Denne tekst tjener udelukkende som dokumentationsværktøj og har ingen retsvirkning. EU's institutioner påtager sig intet ansvar for dens indhold. De autentiske udgaver af de relevante retsakter, inklusive deres betragtninger, er offentliggjort i den Europæiske Unions Tidende og kan findes i EUR-Lex. Disse officielle tekster er tilgængelige direkte via linkene i dette dokument

►**B** **EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) Nr. 536/2014**

af 16. april 2014

om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF

(EØS-relevant tekst)

(EUT L 158 af 27.5.2014, s. 1)

Ændret ved:

		Tidende		
		nr.	side	dato
►**M1**	Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EU) 2022/641 af 12. april 2022	L 118	1	20.4.2022

Berigtiget ved:

►**C1**	Berigtigelse, EUT L 311 af 17.11.2016, s. 25 (536/2014)

▼B

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING (EU) Nr. 536/2014

af 16. april 2014

om kliniske forsøg med humanmedicinske lægemidler og om ophævelse af direktiv 2001/20/EF

(EØS-relevant tekst)

KAPITEL I

ALMINDELIGE BESTEMMELSER

Artikel 1

Anvendelsesområde

Denne forordning finder anvendelse på alle kliniske forsøg, der gennemføres i Unionen.

Den finder ikke anvendelse på ikke-interventionsundersøgelser.

Artikel 2

Definitioner

1. Med henblik på forordning finder definitionerne af »lægemiddel«, »radioaktivt lægemiddel«, »bivirkning«, »alvorlig bivirkning«, »indre emballage« og »ydre emballage« i henholdsvis artikel 1, nr. 2), 6), 11), 12), 23) og 24), i direktiv 2001/83/EF anvendelse.

2. I denne forordning forstås endvidere ved:

1) »Klinisk undersøgelse«: enhver undersøgelse vedrørende mennesker, der har til formål:

   a) at afdække eller efterprøve de kliniske, farmakologiske eller andre farmakodynamiske effekter af et eller flere lægemidler

   b) at identificere bivirkninger ved et eller flere lægemidler, eller

   c) at undersøge absorptionen, distributionen, metabolismen og udskillelsen af et eller flere lægemidler

   med henblik på at vurdere sikkerheden og/eller effekten af disse lægemidler.

2) »Klinisk forsøg«: en klinisk undersøgelse, som opfylder en af følgende betingelser:

   a) forsøgspersonens udpegelse til en bestemt terapeutisk strategi afgøres på forhånd og følger ikke normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat

▼B

b) beslutningen om at ordinere forsøgslægemidlet træffes sammen med beslutningen om at inddrage forsøgspersonen i den kliniske undersøgelse, eller

c) der anvendes diagnose- eller kontrolprocedurer ud over normal klinisk praksis over for forsøgspersonerne.

3) »Klinisk lav-interventionsforsøg«: et klinisk forsøg, som opfylder alle nedenstående betingelser:

a) forsøgslægemidlerne, bortset fra placebo, er godkendt

b) ifølge protokollen for det kliniske forsøg

i) anvendes forsøgslægemidlerne i overensstemmelse med vilkårene i markedsføringstilladelsen, eller

ii) anvendelsen af forsøgslægemidler er evidensbaseret og understøttet af offentliggjort videnskabelig evidens for sikkerheden og effekten af disse forsøgslægemidler i en af de berørte medlemsstater

c) de ekstra diagnose- eller kontrolprocedurer udgør kun en minimal ekstra risiko eller byrde for forsøgspersonernes sikkerhed sammenlignet med normal klinisk praksis i en berørt medlemsstat.

4) »Ikke-interventionsundersøgelse«: en klinisk undersøgelse, der ikke er et klinisk forsøg.

5) »Forsøgslægemiddel«: et lægemiddel, der afprøves eller anvendes som referencelægemiddel, herunder som placebo, i et klinisk forsøg.

6) »Normal klinisk praksis«: den behandling, der typisk følges for at behandle, forebygge eller diagnosticere en sygdom eller en lidelse.

7) »Forsøgslægemiddel til avanceret terapi«: et forsøgslægemiddel, der er et lægemiddel til avanceret terapi som defineret i artikel 2, stk. 1, litra a), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 ([1]).

8) »Hjælpelægemiddel«: et lægemiddel, der anvendes til brug for et klinisk forsøg som beskrevet i forsøgsprotokollen, men ikke som et forsøgslægemiddel.

9) »Godkendt forsøgslægemiddel«: et lægemiddel, der er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, eller, i en af de berørte medlemsstater i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF, uanset ændringer af mærkningen af lægemidlet, og som anvendes som et forsøgslægemiddel.

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1394/2007 af 13. november 2007 om lægemidler til avanceret terapi og om ændring af direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 af 10.12.2007, s. 121).

▼B

10) »Godkendt hjælpelægemiddel«: et lægemiddel, som er godkendt i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 726/2004, eller i en af de berørte medlemsstater i overensstemmelse med direktiv 2001/83/EF, uanset ændringer af mærkningen af lægemidlet, og som anvendes som et hjælpelægemiddel.

11) »Etisk komité«: et uafhængigt organ, som er nedsat i en medlemsstat i overensstemmelse med denne medlemsstats lovgivning og bemyndiget til at afgive udtalelser med henblik på denne forordning under hensyntagen til lægmænds, navnlig patienters eller patientorganisationers, synspunkter.

12) »Berørt medlemsstat«: den medlemsstat, hvor en ansøgning om godkendelse af et klinisk forsøg eller en væsentlig ændring er indgivet i henhold til henholdsvis kapitel II eller III i denne forordning.

13) »Væsentlig ændring«: enhver ændring af et aspekt af det kliniske forsøg, der foretages efter meddelelsen af en afgørelse som omhandlet i artikel 8, 14, 19, 20 eller 23, og som kan få en væsentlig indvirkning på forsøgspersonens sikkerhed eller rettigheder eller på pålideligheden eller robustheden af de data, der er genereret i det kliniske forsøg.

14) »Sponsor«: en person, et firma, en institution eller en organisation, der påtager sig ansvaret for igangsætning, ledelsen og for organisering af finansieringen af det kliniske forsøg.

15) »Investigator«: en person, der er ansvarlig for gennemførelsen af et klinisk forsøg på et klinisk forsøgssted.

16) »Hovedinvestigator«: en investigator, som er den ansvarlige leder af et team af investigatorer, der gennemfører et klinisk forsøg på et klinisk forsøgssted.

17) »Forsøgsperson«: en person, der deltager i et klinisk forsøg, enten som modtager af et forsøgslægemiddel, eller som deltager i en kontrolgruppe.

18) »Mindreårig«: en forsøgsperson, der i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat er under den alder, som kræves for at have retlig kompetence til at give informeret samtykke.

19) »Forsøgsperson uden handleevne«: en forsøgsperson, som af andre grunde end alderen, hvorefter man er myndig til at give et informeret samtykke, er ude af stand til at give informeret samtykke efter lovgivningen i den pågældende medlemsstat.

20) »Retligt udpeget repræsentant«: en fysisk eller juridisk person, myndighed eller organ, som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat, er bemyndiget til at give informeret samtykke på vegne af en forsøgsperson, som er uden handleevne eller mindreårig.

21) »Informeret samtykke«: en forsøgspersons utvungne og frivillige tilkendegivelse af sin vilje til at deltage i et bestemt klinisk forsøg efter at være blevet informeret om alle de aspekter af det kliniske forsøg, som er relevante for forsøgspersonens beslutning om at deltage, eller når det drejer sig om mindreårige og

▼B

forsøgspersoner, som er uden handleevne, tilladelse eller samtykke fra deres retligt udpegede repræsentant til at inddrage dem i det kliniske forsøg.

22) »Forsøgsprotokol«: et dokument, som beskriver målsætninger, design, metodologi, statistiske overvejelser og tilrettelæggelse i forbindelse med et klinisk forsøg. Begrebet protokol indbefatter efterfølgende versioner af protokollen og ændringer af protokollen.

23) »Investigatorbrochure«: en samling af kliniske og ikke-kliniske data om forsøgslægemidlet eller forsøgslægemidlerne, som er relevante for undersøgelsen af dette lægemiddels eller disse lægemidlers effekt på mennesker.

24) »Fremstilling«: fuldstændig og delvis fremstilling samt de forskellige processer i forbindelse med opdeling, indpakning og mærkning (herunder blinding).

25) »Påbegyndelse af et klinisk forsøg«: det første tiltag til rekruttering af en potentiel forsøgsperson til et bestemt klinisk forsøg, medmindre andet er defineret i forsøgsprotokollen.

26) »Afslutning af et klinisk forsøg«: det sidste besøg af den sidste forsøgsperson, eller på et senere tidspunkt, som er fastsat i forsøgsprotokollen.

27) »Tidlig afbrydelse af et klinisk forsøg«: afslutning af et klinisk forsøg i utide, uanset af hvilken grund, før betingelserne i forsøgsprotokollen er opfyldt.

28) »Midlertidig standsning af et klinisk forsøg«: sponsors afbrydelse, uden at det er fastlagt i forsøgsprotokollen, af gennemførelsen af et klinisk forsøg i den hensigt at genoptage forsøget.

29) »Suspension af et klinisk forsøg«: en medlemsstats afbrydelse af gennemførelsen af et klinisk forsøg.

30) »God klinisk praksis«: en detaljeret etisk og videnskabelig kvalitetsstandard for design, gennemførelse, udførelse, monitorering, audit, registrering, analyse og anmeldelse af kliniske forsøg, der sikrer, at forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed og velbefindende beskyttes, og at data, der genereres i det kliniske forsøg, er pålidelige og robuste.

31) »Inspektion«: den handling, hvorved en kompetent myndighed gennemfører en officiel kontrol af dokumenter, faciliteter, journaler, kvalitetssikringsordninger og alle andre ressourcer, som den kompetente myndighed anser for at have relation til det kliniske forsøg, og som kan være lokaliseret på stedet for det kliniske forsøg, hos sponsor og/eller kontraktforskningsorganisationen eller på andre steder, som den kompetente myndighed finder det relevant at inspicere.

32) »Hændelse«: enhver uønsket medicinsk hændelse hos en forsøgsperson, som behandles med et lægemiddel, uden at der nødvendigvis er sammenhæng mellem denne behandling og den uønskede hændelse.

▼B

33) »Alvorlig hændelse«: enhver uønsket medicinsk hændelse, som uanset dosis medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, fører til medfødt anomali eller misdannelse, er livstruende eller resulterer i dødsfald.

34) »Alvorlig uventet bivirkning«: en alvorlig bivirkning, hvis art, alvor eller resultat ikke stemmer overens med referencesikkerhedsoplysningerne.

35) »Klinisk studierapport«: en rapport om det kliniske forsøg opstillet i et format, der er nemt at søge i, udarbejdet i overensstemmelse med bilag I, del I, modul 5 i direktiv 2001/83/EF og vedlagt en ansøgning om markedsføringstilladelse.

3. Med henblik på denne forordning betragtes en forsøgsperson, som falder ind under definitionen af både »mindreårig« og »forsøgsperson uden handleevne«, som en forsøgsperson uden handleevne.

Artikel 3

Generelt princip

Et klinisk forsøg må kun gennemføres:

a) hvis forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed, værdighed og velbefindende beskyttes og har forrang over alle andre interesser, og

b) det er designet med henblik på at generere pålidelige og robuste data.

KAPITEL II

GODKENDELSESPROCEDURE FOR ET KLINISK FORSØG

Artikel 4

Forhåndsgodkendelse

Et klinisk forsøg skal underkastes en videnskabelig og etisk vurdering og godkendes i overensstemmelse med denne forordning.

Den etiske vurdering foretages af en etisk komité i overensstemmelse med lovgivningen i den berørte medlemsstat. Den etiske komités vurdering kan omfatte aspekter omhandlet i del I i vurderingsrapporten vedrørende godkendelsen af et klinisk forsøg, jf. artikel 6, og i del II af denne vurderingsrapport, jf. artikel 7, som det passer sig for den berørte medlemsstat.

Medlemsstaten sikrer, at fristerne og procedurerne for den etiske komités vurdering er forenelige med de frister og procedurer, der er fastsat i denne forordning for vurdering af ansøgningen om godkendelse af et klinisk forsøg.

▼B

Artikel 5

Indgivelse af en ansøgning

1. For at opnå en godkendelse indgiver sponsor et ansøgningsdossier til den berørte medlemsstat via den i artikel 80 omhandlede portal (»EU- portalen«).

Sponsor foreslår en af de berørte medlemsstater som rapporterende medlemsstat.

Er en anden berørt medlemsstat end den foreslåede rapporterende medlemsstat villig til at være rapporterende medlemsstat, eller ønsker den foreslåede rapporterende medlemsstat ikke at være rapporterende medlemsstat, skal dette meddeles via EU-portalen til alle berørte medlemsstater senest tre dage efter, at ansøgningsdossieret er indgivet.

Er kun én berørt medlemsstat villig til at være rapporterende medlemsstat, eller involverer det kliniske forsøg kun én medlemsstat, er denne medlemsstat den rapporterende medlemsstat.

Er ingen berørt medlemsstat villig til at være rapporterende medlemsstat, eller er mere end én berørt medlemsstat villig til at være rapporterende medlemsstat, udvælges den rapporterende medlemsstat ved aftale mellem de berørte medlemsstater under hensyntagen til anbefalingerne i artikel 85, stk. 2, litra c).

Er der ingen aftale mellem de berørte medlemsstater, er den foreslåede rapporterende medlemsstat den rapporterende medlemsstat.

Den rapporterende medlemsstat meddeler sponsor og de øvrige berørte medlemsstater, at den er rapporterende medlemsstat, via EU-portalen senest seks dage efter indgivelse af ansøgningsdossieret.

2. Sponsor skal, når der ansøges om et klinisk lav-interventionsforsøg, hvor forsøgslægemidlet ikke anvendes i overensstemmelse med vilkårene i markedsføringstilladelsen, men hvor anvendelsen af forsøgslægemidlet er evidensbaseret og understøttet af offentliggjort videnskabelig evidens for sikkerhed og effekt af forsøgslægemidlet, foreslå en af de berørte medlemsstater, i hvilken anvendelsen er evidensbaseret, som rapporterende medlemsstat.

3. Senest ti dage efter indgivelse af ansøgningsdossieret validerer den rapporterende medlemsstat ansøgningen under hensyntagen til de overvejelser, som de øvrige berørte medlemsstater har givet udtryk for, og underretter via EU-portalen sponsor:

a) om det kliniske forsøg, der er ansøgt om, er omfattet af denne forordning

b) om ansøgningsdossieret er fuldstændigt i overensstemmelse med bilag I.

Berørte medlemsstater kan meddele den rapporterende medlemsstat eventuelle overvejelser, som er relevante for valideringen af ansøgningen, senest syv dage efter indgivelsen af ansøgningsdossieret.

▼B

4. Har den rapporterende medlemsstat ikke underrettet sponsor inden for den frist, der er nævnt i stk. 3, første afsnit, anses det kliniske forsøg, der er ansøgt om, for at falde ind under denne forordnings anvendelsesområde, og ansøgningsdossieret anses for at være fuldstændigt.

5. Finder den rapporterende medlemsstat under hensyntagen til de overvejelser, som de øvrige berørte medlemsstater har givet udtryk for, at ansøgningsdossieret ikke er fuldstændig, eller at det kliniske forsøg, der er ansøgt om, ikke falder ind under denne forordnings anvendelsesområde, underretter den sponsor herom via EU-portalen og fastsætter en frist på højst ti dage for sponsor til at fremsætte bemærkninger til ansøgningen eller til at fuldstændiggøre ansøgningsdossieret via EU-portalen.

Den rapporterende medlemsstat underretter sponsor senest fem dage efter modtagelsen af de fremsatte bemærkninger eller det fuldstændiggjorte ansøgningsdossier om hvorvidt ansøgningen opfylder kravene i stk. 3, første afsnit, litra a) og b).

Har den rapporterende medlemsstat ikke underrettet sponsor inden for den frist, der er nævnt i andet afsnit, anses det kliniske forsøg for at falde ind under denne forordnings anvendelsesområde, og ansøgningsdossieret anses for at være fuldstændigt.

Har sponsor ikke fremsat bemærkninger eller fuldstændiggjort ansøgningsdossieret inden for den frist, der er nævnt i første afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i alle berørte medlemsstater.

6. Ved anvendelsen af dette kapitel er ansøgningens valideringsdato den dato, hvor sponsor underrettes i overensstemmelse med stk. 3 eller 5. Hvis sponsor ikke underrettes, er valideringsdatoen den sidste dag i de respektive frister, der er nævnt i stk. 3 og 5.

Artikel 6

Vurderingsrapport — aspekter omfattet af del I

1. Den rapporterende medlemsstat vurderer ansøgningen med hensyn til følgende aspekter:

a) hvorvidt det kliniske forsøg er et klinisk lav-interventionsforsøg, såfremt dette hævdes af sponsor

b) overensstemmelse med kapitel V med hensyn til følgende:

   i) den forventede gevinst i terapeutisk henseende og for folkesundheden under hensyntagen til følgende:

      — forsøgslægemidlernes egenskaber og viden om forsøgslægemidlerne

      — det kliniske forsøgs relevans, herunder om grupperne af forsøgspersoner, der deltager i det kliniske forsøg, er repræsentative for den befolkningsgruppe, der skal behandles, eller hvis ikke, den forklaring og den begrundelse, der er givet i overensstemmelse med denne forordnings bilag I, punkt 17, litra y); den aktuelle videnskabelige viden; om det kliniske

▼B

forsøg er blevet anbefalet eller pålagt af de kontrolmyndigheder, der er ansvarlige for at vurdere og godkende markedsføringen af lægemidler, samt, hvor det er relevant, en udtalelse udarbejdet af Det Pædiatriske Udvalg om en pædiatrisk godkendelsesplan i overensstemmelse med Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 ([1])

— pålideligheden og robustheden af de data, der genereres i det kliniske forsøg, under hensyntagen til statistiske metoder, det kliniske forsøges design og metodologi (herunder stikprøvestørrelse og randomisering, komparator og endepunkter).

ii) risici og ulemper for forsøgspersonen under hensyntagen til følgende:

— forsøgslægemidlernes og hjælpelægemidlernes egenskaber og viden om forsøgslægemidlerne og hjælpelægemidlerne

— karakteristika ved interventionen sammenlignet med normal klinisk praksis

— sikkerhedsforanstaltningerne, herunder bestemmelser om risikominimeringsforanstaltninger, monitorering, sikkerhedsindberetning og sikkerhedsplanen

— den risiko, som sygdomstilstanden, mod hvilken forsøgslægemidlet afprøves, medfører for forsøgspersonens sundhed

c) overholdelse af kravene vedrørende fremstilling og import af forsøgslægemidler og hjælpelægemidler, jf. kapitel IX

d) overholdelse af mærkningskravene, jf. kapitel X

e) investigatorbrochurens fuldstændighed og hensigtsmæssighed.

2. Den rapporterende medlemsstat udarbejder en vurderingsrapport. Vurderingen af de aspekter, der er nævnt i stk. 1, udgør del I af vurderingsrapporten.

3. Vurderingsrapporten skal indeholde en af følgende konklusioner vedrørende de aspekter, der er omhandlet i del I af vurderingsrapporten:

a) gennemførelsen af det kliniske forsøg kan accepteres på baggrund af de krav, der er fastsat i denne forordning

b) gennemførelsen af det kliniske forsøg kan accepteres på baggrund af de krav, der er fastsat i denne forordning, dog kun på særlige betingelser, der specifikt er anført i konklusionen, eller

([1]) Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1901/2006 af 12. december 2006 om lægemidler til pædiatrisk brug og om ændring af forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 378 af 27.11.2006, s. 1).

▼B

c) gennemførelsen af det kliniske forsøg kan ikke accepteres på baggrund af de krav, der er fastsat i denne forordning.

4. Den rapporterende medlemsstat forelægger via EU-portalen den endelige del I af vurderingsrapporten, herunder konklusionen, for sponsor og de øvrige berørte medlemsstater senest 45 dage efter valideringsdatoen.

5. Vurderingsprocessen for kliniske forsøg, som involverer mere end én medlemsstat, skal omfatte tre faser:

a) en indledende vurderingsfase gennemført af den rapporterende medlemsstat senest 26 dage efter valideringsdatoen

b) en koordineret revisionsfase gennemført senest 12 dage efter den indledende vurderingsfases afslutning under inddragelse af alle berørte medlemsstater

c) en konsolideringsfase gennemført af den rapporterende medlemsstat senest syv dage efter den koordinerede revisionsfases afslutning.

Den rapporterende medlemsstat udarbejder under den indledende vurderingsfase et udkast til del I af vurderingsrapporten og rundsender det til alle øvrige berørte medlemsstater.

Under den koordinerede revisionsfase vurderer alle berørte medlemsstater i fællesskab ansøgningen på grundlag af udkastet til del I af vurderingsrapporten og deler alle overvejelser, der er relevante for ansøgningen.

Under konsolideringsfasen tager den rapporterende medlemsstat i forbindelse med færdiggørelsen af vurderingsrapportens del I behørigt hensyn til de øvrige berørte medlemsstaters overvejelser og registrerer, hvorledes alle sådanne overvejelser er blevet behandlet. Den rapporterende medlemsstat forelægger den endelige del I af vurderingsrapporten for sponsor og alle øvrige berørte medlemsstater inden for den frist, der er nævnt i stk. 4.

6. Ved anvendelsen af dette kapitel er den dato, på hvilken den endelige del I af vurderingsrapporten forelægges af den rapporterende medlemsstat for sponsor og de øvrige berørte medlemsstater, rapporteringsdatoen.

7. Den rapporterende medlemsstat kan ligeledes forlænge den i stk. 4 nævnte frist med yderligere 50 dage for så vidt angår kliniske forsøg, der involverer et lægemiddel til avanceret terapi eller lægemidler, som defineret i nr. 1 i bilaget til forordning (EF) nr. 726/2004, med henblik på at konsultere eksperter. I sådanne tilfælde finder fristerne i denne artikels stk. 5 og 6 tilsvarende anvendelse.

8. Mellem valideringsdatoen og rapporteringsdatoen kan alene den rapporterende medlemsstat anmode sponsor om supplerende oplysninger under hensyntagen til de overvejelser, der er nævnt i stk. 5.

Med henblik på indhentning og revision af disse supplerende oplysninger fra sponsor, jf. tredje og fjerde afsnit, kan den rapporterende medlemsstat forlænge den i stk. 4 omhandlede frist med højst 31 dage.

Sponsor forelægger de supplerende oplysninger, der anmodes om, inden for den frist den rapporterende medlemsstat har fastsat, som ikke må overstige 12 dage fra modtagelsen af anmodningen.

▼B

Efter modtagelsen af de supplerende oplysninger reviderer de berørte medlemsstater og den rapporterende medlemsstat i fællesskab eventuelle supplerende oplysninger, som sponsor har fremlagt, sammen med den oprindelige ansøgning og deler eventuelle overvejelser, som er relevante for ansøgningen. Den koordinerede revision foretages inden for højst 12 dage efter modtagelsen af de supplerende oplysninger og den yderligere konsolidering foretages inden for højst syv dage efter afslutningen af den koordinerede revision. Den rapporterende medlemsstat tager i forbindelse med færdiggørelsen af vurderingsrapportens del I behørigt hensyn til de berørte medlemsstaters overvejelser og registrerer, hvorledes alle sådanne overvejelser er blevet behandlet.

Fremlægger sponsor ikke de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den rapporterende medlemsstat i overensstemmelse med tredje afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i alle berørte medlemsstater.

Anmodningen om supplerende oplysninger og de supplerende oplysninger forelægges via EU-portalen.

Artikel 7

Vurderingsrapport — aspekter omfattet af del II

1. Hver berørt medlemsstat vurderer, for så vidt angår dens område, ansøgningen med hensyn til følgende aspekter:

a) opfyldelse af kravene til informeret samtykke, jf. kapitel V

b) reglerne for udbetaling af honorar eller kompensation til forsøgspersoner opfylder kravene i kapitel V og investigatorer

c) reglerne for rekruttering af forsøgspersoner opfylder kravene i kapitel V

d) overensstemmelse med direktiv 95/46/EF

e) overensstemmelse med artikel 49

f) overensstemmelse med artikel 50

g) overensstemmelse med artikel 76

h) overensstemmelse med de gældende regler for indsamling, opbevaring og fremtidig anvendelse af biologiske prøver fra forsøgspersonen.

Vurderingen af de i første afsnit omhandlede aspekter udgør del II af vurderingsrapporten.

2. Hver berørt medlemsstat færdiggør sin vurdering senest 45 dage efter valideringsdatoen og forelægger via EU-portalen sponsor del II af vurderingsrapporten, herunder konklusionen.

Enhver berørt medlemsstat kan af begrundede årsager anmode om supplerende oplysninger fra sponsor vedrørende de aspekter, der er nævnt i stk. 1, men kun inden for den i første afsnit nævnte frist.

3. Med henblik på indhentning og revision af de supplerende oplysninger som omhandlet i stk. 2, andet afsnit, fra sponsor i overensstemmelse med andet og tredje afsnit, kan den berørte medlemsstat forlænge den i stk. 2, første afsnit, nævnte frist med højst 31 dage.

▼B

Sponsor forelægger de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den berørte medlemsstat, som ikke må overstige 12 dage fra modtagelsen af anmodningen.

Den berørte medlemsstat færdiggør sin vurdering inden for højst 19 dage efter modtagelsen af de supplerende oplysninger.

Fremlægger sponsor ikke de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den berørte medlemsstat i overensstemmelse med andet afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i den berørte medlemsstat.

Anmodningen om supplerende oplysninger og de supplerende oplysninger forelægges via EU-portalen.

Artikel 8

Afgørelse om det kliniske forsøg

1. Hver berørt medlemsstat meddeler via EU-portalen sponsor, om det kliniske forsøg godkendes, om det godkendes på visse betingelser, eller om der gives afslag på godkendelse.

Meddelelsen sker ved hjælp af en enkelt afgørelse senest fem dage efter rapporteringsdatoen eller efter den sidste dag i den i artikel 7 nævnte vurdering, afhængigt af hvilket tidspunkt der er senest.

