Den här texten är endast avsedd som ett dokumentationshjälpmedel och har ingen rättslig verkan. EU-institutionerna tar inget ansvar för innehållet. De autentiska versionerna av motsvarande rättsakter, inklusive ingresserna, publiceras i Europeiska unionens officiella tidning och finns i EUR-Lex. De officiella texterna är direkt tillgängliga via länkarna i det här dokumentet

►B **EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) nr 536/2014**

av den 16 april 2014

om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

(Text av betydelse för EES)

(EUT L 158, 27.5.2014, s. 1)

Ändrad genom:

		Officiella tidningen		
		nr	sida	datum
►M1	Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2022/641 av den 12 april 2022	L 118	1	20.4.2022

Rättad genom:

►C1 Rättelse, EUT L 53, 25.2.2015, s. 31 (536/2014)
►C2 Rättelse, EUT L 317, 3.12.2015, s. 42 (536/2014)
►C3 Rättelse, EUT L 31, 6.2.2016, s. 78 (536/2014)
►C4 Rättelse, EUT L 311, 17.11.2016, s. 25 (536/2014)
►C5 Rättelse, EUT L 39, 16.2.2017, s. 60 (536/2014)
►C6 Rättelse, EUT L 250, 15.7.2021, s. 7 (536/2014)

▼B

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) nr 536/2014

av den 16 april 2014

om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

(Text av betydelse för EES)

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

Tillämpningsområde

Denna förordning tillämpas på alla kliniska prövningar som genomförs inom unionen.

Den tillämpas inte på icke-interventionsstudier.

Artikel 2

Definitioner

1. I denna förordning ska definitionerna av *läkemedel*, *radiofarmakon* (radioaktivt läkemedel), *biverkning*, *allvarlig biverkning*, *läkemedelsbehållare* och *yttre förpackning* i artikel 1.2, 1.6, 1.11, 1.12, 1.23 och 1.24 i direktiv 2001/83/EG gälla.

2. I denna förordning gäller dessutom följande definitioner:

1. *klinisk studie*: varje undersökning avseende människor vilken genomförs med avsikten att

   a) upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekterna av ett eller flera läkemedel,

   b) identifiera eventuella biverkningar av ett eller flera läkemedel, eller

   c) studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera läkemedel,

   med syftet att säkerställa att dessa läkemedel är säkra och/eller effektiva.

2. *klinisk prövning*: klinisk studie där

   a) den behandlingsstrategi som ska tillämpas på försökspersonen fastställs i förväg och avviker från normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten,

▼B

b) beslutet att förskriva prövningsläkemedlet fattas samtidigt som beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska studien, eller

c) förfaranden för diagnostik eller ►C6 monitorering ◄ utöver normal klinisk praxis tillämpas på försökspersonerna.

3. *låginterventionsprövning*: klinisk prövning där

a) prövningsläkemedlen, exklusive placebopreparat, är godkända,

b) det framgår av prövningsprotokollet att

i) prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, eller

ii) användningen av prövningsläkemedlen är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för säkerhet och effektivitet hos dessa prövningsläkemedel i någon av de berörda medlemsstaterna, och

c) de kompletterande förfarandena för diagnostik eller ►C6 monitorering ◄ inte bidrar mer än minimalt till risken eller bördan i fråga om försökspersonernas säkerhet jämfört med normal klinisk praxis i någon av de berörda medlemsstaterna.

4. *icke-interventionsstudie*: annan klinisk studie än klinisk prövning.

5. *prövningsläkemedel*: läkemedel som håller på att prövas eller som används som referens, även ett placebopreparat, i en klinisk prövning.

6. *normal klinisk praxis*: den behandlingsmetod som man vanligen följer för att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom eller en störning.

7. *prövningsläkemedel för avancerad terapi*: prövningsläkemedel som är ett läkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 ([1]).

8. *tilläggsläkemedel*: läkemedel som används i samband med en klinisk prövning i enlighet med prövningsprotokollet, men inte som prövningsläkemedel.

9. *prövningsläkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, som används som prövningsläkemedel.

([1]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

▼B

10. *tilläggsläkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, och som används som tilläggsläkemedel.

11. *etikkommitté*: oberoende organ i en medlemsstat vilket inrättats i enlighet med nationell rätt i den medlemsstaten och som har befogenhet att avge yttranden i samband med tillämpningen av denna förordning, med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer.

12. *berörd medlemsstat*: den medlemsstat där en ansökan om tillstånd för klinisk prövning eller en väsentlig ändring har lämnats in enligt kapitlen II respektive III i denna förordning.

13. *väsentlig ändring*: varje ändring rörande någon aspekt av den kliniska prövningen som görs efter underrättelsen om ett beslut som avses i artikel 8, 14, 19, 20 eller 23 och som sannolikt kommer att ha en betydande inverkan på försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller på tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.

14. *sponsor*: person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, leda och ordna med finansieringen av en klinisk prövning.

15. *prövare*: person som ansvarar för genomförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe.

16. *ansvarig prövare*: prövare som är ansvarig ledare för en grupp av prövare som genomför en klinisk prövning på ett prövningsställe.

17. *försöksperson*: person som deltar i en klinisk prövning antingen som mottagare av prövningsläkemedlet eller som kontrollperson.

18. *underårig*: försöksperson som enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten är yngre är den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke.

19. *försöksperson som inte är beslutskompetent*: försöksperson som, av andra skäl än den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke, är oförmögen att lämna sitt informerade samtycke enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

20. *lagligen utsedd ställföreträdare*: fysisk eller juridisk person, myndighet eller organ som i enlighet med den berörda medlemsstatens rätt har befogenhet att lämna informerat samtycke på en icke beslutskompetent försökspersons eller underårig försökspersons vägnar.

21. *informerat samtycke*: en försökspersons fria och frivilliga uttryck för sin vilja att delta i en viss klinisk prövning, efter att ha informerats om alla aspekter av den kliniska prövningen som är relevanta för försökspersonens beslut att delta eller, om försökspersonen är underårig eller inte är beslutskompetent, tillstånd eller

▼B

samtycke från försökspersonens lagligen utsedda ställföreträdare om att personen får ingå i den kliniska prövningen.

22. *prövningsprotokoll*: dokument som beskriver vilka syften den kliniska prövningen har, hur den är utformad och vilken metod som ska användas samt vilka statistiska överväganden som gjorts och hur prövningen är upplagd. Termen prövningsprotokoll inbegriper senare versioner och ändringar av prövningsprotokollet.

23. *prövarhandbok*: sammanställning av de kliniska och icke-kliniska data om det eller de prövningsläkemedel som är relevanta för studien av detta eller dessa läkemedel på människor.

24. *tillverkning*: fullständig såväl som partiell tillverkning samt olika processer för att dela upp, förpacka och märka läkemedel (inklusive blindning).

25. *prövningens start*: första åtgärden vid rekryteringen av en potentiell försöksperson för en specifik klinisk prövning, utom om detta definieras på något annat vis i prövningsprotokollet.

26. *prövningens slut*: den sista försökspersonens sista besök, eller en senare tidpunkt som anges i prövningsprotokollet,

27. *förtida avslutande av prövningen*: när den kliniska prövningen av någon anledning avslutas i förtid innan de villkor som anges i prövningsprotokollet är uppfyllda.

28. *tillfälligt avbrott av prövningen*: när genomförandet av en klinisk prövning avbryts av sponsorn, utan att detta föreskrivs i prövningsprotokollet, men sponsorn har för avsikt att återuppta prövningen.

29. *förbud mot att fortsätta prövningen*: när en medlemsstat avbryter genomförandet av en klinisk prövning.

30. *god klinisk sed*: en uppsättning detaljerade etiska och vetenskapliga kvalitetskrav för utformning, utförande, genomförande, ►C6 monitorering ◄, granskning, registrering, analys och rapportering av kliniska prövningar som säkerställer att försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande är skyddade, och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

▼C6

31. *inspektion*: den verksamhet som bedrivs av en behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, lokaler, insamlade uppgifter, åtgärder för kvalitetssäkring och alla andra resurser som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan finnas på prövningsstället, hos sponsorn och/eller den organisation som kontrakterats för forskning eller i andra lokaler som den behöriga myndigheten anser behöver inspekteras.

