б) всички подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции, свързани със същото активно вещество, независимо от фармацевтичната форма и сила или от изследваното показание, спрямо изпитваните лекарствени продукти, използвани в клиничното изследване, настъпили при клинично изпитване, провеждано изцяло в трета държава, ако това клинично изпитване е финансирано:

▼B

i) от този спонсор; или

ii) от друг спонсор, който е част от същото дружество майка като спонсора на клиничното изпитване или разработва лекарствен продукт съвместно със спонсора на клиничното изпитване въз основа на официално споразумение. За тази цел, предоставянето на изпитвания лекарствен продукт или на информация на бъдещ потенциален притежател на разрешение за употреба по въпроси, свързани с безопасността, не се счита за съвместна разработка; и

в) всички подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции спрямо изпитваните лекарствени продукти, възникващи при когото и да е от участниците в клиничното изпитване, които са идентифицирани от спонсора или са станали достояние на спонсора след края на клиничното изпитване.

2. Срокът за докладване на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции от спонсора на Агенцията следва да отчита сериозността на реакцията и да бъде, както следва:

а) в случай на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции, които са смъртоносни или животозастрашаващи, възможно най-кратък, и при всички случаи, не по-късно от седем дни, след като спонсорът е узнал за реакцията;

б) в случай на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции, които не са смъртоносни или животозастрашаващи, се докладват не по-късно от 15 дни, след като спонсорът е узнал за реакцията;

в) в случай на подозирана неочаквана сериозна нежелана реакция, която първоначално не е била считана за смъртоносна или животозастрашаваща, но която се е оказала смъртоносна или животозастрашаваща, възможно най-кратък, и при всички случаи, не по-късно от седем дни, след като спонсорът е узнал, че реакцията е смъртоносна или животозастрашаваща.

Ако е необходимо, за да се гарантира своевременното докладване, спонсорът може, в съответствие с раздел 2.4 от приложение III, да представи първоначален непълен доклад, последван от пълен доклад.

3. Ако поради липсата на ресурси даден спонсор няма възможност да докладва в база данни, посочена в член 40, параграф 1 и спонсорът разполага със съгласието на засегнатата държава членка, той може да докладва пред държавата членка, в която е възникнала подозираната неочаквана сериозна нежелана реакция. Тази държава членка докладва подозираната неочаквана сериозна нежелана реакция в съответствие с параграф 1 от настоящия член.

Член 43

Годишно докладване от спонсора пред Агенцията

1. По отношение на изпитвани лекарствени продукти, различни от плацебо, спонсорът ежегодно предоставя на Агенцията чрез базата данни, посочена в член 40, параграф 1, доклад относно безопасността на всеки изпитван лекарствен продукт, използван в клинично изпитване, на което той е спонсор.

2. В случай на клинично изпитване, включващо използването на повече от един изпитван лекарствен продукт, спонсорът може, ако протоколът го предвижда, да представи един-единствен доклад относно безопасността на всички изпитвани лекарствени продукти, използвани в същото клинично изпитване.

▼B

3. Годишният доклад, посочен в параграф 1, съдържа единствено обобщени и анонимни данни.

4. Задължението, посочено в параграф 1, възниква с първото разрешение за клинично изпитване в съответствие с настоящия регламент. То приключва с края на последното клинично изпитване, проведено от спонсора с изпитвания лекарствен продукт.

Член 44

Оценяване от държавите членки

1. По електронен път Агенцията изпраща на засегнатите държави членки информацията, докладвана в съответствие с членове 42 и 43.

2. Държавите членки си сътрудничат при оценяването на информация, докладвана в съответствие с членове 42 и 43. Комисията може чрез актове за изпълнение да установи и измени правилата относно такова сътрудничество.Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, предвидена в член 88, параграф 2.

3. Отговорната комисия по етика участва в оценката на информацията, посочена в параграфи 1 и 2, ако е било предвидено в правото на засегнатата държавата членка.

Член 45

Технически аспекти

Техническите аспекти за докладването на безопасността в съответствие с членове 41—44 се съдържат в приложение III. Когато това е необходимо с цел подобряване на нивото на защита на участниците, Комисията се упълномощава да приема делегирани актове в съответствие с член 89 с цел да се измени приложение III с някоя от следните цели:

а) да се подобри качеството на информацията, свързана с безопасността на лекарствените продукти;

б) техническите изисквания да се приведат в съответствие с техническия прогрес;

в) да се отчетат промените в международната регулаторна рамка в областта на изискванията във връзка с безопасността на клиничните изпитвания, одобрени от органи, в които участват Съюзът или държавите членки.

Член 46

Докладване по отношение на допълнителни лекарствени продукти

Докладването по отношение на безопасността на допълнителните лекарствени продукти следва да се извършва в съответствие с глава 3 от дял IX от Директива 2001/83/ЕО.

▼B

Глава VIII

Провеждане на клиничното изпитване, надзор от страна на спонсора, обучение и опит, допълнителни лекарствени продукти

Член 47

Съответствие с протокола и добрата клинична практика

Спонсорът на клинично изпитване и изследователят гарантират, че клиничното изпитване се провежда в съответствие с протокола и с принципите на добрата клинична практика.

Без да се засягат всякакви други разпоредби на правото на Съюза или насоки на Комисията, при изготвянето на протокола и при прилагането на настоящия регламент и на протокола спонсорът и изследователят също надлежно вземат предвид стандартите за качество и насоките на ICH за добра клинична практика.

Комисията осигурява публичен достъп до подробните насоки на ICH за добрата клинична практика, посочени във втория параграф.

Член 48

Мониторинг

С цел да провери защитата на правата, безопасността и благосъстоянието на участниците, надеждността и устойчивостта на докладваните данни, както и че провеждането на клиничното изпитване е в съответствие с изискванията на настоящия регламент, спонсорът извършва подходящ мониторинг на провеждането на клиничното изпитване. Степента и естеството на мониторинга се определят от спонсора въз основа на оценка, която взема предвид всички характеристики на клиничното изпитване, включително следните характеристики:

а) дали клиничното изпитване е клинично изпитване с ниска степен на интервенция;

б) целта и методологията на клиничното изпитване; и

в) степента на отклонение на интервенцията от нормалната клинична практика.

Член 49

Пригодност на лицата, участващи в провеждането на клиничното изпитване

Изследователят е лекар, съгласно определението в националното право, или лице, упражняващо професия, която е призната от съответната държава членка като даваща право да бъде изследовател поради притежаваните от него необходими научни познания и опит в областта на грижите за пациенти.

Другите физически лица, участващи в провеждането на клинично изследване, разполагат с подходяща квалификация по силата на своето образование, обучение и опит, за да изпълняват възложените им задачи.

▼B

Член 50

Пригодност на центровете за провеждане на клинични изпитвания

Съоръженията, в които ще се провежда клиничното изпитване, са подходящи за провеждането на клиничното изпитване в съответствие с изискванията на настоящия регламент.

Член 51

Проследяване, съхранение, връщане и унищожаване на изпитвани лекарствени продукти

1. Изпитваните лекарствени продукти могат да бъдат проследени. Те се съхраняват, връщат и/или унищожават по начин, който е целесъобразен и пропорционален с оглед гарантирането на безопасността на участника и надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване, по-специално, като се вземе предвид дали изпитваният лекарствен продукт е разрешен изпитван лекарствен продукт и дали клиничното изпитване е клинично изпитване с ниска степен на интервенция.

Първата алинея се прилага също така и за неразрешени допълнителни лекарствени продукти.

2. Съответната информация относно проследяването, съхранението, връщането и унищожаването на лекарствените продукти, посочени в параграф 1, се съдържа в досието на заявлението.

Член 52

Докладване на сериозни нарушения

1. Спонсорът уведомява засегнатата държава членка относно сериозно нарушение на настоящия регламент или на варианта на протокола, който е приложим към момента на нарушението чрез портала на ЕС, без необосновано забавяне, но не по-късно от седем дни, след като е узнал за това нарушение.

2. За целите на настоящия член, „сериозно нарушение“ означава нарушение, което може да засегне в значителна степен безопасността и правата на участник или надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване.

Член 53

Други задължения за докладване, които са от значение за безопасността на участниците

1. Спонсорът уведомява засегнатите държави членки чрез портала на ЕС за всички неочаквани събития, които засягат съотношението полза — риск при клиничното изпитване, но не представляват подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции, посочени в член 42. Уведомлението се извършва без неоснователно забавяне, но не по-късно от 15 дни, след като спонсорът е узнал за събитието.

2. Спонсорът предоставя на засегнатите държави членки чрез портала на ЕС всички доклади от инспекции на органи на трети държави относно клиничното изпитване. При искане от страна на засегнатата държава членка, спонсорът представя превод на доклада или на неговото обобщение на официален език на Съюза, посочен в искането.

▼B

Член 54

Спешни мерки за безопасност

1. Ако съществува вероятност неочаквано събитие да засегне сериозно съотношението полза — риск, спонсорът и изследователят предприемат съответните спешни мерки за безопасност за защита на участниците.

2. Спонсорът незабавно уведомява засегнатите държави членки, посредством портала на ЕС, за събитието и за предприетите мерки.

Уведомлението се извършва без неоснователно забавяне, но не по-късно от седем дни от датата на предприемането на мерките.

3. Настоящият член не засяга глави III и VII.

Член 55

Брошура на изследователя

1. Спонсорът предоставя на изследователя брошурата на изследователя.

2. Брошурата на изследователя се актуализира поне веднъж годишно, а също и когато е налице нова информация от важно значение относно безопасността, и се преразглежда поне веднъж годишно от спонсора.

Член 56

Записване, обработване, използване и съхраняване на информация

1. Цялата информация за клиничните изпитвания се записва, обработва, използва и съхранява от спонсора или изследователя, когато това е приложимо, така, че да може да бъде точно докладвана, тълкувана и проверена, като в същото време поверителността на документацията и личните данни на участниците остават защитени в съответствие с приложимото право относно защитата на личните данни.

2. Следва да се приложат подходящи технически и организационни мерки, за да се защитят информацията и обработваните лични данни срещу неразрешен или незаконен достъп, оповестяване, разпространение, промяна или унищожаване или случайно изгубване, по-специално ако обработването включва предаването посредством мрежа.

Член 57

Основно досие на клиничното изпитване

Спонсорът и изследователят съхраняват основно досие на клиничното изпитване. Основното досие на клиничното изпитване винаги съдържа съществените документи, свързани с посоченото клинично изпитване, които позволяват проверка на провеждането на клиничното изпитване и качеството на получените данни, като се вземат предвид всички характеристики на клиничното изпитване, включително в частност дали клиничното изпитване е клинично изпитване с ниска степен на интервенция. То е лесно-достъпно и пряко достъпно, при поискване, за държавите членки.

Основното досие на клиничното изпитване, съхранявано от изследователя, и това, което се съхранява от спонсора, могат да имат различно съдържание, ако това е оправдано поради различното естество на отговорностите на изследователя и спонсора.

▼B

Член 58

Архивиране на основното досие на клиничното изпитване

Освен ако друг акт на Съюза не изисква архивиране за по-дълъг период, спонсорът и изследователят архивират съдържанието на основното досие на клиничното изпитване за срок от най-малко 25 години след края на клиничното изпитване. Медицинските досиета на участниците обаче се архивират в съответствие с националното право.

Съдържанието на основното досие на клиничното изпитване се архивира по начин, който гарантира, че то е леснодостъпно, и достъпно при поискване от страна на компетентните органи.

Всякакво прехвърляне на собственост върху съдържанието на основното досие на клиничното изпитване се документира. Новият собственик поема задълженията, посочени в настоящия член.

Спонсорът назначава лица в рамките на своята организация, които да отговарят за архивите. Достъп до архивите имат само тези лица.

Носителите, използвани за архивиране на съдържанието на основното досие на клиничното изпитване, трябва да бъдат такива, че съдържанието да остане пълно и четливо през целия период, посочен в параграф 1.

Налице е възможност всяка промяна в съдържанието на основното досие на клиничното изпитване да бъде проследена.

Член 59

Допълнителен лекарствен продукт

1. Само разрешени допълнителни лекарствени продукти могат да бъдат използвани в клинично изпитване.

2. Параграф 1 не се прилага, когато разрешен допълнителен лекарствен продукт не се предлага в Съюза или когато не може да се очаква спонсорът да използва разрешен допълнителен лекарствен продукт. За целта в протокола се включва обосновка.

3. Държавите членки гарантират, че неразрешени допълнителни лекарствени продукти може да влизат на тяхна територия за целите на използването им в дадено клинично изпитване в съответствие с параграф 2.

Глава IX

Производство и внос на изпитвани лекарствени продукти и допълнителни лекарствени продукти

Член 60

Обхват на тази глава

Настоящата глава се прилага за производството и вноса на изпитвани лекарствени продукти и допълнителни лекарствени продукти.

Член 61

Разрешение за производство и внос

1. За производството и вноса на изпитвани лекарствени продукти в Съюза е необходимо разрешение.