En godkendelse af et klinisk forsøg på visse betingelser er begrænset til betingelser, som ifølge deres natur ikke kan opfyldes på tidspunktet for denne godkendelse.

2. Er den rapporterende medlemsstats konklusion for så vidt angår del I af vurderingsrapporten, at gennemførelsen af det kliniske forsøg kan accepteres eller kan accepteres på særlige betingelser, anses den pågældende konklusion for at være den berørte medlemsstats konklusion.

Uanset første afsnit må en berørt medlemsstat kun erklære sig uenig i den rapporterende medlemsstats konklusion for så vidt angår del I af vurderingsrapporten af følgende grunde:

a) når den finder, at deltagelse i det kliniske forsøg ville føre til, at en forsøgsperson ville modtage en ringere behandling end i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat

b) overtrædelse af dens nationale lovgivning som omhandlet i artikel 90

c) overvejelser vedrørende forsøgspersonens sikkerhed og dataenes pålidelighed og robusthed, som er fremlagt i henhold til artikel 8, stk. 5 eller 6.

Erklærer en berørt medlemsstat sig uenig i konklusionen på grundlag af andet afsnit, underretter den via EU-portalen Kommissionen, alle medlemsstater og sponsor herom og giver en detaljeret begrundelse.

3. Kan det kliniske forsøg for så vidt angår de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, accepteres, eller kan det accepteres på særlige betingelser, skal den berørte medlemsstats afgørelse indeholde dens konklusion vedrørende del II af vurderingsrapporten.

▼B

4. En berørt medlemsstat afviser at godkende et klinisk forsøg, hvis den ikke er enig i den rapporterende medlemsstats konklusioner for så vidt angår del I af vurderingsrapporten af nogen af de i stk. 2, andet afsnit, anførte grunde, eller hvis den af behørigt begrundede årsager finder, at aspekterne omfattet af del II af vurderingsrapporten ikke er overholdt, eller hvis en etisk komité har afgivet en negativ udtalelse, som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat, gælder for hele den pågældende medlemsstat. Den berørte medlemsstat stiller en appelprocedure til rådighed i forbindelse med en sådan afvisning.

5. Er den rapporterende medlemsstats konklusion for så vidt angår del I af vurderingsrapporten, at det kliniske forsøg ikke kan accepteres, anses den pågældende konklusion for at være alle berørte medlemsstaters konklusion.

6. Har den berørte medlemsstat ikke meddelt sponsor sin afgørelse inden for de relevante frister nævnt i stk. 1, anses konklusionen vedrørende del I af vurderingsrapporten for at være den berørte medlemsstats afgørelse om ansøgningen om godkendelse af det kliniske forsøg.

7. De berørte medlemsstater må ikke anmode sponsor om supplerende oplysninger vedrørende de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, efter rapporteringsdatoen.

8. Ved anvendelse af dette kapitel er meddelelsesdatoen den dato, hvor den i stk. 1 omhandlede afgørelse meddeles sponsor. Hvis der ikke er givet meddelelse til sponsor i overensstemmelse med stk. 1, anses meddelelsesdatoen for at være den sidste dag i den frist, der er fastsat i stk. 1.

9. Er der senest to år efter meddelelsesdatoen for godkendelsen ikke blevet inkluderet en forsøgsperson i det kliniske forsøg i en berørt medlemsstat, bortfalder godkendelsen i denne berørte medlemsstat, medmindre en forlængelse på sponsors anmodning er blevet godkendt efter den i kapitel III fastlagte procedure.

Artikel 9

Personer, der vurderer ansøgningen

1. Medlemsstaterne sikrer, at de personer, der validerer og vurderer ansøgningen, ikke har interessekonflikter, at de er uafhængige af sponsor, stedet for det kliniske forsøg, de involverede investigatorer og af de personer, som finansierer det kliniske forsøg, samt at de ikke er under anden utilbørlig påvirkning.

Med henblik på at sikre uafhængighed og gennemsigtighed sikrer medlemsstaterne, at personer, der antager og vurderer ansøgningen for så vidt angår de aspekter, der er omhandlet i del I og II af vurderingsrapporten, ikke har nogen finansielle eller personlige interesser, som kan påvirke deres upartiskhed. Disse personer afgiver hvert år en erklæring om deres økonomiske interesser.

2. Medlemsstaterne sikrer, at vurderingen foretages i fællesskab af et rimeligt antal personer, der tilsammen har den nødvendige erfaring og de nødvendige kvalifikationer.

3. Mindst én lægmand skal deltage i vurderingen.

▼B

Artikel 10

Særlige overvejelser i forbindelse med sårbare befolkningsgrupper

1. Er forsøgspersonerne mindreårige, skal der ved vurderingen af ansøgningen om godkendelse af et klinisk forsøg lægges særlig vægt på pædiatrisk ekspertise eller på indhentning af rådgivning om kliniske, etiske og psykosociale spørgsmål vedrørende pædiatri.

2. Er forsøgspersonerne forsøgspersoner uden handleevne, skal der ved vurderingen af ansøgningen om godkendelse af et klinisk forsøg lægges særlig vægt på ekspertise i den pågældende sygdom og den pågældende patientgruppe eller på indhentning af rådgivning i kliniske, etiske og psykosociale spørgsmål vedrørende den pågældende sygdom og den pågældende patientgruppe.

3. Er forsøgspersonerne gravide eller ammende, skal der ved vurderingen af ansøgningen om godkendelse af et klinisk forsøg lægges særlig vægt på ekspertise inden for de pågældende tilstande og den befolkningsgruppe, som den pågældende forsøgsperson repræsenterer.

4. Kræver et klinisk forsøg ifølge forsøgsprotokollen deltagelse af specifikke grupper eller undergrupper af forsøgspersoner, skal der, hvor det er relevant, ved vurderingen af ansøgningen om godkendelse af dette kliniske forsøg lægges særlig vægt på ekspertise i den befolkningsgruppe, som de pågældende forsøgspersoner repræsenterer.

5. I alle ansøgninger om godkendelse af et klinisk forsøg, jf. artikel 35, skal der tages særligt hensyn til omstændighederne ved gennemførelsen af det kliniske forsøg.

Artikel 11

Indgivelse og vurdering af ansøgninger, der kun vedrører aspekter omfattet af del I eller del II af vurderingsrapporten

Sponsor kan anmode om, at ansøgningen om godkendelse af et klinisk forsøg, vurderingen heraf og konklusionen herpå kun skal vedrøre de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten.

Efter meddelelsen af konklusionen om de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, kan sponsor inden for to år ansøge om en godkendelse, der kun vedrører aspekter omfattet af del II af vurderingsrapporten. Sponsor skal i den pågældende ansøgning erklære ikke at have kendskab til nye væsentlige videnskabelige oplysninger, som ændrer gyldigheden af de i ansøgningen anførte oplysninger om de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten. I så fald vurderes ansøgningen i overensstemmelse med artikel 7, og den berørte medlemsstat meddeler sin afgørelse med hensyn til det kliniske forsøg i overensstemmelse med artikel 8. I de medlemsstater, hvor sponsor ikke inden for to år ansøger om en godkendelse, der kun vedrører de aspekter, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten, anses ansøgningen for så vidt angår de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, for at være bortfaldet.

▼B

Artikel 12

Tilbagetrækning

Sponsor kan trække ansøgningen tilbage på et hvilket som helst tidspunkt indtil rapporteringsdatoen. I så fald trækkes ansøgningen tilbage i alle berørte medlemsstater. Årsagerne til tilbagetrækningen af ansøgningen skal meddeles via EU-portalen.

Artikel 13

Genindgivelse

Dette kapitel berører ikke sponsors mulighed for, efter at have fået afslag på en godkendelse eller efter at have trukket en ansøgning tilbage, at indgive en ansøgning om godkendelse til en påtænkt berørt medlemsstat. Denne ansøgning anses for at være en ny ansøgning om godkendelse af et klinisk forsøg.

Artikel 14

Efterfølgende udvidelse med en berørt medlemsstat

1. Ønsker sponsor at udvide et godkendt klinisk forsøg til en anden medlemsstat (»yderligere berørt medlemsstat«), indgiver sponsor et ansøgningsdossier til den pågældende medlemsstat via EU-portalen.

Ansøgningsdossieret kan kun indgives efter datoen for meddelelse af afgørelsen om den oprindelige godkendelse.

2. Den rapporterende medlemsstat for det ansøgningsdossier, der er omhandlet i stk. 1, er den rapporterende medlemsstat for den oprindelige godkendelsesprocedure.

3. Den yderligere berørte medlemsstat meddeler via EU-portalen senest 52 dage efter indgivelse af det ansøgningsdossier, der er omhandlet i stk. 1, sponsor ved hjælp af en enkelt afgørelse, om det kliniske forsøg godkendes, om det godkendes på visse betingelser, eller om der gives afslag på godkendelse.

En godkendelse af et klinisk forsøg på visse betingelser er begrænset til betingelser, som ifølge deres natur ikke kan opfyldes på tidspunktet for denne godkendelse.

4. Er den rapporterende medlemsstats konklusion for så vidt angår del I af vurderingsrapporten, at gennemførelsen af det kliniske forsøg kan accepteres eller kan accepteres under overholdelse af særlige betingelser, anses den pågældende konklusion for at være den yderligere berørte medlemsstats konklusion.

Uanset første afsnit må en yderligere berørt medlemsstat kun erklære sig uenig i den rapporterende medlemsstats konklusioner for så vidt angår del I af vurderingsrapporten af følgende grunde:

a) når den finder, at deltagelse i det kliniske forsøg ville føre til, at en forsøgsperson ville modtage en ringere behandling end i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat

b) overtrædelse af dens nationale lovgivning, jf. artikel 90

c) overvejelser vedrørende forsøgspersoners sikkerhed eller dataenes pålidelighed og robusthed, som er fremført i henhold til stk. 5 eller 6.

Erklærer en yderligere berørt medlemsstat sig uenig i konklusionen på grundlag af andet afsnit, underretter den via EU-portalen Kommissionen, alle medlemsstater og sponsor herom og giver en detaljeret begrundelse.

▼B

5. Mellem datoen for indgivelse af det i stk. 1 nævnte ansøgningsdossier og fem dage inden udløbet af den frist, der er nævnt i stk. 3, kan den yderligere berørte medlemsstat via EU-portalen meddele den rapporterende medlemsstat og de øvrige berørte medlemsstater de overvejelser, der er relevante for ansøgningen.

6. Mellem datoen for indgivelse af det i stk. 1 nævnte ansøgningsdossier, og udløbet af den frist, der er nævnt i stk. 3, kan alene den rapporterende medlemsstat anmode sponsor om supplerende oplysninger vedrørende de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, under hensyntagen til de overvejelser, der er nævnt i stk. 5.

Med henblik på indhentning og revision af disse supplerende oplysninger fra sponsor i overensstemmelse med tredje og fjerde afsnit, kan den rapporterende medlemsstat forlænge den i stk. 3 nævnte frist med højst 31 dage.

Sponsor forelægger de supplerende oplysninger, der er anmodet om, inden for den frist, der er fastsat af den rapporterende medlemsstat, som ikke må overstige 12 dage fra modtagelsen af anmodningen.

Efter modtagelsen af de supplerende oplysninger reviderer den yderligere berørte medlemsstat sammen med alle øvrige berørte medlemsstater de supplerende oplysninger, som sponsor har fremlagt, sammen med den oprindelige ansøgning og deler alle de overvejelser, som er relevante for ansøgningen. Den koordinerede revision foretages inden for højst 12 dage efter modtagelsen af de supplerende oplysninger og den yderligere konsolidering foretages inden for højst syv dage efter afslutningen af den koordinerede revision. Den rapporterende medlemsstat tager behørigt hensyn til de berørte medlemsstaters overvejelser og registrerer, hvorledes alle sådanne overvejelser er blevet behandlet.

Fremlægger sponsor ikke de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den rapporterende medlemsstat i overensstemmelse med tredje afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i den yderligere berørte medlemsstat.

Anmodningen om supplerende oplysninger og de supplerende oplysninger forelægges via EU-portalen.

7. Den yderligere berørte medlemsstat vurderer, for så vidt angår dens område, de aspekter, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten inden for den i stk. 3 nævnte frist og via EU-portalen forelægge sponsor del II af vurderingsrapporten, herunder dens konklusioner. Inden for denne frist kan den af begrundede årsager anmode sponsor om supplerende oplysninger vedrørende aspekter omfattet af del II af vurderingsrapporten, for så vidt angår dens område.

8. Med henblik på indhentning og revision af supplerende oplysninger som omhandlet i stk. 7 fra sponsor i overensstemmelse med andet og tredje afsnit kan den yderligere berørte medlemsstat forlænge den i stk. 7 nævnte frist med højst 31 dage.

Sponsor forelægger de supplerende oplysninger inden for den frist der er fastsat af den yderligere medlemsstat, som ikke må overstige 12 dage fra modtagelsen af anmodningen.

Den berørte medlemsstat færdiggør sin vurdering inden for højst 19 dage efter modtagelsen af de supplerende oplysninger.

▼B

Fremlægger sponsor ikke de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den yderligere medlemsstat i overensstemmelse med andet afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i den yderligere berørte medlemsstat.

Anmodningen om supplerende oplysninger og de supplerende oplysninger forelægges via EU-portalen.

9. Såfremt det kliniske forsøg for så vidt angår de aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, kan accepteres eller kan accepteres under overholdelse af særlige betingelser, skal den yderligere berørte medlemsstats afgørelse indeholde dens konklusion vedrørende del II af vurderingsrapporten.

10. Den yderligere berørte medlemsstat afviser at godkende et klinisk forsøg, hvis den af de i denne artikel, stk. 4, andet afsnit, anførte grunde ikke er enig i den rapporterende medlemsstats konklusioner for så vidt angår del I af vurderingsrapporten eller hvis den af behørigt begrundede årsager finder, at de aspekter, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten ikke er overholdt, eller hvis en etisk komité har afgivet en negativ udtalelse, som i henhold til lovgivningen i den yderligere berørte medlemsstat, gælder for hele den yderligere medlemsstat. Den berørte medlemsstat stiller en appelprocedure til rådighed i forbindelse med en sådan afvisning.

11. Har den yderligere berørte medlemsstat ikke meddelt sponsor sin afgørelse inden for den frist, der er nævnt i stk. 3, eller i tilfælde af, at denne frist er blevet forlænget i overensstemmelse med stk. 6 eller 8, hvis den yderligere berørte medlemsstat ikke har meddelt sponsoren sin afgørelse inden for den forlængede frist, anses konklusionen vedrørende del I af vurderingsrapporten for at være denne yderligere berørte medlemsstats afgørelse om ansøgningen om godkendelse af det kliniske forsøg.

12. En sponsor må ikke indgive et ansøgningsdossier i henhold til denne artikel, hvis en procedure som fastsat i kapitel III vedrørende det kliniske forsøg endnu ikke er afsluttet.

KAPITEL III

GODKENDELSESPROCEDURE FOR EN VÆSENTLIG ÆNDRING AF ET KLINISK FORSØG

Artikel 15

Generelle principper

En væsentlig ændring, herunder tilføjelse af et klinisk forsøgssted eller udskiftning af en hovedinvestigator på det kliniske forsøgssted, må kun gennemføres, hvis den er godkendt efter den procedure, der er fastsat i dette kapitel.

Artikel 16

Indgivelse af ansøgning

For at opnå en godkendelse indgiver sponsor et ansøgningsdossier til de berørte medlemsstater gennem EU-portalen.

▼B

Artikel 17

Validering af en ansøgning om godkendelse af en væsentlig ændring af et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten

1. Den rapporterende medlemsstat for godkendelsen af en væsentlig ændring er den rapporterende medlemsstat for den oprindelige godkendelsesprocedure.

Berørte medlemsstater kan meddele den rapporterende medlemsstat de overvejelser, som er relevante for valideringen af ansøgningen om en væsentlig ændring, senest fem dage efter indgivelsen af ansøgningsdossieret.

2. Senest seks dage efter indgivelse af ansøgningsdossieret validerer den rapporterende medlemsstat ansøgningen under hensyntagen til de overvejelser, som de øvrige berørte medlemsstater har givet udtryk for, og underretter sponsor via EU-portalen, om:

a) den væsentlige ændring vedrører et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, og

b) ansøgningsdossieret i overensstemmelse med bilag II er fuldstændigt.

3. Har den rapporterende medlemsstat ikke underrettet sponsor inden for den frist, der er nævnt i stk. 2, anses den væsentlige ændring, der er ansøgt om, for at vedrøre et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten og ansøgningsdossieret anses for at være fuldstændigt.

4. Finder den rapporterende medlemsstat under hensyntagen til overvejelserne fra de øvrige berørte medlemsstater, at ansøgningen ikke vedrører et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, eller at ansøgningsdossieret ikke er fuldstændigt, underretter den sponsor herom via EU-portalen og fastsætter en frist på højst ti dage for sponsor til at fremsætte bemærkninger til ansøgningen eller til at fuldstændiggøre ansøgningsdossieret via EU-portalen.

Den rapporterende medlemsstat underretter senest fem dage efter modtagelse af bemærkningerne eller det fuldstændiggjorte ansøgningsdossier sponsor om, hvorvidt ansøgningen opfylder kravene i stk. 2, litra a) og b).

Har den rapporterende medlemsstat ikke underrettet sponsor inden for den frist, der er nævnt i andet afsnit, anses den væsentlige ændring, der er ansøgt om, for at vedrøre et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten og ansøgningsdossieret anses for at være fuldstændigt.

Har sponsor ikke fremsat bemærkninger eller fuldstændiggjort ansøgningsdossieret inden for den frist, der er nævnt i første afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i alle berørte medlemsstater.

5. Med henblik på artikel 18, 19 og 22 er ansøgningens valideringsdato den dato, hvor sponsor underrettes i overensstemmelse med stk. 2 eller 4. Hvis sponsor ikke underrettes, er valideringsdatoen den sidste dag i de respektive frister, der er nævnt i stk. 2 og 4.

▼B

Artikel 18

Vurdering af en væsentlig ændring af et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten

1. Den rapporterende medlemsstat vurderer ansøgningen for så vidt angår et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, herunder om det kliniske forsøg fortsat vil være et klinisk lav-interventionsforsøg efter den væsentlige ændring, og udarbejder en vurderingsrapport.

2. Vurderingsrapporten skal indeholde en af følgende konklusioner vedrørende de aspekter, der er omhandlet i del I i vurderingsrapporten:

a) den væsentlige ændring kan accepteres på baggrund af de krav, der er fastsat i denne forordning

b) den væsentlige ændring kan accepteres på baggrund af de krav, der er fastsat i denne forordning, dog kun på særlige betingelser, der specifikt er anført i konklusionen, eller

c) den væsentlige ændring kan ikke accepteres på baggrund af de krav, der er fastsat i denne forordning.

3. Den rapporterende medlemsstat forelægger via EU-portalen den endelige vurderingsrapport, herunder konklusionen, for sponsor og de øvrige berørte medlemsstater senest 38 dage efter valideringsdatoen.

Ved anvendelsen af denne artikel samt artikel 19 og 23 er rapporteringsdatoen den dato, hvor den endelige vurderingsrapport forelægges for sponsor og de øvrige berørte medlemsstater.

4. Processen for vurdering af væsentlige ændringer i forbindelse med kliniske forsøg, som involverer mere end én medlemsstat, skal omfatte tre faser:

a) en indledende vurderingsfase gennemført af den rapporterende medlemsstat senest 19 dage efter valideringsdatoen

b) en koordineret revisionsfase gennemført senest 12 dage efter den indledende vurderingsfases afslutning under inddragelse af alle berørte medlemsstater, og

c) en konsolideringsfase gennemført af den rapporterende medlemsstat senest syv dage efter den koordinerede revisionsfases afslutning.

Den rapporterende medlemsstat udarbejder under den indledende vurderingsfase et udkast til en vurderingsrapport og rundsender dette udkast til alle berørte medlemsstater.

Under den koordinerede revisionsfase vurderer alle berørte medlemsstater i fællesskab ansøgningen på grundlag af udkastet til vurderingsrapporten og deler alle overvejelser, der er relevante for ansøgningen.

Under konsolideringsfasen tager den rapporterende medlemsstat i forbindelse med færdiggørelsen af vurderingsrapporten behørigt hensyn til de øvrige berørte medlemsstaters overvejelser og registrerer, hvorledes sådanne overvejelser er blevet behandlet. Den rapporterende medlemsstat forelægger sponsor og alle øvrige medlemsstater den endelige vurderingsrapport senest på rapporteringsdatoen.

▼B

5. Den rapporterende medlemsstat kan ligeledes forlænge den i stk. 3 nævnte frist med yderligere 50 dage for så vidt angår kliniske forsøg, der involverer et forsøgslægemiddel til avanceret terapi eller et lægemiddel som omhandlet i nr. 1 i bilaget til forordning (EF) nr. 726/2004, med henblik på at konsultere eksperter. I sådanne tilfælde finder fristerne i denne artikels stk. 4 og 6 tilsvarende anvendelse.

6. Mellem valideringsdatoen og rapporteringsdatoen kan alene den rapporterende medlemsstat anmode sponsor om supplerende oplysninger under hensyntagen til de overvejelser, der er nævnt i stk. 4.

Med henblik på indhentning og revision af disse supplerende oplysninger fra sponsor i overensstemmelse med tredje og fjerde afsnit kan den rapporterende medlemsstat forlænge den i stk. 3, første afsnit, nævnte frist med højst 31 dage.

Sponsor forelægger de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den rapporterende medlemsstat, som ikke må overstige 12 dage fra modtagelse af anmodningen.

Efter modtagelsen af de supplerende oplysninger gennemgår de berørte medlemsstater i fællesskab de supplerende oplysninger, som sponsor har fremlagt, sammen med den oprindelige ansøgning og deler alle overvejelser, som er relevante for ansøgningen. Den koordinerede revision foretages inden for højst 12 dage efter modtagelse af de supplerende oplysninger og den yderligere konsolidering foretages inden for højst syv dage efter den koordinerede revision er tilendebragt. Den rapporterende medlemsstat tager i forbindelse med færdiggørelsen af vurderingsrapporten behørigt hensyn til de øvrige berørte medlemsstaters overvejelser og registrerer hvorledes, sådanne overvejelser er blevet behandlet.

Fremlægger sponsor ikke de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den rapporterende medlemsstat i overensstemmelse med tredje afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i alle berørte medlemsstater.

Anmodningen om supplerende oplysninger og de supplerende oplysninger forelægges via EU-portalen.

Artikel 19

Afgørelse om den væsentlige ændring af et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten

1. Hver berørt medlemsstat meddeler via EU-portalen sponsor, om den væsentlige ændring godkendes, om den godkendes på visse betingelser, eller om der gives afslag på godkendelse.

Meddelelsen sker ved hjælp af en enkelt afgørelse senest fem dage efter rapporteringsdatoen.

En godkendelse af en væsentlig ændring på visse betingelser er begrænset til betingelser, som ifølge deres natur ikke kan opfyldes på tidspunktet for denne godkendelse.

2. Er den rapporterende medlemsstats konklusion, at den væsentlige ændring kan accepteres eller kan accepteres under overholdelse af særlige betingelser, anses den pågældende konklusion for at være den berørte medlemsstats konklusion.

Uanset første afsnit må en berørt medlemsstat kun erklære sig uenig i den rapporterende medlemsstats konklusion af følgende grunde:

▼B

a) når den finder, at deltagelse i det kliniske forsøg ville føre til, at en forsøgsperson ville modtage en ringere behandling end i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat

b) overtrædelse af dens nationale lovgivning som omhandlet i artikel 90

c) overvejelser vedrørende forsøgspersoners sikkerhed eller dataenes pålidelighed og robusthed, som er fremført i henhold til artikel 18, stk. 4 eller 6.

Er den berørte medlemsstat ikke enig i konklusionen på grundlag af andet afsnit, underretter den via EU-portalen Kommissionen, alle medlemsstater og sponsor herom og giver en detaljeret begrundelse.

En berørt medlemsstat afviser at godkende en væsentlig ændring, hvis den af de i andet afsnit anførte grunde ikke er enig i den rapporterende medlemsstats konklusioner for så vidt angår del I af vurderingsrapporten, eller hvis en etisk komité har afgivet en negativ udtalelse, som i overensstemmelse med lovgivningen i denne berørte medlemsstat, er gældende for hele denne medlemsstat. Den berørte medlemsstat stiller en appelprocedure til rådighed i forbindelse med en sådan afvisning.

3. Er den rapporterende medlemsstats konklusion for så vidt angår den væsentlige ændring af aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, at den væsentlige ændring ikke kan accepteres, anses den pågældende konklusion for at være alle berørte medlemsstaters konklusion.

4. Har den berørte medlemsstat ikke meddelt sponsor sin afgørelse inden for den i stk. 1 nævnte frist, anses konklusionen i vurderingsrapporten for at være den berørte medlemsstats afgørelse om ansøgningen om godkendelse af den væsentlige ændring.

Artikel 20

Validering, vurdering og afgørelse vedrørende en væsentlig ændring af et aspekt, som er omfattet af del II af vurderingsrapporten

1. Senest seks dage efter indgivelse af ansøgningsdossieret underretter den berørte medlemsstat sponsor via EU-portalen om:

a) hvorvidt den væsentlige ændring vedrører et aspekt, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, og

b) hvorvidt ansøgningen i overensstemmelse med bilag II er fuldstændig.

2. Har den berørte medlemsstat ikke underrettet sponsor inden for den i stk. 1 nævnte frist, anses den væsentlige ændring, der er ansøgt om, for at vedrøre et aspekt, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten, og ansøgningsdossieret anses for at være fuldstændigt.

3. Finder den berørte medlemsstat, at den væsentlige ændring ikke vedrører et aspekt, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten, eller at ansøgningsdossieret ikke er fuldstændigt, underretter den sponsor herom via EU-portalen og fastsætter en frist på højst ti dage for sponsor til at fremsætte bemærkninger til ansøgningen eller til at fuldstændiggøre ansøgningsdossieret.

▼B

Den rapporterende medlemsstat underretter sponsor senest fem dage efter modtagelse af bemærkningerne eller det fuldstændiggjorte ansøgningsdossier om hvorvidt ansøgningen opfylder kravene i stk. 1, litra a) og b).