▼B

32. *incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson som fått ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.

▼C6

33. *allvarlig incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som oavsett dos medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, förorsakar en medfödd anomali eller missbildning, är livshotande eller leder till döden.

▼B

34. *oförutsedd allvarlig biverkning*: allvarlig biverkning vars art, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med referenssäkerhetsinformationen.

35. *klinisk studierapport*: rapport om den kliniska prövningen, utformad i ett sökvänligt format och sammanställd i enlighet med del I modul 5 i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG samt åtföljande en ansökan om godkännande för försäljning.

3. Vid tillämpningen av denna förordning ska en försöksperson som omfattas både av definitionen för *underårig* och av definitionen för *försöksperson som inte är beslutskompetent* betraktas som en försöksperson som inte anses vara beslutskompetent.

Artikel 3

Allmän princip

En klinisk prövning får endast genomföras om

a) försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande skyddas och ges företräde framför alla andra intressen, och

b) den är utformad för att generera tillförlitliga och robusta data.

KAPITEL II

TILLSTÅNDSFÖRFARANDEN FÖR KLINISKA PRÖVNINGAR

Artikel 4

Förhandstillstånd

Kliniska prövningar ska genomgå vetenskaplig och etisk granskning och ska godkännas i enlighet med denna förordning.

Den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Etikkommitténs granskning får omfatta aspekter som behandlas i del I i den utredningsrapport för tillstånd för en klinisk prövning som avses i artikel 6 och del II i den utredningsrapport som avses i artikel 7, enligt vad som lämpar sig för respektive berörda medlemsstat.

Medlemsstaten ska säkerställa att tidsramarna och förfarandena för etikkommitténs granskning är förenliga med de tidsramar och förfaranden som anges i denna förordning för bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning.

▼B

Artikel 5

Inlämnande av ansökan

1. För att få tillstånd ska sponsorn lämna in en ansökan till den avsedda berörda medlemsstaten via den webbportal som avses i artikel 80 (nedan kallad *EU-portalen*).

Sponsorn ska föreslå en av de berörda medlemsstaterna som rapporterande medlemsstat.

Om en annan berörd medlemsstat än den föreslagna rapporterande medlemsstaten är beredd att vara rapporterande medlemsstat eller om den föreslagna medlemsstaten avböjer att vara rapporterande medlemsstat, ska detta via EU-portalen meddelas alla berörda medlemsstater senast tre dagar efter det att ansökan lämnats in.

Om endast en berörd medlemsstat är beredd att vara rapporterande medlemsstat eller om den kliniska prövningen enbart berör en medlemsstat, ska den medlemsstaten vara rapporterande medlemsstat.

Om det inte finns någon berörd medlemsstat som är beredd att vara rapporterande medlemsstat eller om det finns fler än en berörd medlemsstat som är beredd att vara rapporterande medlemsstat, ska den rapporterande medlemsstaten väljas ut genom en överenskommelse mellan de berörda medlemsstaterna, med beaktande av de rekommendationer som avses i artikel 85.2 c.

Om de berörda medlemsstaterna inte kan nå en överenskommelse ska den föreslagna medlemsstaten vara den rapporterande medlemsstaten.

Den rapporterande medlemsstaten ska underrätta sponsorn och de övriga berörda medlemsstaterna om att den är rapporterande medlemsstat via EU-portalen inom sex dagar efter det att ansökan lämnats in.

2. Sponsorn ska, när denne ansöker om en låginterventionsprövning, där prövningsläkemedlet inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, men användningen av det läkemedlet är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för det läkemedlets säkerhet och effekt, föreslå en av de berörda medlemsstaterna där användningen av prövningsläkemedlet är evidensbaserad som rapporterande medlemsstat.

3. Senast tio dagar efter det att ansökan lämnats in ska den rapporterande medlemsstaten validera ansökan med beaktande av de synpunkter som inkommit från de övriga berörda medlemsstaterna samt via EU-portalen underrätta sponsorn om följande:

a) Om den kliniska prövningen omfattas av den här förordningen.

b) Om ansökan är fullständig i enlighet med bilaga I.

De berörda medlemsstaterna får underrätta den rapporterande medlemsstaten om alla eventuella synpunkter som är relevanta för valideringen av ansökan inom sju dagar efter det att ansökan lämnats in.

▼B

4. Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som avses i punkt 3 första stycket ska det anses att den kliniska prövningen omfattas av denna förordning och att ansökan är fullständig.

5. Om den rapporterande medlemsstaten med beaktande av de synpunkter som inkommit från de övriga berörda medlemsstaterna finner att ansökan inte är fullständig eller att den kliniska prövning som ansökan gäller inte omfattas av denna förordning ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och dessutom fastställa en tidsfrist på högst tio dagar inom vilken sponsorn får lämna synpunkter på ansökan eller komplettera sin ansökan via EU-portalen.

Den rapporterande medlemsstaten ska inom fem dagar efter att den mottagit kommentarer eller en kompletterad ansökan underrätta sponsorn om huruvida ansökan uppfyller de krav som anges i punkt 3 första stycket a och b.

Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som avses i andra stycket ska det anses att den kliniska prövning som ansökan gäller omfattas av denna förordning och att ansökan är fullständig.

Om sponsorn inte har lämnat några synpunkter eller kompletterat ansökan inom den period som anges i första stycket ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

6. Vid tillämpningen av detta kapitel ska den dag då sponsorn underrättas i enlighet med punkt 3 eller 5 räknas som valideringsdatum för ansökan. Om sponsorn inte underrättas ska valideringsdatumet vara den sista dagen av de respektive perioder som avses i punkterna 3 och 5.

Artikel 6

Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del I

1. Den rapporterande medlemsstaten ska bedöma ansökan med beaktande av följande aspekter:

a) Huruvida den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning, om det är vad sponsorn hävdar.

b) Överensstämmelse med kapitel V med avseende på följande:

i) Den förväntade terapeutiska nyttan och folkhälsonyttan med beaktande av

— prövningsläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem,

— en kliniska prövningens relevans, inbegripet om de grupper av försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen är representativa för den population som är avsedd att behandlas eller, om så inte är fallet, med beaktande av den förklaring och motivering som lämnats, i enlighet med punkt 17 y i bilaga I till denna förordning, och med hänsyn till det nuvarande forskningsläget och till frågan om huruvida den kliniska

▼B

prövningen har rekommenderats av eller är ett krav från tillsynsmyndigheter som ansvarar för bedömning och godkännande av utsläppandet på marknaden av läkemedel samt, i förekommande fall, med beaktande av ett yttrande från den pediatriska kommittén över ett pediatriskt prövningsprogram i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 ([1]); och

— tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen, med hänsyn till statistiska metoder, den kliniska prövningens utformning och prövningsmetoder (inklusive urvalsstorlek och randomisering samt jämförelseläkemedel och utfallsmått).

ii) Risker och olägenheter för försökspersonen med beaktande av

— prövningsläkemedlens och tilläggsläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem,

— interventionens karakteristika i förhållande till normal klinisk praxis,

— säkerhetsåtgärderna, inklusive bestämmelser för riskminimeringsåtgärder, ►C6 monitorering ◄, säkerhetsrapportering och säkerhetsplan, och

— den risk för försökspersonernas hälsa som det medicinska tillstånd för vilket prövningsläkemedlet undersöks kan innebära.

c) Överensstämmelse med de krav avseende tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som anges i kapitel IX.

d) Överensstämmelser med de märkningskrav som anges i kapitel X.

e) Prövarhandbokens fullständighet och korrekthet.

2. Den rapporterande medlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport. Bedömningen av de aspekter som avses i punkt 1 ska utgöra del I i utredningsrapporten.

3. Utredningsrapporten ska innehålla någon av följande slutsatser rörande de aspekter som tas upp i del I i utredningsrapporten:

a) Den kliniska prövningen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

b) Den kliniska prövningen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning, men under förutsättning att prövningen uppfyller särskilda villkor som ska anges uttryckligen i slutsatsen.

([1]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 378, 27.11.2006, s. 1).