▼M1

Въпреки това за вноса на изпитвани лекарствени продукти от други части на Обединеното кралство в Северна Ирландия, а до 31 декември 2024 г. - в Кипър, Ирландия и Малта, не е необходимо такова разрешение, ако са изпълнени всички посочени по-долу условия:

▼M1

а) изпитваните лекарствени продукти са преминали сертифициране за освобождаване на партида или в Съюза, или в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, за да се провери съответствието с изискванията, установени в член 63, параграф 1;

б) изпитваните лекарствени продукти се предлагат единствено на участници в държавата членка, в която са внесени тези изпитвани лекарствени продукти, или, ако те са внесени в Северна Ирландия, се предлагат единствено на участници в Северна Ирландия.

▼B

2. За да получи разрешението, посочено в параграф 1, спонсорът отговаря на следните изисквания:

а) за целите на производството или вноса той разполага с подходящи и достатъчни помещения, техническо оборудване и средства за контрол, които отговарят на изискванията, посочени в настоящия регламент;

б) той има постоянно и непрекъснато на свое разположение услугите на най-малко едно квалифицирано лице, което отговаря на условията за квалификация, определени в член 49, параграфи 2 и 3 от Директива 2001/83/ЕО (наричано по-долу „квалифицирано лице“).

3. Спонсорът посочва в заявлението за разрешение видовете и фармацевтичните форми на произведените или внесени изпитвани лекарствените продукти, производствените операции или операциите по вноса, производствения процес, когато е целесъобразно, мястото, където изпитваните лекарствени продукти ще се произвеждат, или мястото в Съюза, където те ще се внасят, и подробна информация относно квалифицираното лице.

4. Членове от 42 до 45 и член 46, буква д) от Директива 2001/83/ЕО се прилагат, *mutatis mutandis*, за разрешението, посочено в параграф 1.

5. Параграф 1 не се прилага по отношение на нито един от следните процеси:

а) преетикетирането или преопаковането, ако тези процеси се извършват в болници, лечебни центрове или клиники от фармацевти или други лица, законно упълномощени в засегнатите държави членки да провеждат такива процеси, и ако изпитваните лекарствени продукти са предназначени да бъдат използвани изключително в болници, здравни центрове или клиники, участващи в едно и също клинично изпитване в една и съща държава членка;

б) приготвянето на радиофармацевтици, използвани като диагностични изпитвани лекарствени продукти, ако този процес се провежда в болници, лечебни центрове или клиники, от фармацевти или други лица, които са законно упълномощени в съответната държава членка да провеждат такъв процес, и ако изпитваните лекарствени продукти са предназначени да бъдат използвани изключително в болници, здравни центрове или клиники, участващи в едно и също клинично изпитване в една и съща държава членка;

в) приготвянето на лекарствени продукти, посочени в член 3, точки 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО за използване като изпитвани лекарствени продукти, когато този процес се извършва в болници, здравни центрове или клиники, имащи законно разрешение в засегнатите държави членки да извършват подобни процеси, и ако изпитваните лекарствени продукти са предназначени да бъдат използвани изключително в болници, здравни центрове или клиники, участващи в едно и също клинично изпитване в една и съща държава членка.

6. Държавите членки обвързват процесите, посочени в параграф 5, с подходящи и пропорционални изисквания, за да се осигури безопасността на участниците и надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване. Те извършват редовни инспекции във връзка с тези процеси.

▼B

Член 62

Отговорности на квалифицираното лице

1. Квалифицираното лице гарантира, че всяка партида изпитвани лекарствени продукти, произведени в или внесени в Съюза, е в съответствие с изискванията, посочени в член 63 и удостоверява, че посочените изисквания са изпълнени.

2. Удостоверяването, посочено в параграф 1, се предоставя от спонсора по искане на засегнатата държава членка.

Член 63

Производство и внос

1. Изпитваните лекарствени продукти се произвеждат при прилагане на производствена практика, която гарантира качеството на тези лекарствени продукти, за да се осигури безопасността на участниците и надеждността и устойчивостта на клиничните данни, получени от клиничното изпитване („добра производствена практика“). Комисията се упълномощава да приема делегирани актове в съответствие с член 89 с цел да определи принципите и насоките за добра производствена практика и подробните разпоредби за инспекция, за да се гарантира качеството на изпитваните лекарствени продукти, като се вземе предвид безопасността на участника или надеждността и устойчивостта на данните, техническият прогрес и промените в глобалното развитие на регулаторната рамка, в които Съюзът или държавите членки участват.

Освен това Комисията също така приема и публикува подробни насоки в съответствие с тези принципи за добра производствена практика и ги преразглежда, когато е необходимо, за да вземе предвид техническия и научния прогрес.

2. Параграф 1 не се прилага за процесите, посочени в член 61, параграф 5.

3. Изпитваните лекарствени продукти, внесени в Съюза, са произведени при прилагането на стандарти за качество, които са поне равностойни на тези, определени съгласно параграф 1.

4. Държавите членки гарантират съответствието с изискванията на настоящия член чрез инспекции.

Член 64

Изменение на разрешен изпитван лекарствен продукт

Членове 61, 62 и 63 се прилагат за разрешени изпитвани лекарствени продукти само по отношение на всяко изменение на тези продукти, което не е обхванато от разрешението за употреба.

Член 65

Производство на допълнителни лекарствени продукти

Ако допълнителният лекарствен продукт не е разрешен или ако разрешен допълнителен лекарствен продукт е изменен, като това изменение не е обхванато от разрешението за употреба, той се произвежда в съответствие с добрата производствена практика, посочена в член 63, параграф 1, или най-малкото с еквивалентен стандарт, за да се гарантира подходящо качество.

▼B

Глава X

Етикетиране

Член 66

Неразрешени изпитвани лекарствени продукти и неразрешени допълнителни лекарствени продукти

1. Следната информация присъства върху вторичната опаковка и върху първичната опаковка на неразрешени лекарствени продукти и неразрешени допълнителни лекарствени продукти:

а) информация за идентифициране на лицата за контакт или на лицата, участващи в клиничното изпитване;

б) информация за идентифициране на клиничното изпитване;

в) информация за идентифициране на лекарствения продукт;

г) информация, свързана с употребата на лекарствения продукт.

2. Информацията, която присъства върху вторичната опаковка и първичната опаковка, гарантира безопасността на участниците и надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване, като същевременно се взема предвид дизайна на клиничното изпитване, дали продуктите са изпитвани или допълнителни лекарствени продукти и дали са продукти със специални характеристики.

Информацията, която присъства върху вторичната опаковка и първичната опаковка е ясно четлива.

Списък на информацията, която присъства върху вторичната опаковка и първичната опаковка, се съдържа в приложение VI.

Член 67

Разрешени изпитвани лекарствени продукти и разрешени допълнителни лекарствени продукти

1. Разрешените лекарствени продукти и разрешените допълнителни лекарствени продукти се етикетират:

а) съгласно член 66, параграф 1; или

б) в съответствие с дял V от Директива 2001/83/ЕО.

2. Независимо от параграф 1, буква б), ако специфичните обстоятелства на клиничното изпитване, предвидени в протокола, изискват това, с цел да се гарантират безопасността на участниците или надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване, допълнителните подробности, отнасящи се до идентификацията на клиничното изпитване и на лицето за контакт, се посочват върху вторичната опаковка и първичната опаковка на разрешените изпитвани лекарствени продукти. Списък на информацията, която присъства върху вторичната опаковка и първичната опаковка, се съдържа в приложение VI, раздел B.

Член 68

Радиофармацевтици, използвани като изпитвани лекарствени продукти или като допълнителни лекарствени продукти за медицинска диагноза

Членове 66 и 67 не се прилагат за радиофармацевтици, използвани като диагностични изпитвани лекарствени продукти или като диагностични допълнителни лекарствени продукти.

▼B

Продуктите, посочени в първата алинея, се етикетират по подходящ начин с цел да се гарантират безопасността на участниците и надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване.

Член 69

Език

Езикът на информацията върху етикета се определя от засегнатата държава членка. Лекарственият продукт може да бъде етикетиран на няколко езика.

Член 70

Делегиран акт

На Комисията се представя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 89 във връзка с изменението на приложение VI, за да се гарантират безопасността на участника и надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване, или да се отчете техническият прогрес.

Глава XI

Спонсор и изследовател

Член 71

Спонсор

Клиничното изпитване може да има един или няколко спонсора.

Всеки спонсор може, в писмен договор, да делегира всички свои задачи или част от тях на дадено дружество, институция или организация. Това делегиране не засяга отговорността на спонсора, по-специално относно безопасността на участниците и надеждността и устойчивостта на данните, получени в клиничното изпитване.

Изследователят и спонсорът могат да бъдат едно и също лице.

Член 72

Съвместно спонсорство

1. Без да се засягат разпоредбите на член 74, когато дадено клинично изпитване има повече от един спонсор, всички спонсори имат отговорностите на спонсор, предвидени в настоящия регламент, освен ако спонсорите не решат друго в писмен договор, който определя съответната им отговорност. Когато договорът не уточнява спонсора, на когото е възложена дадена отговорност, тази отговорност се носи от всички спонсори.

2. Чрез дерогация от параграф 1 всички спонсори отговарят съвместно за установяването на:

а) спонсор, който отговаря за спазването на задълженията на спонсор в процедурите по разрешаване, определени в глави II и III;

▼B

б) спонсор, който отговаря като лице за контакт за получаването на всички въпроси относно клиничното изпитване от страна на участници, изследователи или на която и да е засегната държава членка, и за предоставянето на отговори на тези въпроси;

в) спонсор, който отговаря за прилагането на мерките, предприети в съответствие с член 77.

Член 73

Главен изследовател

Главният изследовател осигурява съответствието на дадено клинично изпитване в център за провеждане на клинично изпитване с изискванията на настоящия регламент.

Главният изследовател разпределя задачите на членовете на екипа от изследователи по начин, който не застрашава безопасността на участниците, надеждността и устойчивостта на данните, получени от клиничното изпитване в този център за провеждане на клиничното изпитване.

Член 74

Законен представител на спонсора в Съюза

1. Когато спонсорът на клиничното изпитване не е установен на територията на Съюза, този спонсор гарантира, че в Съюза е установено физическо или юридическо лице като негов законен представител. Такъв законен представител отговаря за осигуряване на съответствието със задълженията на спонсора съгласно настоящия регламент и е адресат за всички комуникации със спонсора, предвидени в настоящия регламент. Всяко съобщение до законния представител се счита за съобщение до спонсора.

2. Държавите членки могат да изберат да не прилагат параграф 1 по отношение на клиничните изпитвания, които следва да се извършват единствено на тяхна територия, или на тяхна територия и на територията на трета държава, при условие че те гарантират, че спонсорът определя най-малко лице за контакт на тяхна територия по отношение на даденото клинично изпитване, което е адресат за всички комуникации със спонсора, предвидени в настоящия регламент.

3. По отношение на клиничните изпитвания, които ще се провеждат в повече от една държава членка, всички тези държави членки могат да изберат да не прилагат параграф 1, при условие че те гарантират, че спонсорът определя най-малко лице за контакт в Съюза по отношение на даденото клинично изпитване, което е адресат за всички комуникации със спонсора, предвидени в настоящия регламент.

Член 75

Юридическа отговорност

Настоящата глава не засяга гражданската и наказателна отговорност на спонсора, следователя или лицата, на които спонсорът е делегирал задачи.

▼B

Глава XII

Обезщетение за вреди

Член 76

Обезщетение за вреди

1. Държавите членки гарантират, че системите за обезщетение за всяка вреда, понесена от участника, произтичаща от участието в клинично изпитване, проведено на тяхна територия, се прилагат под формата на застраховка, гаранция или сходна договореност, която е еквивалентна по отношение на целта и която съответства на естеството и степента на риска.

2. Спонсорът и изследователят използват системата, посочена в параграф 1, под формата, подходяща за засегнатата държава членка, където се провежда клиничното изпитване.

3. Държавите членки не изискват никакво допълнително използване на системата, посочена в параграф 1, от спонсора за клинични изпитвания с ниска степен на интервенция, ако някаква възможна вреда, която би могла да бъде понесена от участника, произтичаща от използването на изследвания лекарствен продукт в съответствие с протокола за това конкретно клинично изпитване на територията на тази държава членка, е обхваната от приложимата система за обезщетение, която вече е в действие.

Глава XIII

Надзор от страна на държавите членки, инспекции и проверки от страна на Съюза

Член 77

Коригиращи мерки, които се предприемат от държавите членки

1. Ако държава членка има действителни основания да счита, че изискванията, посочени в настоящия регламент, вече не се изпълняват, тя може да предприеме следните мерки на своята територия:

а) да оттегли разрешението за клиничното изпитване;

б) да преустанови клинично изпитване;

в) да изиска от спонсора да измени всеки от аспектите на клиничното изпитване.