Har den berørte medlemsstat ikke underrettet sponsor inden for den i andet afsnit nævnte frist, anses den væsentlige ændring for at vedrøre et aspekt, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten, og ansøgningsdossieret anses for at være fuldstændigt.

Har sponsor ikke fremsat bemærkninger eller fuldstændiggjort ansøgningsdossieret inden for den frist, der er nævnt i første afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i den berørte medlemsstat.

4. Ved anvendelsen af denne artikel er ansøgningens valideringsdato den dato, hvor sponsor underrettes i overensstemmelse med stk. 1 eller 3. Hvis sponsor ikke underrettes, er valideringsdatoen den sidste dag i de respektive frister, der er nævnt i stk. 1 og 3.

5. Den berørte medlemsstat vurderer ansøgningen og forelægger via EU-portalen sponsor del II af vurderingsrapporten, herunder dens konklusioner, og afgørelsen om hvorvidt den væsentlige ændring godkendes, om den godkendes på visse betingelser, eller om der gives afslag på godkendelse.

Meddelelsen sker ved hjælp af en enkelt afgørelse senest 38 dage efter valideringsdatoen.

En godkendelse af en væsentlig ændring på visse betingelser er begrænset til betingelser, som ifølge deres natur ikke kan opfyldes på tidspunktet for denne godkendelse.

6. I løbet af den frist, der er nævnt i stk. 5, andet afsnit, kan den berørte medlemsstat af begrundede årsager anmode om supplerende oplysninger fra sponsor vedrørende den væsentlige ændring for så vidt angår dens område.

Med henblik på indhentning og revision af disse supplerende oplysninger fra sponsor kan den berørte medlemsstat forlænge den frist, der er nævnt i stk. 5, andet afsnit, med højst 31 dage.

Sponsor forelægger de supplerende oplysninger, der er anmodet om, inden for den frist, der er fastsat af den berørte medlemsstat, som ikke må overstige 12 dage fra modtagelse af anmodningen.

Den berørte medlemsstat færdiggør sin vurdering inden for højst 19 dage efter modtagelse af de supplerende oplysninger.

Fremlægger sponsor ikke de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den berørte medlemsstat i overensstemmelse med tredje afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i nævnte medlemsstat.

Anmodningen om supplerende oplysninger og de supplerende oplysninger forelægges via EU-portalen.

7. En berørt medlemsstat afviser at godkende en væsentlig ændring, hvis den af behørigt begrundede årsager finder, at de aspekter, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten ikke er overholdt, eller hvis en etisk komité har afgivet en negativ udtalelse, som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat, gælder for hele den pågældende medlemsstat. Den berørte medlemsstat stiller en appelprocedure til rådighed i forbindelse med en sådan afvisning.

▼B

8. Har den berørte medlemsstat ikke meddelt sponsor sin afgørelse inden for de frister, der er fastsat i stk. 5 og 6, anses den væsentlige ændring for at være godkendt i den berørte medlemsstat.

Artikel 21

Væsentlig ændring af aspekter, der er omfattet af del I og II af vurderingsrapporten

1. Vedrører en væsentlig ændring aspekter, der er omfattet af del I og II af vurderingsrapporten, valideres ansøgningen om godkendelse af denne væsentlige ændring i overensstemmelse med artikel 17.

2. De aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, vurderes i overensstemmelse med artikel 18, og de aspekter, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten vurderes i overensstemmelse med artikel 22.

Artikel 22

Vurdering af en væsentlig ændring af aspekter, der er omfattet af del I og II af vurderingsrapporten — vurdering af de aspekter, der er omfattet af del II af vurderingsrapporten

1. Hver berørt medlemsstat vurderer, for så vidt angår dens område, de aspekter af den væsentlige ændring, som er omfattet af del II af vurderingsrapporten og forelægger via EU-portalen sponsor rapporten, herunder dens konklusioner, senest 38 dage efter valideringsdatoen.

2. I løbet af den i stk. 1 nævnte frist kan den berørte medlemsstat af begrundede årsager anmode om supplerende oplysninger fra sponsor vedrørende den væsentlige ændring for så vidt angår dens område.

3. Med henblik på indhentning og revision af de supplerende oplysninger som omhandlet i stk. 2 fra sponsor i overensstemmelse med tredje og fjerde afsnit kan den berørte medlemsstat forlænge den i stk. 1 nævnte frist med højst 31 dage.

Sponsor forelægger de supplerende oplysninger inden for den frist, der er fastsat af den berørte medlemsstat, som ikke må overstige 12 dage fra modtagelsen af anmodningen.

Den berørte medlemsstat færdiggør sin vurdering inden for højst 19 dage efter modtagelse af de supplerende oplysninger.

Forelægger sponsor ikke de supplerende oplysninger, der er anmodet om, inden for den frist, der er fastsat af den berørte medlemsstat i overensstemmelse med andet afsnit, anses ansøgningen for at være bortfaldet i den berørte medlemsstat.

Anmodningen om supplerende oplysninger og de supplerende oplysninger forelægges via EU-portalen.

Artikel 23

Afgørelse om den væsentlige ændring af aspekter, der er omfattet af del I og II af vurderingsrapporten

1. Hver berørt medlemsstat meddeler via EU-portalen sponsor, om den væsentlige ændring godkendes, om den godkendes på visse betingelser, eller om der gives afslag på godkendelse.

▼B

Meddelelsen sker ved hjælp af en enkelt afgørelse senest fem dage efter rapporteringsdatoen eller den sidste dag i den i artikel 22 nævnte vurderingsperiode, afhængigt af hvilket tidspunkt der er senest.

En godkendelse af en væsentlig ændring på visse betingelser er begrænset til betingelser, som ifølge deres natur ikke kan opfyldes på tidspunktet for denne godkendelse.

2. Er den rapporterende medlemsstats konklusion, at den væsentlige ændring af aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, kan accepteres eller kan accepteres under overholdelse af særlige betingelser, anses den pågældende konklusion for at være den berørte medlemsstats konklusion.

Uanset første afsnit må en berørt medlemsstat kun erklære sig uenig i den rapporterende medlemsstats konklusion af følgende grunde:

a) når den finder, at deltagelse i det kliniske forsøg ville føre til, at en forsøgsperson ville modtage en ringere behandling end i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat

b) overtrædelse af dens nationale lovgivning som omhandlet i artikel 90

c) overvejelser vedrørende forsøgspersoners sikkerhed eller dataenes pålidelighed og robusthed, som er fremført i henhold til artikel 18, stk. 4 eller 6.

Er den berørte medlemsstat ikke er enig i konklusionen vedrørende den væsentlige ændring af aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, på grundlag af andet afsnit, underretter den via EU-portalen Kommissionen, alle medlemsstater og sponsor herom og giver en detaljeret begrundelse.

3. Kan den væsentlige ændring af aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, accepteres eller accepteres under overholdelse af særlige betingelser, skal den berørte medlemsstats afgørelse indeholde dens konklusion vedrørende den væsentlige ændring af aspekter, som er omfattet af del II af vurderingsrapporten.

4. En berørt medlemsstat afviser at godkende et en væsentlig ændring, hvis den af de i denne artikel, stk. 2, andet afsnit, anførte grunde ikke er enig i den rapporterende medlemsstats konklusion vedrørende den væsentlige ændring af aspekter, som er omfattet af del I af vurderingsrapporten eller hvis den af behørigt begrundede årsager finder, at de aspekter, som er omfattet af del II af vurderingsrapporten, ikke er overholdt, eller hvis en etisk komité har afgivet en negativ udtalelse, som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat, gælder for hele denne medlemsstat. Denne berørte medlemsstat stiller en appelprocedure til rådighed i forbindelse med en sådan afvisning.

5. ►C1 Er den rapporterende medlemsstats konklusion for så vidt angår den væsentlige ændring af aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, at den væsentlige ændring ikke kan accepteres, anses den pågældende konklusion for at være alle berørte medlemsstaters konklusion. ◄

▼B

6. Har den berørte medlemsstat ikke meddelt sponsor sin afgørelse inden for de i stk. 1 nævnte frister, anses konklusionen vedrørende den væsentlige ændring af aspekter, der er omfattet af del I af vurderingsrapporten, for at være den berørte medlemsstats afgørelse om ansøgningen om godkendelse af den væsentlige ændring.

Artikel 24

Personer, der vurderer ansøgningen om en væsentlig ændring

Artikel 9 finder anvendelse på vurderinger i henhold til dette kapitel.

KAPITEL IV

ANSØGNINGSDOSSIER

Artikel 25

Data forelagt i ansøgningsdossieret

1. Ansøgningsdossieret vedrørende godkendelse af et klinisk forsøg skal indeholde den påkrævede dokumentation og de oplysninger, der er nødvendige for validering og vurdering, jf. kapitel II, og som vedrører:

a) det kliniske forsøgs gennemførelse, herunder den videnskabelige kontekst og de trufne foranstaltninger

b) sponsoren, investigatorer, potentielle forsøgspersoner, forsøgspersoner og steder for kliniske forsøg

c) forsøgslægemidler og om nødvendigt hjælpelægemidler, navnlig deres egenskaber, mærkning og fremstilling samt kontrollen hermed

d) foranstaltninger til beskyttelse af forsøgspersoner

e) begrundelse for, hvorfor det kliniske forsøg er et klinisk lav-interventionsforsøg, i tilfælde hvor dette påstås af sponsor.

Listen over den krævede dokumentation og oplysninger er anført i bilag I.

2. Ansøgningsdossieret om godkendelse af en væsentlig ændring skal indeholde følgende påkrævede dokumentation og følgende oplysninger, der er nødvendige for validering og vurdering, jf. kapitel III:

a) en reference til det kliniske forsøg eller de kliniske forsøg, som ændres væsentligt, med angivelse af EU-forsøgsnummeret, som omhandlet i artikel 81, stk. 1, tredje afsnit, (»EU-forsøgsnummeret«)

b) en klar beskrivelse af den væsentlige ændring, navnlig arten og årsagerne til den væsentlige ændring

c) en præsentation af data og supplerende oplysninger til støtte for den væsentlige ændring, om nødvendigt

d) en klar beskrivelse af konsekvenserne af den væsentlige ændring for så vidt angår forsøgspersoners rettigheder og sikkerhed og pålideligheden og robustheden af de data, der genereres i det kliniske forsøg.

▼B

Listen over krævet dokumentation og oplysninger er anført i bilag II.

3. Ikke-kliniske oplysninger, der forelægges i et ansøgningsdossier, skal være baseret på data, der stammer fra undersøgelser, som er i overensstemmelse med EU-rettens principper for god laboratoriepraksis, og som gælder på tidspunktet for gennemførelsen af de pågældende undersøgelser.

4. Henvises der i ansøgningsdossieret til data genereret i et klinisk forsøg, skal det pågældende kliniske forsøg være gennemført i overensstemmelse med denne forordning eller, hvis det er gennemført før den i artikel 99, stk. 2, nævnte dato, i overensstemmelse med direktiv 2001/20/EF.

5. Er det i stk. 4 omhandlede kliniske forsøg blevet gennemført uden for Unionen, skal det være gennemført i overensstemmelse med principper svarende til dem, der er fastsat i denne forordning, med hensyn til forsøgspersoners rettigheder og sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i det kliniske forsøg.

6. Data fra et klinisk forsøg påbegyndt på eller efter den i artikel 99, stk. 2, nævnte dato, skal kun forelægges i et ansøgningsdossier, hvis det pågældende kliniske forsøg, er blevet registreret før dets påbegyndelse er registreret i et offentligt register, som er et primærregister eller partnerregister i, eller som leverer data til, WHO ICTRP.

Data fra et klinisk forsøg påbegyndt før den i artikel 99, stk. 2, nævnte dato skal kun forelægges i et ansøgningsdossier, hvis det pågældende kliniske forsøg er registreret i et offentligt register, som er anerkendt som primærregister eller partnerregister i, eller som leverer data til, WHO ICTRP, eller, hvis resultaterne fra det pågældende kliniske forsøg er offentliggjort i et uafhængigt, peerevalueret videnskabeligt tidsskrift.

7. Data, der forelægges i et ansøgningsdossier, og som ikke opfylder kravene i stk. 3-6, tages ikke i betragtning ved vurderingen af et ansøgningsdossier om godkendelse af et klinisk forsøg eller en væsentlig ændring.

Artikel 26

Sprogkrav

Den berørte medlemsstat fastsætter, hvilket sprog der anvendes i ansøgningsdossieret eller i dele heraf.

Ved anvendelsen af første afsnit tager medlemsstaterne stilling til, om det kan accepteres, at den dokumentation, der ikke er rettet mod forsøgspersonen, affattes på et sprog, som er almindeligt forståeligt på det medicinske område.

Artikel 27

Opdatering ved hjælp af delegerede retsakter

Kommissionen tillægges beføjelse til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 85 for så vidt angår ændring af bilag I og II med det formål at tilpasse dem til den tekniske udvikling eller for at tage hensyn til den internationale reguleringsmæssige udvikling, som Unionen eller medlemsstaterne er involveret i, på området for kliniske forsøg.

▼B

KAPITEL V

BESKYTTELSE AF FORSØGSPERSONER OG INFORMERET SAMTYKKE

Artikel 28

Generelle bestemmelser

1. Et klinisk forsøg må kun gennemføres, hvis alle de følgende betingelser er opfyldt:

a) de forventede fordele for forsøgspersonerne eller for folkesundheden kan berettige de forudseelige risici og ulemper, og overholdelse af denne betingelse overvåges konstant

b) forsøgspersonerne eller, hvis en forsøgsperson ikke kan give et informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant er blevet informeret i overensstemmelse med artikel 29, stk. 2-6

c) forsøgspersonerne eller, hvis en forsøgsperson ikke kan give et informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant har givet informeret samtykke i overensstemmelse med artikel 29, stk. 1, 7 og 8

d) forsøgspersonernes ret til fysisk og mental integritet samt retten til privatlivets fred respekteres, og oplysninger vedrørende dem beskyttes efter bestemmelserne i direktiv 95/46/EF

e) det kliniske forsøg er udformet således, at det involverer færrest mulige smerter og gener, mindst mulig frygt og færrest mulige andre forudseelige risici for forsøgspersonerne, og såvel risikogrænsen som belastningsgraden skal fastsættes specifikt i forsøgsprotokollen og til stadighed kontrolleres

f) ansvaret for den medicinske behandling, der gives til forsøgspersonerne, påhviler en behørigt kvalificeret læge eller, hvor det er relevant, en behørigt kvalificeret tandlæge

g) forsøgspersonen eller, hvis denne ikke kan give et informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant har modtaget kontaktoplysninger for en enhed, hvor der kan indhentes yderligere information, såfremt dette er nødvendigt

h) der er ikke udøvet nogen utilbørlig påvirkning på forsøgspersoner, herunder af økonomisk art, for så vidt angår deltagelse i det kliniske forsøg.

2. Med forbehold af direktiv 95/46/EF kan sponsor på det tidspunkt, hvor forsøgspersonen eller dennes retligt udpegede repræsentant giver sit informerede samtykke til at deltage i det kliniske forsøg, anmode forsøgspersonen eller, hvis forsøgsperson ikke er i stand til at give informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant, om at give sit samtykke til, at dennes data uden for rammerne af protokollen for det kliniske forsøg må anvendes til udelukkende videnskabelige formål. Forsøgspersonen eller dennes retligt udpegede repræsentant kan når som helst trække dette samtykke tilbage.

Den videnskabelige forskning, som gør brug af dataene uden for rammerne af protokollen for det kliniske forsøg, skal gennemføres i overensstemmelse med gældende ret om databeskyttelse.

▼B

3. Forsøgspersonen eller, hvis denne ikke kan give et informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant, kan når som helst, uden at det er til skade for vedkommende og uden at skulle afgive en begrundelse herfor, udgå af det kliniske forsøg ved at trække sit informerede samtykke tilbage. Tilbagetrækningen af det informerede samtykke berører hverken de aktiviteter, der allerede er gennemført, eller anvendelsen af de data, som er indhentet på grundlag af det informerede samtykke, før det blev trukket tilbage, jf. dog direktiv 95/46/EF.

Artikel 29

Informeret samtykke

1. Informeret samtykke skal være skriftligt, dateret og underskrevet af den person, der gennemfører det i stk. 2, litra c), omhandlede interview, og af forsøgspersonen eller, hvis forsøgspersonen ikke kan give et informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant efter at være blevet behørigt informeret i overensstemmelse med stk. 2. Hvis forsøgspersonen ikke er stand til at skrive, kan samtykke afgives og registreres ved hjælp af passende alternative midler i nærværelse af mindst ét upartisk vidne. I sådanne tilfælde underskriver og daterer vidnet det dokument, ved hvilket der er givet informeret samtykke. Forsøgspersonen eller, hvis forsøgspersonen ikke kan give et informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant får udleveret en kopi af det dokument (eller den optagelse), ved hvilket der er givet informeret samtykke. Det informerede samtykke skal være dokumenteret. Forsøgspersonen eller dennes retligt udpegede repræsentant skal have en passende frist til at overveje sin beslutning om at deltage i det kliniske forsøg.

2. Information, som udleveres til forsøgspersonen eller, hvis forsøgspersonen ikke kan give et informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant med henblik på at opnå informeret samtykke, skal:

a) gøre det muligt for forsøgspersonen eller dennes retligt udpegede juridiske repræsentant at forstå:

   i) det kliniske forsøgs art, mål, fordele, rækkevidde, risici og ulemper

   ii) forsøgspersonens rettigheder og garantier for så vidt angår dennes beskyttelse, navnlig retten til at nægte at deltage i det kliniske forsøg samt retten til når som helst at udgå af det kliniske forsøg, uden at det er til skade for vedkommende og uden at skulle give en begrundelse herfor

   iii) betingelserne for, hvorledes det kliniske forsøg skal gennemføres, herunder den forventede varighed af forsøgspersonens deltagelse i det kliniske forsøg, og

   iv) mulige behandlingsalternativer, herunder opfølgningsforanstaltninger, såfremt forsøgspersonens deltagelse i det kliniske forsøg er indstillet

b) være fyldestgørende, koncis, klar, relevant og forståelig for en lægmand

c) gives under et forudgående interview med et medlem af forsøgsholdet, der er behørigt kvalificeret i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat

d) indeholde information om den gældende skadeserstatningsordning, jf. artikel 76, stk. 1, og

▼B

e) indeholde EU-forsøgsnummeret og information om tilgængeligheden af resultaterne af det kliniske forsøg i overensstemmelse med stk. 6.

3. Den i stk. 2 omhandlede information skal udarbejdes skriftligt og være tilgængelige for forsøgspersonen eller, hvis denne ikke kan give informeret samtykke, dennes retligt udpegede repræsentant.

4. Under det i stk. 2, litra c), nævnte interview rettes der særlig opmærksomhed mod informationsbehovet hos særlige patientgrupper og de enkelte forsøgspersoner samt mod de metoder, der anvendes til at give informationen.

5. Under det i stk. 2, litra c), nævnte interview kontrolleres det, at forsøgspersonen har forstået oplysningerne.

6. Forsøgspersonen skal informeres om, at resuméet af resultaterne af det kliniske forsøg og et resumé, som er forståeligt for en lægmand, gøres tilgængelige i den i artikel 81 nævnte EU-database (»EU-databasen«) i overensstemmelse med artikel 37, stk. 4, uanset udfaldet af det kliniske forsøg og så vidt muligt, så snart resuméerne bliver tilgængelige.

7. Denne forordning berører ikke national ret, der kræver, at der på formularen til informeret samtykke kan stilles krav om underskrift af både forsøgspersonen uden handleevne og af dennes retligt udpegede repræsentant.

8. Denne forordning berører ikke national ret, der kræver, at en mindreårig, som er i stand til at danne sig en mening og vurdere de oplysninger, vedkommende får, selv skal indvillige i at deltage i et klinisk forsøg oven i det informerede samtykke, der gives af den retligt udpegede repræsentant.

Artikel 30

Informeret samtykke i forbindelse klyngeforsøg

1. Når et klinisk forsøg udelukkende skal udføres i én medlemsstat, kan den pågældende medlemsstat, jf. dog artikel 35, og uanset artikel 28, stk. 1, litra b), c) og g), artikel 29, stk. 1, artikel 29, stk. 2, litra c), stk. 3, 4 og 5, artikel 31, stk. 1, litra a), b) og c), og artikel 32, stk. 1, litra a), b) og c), give investigator lov til at indhente informeret samtykke ved den forenklede metode, der er fastsat i nærværende artikels stk. 2, såfremt alle betingelserne i nærværende artikels stk. 3 er opfyldt.

2. I forbindelse med kliniske forsøg, som opfylder betingelserne i stk. 3, anses det informerede samtykke for at være indhentet, hvis:

a) den information, der kræves i henhold til artikel 29, stk. 2, litra a), b), d) og e), er givet i overensstemmelse med det, der er fastsat i forsøgsprotokollen, inden forsøgspersonen inkluderes i det kliniske forsøg, og denne information navnlig tydeliggør, at forsøgspersonen til enhver tid kan nægte at deltage i eller vælge at udgå af det kliniske forsøg, uden at det er til skade for vedkommende, og

b) den potentielle forsøgsperson ikke efter at være blevet informeret gør indsigelse mod at deltage i det kliniske forsøg.

▼B

3. Der kan indhentes informeret samtykke ved den forenklede metode, der er fastsat i stk. 2, hvis alle de følgende betingelser er opfyldt:

a) den forenklede metode til indhentning af informeret samtykke er ikke i strid med den nationale lovgivning i den berørte medlemsstat

b) det kliniske forsøgs metodologi kræver, at der er udpeget grupper af forsøgspersoner, snarere end enkelte forsøgspersoner, til at modtage forskellige forsøgslægemidler i et klinisk forsøg

c) det kliniske forsøg er et klinisk lav-interventionsforsøg, og forsøgslægemidlerne anvendes i overensstemmelse med vilkårene i markedsføringstilladelsen

d) det omfatter ingen interventioner ud over standardbehandlingen af de berørte forsøgspersoner

e) det begrundes i forsøgsprotokollen, hvorfor der indhentes informeret samtykke ved den forenklede metode, og der redegøres for omfanget af den information, som forsøgspersonerne har modtaget, såvel som for den metode, hvorved denne information er givet.

4. Investigator dokumenterer alle afvisninger og udtrædelser og sikrer, at der ikke indhentes data til det kliniske forsøg fra personer, der nægter at deltage i eller er udgået af det kliniske forsøg.

Artikel 31

Kliniske forsøg på forsøgspersoner uden handleevne

1. For så vidt angår forsøgspersoner uden handleevne, der ikke har givet eller ikke har nægtet at give et informeret samtykke, inden de blev ude af stand til at give samtykke, må det kliniske forsøg kun gennemføres, hvis følgende betingelser, ud over betingelserne i artikel 28, alle er opfyldt:

a) der er indhentet et informeret samtykke fra deres retligt udpegede repræsentant

b) forsøgspersoner uden handleevne har modtaget den i artikel 29, stk. 2, omhandlede information på en måde, som er afpasset efter deres evne til at forstå den

c) investigatoren respekterer et udtrykkeligt ønske fra en forsøgsperson, der er i stand til at danne sig en mening og til at vurdere den i artikel 29, stk. 2, omhandlede information, om ikke at deltage i eller om når som helst at udgå af det kliniske forsøg

d) der gives ingen tilskyndelse eller økonomisk begunstigelse til forsøgspersonerne eller deres retligt udpegede repræsentanter, bortset fra en kompensation for udgifter og tab af indkomst, der er direkte forbundet med deltagelsen i det kliniske forsøg

e) det kliniske forsøg er afgørende i forbindelse med forsøgspersoner uden handleevne, og data af sammenlignelig validitet kan ikke indhentes ved kliniske forsøg på personer, der er i stand til at give et informeret samtykke, eller ved andre forskningsmetoder

f) det kliniske forsøg direkte vedrører en sygdomstilstand, som forsøgspersonen befinder sig i

g) der er videnskabeligt belæg for at antage, at deltagelse i det kliniske forsøg vil give:

▼B

i) en direkte fordel for forsøgspersonen uden handleevne, der opvejer de risici og byrder, der er forbundet med det, eller

ii) visse fordele for den population, der repræsenteres af de berørte forsøgspersoner uden handleevne, når det kliniske forsøg direkte vedrører den livstruende eller invaliderende sygdomstilstand, som forsøgspersonen befinder sig i, og et sådant forsøg kun medfører en minimal risiko og en minimal byrde for den berørte forsøgsperson uden handleevne sammenlignet med standardbehandlingen af den tilstand, som forsøgspersonen uden handleevne befinder sig i.

2. Stk. 1, litra g), nr. ii) berører ikke strengere nationale bestemmelser, som forbyder gennemførelsen af disse kliniske forsøg på forsøgspersoner uden handleevne, når der ikke er videnskabeligt belæg for at antage, at deltagelse i det kliniske forsøg vil give forsøgspersonen en direkte fordel, som opvejer de risici og byrder, der er forbundet med det.

3. Forsøgspersonen skal så vidt muligt deltage i proceduren for informeret samtykke.

Artikel 32

Kliniske forsøg på mindreårige

1. Et klinisk forsøg på mindreårige må kun gennemføres, hvis følgende betingelser, ud over betingelserne i artikel 28, alle er opfyldt:

a) der er indhentet et informeret samtykke fra deres retligt udpegede repræsentant

b) de mindreårige har fra investigator eller medlemmer af forsøgsholdet, der er uddannet i eller har erfaring med at arbejde med børn, modtaget den information, der er omhandlet i artikel 29, stk. 2, på en måde, som er tilpasset deres alder og mentale modenhed

c) investigator respekterer et udtrykkeligt ønske fra en mindreårig, der er i stand til at danne sig en mening og til at vurdere den i artikel 29, stk. 2, omhandlede information, om ikke at deltage i eller om når som helst at udgå af det kliniske forsøg

d) der gives ingen tilskyndelse eller økonomisk begunstigelse til forsøgspersonen eller dennes retligt udpegede juridiske repræsentant, bortset fra en kompensation for udgifter og tab af indkomst, der er direkte forbundet med deltagelsen i det kliniske forsøg

e) det kliniske forsøg har til formål at undersøge behandlinger af en sygdomstilstand, som kun forekommer hos mindreårige, eller det kliniske forsøg er afgørende i forbindelse med mindreårige for at efterprøve data indhentet ved kliniske forsøg på personer, der er i stand til at give informeret samtykke, eller ved andre forskningsmetoder

f) det kliniske forsøg skal enten direkte vedrøre en sygdomstilstand, som den pågældende mindreårige befinder sig i, eller være af en sådan art, at det kun kan udføres på mindreårige

g) der er videnskabeligt belæg for at antage, at deltagelse i det kliniske forsøg vil give:

▼B

i) en direkte fordel for den berørte mindreårige, som opvejer de risici og byrder, der er forbundet med det, eller

ii) visse fordele for den population, der repræsenteres af den berørte mindreårige og det kliniske forsøg kun vil medføre minimal risiko og minimale byrder for den berørte mindreårige sammenlignet med standardbehandlingen af den tilstand, som den mindreårige befinder sig i.