▼B

c) Den kliniska prövningen är inte godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

4. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten, inklusive dess slutsats, via EU-portalen till sponsorn och till övriga berörda medlemsstater inom 45 dagar från valideringsdatumet.

5. För kliniska prövningar som inbegriper fler än en medlemsstat ska bedömningen ske i tre etapper:

a) En inledande bedömning utförd av den rapporterande medlemsstaten inom 26 dagar från valideringsdatumet.

b) En samordnad granskning i vilken samtliga berörda medlemsstater medverkar, genomförd inom 12 dagar från det att den inledande bedömningen slutförts.

c) En konsolidering genomförd av den rapporterande medlemsstaten inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts.

Under den inledande bedömningen ska den rapporterande medlemsstaten utarbeta ett förslag till del I i utredningsrapporten och vidarebefordra det till samtliga övriga berörda medlemsstater.

Under den samordnade granskningen ska samtliga berörda medlemsstater gemensamt granska ansökan på grundval av förslaget till del I i utredningsrapporten samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan.

Under konsolideringsfasen ska den rapporterande medlemsstaten ta vederbörlig hänsyn till de berörda medlemsstaternas synpunkter vid slutförandet av del I i utredningsrapporten samt redogöra för hur alla sådana synpunkter har beaktats. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten till sponsorn och samtliga berörda medlemsstater inom den period som avses i punkt 4.

6. Vid tillämpningen av detta kapitel ska det datum då den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten lämnas av den rapporterande medlemsstaten till sponsorn och övriga berörda medlemsstater betraktas som rapporteringsdatum.

7. Den rapporterande medlemsstaten får också förlänga den period som avses i punkt 4 med ytterligare 50 dagar för kliniska prövningar som inbegriper prövningsläkemedel för avancerad terapi eller läkemedel enligt definitionen i punkt 1 i bilagan till förordning (EG) nr 726/2004, för att samråda med experter. I detta fall ska de perioder som avses i punkterna 5 och 8 i denna artikel tillämpas på motsvarande sätt.

8. Mellan valideringsdatumet och rapporteringsdatumet får endast den rapporterande medlemsstaten begära in kompletterande information från sponsorn, med beaktande av de synpunkter som avses i punkt 5.

I syfte att inhämta och granska denna kompletterande information från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde styckena får den rapporterande medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 4 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den rapporterande medlemsstaten, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

▼B

När den kompletterande informationen inkommit ska de berörda medlemsstaterna gemensamt granska all eventuell kompletterande information från sponsorn tillsammans med den ursprungliga ansökan samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan. Den samordnade granskningen ska genomföras inom högst 12 dagar från mottagandet av den kompletterande informationen, och den ytterligare konsolideringen ska genomföras inom högst sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. Vid slutförandet av del I i utredningsrapporten ska den rapporterande medlemsstaten ta vederbörlig hänsyn till de berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur dessa synpunkter har beaktats.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som den rapporterande medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket, ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 7

Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del II

1. Varje berörd medlemsstat ska för sitt eget territorium bedöma ansökan med avseende på följande aspekter:

a) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om informerat samtycke.

b) Överensstämmelsen med de kraven i fråga om belöning eller ersättning till försökspersoner. som framgår av kapitel V samt till prövare.

c) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om formerna för rekrytering av försökspersoner.

d) Överensstämmelsen med direktiv 95/46/EG.

e) Överensstämmelsen med artikel 49.

f) Överensstämmelsen med artikel 50.

g) Överensstämmelsen med artikel 76.

h) Överensstämmelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonen.

Bedömningen av de aspekter som avses i första stycket ska utgöra del II i utredningsrapporten.

2. Varje berörd medlemsstat ska slutföra sin bedömning inom 45 dagar från valideringsdatumet och lämna, via EU-portalen, del II i utredningsrapporten, inklusive slutsatsen, till sponsorn.

Varje berörd medlemsstat får av motiverade skäl och endast inom den period som avses i första stycket begära in kompletterande information från sponsorn rörande de aspekter som avses i punkt 1.

3. För att erhålla och granska den kompletterande information som avses i punkt 2 andra stycket från sponsorn i enlighet med andra och tredje styckena, får den berörda medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 2 första stycket med högst 31 dagar.

▼B

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av de berörda medlemsstaterna, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar från det att den kompletterande informationen mottogs.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som fastställs av den berörda medlemsstaten i enlighet med andra stycket ska ansökan anses ha förfallit i den berörda medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 8

Beslut om den kliniska prövningen

1. Varje berörd medlemsstat ska underrätta sponsorn via EU-portalen om huruvida den kliniska prövningen har beviljats tillstånd, om den har beviljats tillstånd på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut inom fem dagar från rapporteringsdatumet eller den sista dagen av den bedömning som avses i artikel 7, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast.

Ett tillstånd för klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

2. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen kan godtas eller kan godtas om vissa villkor uppfylls, ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I i utredningsrapporten, dock endast på följande grunder:

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten.

b) Vid överträdelse av den nationella rätt som avses i artikel 90.

c) överväganden avseende försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka avgetts i enlighet med artikel 6.5 eller 6.8.

Om en berörd medlemsstat motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, ►C1 tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn. ◄

3. Om, vad gäller de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten, den kliniska prövningen är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls, ska den berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om del II i utredningsrapporten.

▼B

4. En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om tillstånd för klinisk prövning om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I i utredningsrapporten på någon av de grunder som avses i punkt 2 andra stycket i denna artikel eller om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagandeförfarande för det avslagsbeslutet.

5. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen inte är godtagbar, ska denna slutsats betraktas som alla berörda medlemsstaters slutsats.

6. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de relevanta perioder som avses i punkt 1, ska slutsatsen om del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen.

7. De berörda medlemsstaterna ska inte begära kompletterande information från sponsorn avseende de aspekter som behandlas i del I i utredningsrapporten efter rapporteringsdatumet.

8. Vid tillämpningen av detta kapitel ska underrättelsedatumet vara den dag då sponsorn underrättas om det beslut som avses i punkt 1. Om sponsorn inte har underrättats i enlighet med punkt 1 ska underrättelsedatumet anses vara den sista dagen av den period som föreskrivs i punkt 1.

9. Om ingen försöksperson har inkluderats i den kliniska prövningen i en berörd medlemsstat inom två år efter underrättelsedatumet ska tillståndet upphöra att gälla i den berörda medlemsstaten, om inte en förlängning har beviljats på begäran av sponsorn i enlighet med det förfarande som anges i kapitel III.

Artikel 9

Personer som bedömer ansökan

1. Medlemsstaterna ska se till att de personer som validerar och bedömer ansökan inte berörs av intressekonflikter och är oberoende av sponsorn, prövningsstället, de prövare som deltar och personer som finansierar den kliniska prövningen samt är fria från varje annan otillbörlig påverkan.

I syfte att garantera oberoende och insyn ska medlemsstaterna se till att de personer som bedömer om ansökan kan beviljas tillstånd och bedömer den med avseende på de aspekter som behandlas i delarna I och II i utredningsrapporten inte har några ekonomiska eller personliga intressen som skulle kunna påverka deras opartiskhet. Dessa personer ska varje år avge en förklaring om sina ekonomiska intressen.

2. Medlemsstaterna ska se till att bedömningen görs gemensamt av ett rimligt antal personer vilka tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet.

3. Minst en lekman ska delta i bedömningen.

▼B

Artikel 10

Särskilda hänsyn när det gäller sårbara personer

1. Om försökspersonerna är underåriga ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn till pediatrisk sakkunskap eller till råd som inhämtats om kliniska, etiska och psykosociala frågor inom pediatriken.

2. Om försökspersonerna inte är beslutskompetenta försökspersoner ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn till sakkunskap om den aktuella sjukdomen och berörda patientgruppen eller till råd som inhämtats om kliniska, etiska och psykosociala frågor på det område som den aktuella sjukdomen tillhör och om den berörda patientgruppen.

3. Om försökspersonerna är gravida eller ammande kvinnor ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn på grundval av sakkunskaper om det relevanta tillståndet och den population som företräds av den berörda försökspersonen.

4. Om det framgår av prövningsprotokollet att specifika grupper eller undergrupper av försökspersoner ska delta i den kliniska prövningen ska, när det är lämpligt, särskild hänsyn tas till bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning på grundval av sakkunskaper om den population som de berörda försökspersonerna representerar.