2. Преди да предприеме някоя от мерките, посочена в параграф 1, засегнатата държава членка, освен ако не е необходимо незабавно действие, изисква становището на спонсора и/или изследователя. Това становище се предоставя в срок от седем дни.

3. След предприемане на дадена мярка, посочена в параграф 1, засегнатата държава членка незабавно информира всички засегнати държави членки чрез портала на ЕС.

4. Всяка засегната държава членка може да се консултира с другите засегнати държави членки, преди да предприеме някоя от мерките, посочени в параграф 1.

▼B

Член 78

Инспекции от страна на държавите членки

1. Държавите членки назначават инспектори, които да извършват инспекции, за да контролират спазването на разпоредбите на настоящия регламент. Държавите членки гарантират, че тези инспектори са квалифицирани и обучени по подходящ начин.

2. За провеждането на инспекциите отговаря държавата членка, в която се извършва инспекцията.

3. Когато държава членка възнамерява да извърши инспекция на своята територия или в трета държава по отношение на едно или няколко клинични изпитвания, които се провеждат в повече от една държава членка, тя уведомява за намерението си останалите държави членки, Комисията и Агенцията чрез портала на ЕС и ги информира за своите констатации след инспекцията.

4. Спонсорите с нетърговска цел може да бъдат освободени от такси за инспекция, ако има такива.

5. С цел ефикасно използване на наличните ресурси и избягване на дублирания, Агенцията координира сътрудничеството между засегнатите държави членки, инспекциите, извършвани в държавите членки, в трети държави, и инспекциите, провеждани в рамките на заявление за разрешение за употреба съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004.

6. След дадена инспекция държавата членка, под чиято отговорност е извършена инспекцията, изготвя доклад за инспекцията. Тази държава членка предоставя доклада за инспекцията на инспектираното образувание и на спонсора на съответното клинично изпитване и предоставя доклада от инспекцията чрез портала на ЕС.

7. Комисията определя подробните разпоредби за процедурите по инспекция, включително изискванията за квалификацията и обучението на инспекторите, чрез актове за изпълнение. Актовете за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 88, параграф 2.

Член 79

Проверки на нивото на Съюза

1. Комисията може да извършва проверки, за да установи:

а) дали държавите членки правилно контролират спазването на разпоредбите на настоящия регламент;

б) дали регулаторната система, приложима за проведените извън Съюза клинични изпитвания гарантира, че са спазени изискванията на точка 8 от „Увод и общи принципи“, съдържащи се в приложение I към Директива 2001/83/ЕО;

в) дали регулаторната система, приложима за проведените извън Съюза клинични изпитвания гарантира, че са спазени изискванията на член 25, параграф 5 от настоящия регламент.

2. Проверките на нивото на Съюза, посочени в параграф 1, буква а), се организират в сътрудничество със засегнатите държави членки.

Комисията, в сътрудничество с държавите членки, изготвя програма за проверките на нивото на Съюза, посочени в букви б) и в) от параграф 1.

▼B

Комисията докладва за констатациите на всяка извършена проверка на нивото на Съюза. Тези доклади, по целесъобразност, съдържат препоръки. Комисията представя тези доклади чрез портала на ЕС.

Глава XIV

Инфраструктура на информационните технологии

Член 80

Портал на ЕС

Агенцията, в сътрудничество с държавите членки и Комисията, създава и поддържа портал на равнището на Съюза като единно звено за контакт за подаването на данни и информация, свързани с клиничните изпитвания в съответствие с настоящия регламент. Порталът на ЕС е високотехнологичен и лесен за използване, така че да се избегнат ненужни действия.

Данните и информацията, подадени чрез портала на ЕС, се съхраняват в базата данни на ЕС.

Член 81

База данни на ЕС

1. Агенцията, в сътрудничество с държавите членки и Комисията, създава и поддържа база данни на ЕС на равнището на Съюза. Агенцията се счита за контролиращ орган по отношение на базата данни на ЕС и отговаря за избягване на излишно дублиране между базата данни на ЕС и базите данни EudraCT и EudraVigilance.

Базата данни на ЕС съдържа данните и информацията, предоставени в съответствие с настоящия регламент.

Базата данни на ЕС идентифицира всяко клинично изпитване с уникален ЕС номер на изпитването. Спонсорът се позовава на този ЕС номер на изпитването при всяко следващо заявление, свързано с или отнасящо се до това клинично изпитване.

2. Базата данни на ЕС се създава, за да даде възможност за сътрудничество между компетентните органи на засегнатите държави членки в степента, необходима за прилагането на настоящия регламент и за търсене на определени клинични изпитвания. Тя също така улеснява комуникацията между съответните спонсори и държави членки и позволява на спонсорите да се позовават на предишни случаи на подаване на заявление за разрешение за клинично изпитване или за съществена промяна. Позволява също така на гражданите на Съюза да имат достъп до клинична информация относно лекарствените продукти. За тази цел всички данни, съхранявани в базата данни на ЕС, са в лесен за търсене формат, всички свързани данни са групирани посредством ЕС номера на изпитването и се предоставят хипервръзки с цел свързване на взаимно зависими данни и документи, съхранявани в базата данни на ЕС и в други бази данни, управлявани от Агенцията.

3. Базата данни на ЕС предоставя подкрепа за регистрирането и представянето на речника на лекарствените продукти, съдържащ се в базата данни „EudraVigilance“, на всички данни за лекарствени продукти без разрешение за употреба в Съюза и вещества, неразрешени като част от даден лекарствен продукт в Съюза, които са необходими за поддържане на този речник. За тази цел, както и с цел да се даде възможност на спонсора да направи препращане към предишни заявления, за всеки лекарствен продукт без разрешение за употреба се издава ЕС номер на лекарствения продукт, а за

▼B

всяко ново активно вещество, което не е предварително разрешено като част от лекарствен продукт в Съюза, се издава ЕС код на активните вещества. Това се прави преди или по време на заявлението за разрешаване на първото клинично изпитване с този продукт или активно вещество, подадено в съответствие с настоящия регламент. Тези номера се споменават във всички последващи заявления за клинични изпитвания и за съществени промени на клиничните изпитвания.

Предоставените данни, в съответствие с първата алинея „описващи лекарствени продукти и вещества“ са в съответствие със стандартите на Съюза и международните стандарти за идентифициране на лекарствени продукти и на активни вещества. Когато изпитван лекарствен продукт, който вече има разрешение за употреба в Съюза и/или активно вещество, което е част от лекарствен продукт с разрешение за търговия в Съюза, ще се използва в клинично изпитване, съответните номера на продукта и на активното вещество се посочват в заявлението за клинично изпитване.

4. Базата данни на ЕС е публично достъпна, освен ако за данните и информацията, съдържащи се в нея, или за части от тях, поверителността е оправдана поради някоя от следните причини:

а) защита на личните данни в съответствие с Регламент (ЕО) № 45/2001;

б) защита на поверителна търговска информация, по-специално като се отчита статусът на разрешението за употреба с лекарствения продукт, освен ако първостепенен обществен интерес не налага оповестяването;

в) защита на поверителността на комуникацията между държавите членки във връзка с подготвянето на доклада за оценка;

г) гарантиране на ефективен надзор на провеждането на дадено клинично изпитване от страна на държавите членки.

5. Без да се засяга параграф 4, освен ако първостепенен обществен интерес не налага оповестяването, данните, съдържащи се в досието на заявлението не са обществено достъпни, преди да се вземе решение за клиничното изпитване.

6. Базата данни на ЕС съдържа лични данни само дотолкова, доколкото това е необходимо за целите на параграф 2.

7. Личните данни на участниците не са публично достъпни.

8. Потребителският интерфейс на базата данни на ЕС е на разположение на всички официални езици на Съюза.

9. Спонсорът постоянно актуализира в базата данни на ЕС информацията относно всякакви промени в клиничните изпитвания, които не са съществени промени, но са от значение за надзора на клиничните изпитвания от страна на засегнатите държави членки.

10. Агенцията, Комисията и държавите членки гарантират, че субектът на данни може ефективно да упражнява правото си на информация, достъп, коригиране и възражение съответно съгласно Регламент (ЕО) № 45/2001 и националното законодателство за защита на данните, с което се прилагат разпоредбите на Директива 95/46/ЕО. Те гарантират, че субектът на данни може ефективно да упражнява правото си на достъп до данните, свързани с него, както и правото на коригиране и заличаване на

▼B

неточни или непълни данни. В рамките на съответните си отговорности Агенцията, Комисията и държавите членки гарантират, че неточните и неправомерно обработените данни се заличават в съответствие с приложимото право. Корекциите и заличаванията се извършват възможно най-бързо, но не по-късно от 60 дни след отправено искане от страна на субект на данни.

Член 82

Функционалност на портала на ЕС и на базата данни на ЕС

1. Агенцията, в сътрудничество с държавите членки и Комисията, изготвя функционалните спецификации на портала на ЕС и на базата данни на ЕС заедно с графика за прилагането им.

2. Управителният съвет на Агенцията въз основа на независим одитен доклад, информира Комисията, когато е проверил, че порталът на ЕС и базата данни на ЕС са постигнали пълна функционалност и системите отговарят на функционални спецификации, изготвени съгласно параграф 1.

3. Когато Комисията е удовлетворена, че условията, посочени в параграф 2, са изпълнени, тя публикува съобщение за това в *Официален вестник на Европейския съюз.*

Глава XV

Сътрудничество между държавите членки

Член 83

Национални звена за контакт

1. Всяка държава членка определя едно национално звено за контакт с цел да се улесни функционирането на процедурите, предвидени в глави II и III.

2. Всяка държава членка съобщава на Комисията звеното за контакт, посочено в параграф 1. Комисията публикува списък на националните звена за контакт.

Член 84

Подпомагане от Агенцията и от Комисията

Агенцията подпомага функционирането на сътрудничеството между държавите членки в рамките на процедурите по разрешаване, посочени в глави II и III от настоящия регламент, като поддържа и актуализира портала на ЕС и базата данни на ЕС, в съответствие с опита, придобит при прилагането на настоящия регламент.

Комисията подпомага функционирането на сътрудничество на държавите членки, посочено в член 44, параграф 2.

Член 85

Координационна и консултативна група по въпросите на клиничните изпитвания

1. Създава се Координационна и консултативна група по въпросите на клиничните изпитвания (ККГВКИ), съставена от националните звена за контакт, посочени в член 83.

▼B

2. Задачите на ККГВКИ са следните:

а) да подпомага обмена на информация между държавите членки и Комисията относно опита, придобит във връзка с изпълнението на настоящия регламент;

б) да помага на Комисията при осигуряването на подпомагането, посочено в член 84, параграф 2;

в) да изготвя препоръки относно критериите за определянето на докладващата държава членка.

3. ККГВКИ се председателства от представител на Комисията.

4. ККГВКИ провежда заседания на редовни интервали и винаги, когато обстоятелствата го налагат, по искане на Комисията или на държава членка. Всяка точка от дневния ред на заседанието се поставя по искане на Комисията или на държава членка.

5. Секретариатът се осигурява от Комисията.

6. ККГВКИ изготвя свой процедурен правилник. Процедурният правилник се прави публично достояние.

Глава XVI

Такси

Член 86

Общ принцип

Настоящият регламент се прилага, без да се засяга възможността държавите членки да налага такса за дейностите, посочени в настоящия регламент, при условие че размерът на таксата е определен по прозрачен начин и на основата на принципите за покриване на разходите. Държавите членки могат да въведат по-ниски такси за клинични изпитвания с нетърговска цел.

Член 87

Едно плащане за една дейност за една държава членка

Дадена държава членка не изисква за оценката, посочена в глави II и III, многократни плащания към различните органи, участващи в тази оценка.

Глава XVII

Актове за изпълнение и делегирани актове

Член 88

Процедура на комитет

1. Комисията се подпомага от Постоянния комитет за лекарствени продукти за хуманна употреба, създаден по силата на Директива 2001/83/ЕО. Този комитет е комитет по смисъла на Регламент (ЕС) № 182/2011.

2. При позоваване на настоящия параграф се прилага член 5 от Регламент (ЕС) № 182/2011.

Когато комитетът не даде становище, Комисията не приема проекта на акт за изпълнение и се прилага член 5, параграф 4, трета алинея от Регламент (ЕС) № 182/2011.

▼B

Член 89

Упражняване на делегирането на правомощия

1. Правомощието да приема делегирани актове се предоставя на Комисията при спазване на определените в настоящия член условия.

2. Правомощието да приема делегирани актове, посочено в членове 27, 39, 45, 63, параграф 1 и 70, се предоставя на Комисията за срок от пет години, считано от датата, посочена в член 99, параграф 2. Комисията изготвя доклад относно делегирането на правомощия не по-късно шест месеца преди изтичането на петгодишния срок. Делегирането на правомощия се продължава мълчаливо за срокове с еднаква продължителност, освен ако Европейският парламент или Съветът не възразят срещу такова продължаване не по-късно от три месеца преди изтичането на всеки срок.