2. Den mindreårige deltager i proceduren for informeret samtykke på en måde, der er tilpasset vedkommendes alder og mentale modenhed.

3. Bliver den mindreårige i løbet af det kliniske forsøg retlig kompetent til at give informeret samtykke i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat, skal dennes udtrykkelige informerede samtykke indhentes, før denne forsøgsperson kan fortsætte sin deltagelse i det kliniske forsøg.

Artikel 33

Kliniske forsøg på gravide kvinder eller ammende kvinder

Et klinisk forsøg på gravide og ammende kvinder må kun gennemføres, hvis følgende betingelser, ud over betingelserne i artikel 28, alle er opfyldt:

a) det kliniske forsøg har potentiale til at give den berørte gravide eller ammende kvinde eller hendes embryo, foster eller barn efter fødslen en direkte fordel, som opvejer de risici og byrder, der er forbundet med det, eller

b) det kliniske forsøg må, såfremt det ikke har nogen direkte fordele for den berørte gravide eller ammende kvinde eller hendes embryo, foster eller barn efter fødslen, kun gennemføres hvis:

i) et klinisk forsøg med sammenlignelig effektivitet ikke kan udføres på kvinder, der ikke er gravide eller ammende

ii) det kliniske forsøg bidrager til at opnå resultater, der kan være til fordel for gravide eller ammende kvinder eller andre kvinder i forbindelse med reproduktion eller andre embryoer, fostre eller børn, og

iii) det kliniske forsøg medfører en minimal risiko og en minimal byrde for den berørte gravide eller ammende kvinde eller hendes embryo, foster eller barn efter fødslen

c) ved forskning, der gennemføres på ammende kvinder, udvises der særlig omhu for at undgå enhver negativ indvirkning på barnets sundhed, og

d) der gives ingen tilskyndelse eller økonomisk begunstigelse til forsøgspersonen, bortset fra en kompensation for udgifter og tab af indkomst, der er direkte forbundet med deltagelsen i det kliniske forsøg.

Artikel 34

Supplerende nationale foranstaltninger

Medlemsstaterne kan opretholde supplerende foranstaltninger vedrørende personer, der gennemfører tvungen militærtjeneste, frihedsberøvede personer, personer, der som følge af retsafgørelser ikke kan deltage i kliniske forsøg, eller personer, der bor på plejeinstitutioner.

▼B

Artikel 35

Kliniske forsøg i akutte situationer

1. Uanset artikel 28, stk. 1, litra b), og c), artikel 31, stk. 1, litra a) og b), og artikel 32, stk. 1, litra a) og b), kan der indhentes informeret samtykke til at deltage i et klinisk forsøg og information om det kliniske forsøg kan gives, efter at beslutningen om at inkludere forsøgspersonen i det kliniske forsøg træffes, forudsat at denne beslutning træffes på tidspunktet for den første intervention på en forsøgsperson i overensstemmelse med protokollen for det kliniske forsøg, forudsat at alle de følgende betingelser er opfyldt:

a) på grund af situationens hastende karakter som følge af en pludselig livstruende eller anden pludselig alvorlig sygdomstilstand kan forsøgspersonen ikke forinden give informeret samtykke eller modtage forudgående information om det kliniske forsøg

b) der er videnskabeligt belæg for at antage, at forsøgspersonens deltagelse i det kliniske forsøg har potentiale til at give forsøgspersonen en direkte klinisk relevant fordel, som kan føre til en målbar sundhedsmæssig bedring, der kan lette forsøgspersonens lidelser og/eller forbedre dennes sundhed eller føre til en diagnosticering af forsøgspersonens lidelse

c) det er ikke muligt inden for det terapeutiske vindue at give al forudgående information til og indhente forudgående informeret samtykke fra dennes retligt udpeget repræsentant

d) investigator attesterer, at vedkommende ikke er bekendt med, at forsøgspersonen tidligere har fremført indvendinger mod at deltage i det kliniske forsøg

e) det kliniske forsøg vedrører direkte forsøgspersonens sygdomstilstand, som gør det umuligt inden for det terapeutiske vindue at indhente forudgående informeret samtykke fra forsøgspersonen eller fra dennes retligt udpeget repræsentant og give forudgående information, og det kliniske forsøg er af en sådan art, at det udelukkende må udføres i akutte situationer

f) det kliniske forsøg medfører en minimal risiko og en minimal byrde for forsøgspersonen i forhold til standardbehandlingen af forsøgspersonens tilstand.

2. Efter en intervention i henhold til stk. 1 skal der i overensstemmelse med artikel 29 indhentes informeret samtykke, for at forsøgspersonen fortsat kan deltage i det kliniske forsøg, og informationen om det kliniske forsøg gives i overensstemmelse med følgende bestemmelser:

a) for så vidt angår forsøgspersoner uden handleevne og mindreårige, skal investigator uden unødig forsinkelse indhente det informerede samtykke fra deres retligt udpegede repræsentanter, og den i artikel 29, stk. 2, nævnte information, skal hurtigst muligt gives til forsøgspersonen og til dennes retligt udpegede repræsentant

b) for så vidt angår andre forsøgspersoner skal det informerede samtykke indhentes uden unødig forsinkelse fra forsøgspersonen eller dennes retligt udpegede repræsentant, alt efter hvad der er hurtigst, og den i artikel 29, stk. 2, nævnte information skal så hurtigt som muligt gives til forsøgspersonen eller dennes retligt udpegede repræsentant, alt efter hvad der er hurtigst.

▼B

Er der indhentet informeret samtykke fra den retligt udpegede repræsentant, skal der med henblik på litra b) indhentes informeret samtykke fra forsøgspersonen til fortsat at deltage i det kliniske forsøg, så snart vedkommende er i stand til at give informeret samtykke.

3. Når forsøgspersonen eller eventuelt dennes retligt udpegede repræsentant ikke giver samtykke, informeres de om, at de kan modsætte sig, at de data, der er indhentet ved det kliniske forsøg, anvendes.

KAPITEL VI

PÅBEGYNDELSE, AFSLUTNING, MIDLERTIDIG STANDSNING OG AFBRYDELSE AF ET KLINISK FORSØG

Artikel 36

Meddelelse om påbegyndelse af et klinisk forsøg og om afslutningen af rekrutteringen af forsøgspersoner

1. Sponsor underretter hver berørt medlemsstat om påbegyndelsen af et klinisk forsøg i den pågældende medlemsstat via EU-portalen.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter påbegyndelsen af det kliniske forsøg i den pågældende medlemsstat.

2. Sponsor underretter hver berørt medlemsstat om det første besøg af den første forsøgsperson i den pågældende medlemsstat via EU-portalen.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter det første besøg af den første forsøgsperson i den pågældende medlemsstat.

3. Sponsor underretter hver berørt medlemsstat om afslutningen af rekrutteringen af forsøgspersoner til et klinisk forsøg i den pågældende medlemsstat via EU-portalen.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter afslutningen af rekrutteringen af forsøgspersoner. Hvis der på ny foretages rekruttering, finder stk. 1 anvendelse.

Artikel 37

Afslutning af et klinisk forsøg, midlertidig standsning og afbrydelse af et klinisk forsøg samt indsendelse af resultaterne

1. Sponsor underretter hver berørt medlemsstat om afslutningen af et klinisk forsøg i den pågældende medlemsstat via EU-portalen.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter afslutningen af det kliniske forsøg i den pågældende medlemsstat.

2. Sponsor underretter hver berørt medlemsstat om afslutningen af et klinisk forsøg i alle de berørte medlemsstater via EU-portalen.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter afslutningen af det kliniske forsøg i den sidste berørte medlemsstat.

▼B

3. Sponsor underretter hver berørt medlemsstat om afslutningen af et klinisk forsøg i alle de berørte medlemsstater og i alle tredjelande, hvor det kliniske forsøg er blevet gennemført, via EU-portalen.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter afslutningen af det kliniske forsøg i den sidste af de berørte medlemsstater og tredjelande, hvor det kliniske forsøg er blevet gennemført.

4. Uanset resultatet af et klinisk forsøg indsender sponsor senest et år efter det kliniske forsøgs afslutning i alle de berørte medlemsstater et resumé af det kliniske forsøgs resultater til EU-databasen. Indholdet af resuméet er fastsat i bilag IV.

Det ledsages af et resumé, som er skrevet i et sprog, der er forståeligt for lægmænd. Indholdet af resuméet er fastsat i bilag V.

Hvis det af videnskabelige grunde, der er beskrevet i forsøgsprotokollen, imidlertid ikke er muligt at indsende et resumé af resultaterne inden for et år, indsendes resuméet af resultaterne, så snart det foreligger. I så fald specificeres det i forsøgsprotokollen, hvornår resultaterne vil blive indsendt, sammen med en begrundelse.

Ud over resuméet af resultaterne skal ansøgeren af markedsføringstilladelsen, hvis det kliniske forsøg var beregnet til at blive brugt til at opnå markedsføringstilladelse for forsøgslægemidlet, indsende den kliniske studierapport til EU-databasen senest 30 dage efter den dag, hvor der er udstedt en markedsføringstilladelse, at proceduren for udstedelse af markedsføringstilladelsen er afsluttet, eller at ansøgeren af markedsføringstilladelsen har trukket ansøgningen tilbage.

I de tilfælde hvor sponsor beslutter at dele rådata på frivillig basis, skal Kommissionen udarbejde retningslinjer for format og deling af disse data.

5. Sponsor underretter via EU-portalen hver berørt medlemsstat om en midlertidig standsning af et klinisk forsøg i alle de berørte medlemsstater af årsager, der ikke påvirker forholdet mellem fordele og risici.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter den midlertidige standsning af det kliniske forsøg i alle de berørte medlemsstater og redegør for årsagerne til den pågældende foranstaltning.

6. Såfremt et klinisk forsøg, der midlertidigt er blevet standset som omhandlet i stk. 5, genoptages, underretter sponsor hver berørt medlemsstat via EU-portalen.

Denne underretning foretages senest 15 dage efter genoptagelsen af det midlertidigt standsede kliniske forsøg i alle de berørte medlemsstater.

7. Genoptages et midlertidigt standset klinisk forsøg ikke inden for to år, anses denne periodes udløbsdato, eller datoen for sponsors beslutning om ikke at genoptage det kliniske forsøg, alt efter hvilken dato der kommer først, for at være datoen for det kliniske forsøgs afslutning. I tilfælde af en afbrydelse af det kliniske forsøg anses datoen for afbrydelsen som datoen for det kliniske forsøgs afslutning.

▼B

I tilfælde af afbrydelse af det kliniske forsøg af årsager, der ikke påvirker forholdet mellem fordele og risici, underretter sponsor hver berørt medlemsstat via EU portalen om årsagerne til den pågældende foranstaltning og, hvis det er relevant, om opfølgningsforanstaltninger for forsøgspersonerne.

8. Fastsættes der i protokollen for det kliniske forsøg en dato for en mellemliggende dataanalyse før det kliniske forsøgs afslutning, og de respektive resultater af det kliniske forsøg foreligger, indsendes et resumé af disse resultater til EU-databasen senest et år efter datoen for den mellemliggende dataanalyse, jf. dog stk. 4.

Artikel 38

Sponsors midlertidige standsning eller afbrydelse af det kliniske forsøg af hensyn til forsøgspersonernes sikkerhed

1. Ved anvendelsen af denne forordning underrettes de berørte medlemsstater via EU-portalen om en midlertidig standsning eller en afbrydelse af det kliniske forsøg på grund af en ændring af forholdet mellem fordele og risici.

Denne underretning foretages uden unødig forsinkelse, dog senest 15 dage efter datoen for den midlertidige standsning eller afbrydelsen. Den redegør for årsagerne til den pågældende foranstaltning og specificerer opfølgningsforanstaltningerne.

2. Genoptagelsen af det kliniske forsøg efter en midlertidig standsning som omhandlet i stk. 1, anses for at være en væsentlig ændring, der er omfattet af godkendelsesproceduren i kapitel III.

Artikel 39

Ajourføring af indholdet i resuméet af resultaterne og resuméet for lægmænd

Kommissionen tillægges beføjelse til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 89 med henblik på ændring af bilag IV og V med henblik på at tilpasse dem til den tekniske udvikling eller for at tage hensyn til den internationale reguleringsmæssige udvikling, som Unionen eller medlemsstaterne er involveret i, på området for kliniske forsøg.

KAPITEL VII

SIKKERHEDSINDBERETNING I FORBINDELSE MED ET KLINISK FORSØG

Artikel 40

Elektronisk database til sikkerhedsindberetning

1. Det Europæiske Lægemiddelagentur, som er oprettet ved forordning (EF) nr. 726/2004 (»agenturet«), opretter og driver en elektronisk database for den indberetning, der er omhandlet i artikel 42 og 43. Denne database skal være et modul i den database, der er omhandlet i artikel 24 i forordning (EF) nr. 726/2004 (»Eudravigilance-databasen«).

▼B

2. Agenturet udvikler i samarbejde med medlemsstaterne et struktureret webbaseret standardskema, som sponsorerne skal anvende til indberetning af formodede alvorlige uventede bivirkninger til den i stk. 1 nævnte database.

Artikel 41

Investigators indberetning af hændelser og alvorlige hændelser til sponsor

1. Investigator registrerer og dokumenterer hændelser eller unormale analyseresultater, der i forsøgsprotokollen er identificeret som værende kritiske for sikkerhedsevalueringen, og indberetter dem til sponsor i henhold til indberetningsreglerne og inden for de frister, der er anført i forsøgsprotokollen.

2. Investigator registrerer og dokumenterer alle hændelser, medmindre andet fremgår af forsøgsprotokollen. Investigatoren indberetter alle alvorlige hændelser i forbindelse med de forsøgspersoner, som vedkommende behandler i et klinisk forsøg, til sponsor, medmindre andet fremgår af forsøgsprotokollen.

Investigator indberetter alvorlige hændelser til sponsor uden unødig forsinkelse, dog senest 24 timer efter at have fået kendskab til hændelserne, medmindre protokollen for visse alvorlige hændelser fastsætter, at der ikke kræves omgående indberetning. Hvis det er relevant, sender investigator en opfølgningsrapport til sponsor for at gøre det muligt for denne at vurdere om den alvorlige hændelse har betydning for forholdet mellem risici og fordele ved det kliniske forsøg.

3. Sponsor opbevarer detaljerede optegnelser over alle hændelser, som indberettes af investigator.

4. Får investigator kendskab til en alvorlig hændelse med en formodet årsagssammenhæng med forsøgslægemidlet, som indtræffer efter det kliniske forsøgs afslutning hos en forsøgsperson, der behandles af ham eller hende, skal investigator straks indberette den alvorlige hændelse til sponsor.

Artikel 42

Sponsors indberetning af formodede alvorlige uventede bivirkninger til agenturet

1. Sponsoren for et klinisk forsøg, der udføres i mindst én medlemsstat, foretager straks en elektronisk indberetning til den database, der er nævnt i artikel 40, stk. 1, af alle relevante oplysninger om følgende formodede alvorlige uventede bivirkninger:

a) alle formodede alvorlige uventede bivirkninger af forsøgslægemidler, der indtræffer under det kliniske forsøg, uanset om den formodede alvorlige uventede bivirkning er indtruffet på et sted for et klinisk forsøg i Unionen eller i et tredjeland

b) alle formodede alvorlige uventede bivirkninger i forbindelse med det samme virksomme stof, uanset lægemiddelform og styrke eller den undersøgte indikation, i forsøgslægemidler, der anvendes i det kliniske forsøg, som opstår i et klinisk forsøg, der udelukkende gennemføres i et tredjeland, hvis det kliniske forsøg sponsoreres:

▼B

i) af denne sponsor, eller

ii) af en anden sponsor, der enten tilhører samme moderselskab som sponsoren af det kliniske forsøg, eller som i fællesskab med sponsoren af det kliniske forsøg udvikler lægemidler på grundlag af en formel aftale. Med henblik herpå betragtes tilvejebringelse af forsøgslægemidlet eller videregivelse af oplysninger til en mulig fremtidig markedsføringstilladelsesindehaver om sikkerhedsforhold ikke som fælles udvikling, og

c) alle formodede alvorlige uventede bivirkninger af forsøgslægemidler, der optræder hos en af forsøgspersonerne i det kliniske forsøg, som identificeres af sponsor eller kommer til dennes kendskab efter afslutningen af det kliniske forsøg.

2. Fristen for sponsors indberetning af formodede alvorlige uventede bivirkninger til agenturet skal tage hensyn til bivirkningens alvor, og skal være som følger:

a) i tilfælde af dødelige eller livstruende formodede alvorlige uventede bivirkninger, hurtigst muligt og under alle omstændigheder senest syv dage efter at sponsor har fået kendskab til bivirkningen

b) i tilfælde af formodede alvorlige uventede bivirkninger, der ikke er dødelige eller livstruende, senest 15 dage, efter at sponsor har fået kendskab til bivirkningen

c) i tilfælde af en formodet alvorlig uventet bivirkning, der oprindeligt blev anset for ikke at være dødelig eller livstruende, men som viser sig at være dødelig eller livstruende, uden unødigt ophold og under alle omstændigheder senest syv dage efter at sponsor har fået kendskab til bivirkningen.

Er det nødvendigt for at sikre rettidig indberetning, kan sponsor i overensstemmelse med afsnit 2.4 i bilag III forelægge en første ufuldstændig indberetning fulgt op af en fuldstændig indberetning.

3. Har en sponsor, på grund af manglende ressourcer, ikke mulighed for at fortage indberetning til databasen omhandlet i artikel 40, stk. 1, og har sponsoren den berørte medlemsstats accept heraf, kan vedkommende foretage en indberetning til den medlemsstat, hvor den formodede alvorlige uventede bivirkning indtraf. Denne medlemsstat indberetter den formodede alvorlige uventede bivirkning i overensstemmelse med nærværende artikels stk. 1.

Artikel 43

Sponsors årlige rapport til agenturet

1. For så vidt angår andre forsøgslægemidler end placebo indsender sponsor hvert år via databasen, der er omhandlet i artikel 40, stk. 1, en rapport om sikkerheden af hvert forsøgslægemiddel, der anvendes i et klinisk forsøg, som vedkommende er sponsor for, til agenturet.

2. Involverer et klinisk forsøg brugen af mere end ét forsøgslægemiddel, kan sponsor, hvis der er fastsat bestemmelse herom i forsøgsprotokollen, indsende én enkelt sikkerhedsrapport for alle de forsøgslægemidler, der anvendes i dette kliniske forsøg.

▼B

3. Den i stk. 1 omhandlede årlige rapport indeholder udelukkende aggregerede og anonymiserede data.

4. Den forpligtelse, der er nævnt i stk. 1, starter med den første godkendelse af et klinisk forsøg i henhold til denne forordning. Den udløber med udgangen af det sidste kliniske forsøg, som sponsor gennemfører med forsøgslægemidlet.

Artikel 44

Medlemsstaternes vurdering

1. Agenturet fremsender elektronisk de oplysninger, der er indberettet i overensstemmelse med artikel 42 og 43, til de berørte medlemsstater.

2. Medlemsstaterne samarbejder ved vurderingen af de oplysninger, der er indberettet i overensstemmelse med artikel 42 og 43. Kommissionen kan ved hjælp af gennemførelsesretsakter opstille eller ændre reglerne for dette samarbejde. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 88, stk. 2.

3. Den ansvarlige etiske komité skal inddrages i vurderingen af de oplysninger, der er omhandlet i stk. 1 og 2, såfremt dette er fastsat i lovgivningen i den berørte medlemsstat.

Artikel 45

Tekniske aspekter

De tekniske aspekter i forbindelse med indberetning i overensstemmelse med artikel 41-44 findes i bilag III. Hvor det er nødvendigt for at øge niveauet af beskyttelse for forsøgspersoner, tillægges Kommissionen beføjelse til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 89 for at ændre bilag III med følgende formål:

a) at forbedre oplysningerne om lægemidlers sikkerhed

b) at tilpasse tekniske krav til den tekniske udvikling

c) at tage højde for den internationale reguleringsmæssige udvikling på området for beskyttelseskrav i forbindelse med kliniske forsøg, der er godkendt af organer, som Unionen eller medlemsstaterne deltager i.

Artikel 46

Indberetning med hensyn til hjælpelægemidler

For hjælpelægemidler foretages sikkerhedsindberetningen i overensstemmelse med afsnit IX, kapitel 3, i direktiv 2001/83/EF.

▼B

KAPITEL VIII

GENNEMFØRELSE AF KLINISKE FORSØG, SPONSORS TILSYN, UDDANNELSE OG ERFARING, HJÆLPELÆGEMIDLER

Artikel 47

Overensstemmelse med forsøgsprotokollen og god klinisk praksis

Sponsoren for et klinisk forsøg og investigator sikrer, at det kliniske forsøg gennemføres i overensstemmelse med forsøgsprotokollen og med principperne for god klinisk praksis.

Uden at det berører nogen anden bestemmelse i EU-retten eller Kommissionens retningslinjer, tager sponsor og investigator ved udarbejdelsen af forsøgsprotokollen og ved anvendelse af denne forordning og forsøgsprotokollen desuden passende hensyn til kvalitetsstandarderne og ICH-retningslinjerne for god klinisk praksis.

Kommissionen gør de detaljerede ICH-retningslinjer for god klinisk praksis, der er omhandlet i stk. 2, offentligt tilgængelige.

Artikel 48

Monitorering

Med henblik på at kontrollere, at forsøgspersoners rettigheder, sikkerhed og velbefindende beskyttes, at de indberettede data er pålidelige og robuste, samt at gennemførelsen af det kliniske forsøg er i overensstemmelse med denne forordnings krav, monitorerer sponsor på passende vis gennemførelsen af et klinisk forsøg. Omfanget og arten af monitoreringen fastlægges af sponsor på grundlag af en vurdering, der tager højde for alle det kliniske forsøgs karakteristika, herunder følgende:

a) om det kliniske forsøg er et klinisk lav-interventionsforsøg

b) det kliniske forsøgs mål og metodologi, og

c) graden af interventionens afvigelse fra normal klinisk praksis.

Artikel 49

Egnetheden af de personer, der er involveret i gennemførelsen af det kliniske forsøg

Investigator skal være en læge som defineret i national ret eller en person, der udøver et erhverv, som i den berørte medlemsstat kvalificerer en til at være investigator, fordi det opfylder kravene til nødvendig videnskabelig viden og erfaring i patientpleje.

Andre personer, der er involveret i gennemførelse af et klinisk forsøg, skal være tilstrækkeligt kvalificerede med hensyn til uddannelse og erfaring til at varetage deres opgaver.

▼B

Artikel 50

Egnethed af stederne for kliniske forsøg

De faciliteter, hvor det kliniske forsøg gennemføres, skal være egnede til gennemførelse af det kliniske forsøg i overensstemmelse med denne forordnings krav.

Artikel 51

Sporing, opbevaring, tilbagesendelse og destruktion af forsøgslægemidler

1. Forsøgslægemidler skal kunne spores. De skal opbevares, tilbagesendes og/eller destrueres, alt efter hvad der er hensigtsmæssigt og proportionalt for at sikre forsøgspersoners sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i det kliniske forsøg, idet der navnlig tages hensyn til, om forsøgslægemidlet er et godkendt forsøgslægemiddel, og om det kliniske forsøg er et klinisk lav-interventionsforsøg.

Første afsnit finder også anvendelse på ikke-godkendte hjælpelægemidler.

2. Relevante oplysninger om sporbarhed, opbevaring, tilbagesendelse og destruktion af lægemidler som omhandlet i stk. 1 anføres i ansøgningsdossieret.

Artikel 52

Indberetning af alvorlige overtrædelser

1. Sponsor skal underrette de berørte medlemsstater om en alvorlig overtrædelse af denne forordning eller af den udgave af forsøgsprotokollen, der var gældende på tidspunktet for overtrædelsen, via EU-portalen uden unødig forsinkelse, dog senest syv dage efter at være blevet bekendt med overtrædelsen.

2. I denne artikel forstås ved »en alvorlig overtrædelse« en overtrædelse, der i betydelig grad kan påvirke en forsøgspersons sikkerhed og rettigheder eller pålideligheden og robustheden af de data, der genereres i det kliniske forsøg.

Artikel 53

Andre indberetningsforpligtelser af relevans for forsøgspersoners sikkerhed

1. Sponsor underretter via EU-portalen de berørte medlemsstater om alle uventede hændelser, der påvirker forholdet mellem fordele og risici ved det kliniske forsøg, men som ikke er formodede alvorlige uventede bivirkninger som omhandlet i artikel 42. Denne underretning skal foretages uden unødig forsinkelse, dog senest 15 dage, efter at sponsor er blevet bekendt med hændelsen.

2. Sponsor forelægger via EU-portalen alle inspektionsrapporter fra tredjelandes myndigheder vedrørende det kliniske forsøg for de berørte medlemsstater. Når en berørt medlemsstat anmoder derom, skal sponsor forelægge en oversættelse af rapporten eller resuméet deraf på et af Unionens officielle sprog, som angivet i anmodningen.