5. I alla ansökningar om tillstånd för klinisk prövning som avses i artikel 35 ska särskild hänsyn tas till de förhållanden under vilka den kliniska prövningen genomförs.

Artikel 11

Inlämning och bedömning av ansökningar begränsat till aspekter som omfattas av del I eller del II i utredningsrapporten

Om sponsorn begär detta ska ansökan om tillstånd för klinisk prövning samt bedömningen och slutsatsen begränsas till de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten.

Efter underrättelsen om slutsatsen om de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten får sponsorn inom två år ansöka om ett tillstånd som begränsas till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten. I denna ansökan ska sponsorn avge en förklaring om att han inte har kännedom om någon ny väsentlig vetenskaplig information som skulle ändra giltigheten hos någon del av ansökan avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten. I detta fall ska den ansökan bedömas i enlighet med artikel 7 och den berörda medlemsstaten ska meddela sitt beslut om den kliniska prövningen i enlighet med artikel 8. I de medlemsstater där sponsorn inte inom två år ansöker om ett tillstånd som begränsar sig till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten ska ansökan avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten anses ha förfallit.

▼B

Artikel 12

Återkallelse

Sponsorn får återkalla sin ansökan när som helst fram till rapporteringsdatumet. I ett sådant fall ska ansökan återkallas med avseende på alla berörda medlemsstater. Skälen till återkallandet ska tillkännages via EU-portalen.

Artikel 13

Ny ansökan

Detta kapitel påverkar inte sponsorns möjligheter att efter ett avslag på en ansökan om tillstånd eller en återkallelse av en ansökan, lämna in en ansökan om tillstånd i någon annan berörd medlemsstat. Den ansökan ska betraktas som en ny ansökan om tillstånd för en annan klinisk prövning.

Artikel 14

Senare tillägg av en berörd medlemsstat

1. Om sponsorn vill utvidga en klinisk prövning som beviljats tillstånd till en annan medlemsstat (nedan kallad *ytterligare berörd medlemsstat*), ska sponsorn lämna in en ansökan till denna medlemsstat via EU-portalen.

Ansökan kan lämnas in endast efter underrättelsedatumet för det första tillståndsbeslutet.

2. Den rapporterande medlemsstaten för den ansökan som avses i punkt 1 ska vara den som var rapporterande medlemsstat för det inledande tillståndsförfarandet.

3. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska inom 52 dagar från dagen för inlämnandet av den ansökan som avses i punkt 1 genom ett enda beslut underrätta sponsorn via EU-portalen om huruvida den kliniska prövningen har beviljats tillstånd, om den har godkänts på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits.

Ett tillstånd för klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

4. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen kan godtas eller kan godtas om vissa villkor uppfylls, ska denna slutsats betraktas som den ytterligare berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en ytterligare berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsatser avseende del I i utredningsrapporten, dock endast på följande grunder:

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten.

b) Vid överträdelse av dess nationella rätt såsom avses i artikel 90.

c) överväganden avseende försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka lämnats i enlighet med punkt 5 eller 6.

Om en ytterligare berörd medlemsstat motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn.

▼B

5. Mellan inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 och fem dagar före den dag då den period som avses i punkt 3 löper ut får den ytterligare berörda medlemsstaten via EU-portalen underrätta den rapporterande medlemsstaten och de övriga berörda medlemsstater om eventuella överväganden rörande ansökan.

6. Mellan inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 och den dag då den period som avses i punkt 3 löper ut får endast den rapporterande medlemsstaten begära in kompletterande information från sponsorn rörande de aspekter som behandlas i del I i utredningsrapporten, med hänsyn till de överväganden som avses i punkt 5.

I syfte att erhålla och granska denna kompletterande information från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde stycket, får den rapporterande medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 3 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den rapporterande medlemsstaten, vilken inte får överskrida 12 dagar från och med det att begäran mottogs.

När den kompletterande informationen inkommer ska den ytterligare berörda medlemsstaten tillsammans med samtliga övriga berörda medlemsstater och den rapporterande medlemsstaten gemensamt granska all eventuell kompletterande information från sponsorn tillsammans med den ursprungliga ansökan samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan. Den samordnade granskningen ska genomföras inom högst 12 dagar från det att den kompletterande informationen inkommit, och den ytterligare konsolideringen ska genomföras inom högst sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. Den rapporterande medlemsstaten ska ta vederbörlig hänsyn till de berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur alla dessa synpunkter har beaktats.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som den rapporterande medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket ska ansökan anses ha förfallit i den ytterligare berörda medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

7. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska för sitt territorium bedöma de aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten inom den period som avses i punkt 3 och via EU-portalen lämna del II i utredningsrapporten, inklusive dess slutsatser, till sponsorn. Om dess territorium berörs får den inom denna period av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande information avseende aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten.

8. För att erhålla och granska den kompletterande information som avses i punkt 7 från sponsorn i enlighet med andra och tredje stycket får den ytterligare berörda medlemsstaten förlänga den period som anges i punkt 7 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den ytterligare berörda medlemsstaten, vilken inte får överskrida 12 dagar från att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar efter det att den kompletterande informationen mottogs.

▼B

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som fastställs av den ytterligare berörda medlemsstaten i enlighet med andra stycket ska ansökan anses ha förfallit i den ytterligare berörda medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

9. Om genomförandet av den kliniska prövningen vad gäller de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas om vissa villkor uppfylls, ska den ytterligare berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om del II i utredningsrapporten.

10. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska avslå ansökan om klinisk prövning om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsatser avseende del I i utredningsrapporten på någon av de grunder som anges i punkt 4 andra stycket eller om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den ytterligare berörda medlemsstaten gäller för hela den berörda ytterligare medlemsstaten. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska erbjuda ett överklagansförfarande för det avslagsbeslutet.

11. Om den ytterligare berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom den period som avses i punkt 3, eller ifall den perioden har förlängts i enlighet med punkt 6 eller 8 och den ytterligare berörda medlemsstaten inte har meddelat sponsorn sitt beslut inom den förlängda perioden, ska slutsatsen om del I i utredningsrapporten betraktas som den ytterligare berörda medlemsstatens beslut om ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen.

12. En sponsor får inte lämna in en ansökan i enlighet med denna artikel medan ett förfarande enligt kapitel III som gäller den kliniska prövningen pågår.

Kapitel III

TILLSTÅNDSFÖRFARANDE FÖR EN VÄSENTLIG ÄNDRING RÖRANDE EN KLINISK PRÖVNING

Artikel 15

Allmänna principer

En väsentlig ändring, inbegripet tillägg av ett prövningsställe eller byte av ansvarig prövare på prövningsstället, får endast genomföras om den har beviljats tillstånd i enlighet med det förfarande som föreskrivs i detta kapitel.

Artikel 16

Inlämnande av ansökan

För att få ett tillstånd ska sponsorn lämna in en ansökan till de berörda medlemsstaterna via EU-portalen.

▼B

Artikel 17

Validering av en ansökan om tillstånd för en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten

1. Den rapporterande medlemsstaten för tillståndet för en väsentlig ändring ska vara den rapporterande medlemsstat som hade hand om det ursprungliga tillståndsförfarandet.

De berörda medlemsstaterna får underrätta den rapporterande medlemsstaten inom fem dagar från det att ansökan om en väsentlig ändring inkommit om de synpunkter som är relevanta för valideringen av ansökan.

2. Senast sex dagar från det att ansökan lämnats in ska den rapporterande medlemsstaten validera ansökan med beaktande av de synpunkter som inkommit från övriga berörda medlemsstater samt via EU-portalen underrätta sponsorn om huruvida

a) den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten, och

b) ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.

3. Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som anges i punkt 2 ska det anses att den väsentliga ändring som ansökan gäller rör en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten och ansökan ska anses vara fullständig.

4. Om den rapporterande medlemsstaten med beaktande av de synpunkter som inkommit från övriga berörda medlemsstater konstaterar att ansökan inte avser en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten eller att ansökan inte är fullständig ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och fastställa en period på högst tio dagar inom vilken sponsorn kan lämna synpunkter eller komplettera ansökan via EU-portalen.