3. Делегирането на правомощия по членове 27, 39, 45, 63, параграф 1 и член 70 може да бъде оттеглено по всяко време от Европейския парламент или от Съвета. С решението за оттегляне се прекратява посоченото в него делегиране на правомощия. То поражда действие в деня след публикуването на решението в *Официален вестник на Европейския съюз* или на по-късна, посочена в решението дата. То не засяга действителността на делегираните актове, които вече са в сила.

4. Веднага след като приеме делегиран акт, Комисията уведомява за него едновременно Европейския парламент и Съвета.

5. Делегиран акт, приет съгласно членове 27, 39, 45, 63, параграф 1 и член 70 влиза в сила, единствено ако нито Европейският парламент, нито Съветът не са представили възражения в срок от два месеца от нотифицирането на акта на Европейския парламент и на Съвета, или ако преди изтичането на този срок и Европейският парламент, и Съветът са уведомили Комисията, че няма да представят възражения. Този срок се удължава с два месеца по инициатива на Европейския парламент или на Съвета.

Глава XVIII

Други разпоредби

Член 90

Специфични изисквания за специални групи лекарствени продукти

Настоящият регламент не засяга прилагането на националното право, забраняващо или ограничаващо употребата на специфичен тип човешки или животински клетки, или продажбата, доставката или употребата на лекарствени продукти, съдържащи, състоящи се или получени от такива клетки, или на лекарствени продукти, използвани за предизвикване на аборт, или на лекарствени продукти, съдържащи наркотични вещества по смисъла на приложимите международни конвенции в сила като Единната конвенция на Организацията на обединените нации по упойващите вещества от 1961 г. Държавите членки съобщават на Комисията за това национално право.

Не се провеждат клинични изпитвания с генна терапия, които водят до промяна на генома на репродуктивните клетки на участника.

▼B

Член 91

Връзка с друго законодателство на Съюза

Настоящият регламент се прилага, без да се засягат разпоредбите на Директива 97/43/Евратом на Съвета ([1]), Директива 96/29/Евратом на Съвета ([2]), Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([3]), Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([4]), Директива 2002/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([5]), Директива 2010/53/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([6]) и Директива 2009/41/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([7]).

Член 92

Изпитвани лекарствени продукти, други продукти и процедури, безплатни за участника

Без да се засяга компетентността на държавите членки да определят своята здравна политика и организирането и предоставянето на здравни услуги и медицински грижи, разходите за изпитваните лекарствените продукти, допълнителни лекарствени продукти, медицински изделия, използвани за тяхното прилагане, и процедури, за които в протокола се съдържа изрично изискване, не се поемат от участника, освен ако правото на съответната държава членка не предвижда друго.

Член 93

Защита на данните

1. Държавите членки прилагат Директива 95/46/ЕО по отношение на обработването на лични данни, извършвано в държавите членки съгласно настоящия регламент.

2. Регламент (ЕО) № 45/2001 се прилага по отношение на обработването на лични данни, извършвано от Комисията и Агенцията по лекарствата съгласно настоящия регламент.

([1]) Директива 97/43/Евратом от 30 юни 1997 г. относно здравната защита на лицата срещу опасностите от йонизиращото лъчение при медицинско облъчване и за отмяна на Директива 84/466/Евратом (ОВ L 180, 9.7.1997 г., стр. 22).

([2]) Директива 96/29/Евратом на Съвета от 13 май 1996 г. относно постановяване на основните норми на безопасност за защита на здравето на работниците и населението срещу опасностите, произтичащи от йонизиращото лъчение (ОВ L 159, 29.6.1996 г., стр. 1).

([3]) Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване на генетично модифицирани организми в околната среда и за отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета (ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1).

([4]) Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. относно установяването на стандарти за качество и безопасност при даряването, доставянето, контрола, преработването, съхраняването, съхранението и разпределянето на човешки тъкани и клетки (ОВ L 102, 7.4.2004 г., стр. 48).

([5]) Директива 2002/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 27 януари 2003 г. за определяне на стандартите за качество и безопасност при вземането, диагностиката, преработката и съхранението на човешка кръв и кръвни съставки и за изменение на Директива 2001/83/ЕО (ОВ L 33, 8.2.2003 г., стр. 30).

([6]) Директива 2010/53/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 7 юли 2010 г. относно стандартите за качество и безопасност на човешките органи, предназначени за трансплантация (ОВ L 207, 6.8.2010 г., стр. 14).

([7]) Директива 2009/41/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г. относно работата с генетично модифицирани микроорганизми в контролирани условия (ОВ L 125, 21.5.2009 г., стр. 75).

▼B

Член 94

Санкции

1. Държавите членки определят правилата относно санкциите, които се налагат за нарушения на настоящия регламент, и предприемат всички необходими мерки, за да гарантират тяхното прилагане. Предвидените санкции са ефективни, съразмерни и възпиращи.

2. Правилата по параграф 1 уреждат, наред с другото, следното:

а) неизпълнение на разпоредбите, предвидени в настоящия регламент, отнасящи се до подаване на информация, която трябва да бъде публично достъпна на базата данни на ЕС;

б) неизпълнение на разпоредбите, предвидени в настоящия регламент относно безопасността на участника.

Член 95

Гражданска и наказателна отговорност

Настоящият регламент не засяга националното право и правото на Съюза относно гражданската и наказателната отговорност на спонсора или на изследователя.

Глава XIX

Заключителни разпоредби

Член 96

Отмяна

1. Директива 2001/20/ЕО се отменя от датата, посочена във втория параграф на член 99.

2. Позоваванията на Директива 2001/20/ЕО се считат за позовавания на настоящия регламент и се четат съгласно таблицата на съответствието в приложение VII.

Член 97

Преглед

Пет години след датата, посочена в член 99, параграф 2, и на всеки пет години след това Комисията представя на Европейския парламент и на Съвета доклад за прилагането на настоящия регламент. Този доклад включва оценка на въздействието от прилагането на регламента върху научния и техническия напредък, изчерпателна информация относно различните видове клинични изпитвания, разрешени съгласно регламента, и необходимите мерки за запазване на конкурентоспособността на европейските клинични изследвания. Ако е целесъобразно, Комисията представя законодателно предложение въз основа на този доклад, за да актуализира съдържащите се в настоящия регламент разпоредби.

Член 98

Преходна разпоредба

1. Чрез дерогация от член 96, параграф 1 от настоящия регламент, ако искането за разрешение за клинично изпитване

▼B

е подадено преди датата, посочена в член 99, параграф 2 от настоящия регламент, съгласно Директива 2001/20/ЕО, това клинично изпитване продължава да бъде уредено от посочената директива до три години от тази дата.

2. Чрез дерогация от член 96, параграф 1 от настоящия регламент, ако искането за разрешение за клинично изпитване е подадено между шест месеца след датата на публикуването на съобщението, посочено в член 82, параграф 3 от настоящия регламент и осемнадесет месеца след датата на публикуването на това съобщение, или, ако това съобщение се публикува по-рано от 28 ноември 2015 г., когато заявлението е подадено между 28 май 2016 г. и 28 май 2017 г., това клинично изпитване може да бъде започнато съгласно членове 6, 7 и 9 от Директива 2001/20/ЕО. Това клинично изпитване продължава да бъде уредено от посочената директива до 42 месеца след датата на публикуването на съобщението, посочено в член 82, параграф 3 от настоящия регламент или ако се публикува по-рано от 28 ноември 2015 г. — до 28 май 2019 г.

Член 99

Влизане в сила

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз.*

Той се прилага считано от шест месеца след публикуването на съобщението, посочено в член 82, параграф 3, но в никакъв случай по-рано от 28 май 2016 г.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ I

ДОСИЕ НА ЗАЯВЛЕНИЕ ПРИ ПЪРВОНАЧАЛНОТО ЗАЯВЛЕНИЕ

А. УВОД И ОБЩИ ПРИНЦИПИ

1. Спонсорът, когато е уместно, се позовава на евентуални предишни заявления. Ако тези заявления са били подадени от друг спонсор, се представя писмено съгласие от този спонсор.

2. Когато дадено клинично изпитване има повече от един спонсор, в досието на заявлението се представя подробна информация за отговорностите на всеки от спонсорите.

3. Заявлението се подписва от спонсора или от представител на спонсора. Този подпис потвърждава съгласието на спонсора, че:

   а) предоставената информация е пълна,

   б) приложените документи съдържат точно описание на наличната информация,

   в) клиничното изпитване ще бъде проведено в съответствие с протокола; и

   г) клиничното изпитване ще бъде проведено в съответствие с настоящия регламент.

4. Досието на заявлението за заявление, ограничено до част I от доклада за оценка, посочено в член 11, се ограничава до раздели Б — Й от настоящото приложение.

5. Без да се засяга член 26, досието на заявлението за заявление, ограничено до част II от доклада за оценка, посочено в член 11 и досието за заявление, посочено в член 14, се ограничава до ограничава до раздели К — С и Р от настоящото приложение.

Б. ПРИДРУЖИТЕЛНО ПИСМО

6. Придружителното писмо посочва ЕС номера на изпитването и универсалния номер на изпитване и насочва вниманието към особеностите, специфични за клиничното изпитване.

7. В придружителното писмо обаче не е необходимо да се възпроизвежда отново информация, която вече се съдържа във формуляра на ЕС за заявление, със следните изключения:

   а) специфични характеристики на популацията на клиничното изпитване, като например участници, които не могат да дадат информирано съгласие, малолетни и непълнолетни лица и бременни жени или кърмачки,

   б) дали клиничното изпитване е свързано с първото прилагане на ново активно вещество върху хора,

   в) дали от Агенцията, от държава членка или от трета държава са били предоставени научни консултации, свързани с клиничното изпитване или изпитвания лекарствен продукт;

   г) дали клиничното изпитване е част или е предвидено да бъде част от план за педиатрично изследване (ППИ), посочен в дял II, глава 3 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 (ако Агенцията вече е издала решение относно ППИ, придружителното писмо съдържа препратка към решението на Агенцията на нейния уебсайт);

   д) дали изпитваните лекарствени продукти или допълнителните лекарствени продукти представляват наркотично вещество, психотропно вещество или радиофармацевтик;

▼B

е) дали изпитваните лекарствени продукти се състоят от генетично модифициран организъм или организми или съдържат такива;

ж) дали спонсорът е получил обозначение за лекарствен продукт сирак за изпитвания лекарствен продукт, предназначен за лечение на рядко заболяване;

з) изчерпателен списък, включващ нормативния статус на всички изпитвани лекарствени продукти, както и списък на всички спомагателни лекарствени продукти; и

и) списък на медицинските изделия, които трябва да бъдат изследвани по време на клиничното изпитване, но които не са част от изпитвания лекарствен продукт или продукти, заедно с декларация за това дали медицинските изделия имат маркировка „CE“ за предвидената употреба.

8. В придружителното писмо се посочва къде в досието на заявлението се съдържа информацията, посочена в параграф 7.

9. В придружителното писмо се посочва дали клиничното изпитване се счита от спонсора за клинично изпитване с ниска степен на интервенция и се дава подробна обосновка за това.

10. В придружителното писмо се посочва дали методологията на клиничното изпитване изисква групи от участници, а не индивидуални участници, да получават различни изпитвани лекарствени продукти в рамките на клинично изпитване, и в резултат дали информираното съгласие ще бъде получавано чрез опростени средства.

11. В придружителното писмо се посочва на кое място в досието на заявлението се намира информацията, необходима за да се прецени дали дадена нежелана реакция дава основания за подозирана неочаквана сериозна нежелана реакция, т.е. референтната информация относно безопасността.

12. В случай на повторно представяне, в придружителното писмо се посочва ЕС номера на изпитването на предходните заявления за клинично изпитване, подчертават се промените в сравнение с предходното представяне и ако е приложимо, се посочва какви мерки са предприети по отношение на неразрешените въпроси от първото представяне.

В. ФОРМУЛЯР НА ЗАЯВЛЕНИЕ НА ЕС

13. Формулярът на заявление на ЕС, надлежно попълнен.

Г. ПРОТОКОЛ

14. В протокола се описват целта, дизайна, методологията, статистическите съображения, целите и организацията на клиничното изпитване.

15. Протоколът се идентифицира със:

а) наименованието на клиничното изпитване;

б) ЕС номера на изпитване;

в) номера на кода на протокола на спонсора, който е специфичен за всички негови версии (ако е целесъобразно);

г) датата и номера на версията, които следва да се актуализират, когато той бива изменен;

д) кратко наименование или име, дадено на протокола; и

е) името и адрес на спонсора, както и името и длъжността на представителя или представителите на спонсора, упълномощени да подписват протокола или всяко съществена промяна на протокола.

▼B

16. Протоколът, когато е възможно, се написва в достъпен и позволяващ лесно търсене формат, а не като сканирани изображения.