▼B

Artikel 54

Nødsikkerhedsforanstaltninger

1. Vil en uventet hændelse i alvorlig grad kunne påvirke forholdet mellem risici og fordele, træffer sponsor og investigator de nødvendige nødsikkerhedsforanstaltninger for at beskytte forsøgspersonerne.

2. Sponsor underretter straks via EU-portalen de berørte medlemsstater om hændelsen og de trufne foranstaltninger.

Denne underretning skal foretages uden unødig forsinkelse, dog senest syv dage, efter at foranstaltningerne er blevet truffet.

3. Denne artikel berører ikke kapitel III og VII.

Artikel 55

Investigatorbrochure

1. Sponsor giver investigator investigatorbrochuren.

2. Investigatorbrochuren opdateres, når der foreligger nye, relevante sikkerhedsoplysninger, og skal gennemgås af sponsor mindst en gang om året.

Artikel 56

Registrering, behandling, håndtering og opbevaring af oplysninger

1. Alle oplysninger om det kliniske forsøg registreres, behandles, håndteres og opbevares af sponsor eller investigator alt efter omstændighederne på en måde, der muliggør korrekt indberetning, fortolkning og efterprøvning, samtidig med at fortroligheden af optegnelser og forsøgspersonernes personoplysninger beskyttes i overensstemmelse med gældende ret om beskyttelse af personoplysninger.

2. Der iværksættes de fornødne tekniske og organisatoriske foranstaltninger til at beskytte de informationer og personoplysninger, der behandles, mod ikke-autoriseret eller ulovlig adgang, udbredelse, formidling, ændring eller tilintetgørelse eller mod hændeligt tab, navnlig når behandlingen indebærer overførsel via et netværk.

Artikel 57

Masterfil for det kliniske forsøg

Sponsor og investigator fører en masterfil for det kliniske forsøg. Masterfilen for det kliniske forsøg skal til enhver tid indeholde de vigtigste dokumenter vedrørende det kliniske forsøg, som gør det muligt at kontrollere gennemførelsen af et klinisk forsøg og kvaliteten af de genererede data under hensyntagen til alle det kliniske forsøgs karakteristika, herunder navnlig om det kliniske forsøg er et klinisk lavinterventionsforsøg. Den skal være umiddelbart og direkte tilgængelig på medlemsstaternes anmodning.

Den masterfil for det kliniske forsøg, som føres af investigator, og den, som føres af sponsor, kan have forskelligt indhold, hvis investigators og sponsors forskellige ansvarsområder berettiger det.

▼B

Artikel 58

Arkivering af masterfilen for det kliniske forsøg

Medmindre anden EU-lovgivning kræver arkivering i en længere periode, opbevarer sponsor og investigator indholdet af masterfilen for det kliniske forsøg i mindst 25 år efter det kliniske forsøgs afslutning. Forsøgspersonernes journaler opbevares dog i overensstemmelse med national ret.

Indholdet af masterfilen for det kliniske forsøg arkiveres på en sådan måde, at det kan stilles til rådighed og er tilgængeligt for de kompetente myndigheder, så snart der anmodes herom.

Enhver overdragelse af ejendomsretten til indholdet af masterfilen for det kliniske forsøg skal dokumenteres. Den nye ejer påtager sig det ansvar, der er fastsat i denne artikel.

Sponsor udpeger personer inden for sin organisation, som skal være ansvarlige for arkiverne. Kun disse personer skal have adgang til arkiverne.

De medier, der anvendes til at arkivere indholdet af masterfilen for det kliniske forsøg, skal give sikkerhed for, at dette indhold forbliver fuldstændigt og læseligt i hele den periode, der er nævnt i stk. 1.

Enhver ændring i indholdet af masterfilen for det kliniske forsøg skal kunne spores.

Artikel 59

Hjælpelægemidler

1. Kun godkendte hjælpelægemidler må anvendes i et klinisk forsøg.

2. Stk. 1 finder ikke anvendelse, hvis der ikke findes et godkendt hjælpelægemiddel, eller hvis sponsor ikke med rimelighed kan forventes at anvende et godkendt hjælpelægemiddel. En begrundelse herfor medtages i forsøgsprotokollen.

3. Medlemsstaterne sikrer, at ikke-godkendte hjælpelægemidler kan indføres på deres områder med henblik på anvendelse i et klinisk forsøg i overensstemmelse med stk. 2.

KAPITEL IX

FREMSTILLING OG IMPORT AF FORSØGSLÆGEMIDLER OG HJÆLPELÆGEMIDLER

Artikel 60

Anvendelsesområdet for dette kapitel

Dette kapitel anvendelse på fremstilling og import af forsøgslægemidler og hjælpelægemidler.

Artikel 61

Tilladelse til fremstilling og import

1. Fremstilling og import af forsøgslægemidler i Unionen må kun finde sted, hvis der foreligger en tilladelse.

▼M1

Import af forsøgslægemidler fra andre dele af Det Forenede Kongerige til Nordirland og, indtil den 31. december 2024, til Cypern, Irland og Malta er dog ikke betinget af, at der foreligger en sådan tilladelse, forudsat at alle følgende betingelser er opfyldt:

▼M1

a) forsøgslægemidlerne har været underkastet attestering af batchfrigivelse enten i Unionen eller i andre dele af Det Forenede Kongerige end Nordirland for at kontrollere overholdelsen af kravene fastsat i artikel 63, stk. 1

b) forsøgslægemidlerne stilles kun til rådighed for forsøgspersoner i den medlemsstat, hvortil disse forsøgslægemidler importeres, eller, hvis de importeres til Nordirland, stilles kun til rådighed for forsøgspersoner i Nordirland.

▼B

2. For at opnå den i stk. 1 omhandlede tilladelse skal ansøgeren opfylde følgende krav:

a) med henblik på fremstilling eller import råde over passende og tilstrækkelige lokaler, teknisk udstyr og kontrolfaciliteter, som overholder kravene i denne forordning

b) til stadighed råde over mindst én sagkyndig person, der opfylder kravene til kvalifikationer i artikel 49, stk. 2 og 3, i direktiv 2001/83/EF (»sagkyndig person«).

3. Ansøgeren angiver i anmodningen om tilladelse de typer og lægemiddelformer af forsøgslægemidler, som skal fremstilles eller importeres, fremstillings- eller importaktiviteterne, fremstillingsprocessen, hvis det er relevant, det sted, hvor forsøgslægemidlerne skal fremstilles, eller det sted i Unionen, hvortil de skal importeres, og detaljerede oplysninger om den sagkyndige person.

4. Artikel 42-45 og artikel 46, litra e), i direktiv 2001/83/EF finder tilsvarende anvendelse på den i stk. 1 omhandlede tilladelse.

5. Stk. 1 finder ikke anvendelse på følgende processer:

a) ommærkning eller ompakning, for så vidt disse processer udføres på hospitaler, sundhedscentre eller klinikker, af farmaceuter eller af andre personer, der i henhold til den berørte medlemsstats lovgivning har tilladelse til at udføre de omtalte processer, og for så vidt forsøgslægemidlerne udelukkende er beregnet til brug på hospitaler, sundhedscentre eller klinikker, der deltager i det samme kliniske forsøg i samme medlemsstat

b) præparering af radioaktive lægemidler, der anvendes som diagnostiske forsøgslægemidler, for så vidt denne proces udføres på hospitaler, sundhedscentre eller klinikker, af farmaceuter eller af andre personer, der i henhold til den berørte medlemsstats lovgivning har tilladelse til at udføre den omtalte proces, og for så vidt forsøgslægemidlerne udelukkende er beregnet til brug på hospitaler, sundhedscentre eller klinikker, der deltager i det samme kliniske forsøg i samme medlemsstat

c) tilberedning af lægemidler, jf. artikel 3, nr. 1) og 2), i direktiv 2001/83/EF, til anvendelse som forsøgslægemidler, for så vidt denne proces udføres på hospitaler, sundhedscentre eller klinikker, der i henhold til den berørte medlemsstats lovgivning har tilladelse til at udføre de omtalte processer, og for så vidt forsøgslægemidlerne udelukkende er beregnet til brug på hospitaler, sundhedscentre eller klinikker, der deltager i det samme kliniske forsøg i samme medlemsstat.

6. Medlemsstaterne lader de processer, der er anført i stk. 5, omfatte af passende og rimelige krav for at sikre forsøgspersonernes sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i det kliniske forsøg. De sikrer, at processerne regelmæssigt inspiceres.

▼B

Artikel 62

Den sagkyndige persons ansvarsområder

1. Den sagkyndige person sikrer, at hvert batch af forsøgslægemidler, der er fremstillet i eller importeres til Unionen, opfylder de krav, der er fastsat i artikel 63, og attesterer, at disse krav er opfyldt.

2. Det certifikat, der er omhandlet i stk. 1, stilles til rådighed af sponsor på anmodning af den berørte medlemsstat.

Artikel 63

Fremstilling og import

1. Forsøgslægemidler fremstilles ved anvendelse af fremstillingspraksis, som sikrer kvaliteten af sådanne lægemidler, for at beskytte forsøgspersonens sikkerhed og pålideligheden og robustheden af kliniske data genereret i kliniske forsøg (i det følgende benævnt »god fremstillingspraksis«). Kommissionen tillægges beføjelse til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 89 for at specificere principperne og retningslinjerne for god fremstillingspraksis og de nærmere bestemmelser om inspektion med henblik på at sikre forsøgslægemidlers kvalitet under hensyntagen til forsøgspersonernes sikkerhed eller dataenes pålidelighed og robusthed, den tekniske udvikling og den internationale reguleringsmæssige udvikling, som Unionen eller medlemsstaterne er involveret i.

Kommissionen vedtager og offentliggør desuden detaljerede retningslinjer i overensstemmelse med disse principper for god fremstillingspraksis og reviderer dem om nødvendigt for at tage hensyn til de tekniske og videnskabelige fremskridt.

2. Stk. 1 finder ikke anvendelse på processer, der er omhandlet i artikel 61, stk. 5.

3. Forsøgslægemidler, som importeres til Unionen, fremstilles ved anvendelse af kvalitetsstandarder, der mindst svarer til dem, der er fastsat i henhold til stk. 1.

4. Medlemsstaterne sikrer ved hjælp af inspektioner, at kravene i denne artikel opfyldes.

Artikel 64

Ændring af godkendte forsøgslægemidler

Artikel 61, 62 og 63 finder anvendelse på godkendte forsøgslægemidler kun for så vidt angår ændringer af sådanne lægemidler, der ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse.

Artikel 65

Fremstilling af hjælpelægemidler

Er hjælpelægemidlet ikke godkendt, eller hvis et godkendt hjælpelægemiddelændres, og denne ændring ikke er omfattet af en markedsføringstilladelse, skal det fremstilles i overensstemmelse med god fremstillingspraksis, jf. artikel 63, stk. 1, eller mindst efter en tilsvarende standard for at sikre passende kvalitet.

▼B

KAPITEL X

MÆRKNING

Artikel 66

Ikke-godkendte forsøgslægemidler og ikke-godkendte hjælpelægemidler

1. Den ydre emballage og den indre emballage af ikke-godkendte forsøgslægemidler og ikke-godkendte hjælpelægemidler skal være forsynet med følgende oplysninger:

a) oplysninger til identifikation af kontaktpersoner eller personer, der er involveret i det kliniske forsøg

b) oplysninger til identifikation af det kliniske forsøg

c) oplysninger til identifikation af lægemidlet

d) oplysninger om brugen af lægemidler.

2. De oplysninger, der skal være anført på den ydre emballage og den indre emballage, skal sikre forsøgspersonernes sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i det kliniske forsøg, samtidig med at der tages hensyn til det kliniske forsøgs design, om lægemidlerne er forsøgslægemidler eller hjælpelægemidler, og om disse lægemidler har særlige egenskaber.

De oplysninger, der skal være anført på den ydre emballage og den indre emballage, skal være let læselige.

En liste over de oplysninger, der skal være anført på den ydre emballage og den indre emballage, er anført i bilag VI.

Artikel 67

Godkendte forsøgslægemidler og godkendte hjælpelægemidler

1. Godkendte forsøgslægemidler og godkendte hjælpelægemidler skal mærkes:

a) i overensstemmelse med artikel 66, stk. 1, eller

b) i overensstemmelse med afsnit V i direktiv 2001/83/EF.

2. Uanset stk. 1, litra b), gælder, at hvis de i forsøgsprotokollen nævnte specifikke omstændigheder ved et klinisk forsøg kræver det af hensyn til forsøgspersonens sikkerhed eller pålideligheden og robustheden af data genereret i det kliniske forsøg, skal den ydre emballage og den indre emballage af godkendte forsøgslægemidler være forsynet med yderligere oplysninger til identifikation af det kliniske forsøg og kontaktpersonen. En liste over disse yderligere oplysninger, der skal anføres på den ydre emballage og den indre emballage, er anført i bilag VI, afsnit C.

Artikel 68

Radioaktive lægemidler, der anvendes som forsøgslægemidler eller hjælpelægemidler til en medicinsk diagnose

Artikel 66 og 67 finder ikke anvendelse på radioaktive lægemidler, der anvendes som diagnostiske forsøgslægemidler eller som diagnostiske hjælpelægemidler.

▼B

De lægemidler, der er omhandlet i stk. 1, mærkes på passende vis for at sikre forsøgspersonens sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i det kliniske forsøg.

Artikel 69

Sprog

Den berørte medlemsstat fastsætter, hvilket sprog oplysningerne på etiketten skal affattes på. Lægemidlet kan mærkes på flere sprog.

Artikel 70

Delegeret retsakt

Kommissionen tillægges beføjelse til at vedtage delegerede retsakter i overensstemmelse med artikel 89 for så vidt angår ændring af bilag VI med henblik på at sikre forsøgspersonernes sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i et klinisk forsøg eller for at tage hensyn til den tekniske udvikling.

KAPITEL XI

SPONSOR OG INVESTIGATOR

Artikel 71

Sponsor

Et klinisk forsøg kan have en eller flere sponsorer.

En sponsor kan i en skriftlig kontrakt uddelegere en eller alle sine opgaver til en enkeltperson, en virksomhed, en institution eller en organisation. En sådan uddelegering berører ikke sponsors ansvar, navnlig vedrørende forsøgspersoners sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i det kliniske forsøg.

Investigator og sponsor kan være en og samme person.

Artikel 72

Medsponsorering

1. Med forbehold af artikel 74 har alle sponsorer i et klinisk forsøg med mere end én sponsor det ansvar, som påhviler en sponsor i henhold til denne forordning, medmindre sponsorerne beslutter noget andet i en skriftlig kontrakt om deres respektive ansvar. Er det i kontrakten ikke oplyst, hvilken sponsor der har et givet ansvar, påhviler ansvaret alle sponsorer.

2. Uanset stk. 1 har sponsorerne i fællesskab ansvar for at udpege:

a) en sponsor med ansvar for overholdelse af sponsors forpligtelser i de godkendelsesprocedurer, der er fastsat i kapitel II og III

▼B

b) en sponsor med ansvar for at være kontaktpunkt for modtagelse af alle spørgsmål vedrørende det kliniske forsøg fra forsøgspersoner, investigatorer eller berørte medlemsstater og svare på dem

c) en sponsor med ansvar for gennemførelse af de foranstaltninger, der træffes i overensstemmelse med artikel 77.

Artikel 73

Hovedinvestigator

En hovedinvestigator sikrer, at et klinisk forsøg på et klinisk forsøgssted opfylder kravene i denne forordning.

Hovedinvestigatoren uddelegerer opgaver blandt medlemmerne af teamet af investigatorer på en sådan måde, at forsøgspersonernes sikkerhed og pålideligheden og robustheden af data genereret i et klinisk forsøg ikke bringes i fare.

Artikel 74

Sponsors retlige repræsentant i Unionen

1. Er sponsor af et klinisk forsøg ikke etableret i Unionen, sikrer sponsor, at der er udpeget en fysisk eller juridisk person i Unionen som dennes retlige repræsentant. Den retlige repræsentant er ansvarlig for at sikre, at sponsors forpligtelser i henhold til denne forordning opfyldes, og er adressat for al kommunikation med sponsor i henhold til denne forordning. Al kommunikation med denne retlige repræsentant anses for at være kommunikation med sponsor.

2. Medlemsstaterne kan vælge ikke at anvende stk. 1 hvad angår kliniske forsøg, der udelukkende skal gennemføres på deres område eller på deres område og et tredjelands område, forudsat at de sikrer, at sponsor udpeger mindst en kontaktperson på deres område for det pågældende kliniske forsøg, som skal være adressat for al kommunikation med sponsor i henhold til denne forordning.

3. Hvad angår kliniske forsøg, der skal gennemføres i mere end en medlemsstat, kan alle de pågældende medlemsstater vælge ikke at anvende stk. 1, forudsat at de sikrer, at sponsor udpeger mindst en kontaktperson i Unionen for det pågældende kliniske forsøg, som skal være adressat for al kommunikation med sponsor i henhold til denne forordning.

Artikel 75

Ansvar

Dette kapitel berører ikke det civil- og strafferetlige ansvar, der påhviler sponsor, investigator eller personer, til hvem sponsor har uddelegeret opgaver.

▼B

KAPITEL XII

SKADESERSTATNING

Artikel 76

Skadeserstatning

1. Medlemsstaterne sikrer, at der findes erstatningsordninger for skader påført en forsøgsperson ved deltagelse i et klinisk forsøg, der gennemføres på deres område, i form af forsikring, en garanti eller en tilsvarende ordning, der med hensyn til sit formål kan sidestilles hermed, og som er passende i forhold til risikoens art og omfang.

2. Sponsor og investigator anvender den i stk. 1 nævnte ordning i den form, der er hensigtsmæssig for den berørte medlemsstat, hvor det kliniske forsøg gennemføres.

3. Medlemsstaterne kræver ikke, at sponsorer af kliniske lav-interventionsforsøg ligeledes anvender den i stk. 1 nævnte ordning, hvis eventuelle skader, der kan påføres en forsøgsperson ved anvendelse af forsøgslægemidlet i overensstemmelse med forsøgsprotokollen for det pågældende kliniske forsøg, på denne medlemsstats område er dækket af den gældende erstatningsordning, der allerede er i kraft.

KAPITEL XIII

MEDLEMSSTATERNES TILSYN, EU-INSPEKTIONER OG -KONTROL

Artikel 77

Korrigerende foranstaltninger, der træffes af medlemsstaterne

1. Har en berørt medlemsstat berettigede grunde til at mene, at kravene i denne forordning ikke længere er opfyldt, kan den træffe følgende foranstaltninger på sit område:

a) tilbagekalde godkendelsen af et klinisk forsøg

b) suspendere et klinisk forsøg

c) kræve, at sponsor ændrer et hvilket som helst aspekt af det kliniske forsøg.

2. Inden den berørte medlemsstat træffer en af de i stk. 1 nævnte foranstaltninger, anmoder den sponsor og/eller investigator om en udtalelse, bortset fra tilfælde, hvor det er påkrævet, at der træffes øjeblikkelige foranstaltninger. Denne udtalelse skal afgives inden for syv dage.

3. Den berørte medlemsstat underretter alle berørte medlemsstater via EU-portalen umiddelbart efter at have truffet en i stk. 1 omhandlet foranstaltning.

4. Hver berørt medlemsstat kan høre de øvrige berørte medlemsstater, inden den træffer en af de i stk. 1 omhandlede foranstaltninger.

▼B

Artikel 78

Medlemsstaternes inspektioner

1. Medlemsstaterne udpeger inspektører, der skal udføre inspektioner med henblik på at føre tilsyn med, at denne forordning overholdes. De sikrer, at disse inspektører har de nødvendige kvalifikationer og den nødvendige uddannelse.

2. Inspektionerne gennemføres under ansvar af den medlemsstat, hvor inspektionen finder sted.

3. Agter en berørt medlemsstat at foretage en inspektion på sit område eller i et tredjeland med hensyn til et eller flere kliniske forsøg, som gennemføres i mere end én medlemsstat, underretter den de øvrige berørte medlemsstater, Kommissionen og agenturet herom via EU-portalen og meddeler dem sine resultater efter inspektionen.

4. Ikke-kommercielle sponsorer kan fritages for eventuelle inspektionsgebyrer.

5. For at anvende de disponible ressourcer effektivt og undgå gentagelser koordinerer agenturet samarbejdet om inspektioner mellem de berørte medlemsstater om inspektioner, som foretages i medlemsstater og i tredjelande, og om inspektioner, der foretages i forbindelse med en ansøgning om markedsføringstilladelse i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004.

6. Efter en inspektion udarbejder den medlemsstat, under hvis ansvar inspektionen er blevet gennemført, en inspektionsrapport. Den pågældende medlemsstat stiller inspektionsrapporten til rådighed for den inspicerede enhed og sponsor for det relevante kliniske forsøg og indsender inspektionsrapporten via EU-portalen.

7. Kommissionen fastlægger ved hjælp af gennemførelsesretsakter de nærmere bestemmelser om inspektionsprocedurerne, herunder kravene til inspektørernes kvalifikationer og uddannelse. Disse gennemførelsesretsakter vedtages efter undersøgelsesproceduren i artikel 88, stk. 2.

Artikel 79

EU-kontrol

1. Kommissionen kan foretage kontrol for at verificere

a) om medlemsstaterne fører korrekt tilsyn med, at denne forordning overholdes

b) om de reguleringsmæssige bestemmelser vedrørende kliniske forsøg, der gennemføres uden for Unionen, sikrer, at nr. 8) i »Indledning og generelle principper« i bilag I til direktiv 2001/83/EF overholdes

c) om de reguleringsmæssige bestemmelser vedrørende kliniske forsøg, der gennemføres uden for Unionen sikrer, at artikel 25, stk. 5, i denne forordning overholdes.

2. Den i stk. 1, litra a), nævnte EU-kontrol tilrettelægges i samarbejde med de berørte medlemsstater.

Kommissionen udarbejder i samarbejde med medlemsstaterne et program for den i stk. 1, litra b) og c) omhandlede EU-kontrol.

▼B

For hver EU-kontrol, Kommissionen har foretaget, udarbejder den en rapport om resultaterne. Om nødvendigt skal disse rapporter indeholde henstillinger. Kommissionen indsender disse rapporter via EU-portalen.

KAPITEL XIV

IT-INFRASTRUKTUR

Artikel 80

EU-portal

I samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen opretter og vedligeholder agenturet en portal på EU-plan som central portal for indsendelse af data og oplysninger vedrørende kliniske forsøg i henhold til denne forordning. EU-portalen skal være teknisk avanceret og brugervenlig, så unødigt arbejde undgås.

Data og oplysninger, der indsendes via EU-portalen, lagres i EU-databasen.

Artikel 81

EU-database

1. I samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen opretter og vedligeholder agenturet en EU-database på EU-plan. Agenturet betragtes som værende registeransvarlig for EU-databasen og har ansvaret for at undgå unødvendig dublering mellem EU-databasen og EudraCT- og Eudravigilance-databaserne.

EU-databasen indeholder de data og oplysninger, der er forelagt i overensstemmelse med denne forordning.

I EU-databasen skal hvert klinisk forsøg identificeres ved hjælp af et unikt EU-forsøgsnummer. Sponsor skal henvise til dette EU-forsøgsnummer i senere forelæggelser, som vedrører eller henviser til dette kliniske forsøg.

2. EU-databasen oprettes for at gøre det muligt for de berørte medlemsstaters kompetente myndigheder at samarbejde i det omfang, det er nødvendigt for anvendelsen af denne forordning, og at søge efter specifikke kliniske forsøg. Den letter kommunikationen mellem sponsorer og berørte medlemsstater og gør det endvidere muligt for sponsorer at henvise til tidligere indgivelser af et ansøgningsdossier vedrørende godkendelse af et klinisk forsøg eller en væsentlig ændring. Den skal også give EU-borgerne mulighed for at få adgang til kliniske oplysninger om lægemidler. Med henblik herpå skal alle data i EU-databasen opbevares i et format, der er let at søge i, alle indbyrdes forbundne data skal grupperes ved hjælp af EU-forsøgsnummeret, og der skal etableres hyperlinks for at sammenknytte indbyrdes forbundne data og dokumenter lagret i EU-databasen og andre databaser, der forvaltes af agenturet.

3. EU-databasen støtter registreringen og indgivelsen til det lægemiddelkatalog, der er indeholdt i Eudravigilance-databasen, af alle de data om lægemidler uden markedsføringstilladelse i Unionen og stoffer, der ikke er godkendt som en del af et lægemiddel i Unionen, der er nødvendige for at vedligeholde kataloget. I dette øjemed og også med henblik på at gøre det muligt for sponsor at krydshenvise til tidligere ansøgninger udstedes der et EU-lægemiddelnummer for hvert lægemiddel uden markedsføringstilladelse, og der udstedes en EU-kode for

▼B

virksomme stoffer for hvert nyt virksomt stof, der ikke tidligere er godkendt som del af et lægemiddel i Unionen. Dette skal ske forud for eller under ansøgningen om godkendelse af det første kliniske forsøg med det pågældende produkt eller det pågældende virksomme stof, der indgives i henhold til denne forordning. Disse numre nævnes i alle senere ansøgninger om kliniske forsøg og om væsentlige ændringer hertil.

De data, der er indgivet i overensstemmelse med første afsnit, om lægemidlerne og stofferne skal overholde EU-standarder og internationale standarder for identifikation af lægemidler og virksomme stoffer. Når et forsøgslægemiddel, der allerede har en markedsføringstilladelse i Unionen, og/eller et virksomt stof, som er en del af et lægemiddel med markedsføringstilladelse i Unionen, skal anvendes i et klinisk forsøg, henvises der til det pågældende produktnummer og det pågældende nummer for det virksomme stof i ansøgningen om dette kliniske forsøg.

4. EU-databasen er offentligt tilgængelig, medmindre alle eller dele af de data og oplysninger, der er indeholdt deri, skal behandles fortroligt af følgende årsager:

a) beskyttelse af personoplysninger i henhold til forordning (EF) nr. 45/2001

b) beskyttelse af kommercielt fortrolige oplysninger, især ved at der tages hensyn til status for markedsføringstilladelsen for lægemidlet, medmindre væsentlige samfundsinteresser taler for at give adgang til dem

c) beskyttelse af fortrolig kommunikation mellem medlemsstaterne om udarbejdelsen af vurderingsrapporten

d) sikring af effektivt tilsyn med gennemførelsen af et klinisk forsøg fra medlemsstaternes side.