Inom fem dagar från det att kommentarer eller en kompletterad ansökan inkommit ska den rapporterande medlemsstaten underrätta sponsorn om huruvida ansökan uppfyller villkoren i punkt 2 a och 2 b.

Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som anges i andra stycket ska den väsentliga ändring som ansökan gäller anses röra en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten och ansökan ska anses vara fullständig.

Om sponsorn inte har lämnat några kommentarer eller kompletterat ansökan inom den period som anges i första stycket ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

5. Vid tillämpning av artiklarna 18, 19 och 22 ska den dag då sponsorn har underrättats i enlighet med punkt 2 eller 4 räknas som valideringsdatum för ansökan. Om sponsorn inte underrättas ska valideringsdatum vara den sista dagen av de respektive perioder som avses i punkterna 2 och 4.

▼B

Artikel 18

Bedömning av en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten

1. Den rapporterande medlemsstaten ska bedöma ansökan med beaktande av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten, inbegripet om den kliniska prövningen kommer att förbli en låginterventionsprövning efter den väsentliga ändringen av den, samt utarbeta en utredningsrapport.

2. Utredningsrapporten ska innehålla någon av följande slutsatser rörande de aspekter som tas upp i del I i utredningsrapporten:

a) Den väsentliga ändringen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

b) Den väsentliga ändringen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i den här förordningen, under förutsättning att den överensstämmer med särskilda villkor som uttryckligen ska anges i slutsatsen.

c) Den väsentliga ändringen är inte godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

3. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga utredningsrapporten via EU-portalen, inklusive dess slutsats, till sponsorn och till de andra berörda medlemsstaterna senast 38 dagar från valideringsdatumet.

Vid tillämpningen av denna artikel och artiklarna 19 och 23 ska rapporteringsdatumet vara den dag då den slutliga utredningsrapporten lämnas till sponsorn och till de övriga berörda medlemsstaterna.

4. För kliniska prövningar som inbegriper fler än en medlemsstat ska bedömningen av en väsentlig ändring ske i tre etapper:

a) En inledande bedömning utförd av den rapporterande medlemsstaten inom 19 dagar från valideringsdatumet.

b) En samordnad granskning i vilken samtliga berörda medlemsstater medverkar, genomförd inom 12 dagar från det att den inledande bedömningen slutförts.

c) En konsolideringsfas genomförd av den rapporterande medlemsstaten inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts.

Under den inledande bedömningen ska den rapporterande medlemsstaten utarbeta ett förslag till utredningsrapport och vidarebefordra det till samtliga berörda medlemsstater.

Under den samordnade granskningen ska samtliga berörda medlemsstater gemensamt granska ansökan på grundval av förslaget till utredningsrapport samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan.

Under konsolideringsfasen ska den rapporterande medlemsstaten ta vederbörlig hänsyn till övriga berörda medlemsstaters synpunkter vid slutförandet av utredningsrapporten samt redogöra för hur alla synpunkter har beaktats. ►C6 Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga utredningsrapporten till sponsorn och samtliga övriga berörda medlemsstater senast på rapporteringsdatumet. ◄

▼B

5. Den rapporterande medlemsstaten får förlänga den period som avses i punkt 3 med ytterligare 50 dagar för kliniska prövningar som inbegriper prövningsläkemedel för avancerad terapi eller läkemedel som anges i punkt 1 i bilagan till förordning (EG) nr 726/2004, för att samråda med experter. I detta fall ska de perioder som avses i punkterna 4 och 6 i denna artikel tillämpas på motsvarande sätt.

6. Den rapporterande medlemsstaten, får mellan valideringsdatumet och rapporteringsdatumet begära in kompletterande information från sponsorn, med beaktande av de synpunkter som avses i punkt 4.

För att kunna erhålla och granska denna kompletterande information från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde styckena, får den rapporterande medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 3 första stycket med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den rapporterande medlemsstaten, vilken inte ska överskrida 12 dagar från och med det att begäran mottogs.

När den kompletterande informationen inkommit ska de berörda medlemsstaterna gemensamt granska all kompletterande information från sponsorn tillsammans med den ursprungliga ansökan samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan. Den samordnade granskningen ska genomföras inom högst 12 dagar från det att den kompletterande informationen inkommit, och den ytterligare konsolideringen ska genomföras inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. När den rapporterande medlemsstaten slutför utredningsrapporten ska den ta vederbörlig hänsyn till de övriga berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur alla synpunkter har beaktats.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som den rapporterande medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket, ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 19

Beslut om en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten

1. Varje berörd medlemsstat ska via EU-portalen underrätta sponsorn om huruvida den väsentliga ändringen har beviljats tillstånd, huruvida den har beviljats tillstånd på vissa villkor eller huruvida ansökan har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast fem dagar från rapporteringsdatumet.

Ett tillstånd för en väsentlig ändring av en klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

2. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats är att den väsentliga ändringen är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls, ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats, dock endast på följande grunder:

▼B

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten skulle följas.

b) Vid överträdelse av dess nationella rätt som avses i artikel 90.

c) Överväganden avseende försökspersonens säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka avgetts i enlighet med artikel 18.4 eller 18.6.

Om den berörda medlemsstaten motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, samtliga berörda medlemsstater och sponsorn.

En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om godkännande av en väsentlig ändring om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I i utredningsrapporten på någon av de grunder som avses i andra stycket, om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som, i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten, gäller för hela den medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagansförfarande för det avslagsbeslutet.

3. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är att den väsentliga ändringen inte kan godtas ska denna slutsats betraktas som samtliga berörda medlemsstaters slutsats.

4. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom den period som anges i punkt 1, ska slutsatsen i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen.

Artikel 20

Validering, bedömning och beslut avseende en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten

1. Senast sex dagar från det att ansökan lämnats in ska den berörda medlemsstaten underrätta sponsorn via EU-portalen om följande:

a) Huruvida den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten.

b) Huruvida ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.

2. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som anges i punkt 1 ska den väsentliga ändring som ansökan gäller anses röra en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten och ansökan ska anses vara fullständig.

3. Om den berörda medlemsstaten finner att den väsentliga ändringen inte rör en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten eller att ansökan inte är fullständig, ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och dessutom fastställa en period på högst tio dagar inom vilken sponsorn får yttra sig över ansökan eller komplettera den via EU-portalen.

▼B

Inom fem dagar från det att ett yttrande eller en kompletterad ansökan inkommit ska den rapporterande medlemsstaten underrätta sponsorn om huruvida ansökan uppfyller kraven i punkt 1 a och 1 b.

Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom den period som anges i andra stycket ska den väsentliga ändringen anses utgöra en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten och ansökan ska betraktas som fullständig.

Om sponsorn inte har lämnat några kommentarer eller kompletterat ansökan inom den period som anges i första stycket ska ansökan anses ha förfallit i den berörda medlemsstaten.

4. Vid tillämpningen av denna artikel ska den dag då sponsorn underrättas i enlighet med punkt 1 eller 3 räknas som valideringsdatum för ansökan. Om sponsorn inte underrättas ska valideringsdatum vara den sista dagen av de respektive perioder som avses i punkterna 1 och 3.

5. Den berörda medlemsstaten ska bedöma ansökan och till sponsorn, via EU-portalen, lämna del II i utredningsrapporten, inklusive dess slutsats, och beslutet om huruvida den väsentliga ändringen har beviljats tillstånd, den beviljats tillstånd på vissa villkor eller ansökan har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast 38 dagar från valideringsdatum.

Ett tillstånd för en väsentlig ändring av en klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

6. Om den berörda medlemsstatens territorium berörs får denna medlemsstat inom den period som anges i punkt 5 andra stycket av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande information avseende den väsentliga ändringen.

För att erhålla och granska denna kompletterande information får den berörda medlemsstaten förlänga den period som anges i punkt 5 andra stycket med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som den berörda medlemsstaten fastställt, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar efter det att den kompletterande informationen mottogs.

Om sponsorn inte lämnar in kompletterande information inom den period som den berörda medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket ska ansökan anses ha förfallit i den medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

7. En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om en väsentlig ändring om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som, i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten, gäller för hela den medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagansförfarande för det avslagsbeslutet.