17. Протоколът включва най-малкото:

а) декларация, че клиничното изпитване се провежда в съответствие с протокола, с настоящия регламент и с принципите на добрата клинична практика;

б) изчерпателен списък с всички изпитвани лекарствени продукти и с всички допълнителни лекарствените продукти;

в) обобщение на констатациите от неклинични проучвания, които потенциално имат клинично значение, и от други клинични изпитания, които имат отношение към клиничното изпитване;

г) обобщение на известните и потенциалните рискове и ползи, включително оценка на очакваните ползи и рискове, което да позволи извършването на оценяване в съответствие с член 6; за участниците в клинични изпитвания в спешни ситуации научните основания да се очаква, че участието им може да доведе до постигането на пряка, клинично значима полза, се документират;

д) когато пациенти са били включени в дизайна на клиничното изпитване, описание на участието им;

е) описание на и аргументация за дозирането, режима на дозиране, пътя на въвеждане и начина на приложение и периода на лечение за всички изпитвани лекарствени продукти и спомагателни лекарствени продукти;

ж) декларация дали изпитваните лекарствени продукти и допълнителните лекарствени продукти, използвани в клиничното изпитване, са разрешени; ако са разрешени, дали ще се използват в клиничното изпитване в съответствие с условията на техните разрешения за употреба, както и, ако не са разрешени, обосновка за използването на неразрешени допълнителни лекарствени продукти в клиничното изпитване;

з) описание на групите и подгрупите участници в клиничното изпитване, включително по целесъобразност — групи участници със специфични нужди, например възраст, пол, участие на здрави доброволци, участници с редки и много редки заболявания;

и) позоваванията на литературни източници и данни, които са от значение за клиничното изпитване и предоставят контекст на клиничното изпитване;

й) обсъждане на значимостта на клиничното изпитване, за да се даде възможност за оценяване в съответствие с член 6;

к) описание на типа на клиничното изпитва, което ще се провежда, както и обсъждане на плана на изпитването (включително схематична диаграма на плана на изпитването, процедури и етапи, ако е целесъобразно);

л) посочване на първични крайни точки и вторични крайни точки, ако има такива, които ще се оценяват по време на клиничното изпитване;

м) описание на предприетите мерки за намаляване до минимум на отклоненията, включително, ако е приложимо, осигуряване на рандомизация и кодиране;

н) описание на очакваната продължителност на участието на участниците и описание на последователността и продължителността на всички периоди на клиничното изпитване, включително последващите действия, ако е целесъобразно.

▼B

о) ясно и недвусмислено определяне на края на въпросното клинично изпитване и, ако това не е датата на последното посещение на последния участник, посочване на предвижданата крайна дата и обосноваването ѝ;

п) описание на критериите за прекратяване на части на клиничното изпитване или на цялото клинично изпитване;

р) мерки за поддържането на кодовете на рандомизация по време на клиничното изпитване и процедури за разкриване, ако е целесъобразно;

с) описание на процедурите за идентифициране на данните, които трябва да се регистрират директно върху формулярите за доклади по случаите, считани за изходни данни;

т) описание на мерките за изпълнение на приложимите правила за събиране, съхранение и бъдещото използване на биологични проби от участниците в клинични изпитвания, когато е приложимо, освен ако не се съдържат в отделен документ;

у) описание на мерките за проследяване, съхраняване, унищожаване и връщане на изпитвания лекарствен продукт и неразрешения допълнителен лекарствен продукт в съответствие с член 51;

ф) описание на статистическите методи, които ще се използват, включително, ако е целесъобразно:

— график на всички планирани междинни анализи и брой на участниците, които се предвижда да участват;

— основания за избора на размера на извадката;

— изчисления относно статистическата стойност и клиничното значение на клиничното изпитване;

— ниво на значимост, което ще се използва;

— критерии за прекратяване на клиничното изпитване;

— процедури за отчитане на липсващи, неизползвани и погрешни данни и за докладване на евентуално отклонение от първоначалния статистически план; и

— подбор на участниците, които ще бъдат включени в анализа;

х) описание на критериите за включване и изключване на участници, включително критерии за оттегляне на отделни участници от лечението или от клиничното изпитване;

ц) описание на процедурите, свързани с оттегляне на участници от лечението или от клиничното изпитване, включително процедури за събирането на данни относно оттеглилите се участници, процедури за замяна на участници и за наблюдение на участниците, които са се оттеглили от лечението или от клиничното изпитване;

ч) обосновка за включването на участници, които не могат да дадат информирано съгласие, или други специални популации, например малолетни и непълнолетни лица;

▼B

ш) обосновка за разпределение по пол и възраст на участниците в клиничното изпитване и ако определен пол или възрастова група са изключени от клиничното изпитване или са неравностойно представени в него, се представя обяснение за причините и обосновката за тези критерии за изключване;

щ) подробно описание на процедурата по набиране на участници и получаване на информирано съгласие, особено когато участниците не могат да дадат информирано съгласие;

аа) описание на леченията, включително лекарствените продукти, които са разрешени или не, преди и по време на клиничното изпитване;

аб) описание на процедурите за отчетност за доставянето и прилагането на лекарствени продукти за участниците, включително запазване на кодирането, ако е приложимо;

ав) описание на процедурите за мониторинг на спазването на правилата от страна на участниците, ако се приложимо;

аг) описание на мерките за мониторинг на провеждането на клиничното изпитване;

ад) описание на мерките за полагане на грижи за участниците след приключване на тяхното участие в клиничното изпитване, когато такива допълнителни грижи са необходими поради участието на участниците в клиничното изпитване и когато се различават от очакваните по принцип за въпросния здравословен проблем;

ае) спецификация на параметрите за ефикасност и безопасност, както и методи и график на оценяването, регистрирането и анализирането на тези параметри;

аж) описание на етичните съображения, отнасящи се до клиничното изпитване, ако те не са описани на друго място;

аз) декларация от спонсора (в протокола или в отделен документ), в която се потвърждава, че изследователите и институциите, участващи в клиничното изпитване, позволяват мониторинг, одити и регулаторни инспекции, свързани с клиничното изпитване, включително предоставяне на пряк достъп до изходни данни и документи;

аи) описание на политиката на публикуване;

ай) надлежно обосновани причини за представяне на обобщение на резултатите от клиничните изпитвания след повече от една година;

ак) описание на мерките за спазване на приложимите правила за закрила на личните данни; по-специално организационни и технически мерки, които ще бъдат приложени с цел да се избегне неразрешен достъп, оповестяване, разпространение, промяна или загуба на информацията и обработваните лични данни;

ал) описание на мерките, които ще бъдат предприети с цел да се гарантира поверителността на записите и личните данни на участници;

ам) описание на мерките, които ще бъдат предприети в случай на нарушение на сигурността на данните с цел да се смекчат евентуалните нежелани последици.

▼B

18. Ако се провежда клинично изпитване с активно вещество, което в Съюза съществува под различни търговски наименования в редица разрешени лекарствени продукти, протоколът може да определя лечението само от гледна точка на активното вещество или на код по анатомо-терапевтично-химичната класификация (ниво 3 — 5), без да се посочва търговското наименование на всеки продукт.

19. По отношение на уведомяването за странични събития в протокола се посочват категориите:

а) странични събития или лабораторни аномалии, които са от решаващо значение за оценките на безопасността и които трябва да бъдат докладвани от изследователя на спонсора; и

б) сериозни нежелани събития, които не изискват незабавно докладване от изследователя на спонсора.

20. Протоколът описва процедурите за:

а) установяване и регистриране на странични събития от изследователя, както и докладването за съответните странични събития от изследователя на спонсора;

б) докладване от изследователя на спонсора за тези сериозни нежелани събития, които са определени в протокола като неизискващи незабавно докладване;

в) докладване на подозирани неочаквани сериозни нежелани реакции от спонсора до европейската база данни EudraVigilance, както и

г) проследяване на участниците след нежелани реакции, включително вид и продължителност на проследяването.

21. В случай че спонсорът възнамерява да представи единен доклад относно безопасността за всички изпитвани лекарствени продукти, използвани в клиничното изпитване, в съответствие с член 43, параграф 2, в протокола се посочват причините за това.

22. Въпросите относно етикетирането и разкриването на изпитвани лекарствени продукти са засегнати в протокола, когато това е необходимо.

23. Протоколът се придружава от учредителния акт на комитета за мониторинг на безопасността на данните, ако е приложимо.

24. Протоколът се придружава от резюме на протокола.

Д. БРОШУРА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ („БИ“)

25. Представя се БИ, подготвена в съответствие с нивото на научните познания и международните ръководства.

26. Целта на БИ е да предостави информация на изследователите и другите участващи в клиничното изпитване лица, за да улесни тяхното разбиране на обосновката за ключовите характеристики на протокола и спазването им от тяхна страна, като например доза, честота/интервал на дозите, начини на прилагане и процедури за мониторинг на безопасността.

27. Информацията в БИ се представя в кратка, опростена, обективна, балансирана и нерекламна форма, която дава възможност на клиничния специалист или изследователя да я разбере и да направи безпристрастна оценка на рисковете и ползите по

▼B

отношение на адекватността на предложеното клинично изпитване. Тя трябва да бъде изготвена въз основа на цялата налична информация и доказателствата, които подкрепят обосновката за предложеното клинично изпитване и безопасната употреба на изпитвания лекарствен продукт в клиничното изпитване, и да бъде представена във вид на обобщения.

28. Ако изпитваният лекарствен продукт е разрешен и се използва в съответствие с условията на разрешението за употреба, одобрената кратка характеристика на продукта (КХП) представлява БИ. Ако условията на употреба в клиничното изпитване се различават от разрешените, КХП следва да бъде допълнена с обобщение на съответните неклинични и клинични данни, които са в подкрепа на използването на изпитвания лекарствен продукт в клиничното изпитване. Ако изпитваният лекарствен продукт е идентифициран в протокола само с неговото активно вещество, спонсорът следва да избере един вариант на КХП като еквивалент на БИ за всички лекарствени продукти, които съдържат това активно вещество и се използват във всеки център за провеждане на клиничното изпитване.

29. При многонационално клинично изпитване, при което лекарственият продукт, който следва да се използва във всяка засегната държава членка, е разрешеният на национално равнище, а съдържанието на КХП варира между засегнатите държави членки, спонсорът избира един вариант на КХП за цялото клинично изпитване. Тази КХП е характеристиката, която най-добре може да гарантира безопасността на пациентите.

30. Ако БИ не е КХП, тя съдържа ясно разпознаваем раздел, озаглавен „референтна информация относно безопасността“ (РИБ). В съответствие с параграфи 10 и 11 от приложение III, РИБ съдържа информация относно изпитвания лекарствен продукт и информация относно това как се определя кои нежелани реакции следва да бъдат считани за очаквани нежелани реакции, както и относно честотата и естеството на тези реакции.

Е. ДОКУМЕНТАЦИЯ, ОТНАСЯЩА СЕ ДО СПАЗВАНЕТО НА ДОБРАТА ПРОИЗВОДСТВЕНА ПРАКТИКА (ДПП) ЗА ИЗПИТВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

31. По отношение на документацията, отнасяща се до спазването на ДПП, се прилага следното.

32. Не е необходимо да се представя документация, когато изпитваният лекарствен продукт е разрешен и не е изменян, независимо дали е произведен в Съюза или не.

33. Ако изпитваният лекарствен продукт не е разрешен и не разполага с разрешение за употреба от трета държава, която е страна по Международната конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH), и не е произведен в Съюза, се представя следната документация:

а) копие на разрешението, посочено в член 61; и

б) удостоверение от квалифицираното лице в Съюза, че производството съответства на ДПП, която е поне еквивалентна на ДПП в Съюза, освен ако съществуват специфични договорености, предвидени в споразуменията за взаимно признаване между Съюза и трети държави.

34. Във всички други случаи се представя копие на разрешението, посочено в член 61.

35. За процесите, свързани с изпитваният лекарствен продукт, посочени в член 61, параграф 5, производството или вносът на който не подлежат на разрешаване в съответствие с член 61, се представя документация за доказване на съответствие с изискванията, посочени в член 61, параграф 6.

▼B

Ж. ДОСИЕ НА ИЗПИТВАНИЯТ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ (ДИЛП)

36. ДИЛП предоставя информация за качеството на всеки изпитван лекарствен продукт, производството и контрола на изпитваният лекарствен продукт и данни от неклинични изпитвания и от неговата клинична употреба.

1.1. **Данни, отнасящи се до изпитваният лекарствен продукт**

Въведение

37. По отношение на данните, ДИЛП може да бъде заменено от друга документация, която може да бъде представена самостоятелно или с опростено ДИЛП. Подробна информация относно това „опростено ДИЛП“ е представена в раздел 1.2. „Опростено ДИЛП чрез позоваване на друга документация“.

38. Всеки раздел на ДИЛП се предшества от подробно съдържание и речник на термините.

39. Информацията в ДИЛП е кратка. ДИЛП не трябва да бъде с ненужно голям обем. За предпочитане е данните да се представят в табличен вид, придружени от кратко описание, подчертаващо основните аспекти.