5. Medmindre væsentlige samfundsinteresser taler for at give adgang til dataene, er data indeholdt i ansøgningsdossieret ikke offentligt tilgængelige, før afgørelsen om det kliniske forsøg er truffet, jf. dog stk. 4.

6. EU-databasen må kun indeholde personoplysninger i det omfang, dette er nødvendigt med henblik på stk. 2.

7. Ingen personoplysninger vedrørende forsøgspersoner må være offentligt tilgængelige.

8. EU-databasens brugergrænseflade skal være tilgængelig på alle officielle EU-sprog.

9. Sponsor skal i EU-databasen løbende opdatere oplysninger om ændringer af kliniske forsøg, som ikke er væsentlige ændringer, men som er relevante for den berørte medlemsstats tilsyn med det kliniske forsøg.

10. Agenturet, Kommissionen og medlemsstaterne sikrer, at den registrerede på effektiv vis kan udøve deres ret til indsigt i, berigtigelse af og indsigelse mod deres personoplysninger i overensstemmelse med forordning (EF) nr. 45/2001 og national databeskyttelseslovgivning til gennemførelse af direktiv 95/46/EF. De sikrer, at registrerede på effektiv vis kan udøve deres ret til at få adgang til deres oplysninger, og retten

▼B

til at få ukorrekte eller ufuldstændige oplysninger berigtiget eller slettet. Inden for deres respektive ansvarsområder sikrer agenturet, Kommissionen og medlemsstaterne, at ukorrekte og ulovligt behandlede oplysninger slettes i overensstemmelse med gældende ret. Berigtigelser og sletninger foretages så hurtigt som muligt og senest 60 dage efter, at en registreret har anmodet herom.

Artikel 82

EU-portalens og EU-databasens funktionsdygtighed

1. Agenturet udarbejder i samarbejde med medlemsstaterne og Kommissionen funktionsspecifikationerne for EU-portalen og EU-databasen samt tidsplanen for deres gennemførelse.

2. På grundlag af en uafhængig revisionsrapport underretter agenturets bestyrelse Kommissionen, når den har verificeret, at EU-portalen og EU-databasen har opnået fuld funktionsdygtighed, og systemerne opfylder de funktionsspecifikationer, der er udarbejdet i henhold til stk. 1.

3. Når Kommissionen har sikret sig, at de i stk. 2 nævnte betingelser er opfyldt, offentliggør den en meddelelse herom i *Den Europæiske Unions Tidende*.

KAPITEL XV

SAMARBEJDE MELLEM MEDLEMSSTATERNE

Artikel 83

Nationale kontaktpunkter

1. Hver medlemsstat udpeger et national kontaktpunkt med henblik på at lette anvendelsen af de procedurer, der er fastsat i kapitel II og III.

2. Hver medlemsstat oplyser Kommissionen om det i stk. 1 omhandlede kontaktpunkt. Kommissionen offentliggør en liste over de nationale kontaktpunkter.

Artikel 84

Støtte fra agenturet og Kommissionen

Agenturet støtter medlemsstaternes samarbejde inden for rammerne af de godkendelsesprocedurer, der er fastsat i kapitel II og III i denne forordning, ved at opretholde og ajourføre EU-portalen og EU-databasen, i overensstemmelse med de erfaringer, som er erhvervet i forbindelse med gennemførelsen af denne forordning.

Kommissionen støtter det samarbejde mellem medlemsstaterne, der er omhandlet i artikel 44, stk. 2.

Artikel 85

Koordinerende og rådgivende gruppe for kliniske forsøg

1. Der nedsættes hermed en koordinerende og rådgivende gruppe for kliniske forsøg (Clinical Trials Coordination and Advisory Group — »CTAG«), der består af de nationale kontaktpunkter, der er nævnt i artikel 83.

▼B

2. CTAG's opgaver er følgende:

a) at støtte udvekslingen af oplysninger mellem medlemsstaterne og Kommissionen om de erfaringer, der gøres med gennemførelsen af denne forordning

b) at bistå Kommissionen med at yde den i artikel 84, stk. 2, omhandlede støtte

c) at udarbejde henstillinger om kriterier vedrørende udvælgelsen af en rapporterende medlemsstat.

3. En repræsentant for Kommissionen varetager CTAG's formandskab.

4. CTAG holder møder med regelmæssige mellemrum samt efter behov på anmodning af Kommissionen eller en medlemsstat. Ethvert punkt på dagsordenen for mødet opføres på anmodning af Kommissionen eller en medlemsstat.

5. Sekretariatsarbejdet varetages af Kommissionen.

6. CTAG fastsætter selv sin forretningsorden. Forretningsordenen offentliggøres.

KAPITEL XVI

GEBYRER

Artikel 86

Generelt princip

Denne forordning berører ikke medlemsstaternes mulighed for at opkræve et gebyr for de aktiviteter, der er beskrevet i denne forordning, på den betingelse at gebyret fastsættes på en gennemsigtig måde og på grundlag af princippet om omkostningsdækning. Medlemsstaterne kan indføre reducerede gebyrer for ikke-kommercielle kliniske forsøg.

Artikel 87

Et gebyr pr. aktivitet pr. medlemsstat

En medlemsstat må ikke kræve, at der for en vurdering som omhandlet i kapitel II og III betales gebyr flere gange til forskellige organer, der er involveret i denne vurdering.

KAPITEL XVII

GENNEMFØRELSESRETSAKTER OG DELEGEREDE RETSAKTER

Artikel 88

Udvalgsprocedure

1. Kommissionen bistås af Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler, der er nedsat ved direktiv 2001/83/EF. Dette udvalg er et udvalg som omhandlet i forordning (EU) nr. 182/2011.

2. Når der henvises til dette stykke, anvendes artikel 5 i forordning (EU) nr. 182/2011.

Afgiver udvalget ikke nogen udtalelse, vedtager Kommissionen ikke udkastet til gennemførelsesretsakt, og artikel 5, stk. 4, tredje afsnit, i forordning (EU) nr. 182/2011 finder anvendelse.

▼B

Artikel 89

Udøvelse af de delegerede beføjelser

1. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter tillægges Kommissionen på de i denne artikel fastlagte betingelser.

2. Beføjelsen til at vedtage delegerede retsakter, jf. artikel 27, 39 og 45, artikel 63, stk. 1, og artikel 70 tillægges Kommissionen for en periode på fem år fra den dato, der er nævnt i artikel 99, stk. 2. Kommissionen udarbejder en rapport vedrørende delegationen af beføjelser senest seks måneder inden udløbet af femårsperioden. Delegationen af beføjelser forlænges stiltiende for perioder af samme varighed, medmindre Europa-Parlamentet eller Rådet modsætter sig en sådan forlængelse senest tre måneder inden udløbet af hver periode.

3. Den i artikel 27, 39 og 45, artikel 63, stk. 1, og artikel 70 omhandlede delegation af beføjelser kan til enhver tid tilbagekaldes af Europa-Parlamentet eller Rådet. En afgørelse om tilbagekaldelse bringer delegationen af de beføjelser, der er angivet i den pågældende afgørelse, til ophør. Den får virkning dagen efter offentliggørelsen af afgørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende* eller på et senere tidspunkt, der angives i afgørelsen. Den berører ikke gyldigheden af delegerede retsakter, der allerede er i kraft.

4. Så snart Kommissionen vedtager en delegeret retsakt, giver den samtidigt Europa-Parlamentet og Rådet meddelelse herom.

5. En delegeret retsakt vedtaget i henhold til artikel 27, 39 og 45, artikel 63, stk. 1, og artikel 70 træder kun i kraft, hvis hverken Europa-Parlamentet eller Rådet har gjort indsigelse inden for en frist på to måneder fra meddelelsen af den pågældende retsakt til Europa-Parlamentet og Rådet, eller hvis Europa-Parlamentet og Rådet inden udløbet af denne frist begge har informeret Kommissionen om, at de ikke agter at gøre indsigelse. Fristen forlænges med to måneder på Europa-Parlamentets eller Rådets initiativ.

KAPITEL XVIII

DIVERSE BESTEMMELSER

Artikel 90

Specifikke krav til særlige grupper af lægemidler

Denne forordning berører ikke anvendelsen af national lovgivning, der forbyder eller begrænser anvendelsen af en særlig type humane eller animalske celler eller salg, udlevering eller brug af lægemidler, der indeholder, består af eller er fremstillet af sådanne celler, eller lægemidler, der anvendes som abortfremkaldende midler, eller lægemidler, der indeholder narkotiske stoffer som defineret i de gældende relevante internationale konventioner, som f.eks. FN's enkeltkonvention af 1961 angående narkotiske midler. Medlemsstaterne underretter Kommissionen om den relevante nationale lovgivning.

Der må ikke foretages kliniske forsøg med genterapi, der medfører ændringer i forsøgspersonens kønscellers genetiske identitet.

▼B

Artikel 91

Sammenhæng med anden EU-lovgivning

Denne forordning berører ikke anvendelsen af Rådets direktiv 97/43/Euratom ([1]), Rådets direktiv 96/29/Euratom ([2]), Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF ([3]), Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF ([4]), Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2002/98/EF ([5]), Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/53/EU ([6]) og Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/41/EF ([7]).

Artikel 92

Gratis forsøgslægemidler, andre produkter og procedurer til forsøgspersoner

Uden at det berører medlemsstaternes kompetence inden for udformningen af deres sundhedspolitik samt for organisation og levering af sundhedstjenesteydelser og medicinsk behandling, afholdes omkostningerne i forbindelse med forsøgslægemidler, hjælpelægemidler, medicinsk udstyr, som er nødvendigt for anvendelsen heraf, og procedurer, som er specifikt påkrævet i forsøgsprotokollen, ikke af forsøgspersonen, medmindre national lovgivning i den berørte medlemsstat foreskriver noget andet.

Artikel 93

Databeskyttelse

1. Medlemsstaterne anvender direktiv 95/46/EF på behandlingen af personoplysninger i medlemsstaterne i henhold til denne forordning.

2. Forordning (EF) nr. 45/2001 finder anvendelse på Kommissionens og agenturets behandling af personoplysninger i henhold til denne forordning.

([1]) Rådets direktiv 97/43/Euratom af 30. juni 1997 om beskyttelse af personers sundhed mod faren ved ioniserende stråling i forbindelse med medicinsk bestråling og om ophævelse af direktiv 84/466/Euratom (EFT L 180 af 9.7.1997, s. 22).

([2]) Rådets direktiv 96/29/Euratom af 13. maj 1996 om fastsættelse af grundlæggende sikkerhedsnormer til beskyttelse af befolkningens og arbejdstagernes sundhed mod de farer, som er forbundet med ioniserende stråling (EFT L 159 af 29.6.1996, s. 1).

([3]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/18/EF af 12. marts 2001 om udsætning i miljøet af genetisk modificerede organismer og om ophævelse af Rådets direktiv 90/220/EØF (EFT L 106 af 17.4.2001, s. 1).

([4]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2004/23/EF af 31. marts 2004 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved donation, udtagning, testning, behandling, præservering, opbevaring og distribution af humane væv og celler (EUT L 102 af 7.4.2004, s. 48).

([5]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2002/98/EF af 27. januar 2003 om fastsættelse af standarder for kvaliteten og sikkerheden ved tapning, testning, behandling, opbevaring og distribution af humant blod og blodkomponenter og om ændring af direktiv 2001/83/EF (EUT L 33 af 8.2.2003, s. 30).

([6]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2010/53/EU af 7. juli 2010 om kvalitets- og sikkerhedsstandarder for menneskelige organer til transplantation(EUT L 207 af 6.8.2010, s. 14).

([7]) Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2009/41/EF af 6. maj 2009 om indesluttet anvendelse af genetisk modificerede mikroorganismer (EUT L 125 af 21.5.2009, s. 75).

▼B

Artikel 94

Sanktioner

1. Medlemsstaterne fastsætter bestemmelser om sanktioner for overtrædelse af denne forordning og træffer alle nødvendige foranstaltninger til at sikre, at de gennemføres. Sanktionerne skal være effektive, stå i rimeligt forhold til overtrædelsen og have afskrækkende virkning.

2. De i stk. 1 omhandlede bestemmelser skal bl.a. rette sig mod:

a) manglende overholdelse af bestemmelserne i denne forordning om indgivelse af oplysninger, der skal gøres offentligt tilgængelige, til EU-databasen

b) manglende overholdelse af bestemmelserne i denne forordning om forsøgspersoners sikkerhed.

Artikel 95

Civil- og strafferetligt ansvar

Denne forordning berører ikke nationale bestemmelser og EU-bestemmelser om en sponsors eller en investigators civil- og strafferetlige ansvar.

KAPITEL XIX

AFSLUTTENDE BESTEMMELSER

Artikel 96

Ophævelse

1. Direktiv 2001/20/EF ophæves fra den i artikel 99, stk. 2, fastsatte dato.

2. Henvisninger til direktiv 2001/20/EF gælder som henvisninger til nærværende forordning og læses efter sammenligningstabellen i bilag VII.

Artikel 97

Revision

Fem år efter den i artikel 99, stk. 2, omhandlede dato og hvert femte år derefter forelægger Kommissionen Europa-Parlamentet og Rådet en rapport om anvendelsen af denne forordning. Rapporten skal indeholde en vurdering af virkningerne af forordningen på de videnskabelige og teknologiske fremskridt, fyldestgørende oplysninger om de forskellige typer af kliniske forsøg, som er godkendt i henhold til denne forordning, og de foranstaltninger, der skal vedtages for at opretholde den europæiske kliniske forsknings konkurrencedygtighed. Kommissionen forelægger, hvis det er hensigtsmæssigt, et lovgivningsforslag baseret på rapporten med henblik på at ajourføre bestemmelserne i denne forordning.

Artikel 98

Overgangsbestemmelse

1. Uanset denne forordnings artikel 96, stk. 1, gælder, at hvis ansøgningen om godkendelse af et klinisk forsøg er indgivet inden den dato, der er omhandlet i denne forordnings artikel 96, stk. 2, i henhold til

▼B

direktiv 2001/20/EF, skal dette kliniske forsøg fortsat være omfattet af nævnte direktiv indtil tre år efter denne dato.

2. Uanset denne forordnings artikel 96, stk. 1, gælder, at hvis ansøgningen om godkendelse af et klinisk forsøg er indgivet mellem seks måneder efter datoen for offentliggørelsen af den i denne forordnings artikel 82, stk. 3, omhandlede meddelelse og 18 måneder efter datoen for offentliggørelsen af meddelelsen, eller hvis offentliggørelsen af meddelelsen sker tidligere end den 28. november 2015, ansøgningen om godkendelse er indgivet mellem den 28. maj 2016 og den 28. maj 2017, kan det kliniske forsøg påbegyndes i overensstemmelse med artikel 6, 7 og 9 i direktiv 2001/20/EF. Det kliniske forsøg skal fortsat være omfattet af nævnte direktiv indtil 42 måneder efter offentliggørelsen af den i denne forordnings artikel 82, stk. 3, omhandlede meddelelse eller hvis denne offentliggørelse sker tidligere end den 28. november 2015, indtil den 28. maj 2019.

Artikel 99

Ikrafttræden

Denne forordning træder i kraft på tyvendedagen efter offentliggørelsen i *Den Europæiske Unions Tidende*.

Den finder anvendelse fra seks måneder efter offentliggørelsen af den i artikel 82, stk. 3, omhandlede meddelelse, dog under ingen omstændigheder tidligere end den 28. maj 2016.

Denne forordning er bindende i alle enkeltheder og gælder umiddelbart i hver medlemsstat.

▼B

BILAG I

ANSØGNINGSDOSSIERET VEDRØRENDE DEN OPRINDELIGE ANSØGNING

A. INDLEDNING OG GENERELLE PRINCIPPER

1. Sponsor skal, hvor det er relevant, henvise til eventuelle tidligere ansøgninger. Hvis disse ansøgninger er indgivet af en anden sponsor, skal den skriftlige aftale fra denne sponsor forelægges.

2. Når et klinisk forsøg har mere end én sponsor, skal ansøgningsdossieret indeholde detaljerede oplysninger vedrørende hver sponsors ansvar.

3. Ansøgningen skal underskrives af sponsor eller dennes repræsentant. Denne underskrift bekræfter, at sponsor tilslutter sig følgende:

   a) de afgivne oplysninger er fuldstændige

   b) der gøres i de vedlagte dokumenter nøjagtigt rede for de tilgængelige oplysninger

   c) det kliniske forsøg vil blive gennemført i overensstemmelse med forsøgsprotokollen, og

   d) det kliniske forsøg vil blive gennemført i overensstemmelse med denne forordning.

4. Ansøgningsdossieret i forbindelse med en ansøgning som kun vedrører del I af vurderingsrapporten, jf. artikel 11, skal kun omfatte afsnit B-J og Q i dette bilag.

5. Uden at det berører artikel 26, skal ansøgningsdossieret i forbindelse med en ansøgning som kun vedrører del II af vurderingsrapporten, jf. artikel 11, og ansøgningsdossieret i forbindelse med en ansøgning omhandlet i artikel 14 kun omfatte afsnit K-R i dette bilag.

B. FØLGEBREV

6. Følgebrevet skal angive EU-forsøgsnummeret og det universelle forsøgsnummer, og det skal gøre opmærksom på enhver egenskab, som er særlig for det kliniske forsøg.

7. Det er ikke nødvendigt at gengive oplysninger, som allerede er indeholdt i EU-ansøgningsskemaet, dog med følgende undtagelser:

   a) særlige egenskaber ved populationen for det kliniske forsøg, såsom at forsøgspersonerne ikke er i stand til at give informeret samtykke, mindreårige, gravide kvinder og ammende kvinder

   b) om det kliniske forsøg omfatter første administration af et nyt virksomt stof til mennesker

   c) om agenturet, en medlemsstat eller et tredjeland har givet videnskabelig rådgivning i relation til det kliniske forsøg eller forsøgslægemidlet

   d) om det kliniske forsøg indgår i eller forventes at indgå i en pædiatrisk undersøgelsesplan som omhandlet i afsnit II, kapitel 3, i forordning (EF) nr. 1901/2006 (hvis agenturet allerede har udstedt en afgørelse om en pædiatrisk undersøgelsesplan, skal følgebrevet indeholde et link til agenturets afgørelse på dettes websted)

   e) om forsøgslægemidlerne eller hjælpelægemidlerne er narkotiske, psykotropiske eller radioaktive midler

▼B

f) om forsøgslægemidlerne består af eller indeholder en eller flere genetisk modificerede organismer

g) om sponsor har fået forsøgslægemidlet udpeget som et lægemiddel til sjældne sygdomme i relation til en sjælden tilstand.

h) en udtømmende liste, herunder den lovmæssige status, over alle forsøgslægemidlerne og en liste over alle hjælpelægemidlerne, og

i) en liste over medicinsk udstyr, der skal undersøges i det kliniske forsøg, men som ikke indgår som en del af forsøgslægemidlet eller forsøgslægemidlerne, sammen med en erklæring om, hvorvidt det medicinske udstyr er CE-mærket til den påtænkte anvendelse.

8. Følgebrevet skal angive, hvor oplysningerne i punkt 7 findes i ansøgningsdossieret.

9. Følgebrevet skal angive, om sponsor betragter det kliniske forsøg som et klinisk lav-interventionsforsøg, og indeholde en uddybende begrundelse herfor.

10. Følgebrevet skal angive, om det kliniske forsøgs metodologi kræver, at der udpeges grupper af forsøgspersoner, snarere end enkelte forsøgspersoner, til at modtage forskellige forsøgslægemidler i et klinisk forsøg, og om der som følge heraf indhentes informeret samtykke ved den forenklede metode.

11. Følgebrevet skal angive, hvor i ansøgningsdossieret de nødvendige oplysninger findes med henblik på at kunne foretage en vurdering af, om en bivirkning er en formodet alvorlig uventet bivirkning, dvs. referencesikkerhedsoplysningerne.

12. I tilfælde af en genindgivelse skal følgebrevet angive EU-forsøgsnummeret for den tidligere ansøgning om klinisk forsøg, fremhæve ændringer i forhold til den tidligere indgivelse og, hvis det er relevant, specificere, hvorledes eventuelle uløste problemer i den første indgivelse er blevet håndteret.

C. EU-ANSØGNINGSSKEMAET

13. Det behørigt udfyldte ændringsansøgningsskema.

D. PROTOKOL

14. Forsøgsprotokollen skal beskrive målsætninger, design, metodologi, statistiske overvejelser, formål og tilrettelæggelse i forbindelse med det kliniske forsøg.

15. Forsøgsprotokollen skal identificeres ved hjælp af:

a) det kliniske forsøgs titel

b) EU-forsøgsnummeret

c) sponsors protokolkodenummer, der gælder for alle versioner af forsøgsprotokollen (hvis det er relevant)

d) dato og nummer af versionen, som opdateres i forbindelse med ændringer

e) en kort betegnelse for forsøgsprotokollen, og

f) navn og adresse på sponsor samt navn på og funktion for dennes repræsentant eller repræsentanter, som har tilladelse til at underskrive forsøgsprotokollen eller enhver væsentlig ændring af forsøgsprotokollen.

▼B

16. Protokollen skal så vidt muligt være skrevet i et lettilgængeligt og søgbart format, i stedet for scannede billeder.

17. Forsøgsprotokollen skal mindst indeholde:

a) en erklæring om, at det kliniske forsøg vil blive gennemført i overensstemmelse med forsøgsprotokollen, denne forordning og principperne om god klinisk praksis

b) en udtømmende liste over alle forsøgslægemidler og alle hjælpelægemidler

c) et resumé af resultaterne af ikke-kliniske undersøgelser, der potentielt kan have klinisk betydning, og af andre kliniske forsøg, der er relevante for det kliniske forsøg

d) et resumé af de kendte og potentielle risici og fordele, herunder en evaluering af de forventede fordele og risici med henblik på vurdering i overensstemmelse med artikel 6; i forbindelse med forsøgspersoner, der deltager i et klinisk forsøg i en akut situation, skal det videnskabelige belæg for at antage, at forsøgspersonernes deltagelse har potentiale til at skabe en direkte klinisk relevant fordel, være dokumenteret

e) såfremt patienter har været involveret i udarbejdelsen af det kliniske forsøgs design, en beskrivelse af deres involvering

f) en beskrivelse af og begrundelse for dosis, doseringsregime, administrationsvej og -måde og behandlingsperiode for alle forsøgslægemidler og hjælpelægemidler

g) en erklæring om, hvorvidt forsøgslægemidler og hjælpelægemidler, der anvendes i det kliniske forsøg, er godkendt; og hvis de er godkendt, hvorvidt de i det kliniske forsøg anvendes i overensstemmelse med betingelserne i deres markedsføringstilladelse, samt, hvis de ikke er godkendt, en begrundelse for anvendelsen af hjælpelægemidler, der ikke er godkendt, i det kliniske forsøg

h) en beskrivelse af de grupper og undergrupper af forsøgspersoner, som deltager i det kliniske forsøg, herunder, hvis det er relevant, grupper af forsøgspersoner med særlige behov, f.eks. alder, køn, deltagelse af raske frivillige, forsøgspersoner med sjældne og ultra-sjældne sygdomme

i) henvisninger til litteratur og data, der er relevante for det kliniske forsøg, og som danner grundlag for det kliniske forsøg

j) en diskussion af relevansen af det kliniske forsøg med henblik på vurdering i overensstemmelse med artikel 6

k) en beskrivelse af typen af det kliniske forsøg, der skal gennemføres, og en diskussion af forsøgets design (herunder et skematisk diagram af forsøgets design, procedurer og faser, hvis det er relevant)

l) en specificering af det primære endepunkt og eventuelle sekundære endepunkter, som skal måles under det kliniske forsøg

m) en beskrivelse af de foranstaltninger, der er truffet for at minimere skævvridninger, herunder, hvis det er relevant, randomisering og blinding

n) en beskrivelse af den forventede varighed af forsøgspersonens deltagelse og en beskrivelse af sekvensen og varigheden af alle perioder i det kliniske forsøg, herunder opfølgning, hvis det er relevant

▼B

o) en klar, entydig definition af afslutningen af det pågældende kliniske forsøg og, såfremt dette ikke er datoen for den sidste forsøgspersons sidste besøg, en specificering af den anslåede dato for det kliniske forsøgs afslutning og en begrundelse herfor

p) en beskrivelse af kriterierne for afbrydelse af dele af eller hele det kliniske forsøg

q) ordninger for opretholdelse af randomiseringskoder for behandling under det kliniske forsøg og procedurer i tilfælde af eventuel brydning af koderne

r) en beskrivelse af procedurerne for identificering af de data, som skal registreres direkte i forsøgsoptegnelserne og som betragtes som kildedata

s) en beskrivelse af ordningerne for overholdelse af de gældende regler for indsamling, oplagring og fremtidig anvendelse af biologiske prøver fra forsøgspersoner i kliniske forsøg, hvis det er relevant, medmindre denne beskrivelse findes i et særskilt dokument

t) en beskrivelse af ordninger for sporing, oplagring, destruktion og tilbagesendelse af forsøgslægemidlet og ikke-godkendte hjælpelægemidler i overensstemmelse med artikel 51

u) en beskrivelse af de statistiske metoder, der vil blive anvendt, herunder — hvis det er relevant:

— tidspunktet for en eventuel planlagt mellemliggende analyse og antallet af forsøgspersoner, der skal deltage

— årsagerne til valg af stikprøvestørrelse

— beregninger af det kliniske forsøgs statistiske værdi og kliniske relevans

— det signifikansniveau, der vil blive anvendt

— kriterier for afslutningen af det kliniske forsøg

— procedurer for redegørelse for manglende, uanvendte og falske data og indberetning af eventuelle afvigelser fra den oprindelige statistiske plan, og

— udvælgelse af de forsøgspersoner, der skal inddrages i analysen

v) en beskrivelse af inklusions- og eksklusionskriterier for forsøgspersoner, herunder kriterier for at trække enkelte forsøgspersoner ud af behandlingen eller ud af det kliniske forsøg

w) en beskrivelse af procedurerne for at trække forsøgspersoner ud af behandlingen eller ud af det kliniske forsøg, herunder procedurer for indhentning af data vedrørende forsøgspersoner, der ikke længere deltager i det kliniske forsøg, procedurer for erstatning af forsøgspersoner og opfølgning af forsøgspersoner, der har trukket sig ud af behandlingen eller af det kliniske forsøg

x) en begrundelse for at medtage forsøgspersoner, som ikke er i stand til at give informeret samtykke, eller andre specielle populationer såsom mindreårige

▼B

y) en begrundelse for fordelingen af køn og alder blandt forsøgspersoner og hvis personer af et bestemt køn eller i en bestemt aldersgruppe udelukkes fra eller er underrepræsenteret i det kliniske forsøg, en forklaring på årsagerne og en begrundelse for de pågældende eksklusionskriterier

z) en detaljeret beskrivelse af proceduren for rekruttering og for sikring af informeret samtykke, især når forsøgspersonerne ikke er i stand til at give informeret samtykke

aa) en beskrivelse af behandlingerne, herunder lægemidler, som er tilladte eller ikke tilladte. før eller under det kliniske forsøg

ab) en beskrivelse af ansvarlighedsprocedurerne for levering og administration af lægemidler til forsøgspersoner, herunder opretholdelse af blinding, hvis det er relevant

ac) en beskrivelse af procedurerne for overholdelse af monitoreringen af forsøgspersoner, hvis det er relevant

ad) en beskrivelse af ordninger for monitorering af gennemførelsen af det kliniske forsøg

ae) en beskrivelse af ordningerne for pleje af forsøgspersonerne efter deres deltagelse i det kliniske forsøg, hvis en sådan supplerende pleje er nødvendig på grund af forsøgspersonernes deltagelse i det kliniske forsøg, og hvis denne adskiller sig fra, hvad der normalt forventes i henhold til forsøgspersonens sundhedsmæssige tilstand

af) en specificering af virknings- og sikkerhedsparametrene såvel som af metoderne og tidsplanen for vurdering, registrering og analyse af disse parametre

ag) en beskrivelse af etiske overvejelser vedrørende det kliniske forsøg, såfremt de ikke er beskrevet andetsteds

ah) en udtalelse fra sponsor (enten i forsøgsprotokollen eller i et særskilt dokument), hvori denne bekræfter, at investigatorerne og de institutioner, der er involveret i det kliniske forsøg, vil tillade forsøgsrelateret monitorering, revision og inspektion fra myndighedernes side, herunder give direkte adgang til kildedata og dokumenter

ai) en beskrivelse af offentliggørelsespolitikken

aj) behørigt motiverede grunde til forelæggelse af resuméet af resultaterne af de kliniske forsøg efter mere end et år

ak) en beskrivelse af de foranstaltninger, der træffes for at opfylde de gældende regler om beskyttelse af personoplysninger, navnlig tekniske og organisatoriske foranstaltninger, der vil blive iværksat for at forhindre ikke-autoriseret adgang, udbredelse, formidling, ændring eller tab af behandlede informationer og personoplysninger

al) en beskrivelse af de foranstaltninger, der vil blive iværksat, for at sikre fortroligheden af optegnelser og personoplysninger for de berørte forsøgspersoner i kliniske forsøg

am) en beskrivelse af de foranstaltninger, der vil blive iværksat i tilfælde af brud på datasikkerheden, for at afbøde mulige negative virkninger.