▼B

8. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de perioder som anges i punkterna 5 och 6 ska den väsentliga ändringen anses vara godkänd i den medlemsstaten.

Artikel 21

Väsentliga ändringar av aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten

1. Om en väsentlig ändring gäller aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten, ska ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen valideras i enlighet med artikel 17.

2. De aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten ska bedömas i enlighet med artikel 18 och de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten ska bedömas i enlighet med artikel 22.

Artikel 22

Bedömning av en väsentlig ändring av aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten – Bedömning av de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten

1. Varje berörd medlemsstat ska för sitt eget territorium bedöma de aspekter av den väsentliga ändringen som omfattas av del II i utredningsrapporten och, via EU-portalen, lämna den rapporten, inklusive dess slutsats, till sponsorn senast 38 dagar från valideringsdatumet.

2. Om den berörda medlemsstatens territorium berörs får denna medlemsstat inom den period som anges i punkt 1 av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande information avseende den väsentliga ändringen.

3. För att erhålla och granska den kompletterande information som avses i punkt 2 från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde styckena, får den berörda medlemsstaten förlänga den period som anges i punkt 1 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som den berörda medlemsstaten fastställt, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar efter det att den kompletterande informationen mottogs

Om sponsorn inte lämnar den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den berörda medlemsstaten i enlighet med andra stycket ska ansökan anses har förfallit i den medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 23

Beslut om väsentliga ändringar av de aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten

1. Varje berörd medlemsstat ska via EU-portalen underrätta sponsorn om huruvida den väsentliga ändringen har beviljats tillstånd, den har beviljats tillstånd på vissa villkor eller ansökan har avslagits.

▼B

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut inom fem dagar från rapporteringsdatumet eller från den sista dagen av den bedömningsperiod som avses i artikel 22, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast.

Ett tillstånd för en väsentlig ändring av en klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

2. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats är att den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats, dock endast på följande grunder:

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om normal klinisk praxis i denna medlemsstat skulle följas.

b) Vid överträdelse av dess nationella rätt som avses i artikel 90.

c) Överväganden avseende försökspersoners säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka lämnats i enlighet med artikel 18.4 eller 18.6.

Om den berörda medlemsstaten motsätter sig slutsatsen rörande den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla berörda medlemsstater och sponsorn.

3. Om en väsentlig ändring avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls, ska den berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten.

4. En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om en väsentlig ändring om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsatser beträffande den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I på någon av de grunder som anges i punkt 2 andra stycket eller om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela den medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagandeförfarande för det avslagsbeslutet.

5. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten ►C4 är att den väsentliga ändringen inte är godtagbar ska denna slutsats betraktas som samtliga berörda medlemsstaters slutsats. ◄

▼B

6. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de perioder som avses i punkt 1, ska slutsatsen om den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen.

Artikel 24

Personer som bedömer ansökan om en väsentlig ändring

Artikel 9 gäller för de bedömningar som görs enligt detta kapitel.

Kapitel IV

ANSÖKNINGSHANDLINGAR

Artikel 25

Uppgifter som lämnas in i ansökan

1. En ansökan om tillstånd för klinisk prövning ska innehålla all den nödvändiga dokumentation och information som krävs för validering och bedömning enligt kapitel II och som avser

▼C6

a) genomförandet av den kliniska prövningen, inklusive det vetenskapliga sammanhanget och de åtgärder som vidtagits,

b) sponsor, prövare, potentiella försökspersoner, försökspersoner och prövningsställen,

▼B

c) prövningsläkemedlen och vid behov tilläggsläkemedlen, i synnerhet deras karakteristika samt märkning, tillverkning och kontroll av dem,

d) åtgärder för att skydda försökspersonerna,

e) skälen för att den kliniska prövningen ska betraktas som en låginterventionsprövning, om det är vad sponsorn hävdar.

Förteckningen över erforderlig dokumentation och information finns i bilaga I.

2. En ansökan om tillstånd för en väsentlig ändring ska innehålla all dokumentation och information som krävs för den validering och bedömning som avses i kapitel III:

a) En hänvisning till den kliniska prövning eller de kliniska prövningar som berörs av den väsentliga ändringen, med användning av det EU-prövningsnummer som avses i artikel 81.1 tredje stycket (nedan kallat *EU-prövningsnummer*).

b) En tydlig beskrivning av den väsentliga ändringen, i synnerhet dess karaktär och skälen till den.

c) En presentation av data och ytterligare information som stöder den väsentliga ändringen, vid behov.

d) En tydlig beskrivning av följderna av den väsentliga ändringen vad gäller försökspersonernas rättigheter och säkerhet samt vad gäller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genererats vid den kliniska prövningen.

▼B

Förteckningen över erforderlig dokumentation och uppgifter finns i bilaga II.

3. Icke-klinisk information som lämnats i en ansökan ska baseras på data från studier som överensstämmer med unionsrätten om principer för god laboratoriesed som gällde vid tidpunkten för genomförandet av dessa studier.

4. När hänvisning görs i ansökan till data som genererats vid en klinisk prövning, ska den kliniska prövningen ha genomförts i enlighet med denna förordning eller, om den genomförts före det datum som avses i artikel 99 andra stycket, i enlighet med direktiv 2001/20/EG.

5. Om en klinisk prövning som avses i punkt 4 har genomförts utanför unionen ska den ha genomförts i enlighet med principer som motsvarar de som fastställs i denna förordning för försökspersoners rättigheter och säkerhet samt tillförlitligheten och robustheten hos de data som genererats vid den kliniska prövningen.

6. Data från en klinisk prövning som inleddes från det datum som anges i artikel 99 andra stycket ska endast uppges i en ansökan om den kliniska prövningen innan den inleds har registrerats i ett offentligt register som är ett primärregister eller partnerregister, eller tillhandahållare av data till, i WHO ICTRP för kliniska prövningar.

►C3 Data från kliniska prövningar som inleddes före det datum som avses i artikel 99 andra stycket ska endast uppges i en ansökan om den kliniska prövningen ◄ är registrerad i ett offentligt register som är ett primärregister eller partnerregister i, eller tillhandahållare av data till, WHO ICTRP eller resultat av sådana kliniska prövningar har publicerats i en oberoende expertgranskad vetenskaplig publikation.

7. Data som lämnats i en ansökan och som inte uppfyller bestämmelserna i punkterna 3–6 ska inte beaktas vid bedömningen av en ansökan om tillstånd för klinisk prövning eller en väsentlig ändring.

Artikel 26

Språkkrav

Språket i ansökan, eller delar av den, ska fastställas av den berörda medlemsstaten.

Medlemsstaterna ska vid tillämpningen av första stycket överväga att för den dokumentation som inte riktar sig till försökspersonen, godta ett språk som förstås allmänt på det medicinska området.

Artikel 27

Uppdatering genom delegerade akter

Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 85 för att ändra bilagorna I och II för att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till den internationella utvecklingen på regelområdet i vilken unionen eller medlemsstaterna deltar, vad gäller kliniska prövningar.

▼B

KAPITEL V

SKYDD AV FÖRSÖKSPERSONER OCH INFORMERAT SAMTYCKE

Artikel 28

Allmänna bestämmelser

1. En klinisk prövning får genomföras endast om alla villkor nedan är uppfyllda:

a) Den förväntade nyttan för försökspersonen eller för folkhälsan motiverar de förutsebara riskerna och olägenheterna, och det ►C6 monitoreras ◄ ständigt att detta villkor uppfylls.

b) Försökspersonen, eller om en försöksperson inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har informerats i enlighet med artikel 29.2–29.6.

c) Försökspersonen, eller om en försöksperson inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har gett ett informerat samtycke i enlighet med artikel 29.1, 29.7 och 29.8.

d) Försökspersonernas rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör dem i enlighet med bestämmelserna i direktiv 95/46/EG.

e) Den kliniska prövningen har utformats för att medföra minsta möjliga smärta, obehag, rädsla och andra förutsebara risker för försökspersonerna, och både risknivån och graden av lidande har särskilt definierats i protokollet och ►C6 monitoreras ◄ ständigt.

f) En behörig läkare eller, i tillämpliga fall, en behörig tandläkare har ansvaret för den medicinska vården av försökspersonerna.

g) Försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har fått kontaktuppgifterna till en enhet som vid behov kan tillhandahålla ytterligare information.

h) Försökspersonerna har inte utsatts för någon otillbörlig påverkan, inte heller av ekonomisk karaktär, för att delta i den kliniska prövningen.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 95/46/EG får sponsorn fråga försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, när försökspersonen eller den lagligen utsedda ställföreträdaren ger sitt informerade samtycke till att delta i den kliniska prövningen, om denne samtycker till att hans eller hennes data används uteslutande för vetenskapliga ändamål utanför prövningsprotokollet för den kliniska prövningen. Försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare får när som helst återkalla sitt samtycke.