Данни за качеството

40. Данните за качеството се представят, като се следва логична структура като тази на модул 3 от формата на Общия технически документ (ICH).

Неклинични фармакологични и токсикологични данни

41. ДИЛП съдържа също така обобщения на неклиничните фармакологични и токсикологични данни за всеки изпитваният лекарствен продукт, използван в клиничното изпитване в съответствие с международните ръководства. То съдържа референтен списък на проведените изследвания и позоваване на съответната литература. Когато е целесъобразно, за предпочитане е данните да бъдат представяни в табличен вид, придружени от кратко описание, подчертаващо основните аспекти. Обобщенията на проведените изследвания позволяват оценка на адекватността на изследването и дали изследването е било проведено в съответствие с приемлив протокол.

42. Неклиничните фармакологични и токсикологични данни се представят в логична структура, като например тази на Модул 4 от формата на Общия технически документ (ICH).

43. ДИЛП представя критичен анализ на данните, включително обосновка за пропуски по отношение на данните, и оценка на безопасността на продукта в контекста на предложеното клинично изпитване, а не само фактическо обобщение на проведените изследвания.

44. ДИЛП съдържа декларация за статуса на добрата лабораторна практика или равностойни стандарти, посочени в член 25, параграф 3.

45. Материалът за изпитване, използван в изследванията на токсичност, следва да бъде представителен за този, който е използван в клиничното изпитване, от гледна точка на качествените и количествените профили на примесите. Приготвянето на материала за изпитване подлежи на необходимия за гарантиране на посочените по-горе условия контрол, като по този начин се допринася за валидността на изследването.

▼B

Данни от предишни клинични изпитвания и данни за човешкия опит

46. Данните от предишни клиничните изпитвания и данните за човешкия опит се представят в логична структура, като тази на Модул 5 от формата на Общия технически документ (ICH).

47. Този раздел представя обобщения на всички налични данни от предишни клинични изпитвания и човешкия опит с изпитваният лекарствен продукт.

Той съдържа също и декларация за съответствие с добрата клинична практика на посочените предишни клинични изпитвания, както и позоваване на вписването в публичен регистър, посочено в член 25, параграф 6.

Обща оценка на риска и ползите

48. Този раздел представя кратко интегрирано обобщение, в което се извършва критичен анализ на неклиничните и клиничните данни във връзка с потенциалните рискове и ползи от изпитвания лекарствен продукт в предложеното клинично изпитване, освен ако тази информация вече не е предоставена в протокола. В последния случай той препраща към съответния раздел от протокола. Текстът посочва всички изследвания, които са били преждевременно прекратени, и разяснява причините. Всяка оценка на предвидимите рискове и очакваните ползи за изследвания върху малолетни и непълнолетни лица или недееспособни възрастни отчита специфичните разпоредби, определени в настоящия регламент.

49. Когато е целесъобразно, се обсъждат границите на безопасност от гледна точка на относителната системна експозиция на изпитваният лекарствен продукт, за предпочитане на основата на данните за „площта под кривата“ („AUC“) или данните за максималната концентрация (C_{max}), което от двете се счита за по-важно, а не от гледна точка на приложената доза. Клиничната значимост на всички резултати от неклиничните и клиничните изследвания заедно с всички препоръки за продължаване на мониторинга на последиците и безопасността при клиничните изпитвания също се разглежда.

1.2. **Опростено ДИЛП чрез позоваване на друга документация**

50. Заявителят може да се позове на друга документация, представена самостоятелно или с опростено ДИЛП.

Възможност за позоваване на БИ

51. Заявителят може да представи или самостоятелно ДИЛП, или да препрати към БИ за референтната информация за безопасността и обобщенията на предклиничните и клиничните части на ДИЛП. В последния случай обобщенията на предклиничната информация и на клиничната информация включват данни, за предпочитане в табличен вид, предоставящи достатъчно подробности, за да се даде възможност на оценителите да вземат решение относно потенциалната токсичност на изпитваният лекарствен продукт и безопасността на неговата употреба в предложеното клинично изпитване. Ако има някакъв специален аспект на предклиничните данни или на клиничните данни, който изисква подробно експертно разяснение или разглеждане извън това, което обичайно би било включено в БИ, предклиничната и клиничната информация се представят като част от ДИЛП.

Възможност за позоваване на КХП

52. Заявителят може да представи версията на КХП, валидна към момента на заявлението, като ДИЛП, ако изпитваният лекарствен продукт е разрешен. Точните изисквания са подробно представени в таблица 1. В случаите, в които се предоставят нови данни, те следва да бъдат ясно идентифицирани.

▼B

Таблица 1: Съдържание на опростеното ДИЛП

Видове предишни оценки	Данни за качеството	Неклинични данни	Клинични данни
Изпитваният лекарствен продукт е разрешен или разполага с разрешение за употреба в държава, която е страна по ICH, и се използва в клиничното изпитване:			
— в рамките на условията на КХП,	КХП		
— извън условията на КХП,	КХП	Ако е целесъобразно	Ако е целесъобразно
— след изменение (например кодиране)	P+A	КХП	КХП
В друга фармацевтична форма или с друга сила изпитваният лекарствен продукте разрешен или разполага с разрешение за употреба в държава, която е страна по ICH, и изпитваният лекарствен продукт е доставен от притежателя на разрешение за употреба.	КХП+P+A	Да	Да
Изпитваният лекарствен продукт не е разрешен и не разполага с разрешение за употреба в държава, която е страна по ICH, но активното вещество се съдържа в разрешен лекарствен продукт и			
— е доставено от същия производител,	КХП+P+A	Да	Да
— е доставено от друг производител.	КХП+S+P+A	Да	Да
Изпитваният лекарствен продукт е бил предмет на предишно заявление за клинично изпитване и е разрешен в съответната държава членка и не е бил изменян и			
— няма на разположение нови данни след последната промяна на заявлението за клинично изпитване,	Позоваване на предишно подаване на заявление		
— има на разположение нови данни след последната промяна на заявлението за клинично изпитване,	Нови данни	Нови данни	Нови данни
— се използва при различни условия.	Ако е целесъобразно	Ако е целесъобразно	Ако е целесъобразно

(S: данни, свързани с активното вещество; P: данни, свързани с изпитвания лекарствен продукт; A: Допълнителна информация относно съоръженията и оборудването, оценка на безопасността на случайни агенти, нови помощни вещества и разтворители за възстановяване и разредители)

53. Ако изпитваният лекарствен продукт е определен в протокола от гледна точка на активното вещество или АТС код (вж. по-горе, параграф 18), заявителят може да замени ДИЛП с представителна КХП за всяко активно вещество/активно вещество, принадлежащо към тази група по АТС. Като алтернативен вариант заявителят може да представи сверен документ, съдържащ информация, еквивалентна на тази в представителните КХП за всяко активно вещество, което може да се използва като изпитван лекарствен продукт в клиничното изпитване.

1.3. **ДИЛП за плацебо**

54. Ако изпитваният лекарствен продукт е плацебо, изискванията за информация се ограничават до данните за качеството. Допълнителна документация не се изисква, ако плацебото има същия състав като тествания изпитван лекарствен продукт (с изключение на активното вещество), произведено е от същия производител и не е стерилно.

▼B

З. ДОСИЕ НА ДОПЪЛНИТЕЛЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

55. Без да се засяга член 65, изискванията за документацията, посочени в раздели Е и Ж, се прилагат също така и за допълнителните лекарствени продукти. Ако допълнителният лекарствен продукт обаче е разрешен в засегнатата държава членка, не се изисква допълнителна информация.

И. НАУЧНИ КОНСУЛТАЦИИ И ПЛАН ЗА ПЕДИАТРИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ (ППИ)

56. Ако е налично, се представя копие от обобщението на научните консултации, предоставени от Агенцията или държава членка или трета държава по отношение на клиничното изпитване.

57. Ако клиничното изпитване е част от одобрен ППИ, се представя копие от решението на Агенцията за одобряване на ППИ и становището на Педиатричния комитет, освен ако тези документи не са изцяло достъпни в интернет. В последния случай ще бъде достатъчна препратка към тази документация в придружителното писмо (вж. раздел Б).

Й. СЪДЪРЖАНИЕТО НА ЕТИКЕТА НА ИЗПИТВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

58. Предоставя се описание на съдържанието на етикета на изпитвания лекарствен продукт в съответствие с приложение VI.

К. МЕРКИ ПО НАБИРАНЕТО НА УЧАСТНИЦИ (ИНФОРМАЦИЯ ОТ ВСЯКА ЗАСЕГНАТА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

59. Освен ако не е описано в протокола, отделен документ описва в подробности процедурите за включване на участници и ясно посочва какво е първото действие за набиране на участници.

60. Ако набирането на участници се прави чрез обяви, се предоставят копия на обявите, включително всички печатни материали, аудио или визуални записи. Процедурите, предложени за разглеждане на отговорите на обявата, са описани в общи черти. Това включва копия от съобщенията, използвани за отправяне на покана към участници да участват в клиничното изпитване, и мерки за предоставяне на информация или съвети на отговорилите, за които е счетено, че не са подходящи за включване в клиничното изпитване.

Л. ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ПРЕДОСТАВЯ НА УЧАСТНИЦИТЕ, ФОРМУЛЯР ЗА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ И ПРОЦЕДУРА НА ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ (ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВСЯКА ЗАСЕГНАТА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

61. Цялата информация, предоставяна на участниците (или, когато е приложимо, на техните законно определени представители) преди решението им да участват или да се въздържат от участие, се представя заедно с формуляра за писмено информирано съгласие или други алтернативни способи съгласно член 29, параграф 1 за записване на информирано съгласие.

62. Описание на процедурите, отнасящи се до информираното съгласие за всички участници, и по-специално:

а) при клинични изпитвания с малолетни и непълнолетни лица или недееспособни участници се описват процедурите за получаване на информирано съгласие от законно определени представители, както и за включването на малолетното или непълнолетно лице или на недееспособния участник;

▼B

б) ако трябва да се използва процедура на съгласие в присъствието на безпристрастен свидетел, се предоставя съответната информация относно причината за използването на безпристрастен свидетел, относно подбора на безпристрастния свидетел и относно процедурата за получаване на информирано съгласие;

в) при клиничните изпитвания в спешни ситуации, посочени в член 35, трябва да бъде описана процедурата за получаване на информираното съгласие на участника или законно определения представител за продължаване на клиничното изпитване;

г) при клинични изпитвания в спешни ситуации, посочени в член 35, описание на процедурите, които се следват за идентифициране на спешната ситуация и за нейното документиране.

д) при клинични изпитвания, когато тяхната методология изисква групи от участници, а не отделни участници, да бъдат разпределени да получават различни изпитвани лекарствени продукти, както е посочено в член 30, и когато, като следствие, ще се използват опростени начини за получаване на информирано съгласие, опростените средства се описват.

63. В случаите, посочени в параграф 62, се представя информацията, предоставена на участника и на законно определения му представител.

М. ПРИГОДНОСТ НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ (ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВСЯКА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

64. Представя се списък на планираните центрове за провеждане на клиничното изпитване, име и длъжност на главните изследователи, и планирания брой на участниците в центровете за провеждане на изпитването.

65. Представя се описание на професионалната квалификация на изследователите в актуална автобиография и други имащи отношение документи. Описва се всяко предишно обучение в принципите на добра клинична практика или опит, придобит от работата с клинични изпитвания и грижи за пациенти.

66. Представят се всички условия, например икономически интереси и институционална принадлежност, за които може да съществува подозрение, че може да повлияят на безпристрастността на изследователите.

Н. ПРИГОДНОСТ НА СЪОРЪЖЕНИЯТА (ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВСЯКА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

67. Представя се надлежно обоснована писмена декларация относно пригодността на центровете за провеждане на клиничното изпитване, която е в съответствие с естеството и използването на изпитвания лекарствен продукт и включва описание на пригодността на съоръженията, оборудването, човешките ресурси и описание на експертния опит; декларацията се издава от ръководителя на клиниката/институцията в центъра за провеждане на клиничното изпитване или от което и да е друго отговорно лице, в съответствие със системата в засегнатата държава членка.

О. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА НАЛИЧИЕ НА ЗАСТРАХОВАТЕЛНО ПОКРИТИЕ ИЛИ ЗА УЧАСТИЕ В МЕХАНИЗЪМ ЗА ОБЕЗЩЕТЯВАНЕ (ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВСЯКА ЗАСЕГНАТА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

68. Представя се доказателство за наличие на застраховка, гаранция или друга подобна договореност, ако е приложимо.

П. ФИНАНСОВИ И ДРУГИ ДОГОВОРЕНОСТИ (ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВСЯКА ЗАСЕГНАТА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

69. Кратко описание на финансирането на клиничното изпитване.

▼B

70. Представя се информация относно финансовите транзакции и обезщетението, изплатено на участниците и на изследователя/центъра за участието в клиничното изпитване.