▼B

18. Er et klinisk forsøg gennemført med et virksomt stof, der findes i Unionen under forskellige varemærker i en række godkendte lægemidler, kan man i forsøgsprotokollen definere behandlingen alene på baggrund af det virksomme stof eller ATC-koden (Anatomical Therapeutic Chemical) (niveau 3-5) og undlade at specificere varemærket for hvert produkt.

19. Med hensyn til indberetning af hændelser skal forsøgsprotokollen identificere kategorierne for:

    a) hændelser eller unormale analyseresultater, som er kritiske for sikkerhedsevalueringerne, og som investigator skal indberette til sponsor, og

    b) alvorlige hændelser, som ikke kræver investigators omgående indberetning til sponsor.

20. Forsøgsprotokollen skal beskrive procedurerne for:

    a) fremkaldelse af hændelser og investigators registrering heraf samt investigators indberetning af relevante hændelser til sponsor

    b) investigators indberetning til sponsor af alvorlige hændelser, som er angivet i forsøgsprotokollen som hændelser, der ikke kræver omgående indberetning

    c) sponsors indberetning af formodede alvorlige uventede bivirkninger til Eudravigilance-databasen, og

    d) opfølgning af forsøgspersoner efter bivirkninger, herunder type og varighed af opfølgningen.

21. Såfremt sponsor har til hensigt at indsende en enkelt sikkerhedsrapport for alle de forsøgslægemidler, der anvendes i det kliniske forsøg, i overensstemmelse med artikel 43, stk. 2, skal årsagerne hertil angives i forsøgsprotokollen.

22. Spørgsmål vedrørende mærkning og afblinding af forsøgslægemidler skal om nødvendigt behandles i forsøgsprotokollen.

23. Forsøgsprotokollen skal ledsages af datasikkerhedsmonitoreringskomitéens charter, hvis det er relevant.

24. Forsøgsprotokollen skal ledsages af et sammendrag af samme.

E. INVESTIGATORBROCHUREN

25. Der skal forelægges en investigatorbrochure, som er udarbejdet i overensstemmelse med det videnskabelige vidensniveau og internationale retningslinjer.

26. Formålet med investigatorbrochuren er at give investigatorerne og andre, der er involveret i det kliniske forsøg, oplysninger, som bidrager til deres forståelse af begrundelsen for og deres overholdelse af hovedkravene i forsøgsprotokollen såsom doser, dosishyppighed/-interval, administrationsmetoder og sikkerhedsmonitoreringsprocedurer.

27. Oplysningerne i investigatorbrochuren skal fremlægges i en kortfattet, enkel, objektiv, afbalanceret og ikke-reklamemæssig form, der gør det muligt for en kliniker eller en investigator at forstå dem og foretage en upartisk vurdering af fordele og risici ved det foreslåede kliniske

▼B

forsøg. Den skal udarbejdes på baggrund af al foreliggende information og dokumentation, som understøtter argumentationen for det foreslåede kliniske forsøg og sikker anvendelse af forsøgslægemidlet i det kliniske forsøg, samt beskrives i form af resuméer.

28. Er forsøgslægemidlet godkendt og bruges i overensstemmelse med vilkårene i markedsføringstilladelsen, anvendes det godkendte produktresumé som investigatorbrochure. Hvis betingelserne for brug i det kliniske forsøg adskiller sig fra de godkendte betingelser, skal produktresuméet suppleres med et resumé af relevante ikke-kliniske og kliniske data, der understøtter brugen af forsøgslægemidlet i det kliniske forsøg. Hvis forsøgslægemidlet kun identificeres i forsøgsprotokollen ved det virksomme stof, skal sponsor vælge et produktresumé, som skal svare til investigatorbrochuren, for alle lægemidler, der indeholder det virksomme stof og bruges på et klinisk forsøgssted.

29. I et multinationalt klinisk forsøg, hvor det lægemiddel, der skal bruges i hver berørt medlemsstat, er godkendt på nationalt plan, og produktresuméet varierer blandt de berørte medlemsstater, skal sponsor vælge et enkelt produktresumé for hele det kliniske forsøg. Dette produktresumé skal være det bedst egnede til at tilgodese patientsikkerheden.

30. Er investigatorbrochuren ikke et produktresumé, skal den indeholde et klart identificerbart afsnit med titlen »Referencesikkerhedsoplysninger«. I henhold til punkt 10 og 11 i bilag III skal referencesikkerhedsoplysningerne indeholde produktinformation om forsøgslægemidlet og oplysninger om, hvordan det fastslås hvilke bivirkninger, der skal betragtes som forventede bivirkninger, samt oplysninger om disse bivirkningers hyppighed og art.

F. DOKUMENTATION FOR OVERHOLDELSE AF GOD FREMSTILLINGSPRAKSIS FOR FORSØGSLÆGEMIDLET

31. For så vidt angår dokumentation for overholdelse af god fremstillingspraksis gælder følgende:

32. Der skal ikke indsendes dokumentation, hvis forsøgslægemidlet er godkendt og ikke er ændret, uanset om det fremstilles i eller uden for Unionen.

33. Hvis forsøgslægemidlet ikke er godkendt og ikke har en markedsføringstilladelse fra et tredjeland, der er part i den internationale konference om harmonisering af krav til registrering af lægemidler (ICH), og ikke fremstilles i Unionen, skal følgende dokumentation indgives:

    a) en kopi af tilladelsen, jf. artikel 61, og

    b) et certifikat udstedt af en sagkyndig person i Unionen, der påviser at fremstillingen overholder god fremstillingspraksis, som mindst svarer til god fremstillingspraksis i Unionen, medmindre der er særlige bestemmelser i aftalerne om gensidig anerkendelse mellem Unionen og tredjelande.

34. I alle andre tilfælde skal der forelægges et eksemplar af tilladelsen, jf. artikel 61.

35. For processer i forbindelse med forsøgslægemidler, som er omhandlet i artikel 61, stk. 5, og ikke er omfattet af en tilladelse i overensstemmelse med artikel 61, skal der forelægges dokumentation for overensstemmelse med de krav, der er omhandlet i artikel 61, stk. 6.

▼B

G. FORSØGSLÆGEMIDDELDOSSIER

36. Forsøgslægemiddeldossieret skal indeholde information om kvaliteten af ethvert forsøgslægemiddel, fremstilling af og kontrol med forsøgslægemidlet samt data fra ikke-kliniske undersøgelser og fra dets kliniske anvendelse.

1.1. **Data vedrørende forsøgslægemidlet**

Indledning

37. Forsøgslægemiddeldossieret kan erstattes af anden dokumentation, som kan indsendes alene eller i et forenklet forsøgslægemiddeldossier. Oplysninger om dette forenklede forsøgslægemiddeldossier findes i afsnit 1.2. »Forenklet forsøgslægemiddeldossier ved henvisning til anden dokumentation«.

38. Hvert afsnit i forsøgslægemiddeldossieret skal indeholde en detaljeret indholdsfortegnelse og en ordforklaring.

39. Oplysningerne i forsøgslægemiddeldossieret skal være nøjagtige. Forsøgslægemiddeldossieret må ikke være unødigt omfattende. Data bør fremlægges i tabelform, ledsaget af korte beskrivelse af hovedpunkterne.

Kvalitetsdata

40. Kvalitetsdata skal indsendes i en logisk struktur, som f.eks. den i modul 3 i ICH's CTD-format (fælles teknisk dokument).

Ikke-kliniske data vedrørende toksikologi og farmakologi

41. Forsøgslægemiddeldossieret skal også indeholde resuméer af ikke-kliniske data vedrørende farmakologi og toksikologi for alle forsøgslægemidler, der er anvendt i det kliniske forsøg, i overensstemmelse med internationale retningslinjer. Det skal indeholde en referenceliste over gennemførte undersøgelser og relevante litteraturreferencer. Hvor det er relevant, bør data fremlægges i tabelform, ledsaget af en kort beskrivelse af hovedpunkterne. Resuméer af undersøgelser skal gøre det muligt at bedømme undersøgelsens relevans, og om den er gennemført i overensstemmelse med en acceptabel forsøgsprotokol.

42. Ikke-kliniske data vedrørende farmakologi og toksikologi skal indsendes i en logisk struktur, som f.eks. den i modul 4 i ICH's CTD-format.

43. Forsøgslægemiddeldossieret skal indeholde en kritisk analyse af data, herunder begrundelsen for at udelade data, samt en vurdering af lægemidlets sikkerhed i tilknytning til det foreslåede kliniske forsøg og ikke blot et faktuelt resumé af de gennemførte undersøgelser.

44. Forsøgslægemiddeldossieret skal indeholde en angivelse af status med hensyn til god laboratoriepraksis eller tilsvarende standarder, jf. artikel 25, stk. 3.

45. Det testmateriale, der er brugt i toksicitetsundersøgelser, skal være repræsentativt for det kliniske forsøg med hensyn til kvalitative og kvantitative urenhedsprofiler. Testmaterialet skal forberedes under den nødvendige kontrol for at sikre dette og dermed bestyrke undersøgelsens validitet.

▼B

Data fra tidligere kliniske forsøg og fra erfaringer fra mennesker

46. Data fra tidligere kliniske forsøg og fra erfaringer fra mennesker skal indsendes i en logisk struktur, som f.eks. den i modul 5 i ICH's CTD-format.

47. Dette afsnit skal bestå af resuméer af samtlige tilgængelige data fra tidligere kliniske forsøg og fra erfaringer med forsøgslægemidlerne fra mennesker.

Det skal også indeholde en erklæring om, at disse tidligere kliniske forsøg overholder god klinisk praksis, samt en henvisning til indførelsen i det offentlige register, jf. artikel 25, stk. 6.

Generel vurdering af fordele/risici

48. I dette afsnit gives et kort, integreret resumé samt en kritisk analyse af ikke-kliniske og kliniske data i relation til de potentielle risici og fordele ved forsøgslægemidlet i det foreslåede kliniske forsøg, medmindre disse oplysninger allerede findes i forsøgsprotokollen. I så tilfælde skal der krydshenvises til det relevante afsnit i forsøgsprotokollen. I teksten anføres de undersøgelser, der blev afsluttet før tid, og årsagerne hertil diskuteres. I evalueringer af forudsigelige risici og forventede fordele ved undersøgelser af mindreårige eller voksne uden handleevne skal der tages hensyn til de særlige bestemmelser, der er fastsat i denne forordning.

49. Hvis det er relevant, diskuteres sikkerhedsmargener i henseende til relativ systemisk eksponering for forsøgslægemidlet, fortrinsvis baseret på data for arealet under kurven (AUC-data) eller data for topkoncentration (C_{max}), afhængigt af hvilken af dem der betragtes som mest relevant, frem for anvendt dosis. Den kliniske relevans af eventuelle resultater fra ikke-kliniske og kliniske undersøgelser samt eventuelle anbefalinger vedrørende fremtidig monitorering af effekt og sikkerhed ved kliniske forsøg skal ligeledes diskuteres.

1.2. **Forenklet forsøgslægemiddeldossier ved henvisning til anden dokumentation**

50. Ansøgeren kan henvise til anden dokumentation, der kan indsendes alene eller sammen med et forenklet forsøgslægemiddeldossier.

Mulighed for at henvise til investigatorbrochuren

51. Ansøgeren kan enten udelukkende fremsende forsøgslægemiddeldossieret eller krydshenvise til investigatorbrochuren med hensyn til referencesikkerhedsoplysningerne og resuméerne af de prækliniske og kliniske dele af forsøgslægemiddeldossieret. I sidstnævnte tilfælde skal resuméerne af prækliniske og kliniske oplysninger omfatte data, fortrinsvis i tabelform, med et tilstrækkeligt detaljeringsniveau til at gøre det muligt for assessorerne at afgøre forsøgslægemidlets potentielle toksicitet og sikker brug af lægemidlet i det foreslåede kliniske forsøg. Hvis et bestemt aspekt af de prækliniske eller kliniske data kræver en detaljeret redegørelse fra eksperter eller en diskussion ud over, hvad der normalt ville blive medtaget i investigatorbrochuren, skal de prækliniske og kliniske oplysninger fremsendes som en del af forsøgslægemiddeldossieret.

Mulighed for at henvise til produktresuméet

52. Ansøgeren kan indsende den version af produktresuméet, der er gældende på ansøgningstidspunktet, som forsøgslægemiddeldossier, hvis forsøgslægemidlet er godkendt. De nøjagtige krav er beskrevet i tabel 1. Når der indsendes nye data, bør dette fremgå tydeligt.

▼B

Tabel 1 — Indhold af et forenklet forsøgslægemiddeldossier

Typer af tidligere vurderinger	Kvalitetsdata	Ikke-kliniske data	Kliniske data
Forsøgslægemidlet er godkendt eller har en markedsføringstilladelse i et ICH-land og anvendes i det kliniske forsøg:			
— inden for rammerne af produktresuméet	Produktresumé		
— ikke inden for rammerne af produktresuméet	Produktresumé	Hvis relevant	Hvis relevant
— efter ændring (f.eks. blinding)	P + A	Produktresumé	Produktresumé
En anden lægemiddelform eller styrke af forsøgslægemidlet er godkendt eller har en markedsføringstilladelse i et ICH-land, og forsøgslægemidlet leveres af indehaveren af markedsføringstilladelsen	Produktresumé + P + A	Ja	Ja
Forsøgslægemidlet er ikke godkendt og har ikke en markedsføringstilladelse i et ICH-land, men det virksomme stof indgår i et godkendt lægemiddel, og			
— leveres af samme fremstiller	Produktresumé + P + A	Ja	Ja
— leveres af en anden fremstiller	Produktresumé + S + P + A	Ja	Ja
Forsøgslægemidlet har været omfattet af en tidligere ansøgning om klinisk forsøg og godkendt i den berørte medlemsstat og er ikke blevet ændret, og			
— ingen nye data er blevet tilgængelige siden seneste ændring af ansøgningen om klinisk forsøg,	Henvisning til tidligere indgivet ansøgning		
— nye data er blevet tilgængelige siden seneste ændring af ansøgningen om klinisk forsøg,	Nye data	Nye data	Nye data
— bruges under andre betingelser	Hvis relevant	Hvis relevant	Hvis relevant

(S: data vedrørende det virksomme stof, P: data vedrørende forsøgslægemidlet, A: yderligere oplysninger om faciliteter og udstyr, sikkerhedsevaluering af fremmede agenser, nye hjælpestoffer, opløsningsmidler til rekonstitution og fortyndingsmidler)

53. Er forsøgslægemidlet defineret i forsøgsprotokollen ud fra virksomt stof eller ATC-kode (jf. ovenfor, punkt 18), kan ansøgeren udskifte forsøgslægemiddeldossieret med et repræsentativt produktresumé for hvert virksomt stof/virksomt stof henhørende under denne ATC-gruppe. Alternativt kan ansøgeren indgive et samlet dokument med oplysninger, der svarer til oplysningerne i det repræsentative produktresumé for hvert virksomt stof, der kan bruges som et forsøgslægemiddel i det kliniske forsøg.

1.3. **Forsøgslægemiddeldossier i tilfælde af placebo**

54. Er forsøgslægemidlet et placebo, skal informationskravene begrænses til kvalitetsdata. Ingen supplerende dokumentation er påkrævet, hvis placeboet har samme sammensætning som det afprøvede forsøgslægemiddel (bortset fra det virksomme stof), er fremstillet af samme fremstiller og ikke er sterilt.

▼B

H. DOSSIER FOR HJÆLPELÆGEMIDLER

55. Dokumentationskravene, som er beskrevet i afsnit F og G gælder også for hjælpelægemidler, jf. dog artikel 65. Hvis hjælpelægemidlet er godkendt i den berørte medlemsstat, kræves der dog ikke yderligere oplysninger.

I. VIDENSKABELIG RÅDGIVNING OG PÆDIATRISK UNDERSØGELSESPLAN

56. Foreligger der en kopi af resuméet af agenturets eller af en medlemsstats eller et tredjelands videnskabelige rådgivning med hensyn til det kliniske forsøg, skal denne forelægges.

57. Er det kliniske forsøg en del af en godkendt pædiatrisk undersøgelsesplan, skal der forelægges en kopi af agenturets afgørelse om aftalen om den pædiatriske godkendelsesplan og udtalelsen fra Det Pædiatriske Udvalg, medmindre disse dokumenter er fuldt tilgængelige via internettet. I så fald er det nok at indsætte et link til denne dokumentation i følgebrevet (jf. afsnit B).

J. INDHOLD AF FORSØGSLÆGEMIDLERNES MÆRKNING

58. Der skal foreligge en beskrivelse af indholdet af forsøgslægemidlernes mærkning i overensstemmelse med bilag VI.

K. REGLER FOR REKRUTTERING (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

59. Medmindre det er beskrevet i forsøgsprotokollen, skal et særskilt dokument indeholde en detaljeret beskrivelse af procedurerne for inddragelse af forsøgspersoner og en klar angivelse af, hvad den første rekrutteringsaktivitet består i.

60. Hvis rekrutteringen af forsøgspersoner sker gennem annoncer, fremlægges kopier af annoncematerialet, herunder trykt materiale og lyd- og billedoptagelser. De foreslåede procedurer for håndtering af svar på annoncer skitseres. Dette omfatter kopier af meddelelser, der er benyttet til at indbyde forsøgspersoner til at deltage i det kliniske forsøg, og foranstaltninger vedrørende information eller råd til de respondenter, der ikke findes egnede til at indgå i det kliniske forsøg.

L. INFORMATION TIL FORSØGSPERSONER SAMT FORMULAR OG PROCEDURE FOR INFORMERET SAMTYKKE (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

61. Al information, der gives til forsøgspersonerne (eller eventuelt deres retligt udpegede repræsentanter) inden deres beslutning om at deltage eller undlade at deltage indsendes sammen med formularen til skriftligt informeret samtykke eller andre alternative midler, jf. artikel 29, stk. 1, til registrering af informeret samtykke.

62. En beskrivelse af procedurerne vedrørende informeret samtykke til alle forsøgspersoner, og navnlig:

a) ved kliniske forsøg med mindreårige eller forsøgspersoner uden handleevne skal procedurerne for indhentning af de retligt udpegede repræsentanters informerede samtykke og inddragelsen af mindreårige eller forsøgspersoner uden handleevne beskrives

▼B

b) hvis der anvendes en procedure med samtykke i nærværelse af et upartisk vidne, skal al relevant information om begrundelsen for at bruge et upartisk vidne, om udvælgelse af det upartiske vidne og om proceduren for indhentning af informeret samtykke forelægges

c) i forbindelse med kliniske forsøg i akutte situationer som omhandlet i artikel 35 skal proceduren for indhentning af forsøgspersonens eller den retligt udpegede repræsentants informerede samtykke til at fortsætte det kliniske forsøg beskrives

d) i forbindelse med kliniske forsøg i akutte situationer som omhandlet i artikel 35 skal der gives en beskrivelse af de procedurer, der skal følges for at identificere det akutte ved situation og dokumentere det.

e) i forbindelse med kliniske forsøg, hvis deres metodologi kræver, at grupper af forsøgspersoner, snarere end enkelte forsøgspersoner, udpeges til at modtage forskellige forsøgslægemidler som omhandlet i artikel 30, og hvor, som følge heraf, den forenklede metode til indhentning af informeret samtykke anvendes, skal den forenklede metode beskrives.

63. I de i punkt 62 omhandlede tilfælde skal den information, der er givet til forsøgspersonen og dennes retligt udpegede repræsentant forelægges.

M. INVESTIGATORS EGNETHED (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

64. Der skal forelægges en liste over planlagte kliniske forsøgssteder, navn og stilling for hovedinvestigatorer og det planlagte antal forsøgspersoner på forsøgsstederne.

65. Der forelægges et opdateret curriculum vitæ med beskrivelse af investigatorernes kvalifikationer samt andre relevante dokumenter. Eventuel tidligere uddannelse i principperne for god klinisk praksis eller erfaringer fra arbejde med kliniske forsøg og patientbehandling skal beskrives.

66. Alle forhold, såsom økonomiske interesser og institutionelle tilhørsforhold, som kan påvirke investigatorernes upartiskhed, skal fremlægges.

N. FACILITETERNES EGNETHED (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

67. Der skal forelægges en behørigt begrundet skriftlig erklæring om egnetheden af stederne for kliniske forsøg, som er tilpasset arten og anvendelsen af forsøgslægemidlet og indbefatter en beskrivelse af forsøgsstedernes egnethed, udstyr og menneskelige ressourcer samt en beskrivelse af ekspertisen, udstedt af lederen af klinikken/institutionen på stedet for det kliniske forsøg eller en anden ansvarlig person, i overensstemmelse med ordningen i den berørte medlemsstat.

O. BEVIS FOR FORSIKRINGSDÆKNING ELLER ERSTATNING (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

68. Hvor det er relevant, forelægges bevis for forsikring, garanti eller lignende ordning.

P. FINANSIELLE OG ANDRE ORDNINGER (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

69. En kort beskrivelse af finansieringen af det kliniske forsøg.

▼B

70. Der skal forelægges oplysninger om finansielle transaktioner og kompensation, der er udbetalt til forsøgspersoner og investigator/sted for deltagelse i det kliniske forsøg.

71. Der skal gives en beskrivelse af andre aftaler mellem sponsor og stedet for det kliniske forsøg.

Q. BEVIS FOR BETALING AF GEBYR (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

72. Hvor det er relevant, forelægges dokumentation for betaling.

R. BEVIS FOR AT DATA BEHANDLES I OVERENSSTEMMELSE MED EU-LOVGIVNINGEN OM DATABESKYTTELSE

73. En erklæring fra sponsor eller dennes repræsentant om, at data indsamles og behandles i overensstemmelse med direktiv 95/46/EØF.

▼B

BILAG II

ANSØGNINGSDOSSIER FOR VÆSENTLIG ÆNDRING

A. INDLEDNING OG GENERELLE PRINCIPPER

1. Hvis en væsentlig ændring vedrører mere end ét klinisk forsøg med samme sponsor og samme forsøgslægemiddel, kan sponsor indsende en enkelt anmodning om godkendelse af den væsentlige ændring. Følgebrevet skal indeholde en liste over alle kliniske forsøg, som ansøgningen om væsentlig ændring vedrører, med de officielle EU-forsøgsnumre og respektive ændringskodenumre for hvert af disse kliniske forsøg.

2. Ansøgningen skal underskrives af sponsor eller dennes repræsentant. Denne underskrift bekræfter, at sponsor tilslutter sig følgende:

   a) de afgivne oplysninger er fuldstændige

   b) der gøres i de vedlagte dokumenter nøjagtigt rede for de tilgængelige oplysninger, og

   c) det kliniske forsøg gennemføres i overensstemmelse med den ændrede dokumentation.