▼C6

Den vetenskapliga forskning som använder data utanför protokollet för den kliniska prövningen ska bedrivas i enlighet med gällande rätt avseende uppgiftsskydd.

▼B

3. Försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, får när som helst utan negativa följder och utan att behöva motivera sitt beslut avsluta sitt deltagande i en klinisk prövning genom att återkalla sitt informerade samtycke. ►C6 Utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 95/46/EG ska återkallandet av det informerade samtycket inte påverka de aktiviteter som redan utförts och användningen av data som erhållits på grundval av detta informerade samtycke innan det återkallades. ◄

Artikel 29

Informerat samtycke

1. Ett informerat samtycke ska vara skriftligt och det ska dateras och undertecknas av den person som genomför den intervju som avses i punkt 2 c, samt försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare efter det att han eller hon har blivit vederbörligen informerad i enlighet med punkt 2. Om försökspersonen är oförmögen att skriva får samtycke ges och registreras på annat lämpligt sätt i närvaro av minst ett oberoende vittne. I det fallet ska vittnet underteckna och datera dokumentet om informerat samtycke. Försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare ska få en kopia av det dokument (eller den upptagning) genom vilket det informerade samtycket har getts. Det informerade samtycket ska dokumenteras. Försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare ska ges tillräckligt med tid att överväga sitt beslut att delta i den kliniska prövningen.

2. Den information som ges till försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare i syfte att inhämta informerat samtycke ska

a) göra det möjligt för försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare att förstå

   i) den kliniska prövningens karaktär, mål, nytta, konsekvenser, risker och olägenheter,

   ii) försökspersonens rättigheter och garantier avseende skyddet av honom eller henne, särskilt försökspersonens rätt att vägra att delta och rätten att när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen utan negativa följder och utan att behöva motivera sitt beslut,

   iii) omständigheterna kring genomförandet av den kliniska prövningen, inbegripet hur länge försökspersonen förväntas delta i den, samt

   iv) möjliga behandlingsalternativ, inbegripet uppföljning om försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen avbryts.

b) vara uttömmande, kortfattad, tydlig, relevant och begriplig för en lekman,

c) tillhandahållas under en föregående intervju med en medlem av prövningsgruppen som är behörig i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten,

d) inbegripa information om de tillämpliga ersättningssystem för skador som avses i artikel 76.1, och

▼B

e) inbegripa EU-prövningsnumret och information om prövningsresultatens tillgänglighet i enlighet med punkt 6.

3. Den information som avses i punkt 2 ska ges i skriftlig form och finnas tillgänglig för försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

4. Under den intervju som avses i punkt 2 c ska särskild uppmärksamhet ägnas åt informationsbehoven hos specifika patientgrupper och enskilda försökspersoner samt åt de metoder som används för att förmedla informationen.

5. Under den intervju som avses i punkt 2 c ska det kontrolleras att försökspersonen har förstått informationen.

6. Försökspersonen ska informeras om att sammanfattningen av resultaten av den kliniska prövningen och en sammanfattning framställd i en för lekmän begriplig form kommer att tillgängliggöras i den EU-databas som avses i artikel 81 (nedan kallad *EU-databasen*) enligt artikel 37.4 oavsett resultaten av den kliniska prövningen och, i den utsträckning det är möjligt, när sammanfattningarna blir tillgängliga.

7. Denna förordning påverkar inte tillämpningen av nationell rätt enligt vilken det kan krävas att både försökspersonen som inte är beslutskompetent och hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare undertecknar det informerade samtycket.

8. Denna förordning påverkar inte tillämpningen av nationell rätt enligt vilken det för att en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information han eller hon får ska delta i en klinisk prövning krävs att personen själv ger sitt samtycke till deltagandet, utöver den lagligen utsedda ställföreträdarens informerade samtycke.

Artikel 30

Informerat samtycke vid prövningar som genomförs i kluster

1. Om en klinisk prövning ska genomföras uteslutande i en enda medlemsstat får den medlemsstaten, utan att det påverkar tillämpningen av artikel 35 och genom undantag från artikel 28.1 b och c och 28.1 g, från artikel 29.1, 29.2 c, 29.3, 29.4 och 29.5, 31.1 a, b och c och 32.1 a, b och c, tillåta att prövaren inhämtar informerat samtycke genom det förenklade förfarande som anges i punkt 2 i den här artikeln, förutsatt att samtliga villkor i punkt 3 i den här artikeln är uppfyllda.

2. För kliniska prövningar som uppfyller villkoren som anges i punkt 3 ska informerat samtycke anses ha inhämtats om

a) den information som krävs enligt artikel 29.2 a, b, d och e, i enlighet med vad som anges i prövningsprotokollet, ges innan försökspersonen deltar i den kliniska prövningen, och det av denna information tydligt framgår i synnerhet att försökspersonen kan vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen utan några negativa följder, och

b) den potentiella försökspersonen, efter att ha blivit informerad, inte motsätter sig att delta i den kliniska prövningen.

▼B

3. Informerat samtycke får inhämtas via det förenklade förfarande som anges i punkt 2 om samtliga följande villkor är uppfyllda:

a) Det förenklade förfarandet för att inhämta informerat samtycke strider inte mot nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

b) Den kliniska prövningens metod förutsätter att grupper av enskilda försökspersoner snarare än enskilda försökspersoner utses för att motta olika prövningsläkemedel i en klinisk prövning.

c) Den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning och prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning.

▼C6

d) Det förekommer inga andra interventioner än standardbehandlingen av de berörda försökspersonerna.

▼B

e) I prövningsprotokollet anges skälen till att informerat samtycke inhämtas genom det förenklade förfarandet och en beskrivning av omfattningen av informationen till försökspersonerna och av hur informationen förmedlas.

4. Prövaren ska dokumentera alla de fall då försökspersoner vägrar att delta eller avslutar sitt deltagande samt se till att inga data för den kliniska prövningen samlas in från försökspersoner som vägrar att delta eller som har avslutat sitt deltagande i den kliniska prövningen.

Artikel 31

Kliniska prövningar på försökspersoner som inte är beslutskompetenta

1. När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta och som inte har gett, eller som inte har vägrat att ge, informerat samtycke före beslutsinkompetensens inträde får kliniska prövningar genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:

a) Deras lagligen utsedda ställföreträdare har gett sitt informerade samtycke.

b) Försökspersoner som inte är beslutskompetenta har fått den information som avses i artikel 29.2 på ett sätt som är anpassat till deras förmåga att förstå den.

c) Prövaren respekterar uttryckliga önskemål från en försöksperson som inte är beslutskompetent men som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information som avses i artikel 29.2 om att vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen.

d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersoner eller deras lagligen utsedda ställföreträdare, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.

e) Den kliniska prövningen är avgörande för försökspersoner som inte är beslutskompetenta och data av motsvarande giltighet kan inte erhållas i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.

f) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som försökspersonen lider av.

g) Det finns vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen medför

▼B

i) en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för en försöksperson som inte är beslutskompetent, eller

▼C3

ii) viss nytta för den population som den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent representerar när den kliniska prövningen har ett direkt samband med det livshotande eller försvagande medicinska tillstånd som försökspersonen lider av och prövningen innebär enbart minimala risker och bördor för den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av.

▼B

2. Punkt 1 g ii ska inte påverka tillämpningen av strängare nationella bestämmelser om förbud mot genomförande av kliniska prövningar på försökspersoner som inte är beslutskompetenta när det inte finns några vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen kommer att medföra en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för försökspersonen.