71. Представя се описание на всяка друга договореност между спонсора и центъра за провеждане.

Р. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА ПЛАЩАНЕ НА ТАКСА (ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВСЯКА ЗАСЕГНАТА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

72. Представя се доказателство за плащане, ако е приложимо.

С. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА ТОВА, ЧЕ ДАННИТЕ ЩЕ БЪДАТ ОБРАБОТВАНИ В СЪОТВЕТСТВИЕ С ПРАВОТО НА СЪЮЗА ЗА ЗАЩИТА НА ДАННИТЕ

73. Представя се декларация от спонсора или неговия представител, че данните ще се събират и обработват в съответствие с Директива 95/46/ЕИО.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ II

ДОСИЕ НА ЗАЯВЛЕНИЕ ЗА СЪЩЕСТВЕНА ПРОМЯНА

А. УВОД И ОБЩИ ПРИНЦИПИ

1. Ако съществената промяна засяга повече от едно клинично изпитване на един и същ спонсор и един и същ изпитван лекарствен продукт, спонсорът може да внесе еднократно искане за разрешение на съществената промяна. Придружителното писмо съдържа списък на всички клинични изпитвания, за които се отнася заявлението за съществена промяна, с ЕС номера на изпитването, както и съответните номера на кода за изменение за всяко от тези клинични изпитвания.

2. Заявлението се подписва от спонсора или от представител на спонсора. Този подпис потвърждава съгласието на спонсора, че:

а) предоставената информация е пълна,

б) приложените документи съдържат точно описание на наличната информация, и

в) клиничното изпитване ще бъде проведено в съответствие с изменената документация.

Б. ПРИДРУЖИТЕЛНО ПИСМО

3. Придружително писмо със следната информация

а) на ред „относно“: ЕС номера на изпитването с наименованието на клиничното изпитване и номера на кода на съществената промяна, който дава възможност за уникално идентифициране на съществената промяна и който се използва последователно в досието на заявлението;

б) идентификация на заявителя;

в) идентификация на съществената промяна (номер на кода на съществената промяна на спонсора и дата), като промяната може да се отнася до няколко промени в протокола или научните придружаващи документи;

г) подчертаване на всички специални аспекти, свързани с изменението, и посочване къде се намира съответната информация или текст в първоначалното досие на заявлението;

д) идентифициране на всяка информация, която не се съдържа във формуляра за заявление за изменение и която би могла да окаже въздействие върху риска за участниците в изпитването; и

е) където е приложимо, списък на всички клинични изпитвания, които са съществено изменени, с ЕС идентификационни номера на изпитването и съответните номера на кода на изменението.

В. ФОРМУЛЯР НА ЗАЯВЛЕНИЕТО ЗА ИЗМЕНЕНИЕ

4. Надлежно попълнен формуляр за заявлението за изменение.

Г. ОПИСАНИЕ НА ИЗМЕНЕНИЕТО

5. Изменението е представено и описано, както следва:

а) извлечение от документите, които трябва да се изменят, показващо предишната и новата формулировка с проследяване на поправките, както и извлечение, показващо единствено новата формулировка, а също и обяснение на промените; и

б) независимо от точка а), ако промените са толкова много или толкова значителни, че да обосновават изцяло нова версия на документа, нова версия на целия документ (в тези случаи в допълнителна таблица се изброяват измененията на документите, като еднаквите промени могат да бъдат групирани.).

▼B

6. Новата версия на документа се идентифицирана с датата и актуализиран номер на версията.

Д. ПРИДРУЖАВАЩА ИНФОРМАЦИЯ

7. Когато е приложимо, допълнителната придружаваща информация включва най-малкото:

а) обобщения на данните,

б) актуализирана обща оценка на съотношението риск/ползи,

в) възможни последствия за участниците, които вече са включени в клиничното изпитване,

г) възможни последствия за оценката на резултатите.

д) документи, свързани с евентуални промени на информацията, предоставена на участниците или техните законово определени представители, процедурата на информирано съгласие, формулярите за информирано съгласие, информационните листове или с писмата с покани; както и

е) обосновка за промените, искани в заявлението за съществена промяна.

Е. АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ФОРМУЛЯРА ЗА ЗАЯВЛЕНИЕ НА ЕС

8. Ако съществената промяна е свързана с промени в записите във формуляра за заявление на ЕС, посочен в приложение I, се представя нова преработена версия на посочения формуляр. Полетата, засегнати от съществената промяна, следва да бъдат отбелязани в преработения формуляр.

Ж. ДОКАЗАТЕЛСТВО ЗА ПЛАЩАНЕ НА ТАКСА (ИНФОРМАЦИЯ ЗА СЪОТВЕТНА ДЪРЖАВА ЧЛЕНКА)

9. Представя се доказателство за плащане, ако е приложимо.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДОКЛАДВАНЕ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА

1. ДОКЛАДВАНЕ НА СЕРИОЗНИ НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ ОТ ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ ПРЕД СПОНСОРА

1. Не е необходимо изследователят да извършва активен мониторинг на участниците за странични събития след като клиничното изпитване е приключило по отношение на участниците, спрямо които е приложил лечение, освен ако в протокола не е предвидено друго.

2. ДОКЛАДВАНЕ НА ПОДОЗИРАНИ НЕОЧАКВАНИ СЕРИОЗНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ (ПНСНР) НА АГЕНЦИЯТА ОТ СПОНСОРА В СЪОТВЕТСТВИЕ С ЧЛЕН 42

2.1. **Нежелани събития и причинно-следствена връзка**

2. Лекарствени грешки, бременност и употреба извън предвиденото в протокола, включително неправилна употреба и злоупотреба с продукта, са предмет на същото задължение за докладване като при нежелана реакция,

3. Когато се определя дали дадено нежелано събитие представлява нежелана реакция, се разглежда дали съществува разумна възможност за установяване на причинно-следствена връзка между събитието и изпитвания лекарствен продукт, въз основа на нализа на съществуващите доказателства.

4. При липсата на подадена от страна на докладващия изследовател информация за причинността, спонсорът трябва да се консултира с докладващия изследовател и да го насърчи да изрази становище по този въпрос. Оценката за причинност, предоставена от изследователя, не се пренебрегва от спонсора. В случай че спонсорът не е съгласен с оценката за причинност на изследователя, заедно с доклада следва да се представят и двете становища — на изследователя и на спонсора.

2.2. **„Очакван“/„неочакван“ характер на реакциите и РИБ**

5. При определяне на това, дали дадено нежелано събитие е неочаквано, трябва да се вземе предвид дали събитието добавя съществена информация относно спецификата, по-честата проява или сериозността на познат, вече документирана сериозна нежелана реакция.

6. Очакваният характер на нежеланата реакция се посочва от спонсора в РИБ. Очакваният характер се определя въз основа на наблюдавани по-рано събития с активното вещество, а не въз основа на това очакваните фармакологични качества на даден лекарствен продукт или събития, свързани със заболяването на участника.

7. РИБ се съдържа в КХП или в БИ. Придружителното писмо съдържа препратка към мястото на РИБ в досието на заявлението. Ако изпитвания лекарствен продукт е разрешен в няколко засегнати държави членки с различни КХП, спонсорът следва да избере за РИБ най-подходящата КХП, имаща значение за безопасността на участника.

8. РИБ може да бъде променена по време на провеждането на клиничното изпитване. За целите на докладването на ПНСНР се прилага актуалната версия на РИБ към момента на проявата на съответните ПНСНР. Така една промяна в РИБ оказва влияние върху броя нежелани реакции, които следва да бъдат докладвани като ПНСНР. По отношение на приложимата РИБ за целите на годишния доклад за безопасността, вж. раздел 3 от настоящото приложение.

9. В случай че докладващият изследовател е предоставил информация относно очаквания характер, то тя трябва да бъде взета под внимание от спонсора.

▼B

2.3. **Информация за докладването за ПНСНР**

10. Информацията следва да включва най-малкото:

а) валиден ЕС номер на изпитване;

б) номер на проучването на спонсора

в) кодиран участник, който може да бъде идентифициран;

г) докладчик, който може да бъде идентифициран;

д) ПНСНР;

е) подозиран изпитван лекарствен продукт (включително код-наименование на активното вещество);

ж) оценка на причинно-следствената връзка.

11. В допълнение, с цел правилното обработване на доклада по електронен път, се предоставя следната административна информация:

а) уникален идентификатор на (досието по) доклада относно безопасността на изпращащия;

б) датата на получаване на първоначалната информация от първоизточника;

в) датата на получаването на най-актуалната информация;

г) уникален световен идентификационен номер на досието;

д) идентификатор на изпращащия.

2.4. **Доклади за последващи мерки по отношение на ПНСНР**

12. Ако първоначалният доклад за ПНСНР, посочени в член 42, параграф 2, буква а) (смъртоносни или животозастрашаващи), е непълен, например спонсорът не е предоставил цялата информация в срок от седем дни, той предава пълен доклад, основаващ се на първоначалната информация, в рамките на допълнителен срок от осем дни.

13. Срокът за първоначално докладване (ден 0 = Di 0) започва да тече, веднага след като информацията, съдържаща минималните критерии за докладване, е получена от спонсора.

14. Ако спонсорът получи важна нова информация по вече докладван случай, срокът започва да тече отново от ден 0, т.е. от датата на получаване на новата информация. Тази информация се докладва под формата на последващ доклад в рамките на 15 дни.

15. Ако първоначалният доклад за ПНСНР, посочена в член 42, параграф 2, буква в), (първоначално счетена за несмъртоносна или неживотозастрашаваща, но оказала се впоследствие смъртоносна или животозастрашаваща) е непълен, последващият доклад се изготвя в най-кратък срок, но не по-късно от седем дни, считано от момента, в който е установено, че реакцията е смъртоносна или животозастрашаваща. Спонсорът представя пълен доклад в рамките на допълнителен срок от осем дни.

16. В случаите когато ПНСНР се оказва смъртоносна или животозастрашаваща, въпреки че първоначално не е била считана за такава, ако първоначалният доклад все още не е бил представен, се изготвя комбиниран доклад.

2.5. **Разкриване на предписаното лечение**

17. Изследователят разкрива предписаното лечение на даден участник в процеса на клиничното изпитване, само ако разкриването има отношение към безопасността на участника.

▼B

18. При докладване на ПНСНР на Агенцията, спонсорът разкрива само предписаното лечение на засегнатите участници, за които се отнася ПНСНР.

19. Ако дадено събитие представлява потенциално ПНСНР, информацията се разкрива за участника само от спонсора. Информацията остава кодирана за другите лица, отговорни за текущото провеждане на клиничното изпитване (като например управленски състав, наблюдатели, изследователи), и лицата, отговорни за анализа на данните и тълкуването на резултатите след приключване на клиничното изпитване, като например служителите, боравещи с биометрични данни.

20. Разкритата информация е достъпна само за тези лица, които трябва да бъдат включени в процедурата за докладване на безопасността пред Агенцията, съветите за мониторинг на безопасността на данните („СМБД“) или лица, извършващи текущи оценки на безопасността по време на клиничното изпитване.

21. При все това при клинични изпитвания, провеждани за болест с висока степен на заболяемост или смъртност, при които крайните точки за ефикасност могат да бъдат и ПНСНР, или когато смъртността или друг „сериозен“ изход,който евентуално може да бъде докладван като ПНСНР, е крайната точка за ефикасност в дадено клинично изпитване, интегритетът на клиничното изпитване може да бъде компрометиран, ако кодираните данни систематично се разкриват. При тези и подобни обстоятелства, спонсорът посочва в протокола кои сериозни събития трябва да се разглеждат като свързани с болестта и няма да са подложени на систематично разкриване и ускорено докладване.

22. Ако след разкриването събитието се окаже ПНСНР, се прилагат правилата за докладване на ПНСНР, посочени в член 42 и в раздел 2 на настоящото приложение.

3. ГОДИШНО ДОКЛАДВАНЕ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНОСТТА ОТ СПОНСОРА

23. В приложение докладът съдържа РИБ, която е приложима към началото на отчетния период.

24. РИБ, приложима към началото на отчетния период, служи като РИБ през отчетния период.