B. FØLGEBREV

3. Et følgebrev med følgende oplysninger:

   a) i emnelinjen EU-forsøgsnummeret med det kliniske forsøgs betegnelse og kodenummeret for den væsentlige ændring, der gør det muligt at foretage en unik identifikation af den væsentlige ændring, og som skal anvendes konsekvent i hele ansøgningsdossieret.

   b) identifikation af ansøgeren

   c) identifikation af den væsentlige ændring (sponsorens kodenummer for den væsentlige ændring og dato) med hvilken ændringen kan henvise til flere ændringer i forsøgsprotokollen eller den videnskabelige støttedokumentation

   d) understregning af eventuelle særlige forhold i relation til ændringen og angivelse af, hvor den relevante oplysning eller tekst befinder sig i det oprindelige ansøgningsdossier

   e) identifikation af eventuel information, der ikke findes i ændringsansøgningsskemaet, og som kan påvirke risikoen for forsøgspersonerne, og

   f) eventuelt en liste over alle kliniske forsøg, der har væsentlige ændringer, med EU-forsøgsnumrene og de respektive kodenumre for væsentlige ændringer.

C. ÆNDRINGSANSØGNINGSSKEMA

4. Det behørigt udfyldte ændringsansøgningsskema.

D. BESKRIVELSE AF ÆNDRINGEN

5. Ændringen præsenteres og beskrives som følger:

   a) udvalgte data fra de dokumenter, der skal ændres, som viser den tidligere og nuværende ordlyd ved hjælp af funktionen »vis ændringer«, samt et uddrag, der kun viser den nye ordlyd og en redegørelse for ændringerne, og

   b) uanset litra a), en ny version af hele dokumentet, hvis ændringerne er så omfattende eller vidtrækkende, at de berettiger en helt ny version af dokumentet (i så fald en supplerende tabel, der viser ændringerne i dokumenterne, således at identiske ændringer kan grupperes).

▼B

6. Den nye version af dokumentet skal identificeres ved hjælp af dato og et opdateret versionsnummer.

E. STØTTEOPLYSNINGER

7. Supplerende støtteoplysninger omfatter i givet fald mindst:

a) dataresuméer

b) opdateret generel vurdering af fordele/risici

c) mulige følger for personer, der allerede indgår i det kliniske forsøg

d) mulige følger for evalueringen af resultaterne

e) dokumenter vedrørende alle ændringer af den information, der gives til forsøgspersoner eller deres retligt udpegede repræsentanter, proceduren for informeret samtykke, oplysningsskemaer eller indkaldelser, og

f) en begrundelse for ændringerne på baggrund af ansøgningen om en væsentlig ændring.

F. OPDATERING AF EU-ANSØGNINGSSKEMAET

8. Hvis en væsentlig ændring omfatter ændringer i oplysningerne i det i bilag I nævnte EU- ansøgningsskema, forelægges en revideret udgave af dette skema. De felter, der berøres af den væsentlige ændring, fremhæves i det reviderede skema.

G BEVIS FOR BETALING AF GEBYR (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

9. Bevis for betaling skal fremsendes, hvis relevant.

▼B

BILAG III

SIKKERHEDSINDBERETNING

1. INVESTIGATORS INDBERETNING AF ALVORLIGE HÆNDELSER TIL SPONSOR

1. Investigator skal ikke aktivt monitorere, om forsøgspersonerne rammes af hændelser, når først det kliniske forsøg er afsluttet for så vidt angår de forsøgspersoner, som behandles af investigator, medmindre andet er fastsat i forsøgsprotokollen.

2. SPONSORS INDBERETNING AF FORMODEDE ALVORLIGE UVENTEDE BIVIRKNINGER (SUSAR'ER) TIL AGENTURET I OVERENSSTEMMELSE MED ARTIKEL 42

2.1. **Alvorlige hændelser og kausal sammenhæng**

2. Medicineringsfejl, graviditet og anvendelser, der ikke er forudset i forsøgsprotokollen, herunder forkert brug og misbrug af lægemidlet, er underlagt samme indberetningsforpligtelse som bivirkninger.

3. Ved bestemmelse af, om en alvorlig hændelse er en bivirkning, tages der hensyn til, hvorvidt der foreligger en rimelig mulighed for at fastslå en kausal sammenhæng mellem hændelsen og forsøgslægemidlet baseret på en analyse af tilgængelig dokumentation.

4. Foreligger der ikke oplysninger om kausal sammenhæng fra den indberettende investigator, skal sponsor konsultere den indberettende investigator, som tilskyndes til at fremsætte en udtalelse om dette forhold. Investigators vurdering af den kausale sammenhæng må ikke nedgraderes af sponsor. Hvis sponsor er uenig i investigators vurdering af den kausale sammenhæng, skal både investigators og sponsors holdning fremgå af rapporten.

2.2. **»Forventet«, »Uventet« og referencesikkerhedsoplysningerne**

5. Ved bestemmelse af, om en alvorlig hændelse er uventet, tages der hensyn til, hvorvidt hændelsen tilfører væsentlige oplysninger om karakteristika, stigende hyppighed eller alvor vedrørende en kendt, allerede dokumenteret alvorlig bivirkning.

6. Sponsor skal i referencesikkerhedsoplysningerne angive, i hvilken grad en bivirkning forventes at indtræffe. I hvilken grad en hændelse forventes at indtræffe bestemmes på grundlag af tidligere konstaterede hændelser i forbindelse med det virksomme stof, og ikke på grundlag af et lægemiddels forventede farmakologiske egenskaber eller hændelser, der er knyttet til forsøgspersonens sygdom.

7. Referencesikkerhedsoplysninger skal indgå i produktresuméet eller i investigatorbrochuren. Følgebrevet skal henvise til placeringen af referencesikkerhedsoplysningerne i ansøgningsdossieret. Hvis forsøgslægemidlet er godkendt i flere berørte medlemsstater med forskellige produktresuméer, skal sponsor vælge det produktresumé, der er bedst egnet til at tilgodese forsøgspersoners sikkerhed, som referencesikkerhedsoplysninger.

8. Der kan ske ændringer i referencesikkerhedsoplysningerne under gennemførelsen af et klinisk forsøg. I forbindelse med indberetning af SUSAR'er gælder den udgave af referencesikkerhedsoplysningerne, der foreligger på det tidspunkt, hvor den pågældende SUSAR indtræffer. En ændring i referencesikkerhedsoplysningerne indvirker således på antallet af bivirkninger, der skal indberettes som SUSAR'er. Hvad angår de gældende referencesikkerhedsoplysninger til brug for den årlige sikkerhedsrapport henvises til afsnit 3 i dette bilag.

9. Har den indberettende investigator tilvejebragt oplysninger om forventelighed, skal sponsor tage hensyn til disse.

▼B

2.3. **Oplysninger til indberetningen af SUSAR'er**

10. Oplysningerne skal som et minimum omfatte følgende:

a) gyldigt EU-forsøgsnummer

b) sponsors undersøgelsesnummer

c) en identificerbar kodet forsøgsperson

d) en identificerbar rapportør

e) en SUSAR

f) et forsøgslægemiddel (herunder navnekode for det virksomme stof)

g) en vurdering af den kausale sammenhæng.

11. Med henblik på behørig elektronisk behandling af rapporten skal der desuden tilvejebringes følgende administrative oplysninger:

a) afsenders unikke identifikator for sikkerhedsrapporten (vedr. sagen)

b) modtagelsesdato for de første oplysninger fra den primære kilde

c) modtagelsesdato for de seneste oplysninger

d) det globale unikke identifikationsnummer for sagen

e) afsenders identifikator.

2.4. **Opfølgningsrapporter i forbindelse med SUSAR'er**

12. Er den første indberetning om en SUSAR som angivet i artikel 42, stk.2, litra a), (dødelig eller livstruende) ufuldstændig, f.eks. hvis sponsor ikke har fremlagt alle oplysningerne inden for syv dage, skal sponsor indsende en fuldstændig rapport på basis af de første oplysninger inden for en ny frist på otte dage.

13. Fristen for den første indberetning (dag 0 = Di 0) løber fra det tidspunkt, hvor sponsor har modtaget de oplysninger, der som minimum kræves for at foretage indberetningen.

14. Hvis sponsor modtager væsentlige nye oplysninger om et allerede indberettet tilfælde, løber fristen på ny fra dag nul, dvs. datoen for modtagelse af de nye oplysninger. Disse oplysninger skal indberettes i form af en opfølgningsrapport inden for 15 dage.

15. Hvis den første indberetning om en SUSAR, jf. artikel 42, stk. 2, litra c) (der i begyndelsen blev anset for at være ikke-dødelig eller ikke-livstruende, men som viser sig at være dødelig eller livstruende) er ufuldstændig, udarbejdes der en opfølgningsrapport så hurtigt som muligt, dog senest syv dage efter, at det først blev kendt, at reaktionen var dødelig eller livstruende. Sponsor skal indsende en fuldstændig rapport i løbet af yderligere otte dage.

16. I tilfælde, hvor en SUSAR viser sig at være dødelig eller livstruende, selv om den i begyndelsen blev anset for at være ikke-dødelig eller ikke-livstruende, og hvis den første indberetning endnu ikke er indsendt, bør der udarbejdes en kombineret indberetning.

2.5. **Afblinding af behandlingstildeling**

17. Investigator skal derfor kun afblinde en forsøgspersons behandlingstildeling under et klinisk forsøg, hvis afblinding har betydning for forsøgspersonens sikkerhed.

▼B

18. Når sponsor indberetter en SUSAR til agenturet, skal vedkommende kun afblinde den berørte forsøgspersons behandlingstildeling for dem, som SUSAR'en vedrører.

19. Er en hændelse potentielt en SUSAR, må sponsor kun ophæve blindingen for netop den forsøgsperson. Blindingen skal opretholdes for andre personer, der er ansvarlige for den fortsatte gennemførelse af det kliniske forsøg (f.eks. ledelsen, kontrollanter, investigatorer), og de personer, der er ansvarlige for dataanalyse og fortolkning af resultater ved det kliniske forsøgs afslutning, f.eks. personale med ansvar for biometri.

20. Afblindede oplysninger må kun være tilgængelige for personer, der nødvendigvis skal være inddraget i sikkerhedsindberetningen til agenturet, datasikkerhedsminitoreringskomitéerne eller for personer, der foretager de løbende sikkerhedsevalueringer under det kliniske forsøg.

21. Når det gælder kliniske forsøg, der gennemføres i forbindelse med sygdomme med høj sygelighed eller dødelighed, hvor endepunkterne for virkning også kan være SUSAR'er, eller hvis dødelighed eller et andet »alvorligt« resultat (som potentielt kan indberettes som en SUSAR) er endepunkt for virkning i et klinisk forsøg, kan det imidlertid gå ud over det kliniske forsøgs integritet, hvis blindingen systematisk ophæves. Under disse og lignende omstændigheder skal sponsor i forsøgsprotokollen understrege, hvilke alvorlige hændelser der skal behandles som sygdomsrelaterede og ikke systematisk skal afblindes og hasteindberettes.

22. Viser en hændelse efter afblinding sig at være en SUSAR, gælder de i artikel 42 og i afsnit 2 i dette bilag nævnte indberetningsregler for SUSAR'er

3. SPONSORS ÅRLIGE SIKKERHEDSRAPPORT

23. Et tillæg til rapporten skal indeholde de referencesikkerhedsoplysninger, der er gældende ved starten af rapporteringsperioden.

24. De referencesikkerhedsoplysninger, der er gældende ved rapporteringsperiodens start, skal tjene som referencesikkerhedsoplysninger i hele rapporteringsperioden.

25. Er der betydningsfulde ændringer af referencesikkerhedsoplysningerne i løbet af rapporteringsperioden, skal disse anføres i den årlige sikkerhedsrapport. I så tilfælde skal de reviderede referencesikkerhedsoplysninger desuden forelægges som et tillæg til rapporten foruden de referencesikkerhedsoplysninger, der er gældende ved starten af rapporteringsperioden. Trods ændringerne af referencesikkerhedsoplysningerne tjener de referencesikkerhedsoplysninger, der var gældende ved rapporteringsperiodens start, som referencesikkerhedsoplysninger i hele rapporteringsperioden.

▼B

BILAG IV

INDHOLD AF RESUMÉET AF RESULTATERNE AF DE KLINISKE FORSØG

Resuméet af resultaterne af de kliniske forsøg skal indeholde oplysninger om følgende elementer:

A. OPLYSNINGER OM DET KLINISKE FORSØG:

1. Identifikation af det kliniske forsøg (herunder forsøgets betegnelse og protokolnummer)

2. Identifikatorer (herunder EU-forsøgsnummer, andre identifikatorer)

3. Sponsoroplysninger (herunder videnskabelige og offentlige kontaktpunkter)

4. Pædiatriske bestemmelser (herunder oplysninger om, hvorvidt det kliniske forsøg er en del af en pædiatrisk undersøgelsesplan)

5. Stadium for resultatanalyse (herunder oplysninger om datoen for den mellemliggende dataanalyse, det mellemliggende eller endelige analysestadium, datoen for den samlede afslutning af det kliniske forsøg). For kliniske forsøg, der gentager undersøgelse af allerede godkendte forsøgslægemidler og anvendes i overensstemmelse med markedsføringstilladelsen, skal resuméet af resultaterne også anføre problemstillinger, der er påvist i de samlede resultater af det kliniske forsøg, i forbindelse med relevante aspekter ved det relaterede lægemiddels effektivitet.

6. Generelle oplysninger om det kliniske forsøg (herunder oplysninger om de overordnede mål med forsøget, forsøgsdesign, videnskabelig baggrund og forklaring af begrundelsen for forsøget, dato for påbegyndelse af forsøget, de trufne foranstaltninger til beskyttelse af forsøgspersoner, baggrundsterapi og anvendte statistiske metoder).

7. Population af forsøgspersoner (herunder oplysninger om det faktiske antal forsøgspersoner i det kliniske forsøg i den berørte medlemsstat, i Unionen og i tredjelande, alders- og kønsfordeling).

B. OPLYSNINGER OM FORSØGSPERSONER:

1. Rekruttering (herunder oplysninger om det antal forsøgspersoner, der er blevet screenet, rekrutteret og har trukket sig ud, inklusions- og eksklusionskriterier, enkeltheder om randomisering og blinding, anvendte forsøgslægemidler)

2. Perioden forud for tildeling

3. Perioden efter tildeling

C. BASISKARAKTERISTIKA:

1. Basiskarakteristika (obligatorisk) alder

2. Basiskarakteristika (obligatorisk) køn

3. Basiskarakteristika (valgfri) undersøgelsesspecifikke karakteristika

D. ENDEPUNKTER:

1. Definitioner af endepunkter ([1])

2. Endepunkt #1

statistiske analyser

([1]) Der skal anføres oplysninger for lige så mange endepunkter som defineret i forsøgsprotokollen.

▼B

3. Endepunkt #2

statistiske analyser

E. HÆNDELSER:

1. Oplysning om hændelser

2. Rapporteringsgruppe for hændelser

3. Alvorlig hændelse

4. Ikke-alvorlig hændelse

F. YDERLIGERE OPLYSNINGER:

1. Globale væsentlige ændringer

2. Globale afbrydelser og genstarter

3. Begrænsninger, håndtering af årsager til potentielle afvigelser og unøjagtigheder, og forbehold

4. En erklæring fra den part, der har indgivet oplysningerne, om de indgivne oplysningers nøjagtighed

▼B

BILAG V

INDHOLD AF RESUMÉET AF RESULTATERNE AF DE KLINISKE FORSØG FOR LÆGMÆND

Resuméet af resultaterne af de kliniske forsøg for lægmænd skal indeholde oplysninger om følgende elementer:

1. Identifikation af det kliniske forsøg (herunder forsøgets betegnelse og protokolnummer), EU-forsøgsnummer og andre identifikatorer
2. Sponsors navn og kontaktoplysninger
3. Generelle oplysninger om det kliniske forsøg (herunder hvor og hvornår forsøget blev gennemført, de overordnede mål med forsøget og en redegørelse for begrundelsen for gennemførelsen af forsøget)
4. Population af forsøgspersoner (herunder oplysninger om antallet af forsøgspersoner i forsøget i den berørte medlemsstat, i Unionen og i tredjelande, alders- og kønsfordeling, inklusions- og eksklusionskriterier)
5. Anvendte forsøgslægemidler
6. Beskrivelse af bivirkninger og deres hyppighed
7. Samlede resultater af det kliniske forsøg
8. Kommentarer til resultaterne af det kliniske forsøg
9. Angivelse af, om der er planlagt opfølgende kliniske forsøg
10. Angivelse af, hvor der kan findes yderligere oplysninger.

▼B

BILAG VI

MÆRKNING AF FORSØGSLÆGEMIDLER OG HJÆLPELÆGEMIDLER

A. IKKE-GODKENDTE FORSØGSLÆGEMIDLER

A.1. **Generelle bestemmelser**

1. Den indre og den ydre emballage skal være forsynet med følgende oplysninger:

   a) Navn, adresse og telefonnummer på hovedkontakt for oplysninger om lægemidlet, det kliniske forsøg og afblinding i nødstilfælde; det kan være sponsor, kontraktforskningsorganisationen eller investigator (benævnes i dette bilag »hovedkontakt«)

   b) navnet på stoffet og dets styrke eller potens, og i tilfælde af blindede kliniske forsøg stoffets navn, skal anføres sammen med komparatorens eller placeboets navn på emballagen til det ikke-godkendte forsøgslægemiddel og til komparatoren eller placeboet

   c) lægemiddelform, administrationsvej, mængde pr. dosisenhed

   d) batchnummer eller kodenummer til identificering af indhold og pakkeproces

   e) et klinisk forsøgs referencekode, der muliggør identificering af forsøget, forsøgssted, investigator og sponsor, hvis ikke oplyst andetsteds

   f) forsøgspersonens identifikationsnummer og/eller behandlingsnummer og, hvis det er relevant, antal besøg

   g) investigators navn (hvis det ikke indgår i litra a) eller e))

   h) instruktioner for anvendelse (der kan henvises til en folder eller et andet forklarende dokument, der er bestemt til forsøgspersonen eller den person, der administrerer lægemidlet)

   i) »Kun til brug ved kliniske forsøg« eller lignende ordlyd

   j) opbevaringsbetingelser

   k) anvendelsesperiode (udløbsdato eller retest-dato, alt efter hvad der er relevant) i måned og år og på en måde, så enhver misforståelse undgås, og

   l) »Opbevares utilgængeligt for børn«, undtagen når lægemidlet er bestemt til anvendelse i forsøg, hvor forsøgspersonerne ikke tager lægemidlet med hjem.

2. Symboler eller piktogrammer kan medtages til tydeliggørelse af visse oplysninger, som er nævnt ovenfor. Yderligere informationer, advarsler eller håndteringsanvisninger kan anføres.

3. Det kræves ikke, at adresse og telefonnummer på hovedkontakten står anført på etiketten, hvis forsøgspersonerne har fået en folder eller kort, der indeholder disse oplysninger, og er blevet instrueret om altid at have disse i deres besiddelse.

A.2. **Begrænset mærkning af den indre emballage**

A.2.1. *Indre og ydre emballage, der hænger sammen*

4. Når lægemidlet gives til forsøgspersonen eller den person, der administrerer lægemidlet, i en indre emballage og ydre emballage, der skal forblive sammen, og den ydre emballage er påført de oplysninger, der

▼B

er omhandlet i afsnit A.1, skal følgende oplysninger være anført på den indre emballage (eller på forseglet doseringsudstyr, der indeholder den indre emballage):

a) hovedkontaktens navn

b) lægemiddelform, administrationsvej (kan udelukkes for faste orale doseringsformer), mængde pr. dosisenhed, og i tilfælde af kliniske forsøg, som ikke indebærer blinding af etiketten: navn/identifikator og styrke/virkningsgrad

c) batchnummer eller kodenummer til identificering af indhold og pakkeproces

d) et klinisk forsøgs referencekode, der muliggør identificering af forsøg, forsøgssted, investigator og sponsor, hvis ikke oplyst andetsteds

e) forsøgspersonens identifikationsnummer og/eller behandlingsnummer og, hvis det er relevant, antal besøg, og

f) anvendelsesperiode (udløbsdato eller retest-dato, alt efter hvad der er relevant) i måned og år og på en måde, så enhver misforståelse undgås.

A.2.2. *Små indre emballager*

5. Hvis den indre emballage har form af blisterpakninger eller små enheder såsom ampuller, på hvilke det er umuligt at anføre de oplysninger, der kræves i henhold til afsnit A.1, skal den ydre emballage være forsynet med en etiket med disse oplysninger. Den indre emballage skal være forsynet med følgende oplysninger:

a) hovedkontaktens navn

b) administrationsvej (kan udelukkes for faste orale doseringsformer), og i tilfælde af kliniske forsøg, som ikke indebærer blinding af etiketten: navn/identifikator og styrke/potens

c) batchnummer eller kodenummer til identificering af indhold og pakkeproces

d) et klinisk forsøgs referencekode, der muliggør identificering af forsøg, forsøgssted, investigator og sponsor, hvis ikke oplyst andetsteds

e) forsøgspersonens identifikationsnummer/behandlingsnummer og, hvis det er relevant, antal besøg, og

f) anvendelsesperiode (udløbsdato eller retest-dato, alt efter hvad der er relevant) i måned og år og på en måde, så enhver misforståelse undgås.

B. IKKE-GODKENDTE HJÆLPELÆGEMIDLER

6. Den indre og den ydre emballage skal være forsynet med følgende oplysninger:

a) hovedkontaktens navn

b) lægemidlets navn fulgt af styrke og lægemiddelform

c) sammensætningen, udtrykt gennem en kvalitativ og kvantitativ angivelse af de virksomme stoffer pr. dosisenhed

d) batchnummer eller kodenummer til identificering af indhold og pakkeproces

e) et klinisk forsøgs referencekode, der muliggør identificering af stedet for et klinisk forsøg, investigator og forsøgsperson

▼B

f) instruktioner for anvendelse (der kan henvises til en folder eller et andet forklarende dokument, der er bestemt til forsøgspersonen eller den person, der administrerer lægemidlet)

g) »Kun til brug ved kliniske forsøg« eller lignende ordlyd

h) opbevaringsbetingelser, og

i) anvendelsesperiode (udløbsdato eller retest-dato, alt efter hvad der er relevant).

C. YDERLIGERE MÆRKNING AF GODKENDTE FORSØGSLÆGEMIDLER

7. I overensstemmelse med artikel 67, stk. 2, skal den indre og den ydre emballage være forsynet med følgende oplysninger:

a) hovedkontaktens navn

b) et klinisk forsøgs referencekode, der muliggør identificering af stedet for et klinisk forsøg, investigator, sponsor og forsøgsperson

c) »Kun til brug ved kliniske forsøg« eller lignende ordlyd.

D. ERSTATNING AF OPLYSNINGER

8. De oplysninger, der er nævnt i afsnit A, B og C, bortset fra oplysningerne under punkt 9, kan udelades på et lægemiddels etiket og stilles til rådighed på anden måde, f.eks. ved hjælp af et centraliseret elektronisk randomiseringssystem eller anvendelse af et centraliseret informationssystem, forudsat at forsøgspersonens sikkerhed og dataenes pålidelighed og robusthed ikke bringes i fare. Dette skal begrundes i forsøgsprotokollen.

9. De oplysninger, der er omhandlet i følgende litraer, må ikke udelades på et lægemiddels etiket:

a) punkt 1, litra b), c), d), f), j) og k)

b) punkt 4, litra b), c), e) og f)

c) punkt 5, litra b), c), e) og f)

d) punkt 6, litra b), d), e), h) og i).

▼B

BILAG VII

SAMMENLIGNINGSTABEL

Direktiv 2001/20/EF	Denne forordning
Artikel 1, stk. 1	Artikel 1 og artikel 2, stk. 1 og 2, nr. 1), 2) og 4)
Artikel 1, stk. 2	Artikel 2, stk. 2, nr. 30)
Artikel 1, stk. 3, første afsnit	—
Artikel 1, stk. 3, andet afsnit	Artikel 47, stk. 3
Artikel 1, stk. 4	Artikel 47, stk. 2
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3, stk. 1	—
Artikel 3, stk. 2	Artikel 4, 28, 29 og 76
Artikel 3, stk. 3	Artikel 28, stk. 1, litra f)
Artikel 3, stk. 4	Artikel 28, stk. 1, litra g)
Artikel 4	Artikel 10, stk. 1, artikel 28, 29 og 32
Artikel 5	Artikel 10, stk. 1, artikel 28, 29 og 31
Artikel 6	Artikel 4-14
Artikel 7	Artikel 4-14
Artikel 8	—
Artikel 9	Artikel 4-14
Artikel 10, litra a)	Artikel 15-24
Artikel 10, litra b)	Artikel 54
Artikel 10, litra c)	Artikel 37 og 38
Artikel 11	Artikel 81
Artikel 12	Artikel 77
Artikel 13, stk. 1	Artikel 61, stk. 1-4
Artikel 13, stk. 2	Artikel 61, stk. 2
Artikel 13, stk. 3, første afsnit	Artikel 62, stk. 1, og artikel 63, stk. 1 og 3
Artikel 13, stk. 3, andet afsnit	Artikel 63, stk. 1
Artikel 13, stk. 3, tredje afsnit	—
Artikel 13, stk. 4	Artikel 62
Artikel 13, stk. 5	-
Artikel 14	Artikel 66-70
Artikel 15, stk. 1	Artikel 78, stk. 1, 2 og 5
Artikel 15, stk. 2	Artikel 78, stk. 6

▼B

Direktiv 2001/20/EF	Denne forordning
Artikel 15, stk. 3	—
Artikel 15, stk. 4	—
Artikel 15, stk. 5	Artikel 57, 58 og artikel 78, stk. 7
Artikel 16	Artikel 41
Artikel 17, stk. 1, litra a), b) og c)	Artikel 42
Artikel 17, stk. 1, litra d)	—
Artikel 17, stk. 2	Artikel 43
Artikel 17, stk. 3, litra a)	—
Artikel 17, stk. 3, litra b)	Artikel 44, stk. 1
Artikel 18	—
Artikel 19, stk. 1, første punktum	Artikel 75
Artikel 19, stk. 1, andet punktum	Artikel 74
Artikel 19, stk. 2	Artikel 92
Artikel 19, stk. 3	—
Artikel 20	—
Artikel 21	Artikel 88
Artikel 22	—
Artikel 23	—
Artikel 24	—