25. Ако са налице значителни промени в РИБ по време на отчетния период, те са изброени в годишния доклад за безопасността. Освен това в този случай преработената РИБ се представя като приложение към доклада, в допълнение към РИБ, която е приложима към началото на отчетния период. Независимо от промяната в РИБ, през отчетния период като РИБ се използва приложимата към началото на отчетния период РИБ.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

СЪДЪРЖАНИЕ НА ОБОБЩЕНИЕТО НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ

Обобщението на резултатите от клиничното изпитване съдържа информация за следните елементи:

А. ИНФОРМАЦИЯ ЗА КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ:

1. Идентифицирането на клиничното изпитване (включително наименование на изпитването и номер на протокола);

2. Идентификатори (включително ЕС номера на изпитването, други идентификатори);

3. Подробности относно спонсора (включително научни и обществени звена за контакт);

4. Педиатрични регулаторните подробности (включително информация дали клиничното изпитване е част от план за педиатрично изследване);

5. Резултати от етапа на анализ (включително информация за междинния анализ на данни, междинния или крайния етап на анализ, датата на цялостния край на клиничното изпитване). За клинични изпитвания, които възпроизвеждат проучвания на вече разрешени изпитвани лекарствени продукти, използвани в съответствие с условията на разрешението за употреба, в обобщението на резултатите трябва да се посочат също така установените проблеми в цялостните резултати от клиничното изпитване, отнасящи се до съответни аспекти на ефикасността на свързания лекарствен продукт;

6. Обща информация за клиничното изпитване (включително информация за основните цели на изпитването, дизайна на изпитването, базата от научни познания и обяснение на обосновката за изпитването; датата на началото на изпитването, предприетите мерки за защита на участниците, основната терапия; и използваните статистически методи);

7. Популация на участниците в изпитването (включително информация с действителния брой на участниците в клиничното изпитване в съответната държава членка, в Съюза и в трети страни; разбивка по възрастови групи, разбивка по пол).

Б. ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО УЧАСТНИЦИТЕ:

1. Набиране (включително информация относно броя на участниците, които са скринирани, които са включени и които са се оттеглили; критерии за включване и изключване; подробности относно рандомизацията и кодиране; изпитваните лекарствени продукти, които са използвани);

2. Период преди включване в изпитването;

3. Периоди след включване в изпитването.

В. ОСНОВНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ:

1. основни характеристики (задължителни) — възраст;

2. основна характеристики (задължителни) — пол;

3. основни характеристики (незадължителни) — специфична характеристика на проучването.

Г. КРАЙНИ ТОЧКИ:

1. Определения за крайна точка ([1])

2. Крайна точка #1

Статистически анализи

([1]) Предоставя се информация за толкова крайни точки, колкото са посочени в протокола.

▼B

3. Крайна точка #2

Статистически анализи

Д. СТРАНИЧНИ СЪБИТИЯ:

1. Информация за нежелани събития.

2. Група за докладване на нежелани събития;

3. Сериозно нежелано събитие;

4. Нежелано събитие без сериозни последици.

Е. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ:

1. Глобални съществени изменени;

2. Глобални прекъсвания и възобновявания;

3. Ограничения, мерки по отношение на източници на възможни отклонения и неточности и условия;

4. Декларация на представящата страна относно точността на предоставената информация.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ V

СЪДЪРЖАНИЕ НА ОБОБЩЕНИЕТО НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ КЛИНИЧНОТО ИЗПИТВАНЕ ЗА НЕСПЕЦИАЛИСТИ

Обобщението на резултатите от клиничното изпитване за неспециалисти съдържа информация за следните елементи:

1. Идентифициране на клиничното изпитване (включително наименование на изпитването, номер на протокола, ЕС номера на изпитването и други идентификатори);

2. Наименование и данни за контакт на спонсора;

3. Обща информация за клиничното изпитване (включително къде и кога е проведено изпитването, основните му цели и обяснение на причините за провеждането му);

4. Популация на участниците на изпитването (включително информация относно броя на участниците в изпитването в съответната държава членка, в Съюза и в трети страни и разбивка по възрастови групи, разбивка по пол, критерии за включване и изключване).

5. Изпитваните лекарствени продукти, които са използвани;

6. Описание на нежеланите реакции, както и тяхната честота;

7. Цялостните резултати от клиничното изпитване;

8. Коментари по резултатите от клиничното изпитване;

9. Указание дали се предвиждат последващи клинични изпитвания;

10. Указание къде може да се намери допълнителна информация.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ VI

ЕТИКЕТИРАНЕ НА ИЗПИТВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И НА ДОПЪЛНИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

А. НЕРАЗРЕШЕНИ ИЗПИТВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

А.1. **Общи правила**

1. Следните данни присъстват върху първичната и вторичната опаковка:

а) име/наименование, адрес и телефонен номер на основното лице за контакти, определено с оглед получаване на информация относно продукта, клиничното изпитване и разкриване по спешност; това може да бъде спонсорът, изследователската организация подизпълнител или изследователят (за целите на настоящото приложение това лице се нарича „основно лице за контакт“);

б) наименование на веществото и неговата сила или ефикасност, а в случай на кодирана информация за клинични изпитвания името на веществото трябва да фигурира заедно с името на активния продукт за сравнение или плацебото върху опаковката на неразрешения изпитван лекарствен продукт и на активния продукт за сравнение или плацебото;

в) фармацевтична форма, път на въвеждане и начин на приложение на лекарствения продукт, количество на дозовата единица;

г) партида или кодов номер, идентифициращ съдържанието и операцията по опаковане;

д) референтен код на изпитването, даващ възможност за идентифициране на клиничното изпитване, центъра за провеждане, изследователя и спонсора, ако не са посочени на друго място;

е) идентификационен номер на участника и/или номер на лечението и, ако е приложимо, номер на посещението;

ж) име на изследователя (ако не е включено в а) или д));

з) указания за употреба (може да се направи препратка към брошура или друг обяснителен документ, предназначен за участника или лицето, което предписва продукта);

и) „За употреба само при клинични изпитвания“ или подобна формулировка;

й) условия на съхранение;

к) срок на употреба (срок на годност или срок за повторно изпитване, ако е приложимо), във формат месец и година и по начин, чрез който се избягва всякакво двусмислие; и

л) „Да се съхранява извън обсега на деца“, освен когато продуктът е предназначен за използване в изпитвания, при които продуктът не се приема в домашни условия от участниците.

2. Могат да бъдат включени символи или пиктограми, за да се изясни определена информация, посочена по-горе. Може да бъде изложена допълнителна информация, предупреждения или инструкции за боравене.

3. Не се изисква адресът и телефонният номер на основното лице за контакт да фигурират върху етикета, ако участниците са получили брошура или карта, съдържаща тези данни и са били инструктирани да я носят постоянно със себе си.

А.2. **Ограничено етикетиране на първичната опаковка**

А.2.1. *Първична и вторичната опаковка се предоставят заедно*

4. Когато продуктът е предоставен на участника или лицето, предписващо лекарствения продукт в първична опаковка и вторична опаковка, които трябва да останат заедно, и върху вторичната

▼B

опаковка са отбелязани данните, посочени в раздел А.1., следните данни трябва да фигурират върху първичната опаковка (или запечатано дозиращо устройство, което се съдържа в първичната опаковка):

а) име на основното лице за контакт;

б) фармацевтична форма, път на въвеждане и начин на приложение (може да се изключи за орално приемани твърди форми на дозата), количество на дозовата единица, и, в случай на клинични изпитвания, които не включват кодиране на етикета, име/идентификатор и сила/ефикасност;

в) партида и/или кодов номер, идентифициращ съдържанието и операцията по опаковането;

г) референтен код на клиничното изпитване, даващ възможност за идентифициране на изпитването, центъра за провеждане, изследователя и спонсора, ако не са посочени на друго място;

д) идентификационен номер на участника и/или номера на лечението и, ако е приложимо, номер на посещението; и

е) срок на употреба (срок на годност или срок за повторно изпитване, ако е приложимо), във формат месец и година и по начин, чрез който се избягва всякакво двусмислие;

А.2.2. *Малки първични опаковки*

5. Ако първичната опаковка е под формата на блистери или малки единици, като например ампули, върху които данните, изисквани в точка А.1, не могат да бъдат посочени, вторичната опаковка се предоставя с етикет, на който са посочени с тези данни. Първичната опаковка съдържа следното:

а) име на основното лице за контакт;

б) път на въвеждане и начин за употреба (може да се изключи за орално приемани твърди форми на дозата), а в случай на клинични изпитвания, които не включват кодиране на етикета, име/идентификатор и сила/ефикасност;

в) партида или кодов номер, идентифициращ съдържанието и операцията по опаковането;

г) референтен код на клиничното изпитване, даващ възможност за идентифициране на изпитването, центъра за провеждане, изследователя и спонсора, ако не са посочени на друго място;

д) идентификационен номер на участника/ номер на лечението и, ако е приложимо, номер на посещението; и

е) срок на употреба (срок на годност или срок за повторно изпитване, ако е приложимо), във формат месец и година и по начин, чрез който се избягва всякакво двусмислие;

Б. НЕРАЗРЕШЕНИ ДОПЪЛНИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

6. Следната информация присъства върху първичната и вторичната опаковка:

а) име на основното лице за контакт;

б) наименование на лекарствения продукт, следвано от неговата сила и фармацевтичната му форма;

в) съдържание на активните вещества, изразени количествено и качествено за дозова единица;

г) номер на партида или на код, идентифициращ съдържанието и операцията по опаковане;

д) референтен код на клиничното изпитване, който дава възможност за идентификация на центъра за провеждане на клиничното изпитване, изследователя и участника;

▼B

е) указания за употреба (може да се направи препратка към брошура или друг обяснителен документ, предназначен за участника или лицето, което предписва продукта);

ж) „За употреба само при клинични изпитвания“ или подобна формулировка;

з) условия на съхранение; и

и) срок на употреба (срок на годност или срок за повторно изпитване, ако е приложимо).

В. ДОПЪЛНИТЕЛНО ЕТИКЕТИРАНЕ ЗА РАЗРЕШЕНИ ИЗПИТВАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

7. В съответствие с член 67, параграф 2 следната информация присъства върху първичната и вторичната опаковка:

а) име на основното лице за контакт;

б) референтен код на клиничното изпитване, който дава възможност за идентификация на центъра за провеждане на клиничното изпитване, изследователя и участника;

в) „За употреба само при клинични изпитвания“ или подобна формулировка.

Г. ЗАМЯНА НА ИНФОРМАЦИЯ

8. Данните, изброени в раздели А, Б и В, различни от данните, изброени в параграф 9, може да бъде пропуснати на етикета на продукта и да се предоставят с други средства, например при използване на централизирана електронна система за рандомизация, използване на централизирана информационна система, при условие че безопасността на участника и надеждността и устойчивостта на данните не са застрашени. Това се обосновава в протокола.

9. Данните, посочени в следващите букви не се пропускат на етикета на продукта:

а) параграф 1, букви б), в), г), е), й) и к);

б) параграф 4, букви б), в), д и е);

в) параграф 5, букви б), в), д и е);

г) параграф 6, букви б), г), д), з) и и).

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ VII

ТАБЛИЦА НА СЪОТВЕТСТВИЕТО

Директива 2001/20/ЕО	Настоящият регламент
Член 1, параграф 1	Член 1, член 2, параграф 1 и параграф 2, точки 1), 2) и 4)
Член 1, параграф 2	Член 2, параграф 2, точка 30)
Член 1, параграф 3, първа алинея	—
Член 1, параграф 3, втора алинея	Член 47, трета алинея
Член 1, параграф 4	Член 47, втора алинея
Член 2	Член 2
Член 3, параграф 1	—
Член 3, параграф 2	Членове 4, 28, 29, и 76
Член 3, параграф 3	Член 28, параграф 1, буква е)
Член 3, параграф 4	Член 28, параграф 1, буква ж)
Член 4	Член 10, параграф 1, член 28, член 29 и член 32,
Член 5	Член 10, параграф 2, член 28, член 29 и член 31,
Член 6	Членове 4 — 14
Член 7	Членове 4 — 14
Член 8	—
Член 9	Членове 4 — 14
Член 10, буква а)	Членове 15 — 24
Член 10, буква б)	Член 54
Член 10, буква в)	Членове 37 и 38
Член 11	Член 81
Член 12	Член 77
Член 13, параграф 1	Член 61, параграфи 1 — 4
Член 13, параграф 2	Член 61, параграф 2
Член 13, параграф 3, първа алинея	Член 62, параграф 1 и член 63, параграфи 1 и 3
Член 13, параграф 3, втора алинея	Член 63, параграф 1
Член 13, параграф 3, трета алинея	—
Член 13, параграф 4	Член 62
Член 13, параграф 5	—
Член 14	Членове 66 — 70
Член 15, параграф 1	Член 78, параграфи 1, 2 и 5
Член 15, параграф 2	Член 78, параграф 6

▼B

Директива 2001/20/ЕО	Настоящият регламент
Член 15, параграф 3	—
Член 15, параграф 4	—
Член 15, параграф 5	Членове 57, 58 и 78, параграф 7
Член 16	Член 41
Член 17, параграф 1, букви а) — в)	Член 42
Член 17, параграф 1, буква г)	—
Член 17, параграф 2	Член 43
Член 17, параграф 3, буква а)	—
Член 17, параграф 3, буква б)	Член 44, параграф 1
Член 18	—
Член 19, първа алинея, първо изречение	Член 75
Член 19, първа алинея, второ изречение	Член 74
Член 19, втора алинея	Член 92
Член 19, трета алинея	—
Член 20	—
Член 21	Член 88
Член 22	—
Член 23	—
Член 24	—