3. Försökspersonen ska i möjligaste mån delta i förfarandet för inhämtande av informerat samtycke.

Artikel 32

Klinisk prövning på underåriga

1. Kliniska prövningar på underåriga får genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:

a) Deras lagligen utsedda ställföreträdare har gett sitt informerade samtycke.

b) Prövarna eller medlemmar i prövningsgruppen som är utbildade för eller har erfarenhet av att arbeta med barn har gett underåriga den information som avses i artikel 29.2 på ett sätt som anpassats till deras ålder och mentala mognad.

c) Prövaren respekterar uttryckliga önskemål från en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information som avses i artikel 29.2 om att vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen.

d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.

e) Den kliniska prövningen syftar till att undersöka behandlingar för ett medicinskt tillstånd som endast förekommer bland underåriga eller den är för underåriga avgörande för validering av data som erhållits i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.

f) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som den berörda underåriga lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga.

g) Det finns vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen medför

▼B

i) en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för den berörda underåriga personen, eller

ii) är av viss nytta för den population som den berörda underåriga personen representerar och en sådan klinisk prövning innebär enbart minimala risker och bördor för den berörda underåriga jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av.

2. Den underåriga ska delta i processen för inhämtande av informerat samtycke på ett sätt som är anpassat till hans eller hennes ålder och mentala mognad.

3. Om den underåriga under loppet av en klinisk prövning blir juridiskt behörig att lämna sitt samtycke enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten ska hans eller hennes uttryckliga informerade samtycke inhämtas innan den försökspersonen kan fortsätta delta i den kliniska prövningen.

Artikel 33

Kliniska prövningar på gravida eller ammande kvinnor

En klinisk prövning på gravida eller ammande kvinnor får genomföras endast om villkoren nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:

a) Den kliniska prövningen kan medföra en direkt nytta för den berörda gravida eller ammande kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln som uppväger riskerna och bördorna, eller

b) om den kliniska prövningen inte medför någon direkt nytta för den berörda gravida eller ammande kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln, får den genomföras endast om

i) en klinisk prövning med motsvarande effektivitet inte kan genomföras på kvinnor som inte är gravida eller ammande,

ii) den kliniska prövningen bidrar till framtagande av resultat som kan vara till nytta för gravida eller ammande kvinnor eller kvinnor i samband med reproduktion eller för andra embryon, foster eller barn, och

iii) den kliniska prövningen innebär en minimal risk och en minimal börda för den berörda gravida eller ammande kvinnan, hennes embryo, foster eller barn efter födseln.

c) Särskild omsorg ägnas åt att förhindra all negativ påverkan på barnets hälsa vid forskning som utförs på ammande kvinnor, och

d) inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersonen, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.

Artikel 34

Ytterligare nationella åtgärder

Medlemsstaterna får upprätthålla ytterligare åtgärder för personer som gör obligatorisk militärtjänst, frihetsberövade personer, personer som på grund av ett rättsligt beslut inte får delta i kliniska prövningar eller personer som är bosatta i vård- och omsorgsboenden.

▼B

Artikel 35

Kliniska prövningar i nödsituationer

1. Genom undantag från artikel 28.1 b och c, artikel 31.1 a och b samt artikel 32.1 a och b får informerat samtycke till att delta i en klinisk prövning inhämtas, och information om den kliniska prövningen ges, efter beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska prövningen, förutsatt att detta beslut fattas vid tidpunkten för den första interventionen i enlighet med prövningsprotokollet för den kliniska prövningen på en försöksperson samt att samtliga omständigheter nedan föreligger:

a) Försökspersonen är oförmögen att på förhand ge sitt informerade samtycke och att motta information på förhand om den kliniska prövningen, på grund av att det är en brådskande situation som orsakats av ett plötsligt livshotande eller annat plötsligt allvarligt medicinskt tillstånd.

b) Det finns vetenskapliga skäl att anta att försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen kan medföra en direkt kliniskt relevant nytta för försökspersonen, som resulterar i en mätbar hälsorelaterad förbättring som minskar försökspersonens lidande och/eller förbättrar hans eller hennes hälsa eller diagnosen för dennes tillstånd.

c) Det är omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand tillhandahålla all information och inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

d) Prövaren intygar att han eller hon inte har kännedom om att försökspersonen tidigare ska ha invänt mot att delta i den kliniska prövningen.

►C3 e) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare ◄ eller att tillhandahålla information på förhand och den kliniska prövningen är av sådan karaktär att den enbart kan genomföras i nödsituationer.

f) Den kliniska prövningen innebär en minimal risk och en minimal börda för försökspersonen jämfört med standardbehandlingen av hans eller hennes tillstånd.

2. Efter en intervention i enlighet med punkt 1 ska informerat samtycke inhämtas i enlighet med artikel 29 för att försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen ska få fortsätta, och information om den kliniska prövningen ska ges i enlighet med följande krav:

a) När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta samt underåriga ska prövaren utan oskäligt dröjsmål inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, och den information som avses i artikel 29.2 ska så fort som möjligt ges till försökspersonen och hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

b) När det gäller andra försökspersoner ska prövaren utan oskäligt dröjsmål inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, beroende på vilket som är snabbast, och den information som avses i artikel 29.2 ska ges så fort som möjligt till försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, beroende på vilket som är snabbast.

▼B

För tillämpningen av led b ska, om det informerade samtycket har inhämtats från den lagligen utsedda ställföreträdaren, informerat samtycke för att fortsätta deltagandet i den kliniska prövningen inhämtas från försökspersonen så fort han eller hon förmår ge sitt informerade samtycke.

3. Om försökspersonen eller, i förekommande fall, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare inte samtycker ska han eller hon informeras om sin rätt att motsätta sig användningen av data från den kliniska prövningen.

KAPITEL VI

DEN KLINISKA PRÖVNINGENS START OCH SLUT, TILLFÄLLIGT AVBROTT AV PRÖVNINGEN OCH FÖRTIDA AVSLUTANDE AV PRÖVNINGEN

Artikel 36

Anmälan om den kliniska prövningens start och om avslutad rekrytering av försökspersoner

1. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att en klinisk prövning som rör den medlemsstaten startar.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövning som rör medlemsstaten har startat.

2. Sponsorn ska via EU-portalen till varje medlemsstat anmäla den första försökspersonens första besök som rör den medlemsstaten.

Anmälan ska göras senast 15 dagar från den första försökspersonens första besök som rör den medlemsstaten.

3. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att rekryteringen av försökspersoner till en klinisk prövning som rör den medlemsstaten har avslutats.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att rekryteringen av försökspersoner har avslutats. Om rekryteringen återupptas ska punkt 1 tillämpas.

Artikel 37

Den kliniska prövningens slut, tillfälligt avbrott och förtida avslutande av den kliniska prövningen samt inlämnande av resultaten

1. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att en klinisk prövning som rör den medlemsstaten har avslutats.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövning som rör medlemsstaten har avslutats.

2. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att den kliniska prövningen har avslutats i samtliga medlemsstater.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen har avslutats i den sista berörda medlemsstaten.

▼B

3. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att den kliniska prövningen har avslutats i samtliga berörda medlemsstater och i samtliga berörda tredjeländer i vilka kliniska prövningar har genomförts.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen har avslutats i den sista av de berörda medlemsstater eller tredjeländer där kliniska prövningar har genomförts.

4. Inom ett år från det att den kliniska prövningen avslutats i samtliga berörda medlemsstater ska sponsorn, oavsett resultaten av prövningen, lämna in en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen till EU-databasen. Innehållet i sammanfattningen anges i bilaga IV.

Den ska åtföljas av en sammanfattning som är skriven på ett för lekmän begripligt sätt. Innehållet i sammanfattningen anges i bilaga V.

Om det av vetenskapliga skäl som anges i prövningsprotokollet inte är möjligt att lämna in en sammanfattning av resultaten inom ett år ska sammanfattningen lämnas in så fort den är tillgänglig. I detta fall ska det i prövningsprotokollet anges när resultaten kommer att lämnas in och ges en motivering.

Om avsikten med den kliniska prövningen var att använda den för att få ett godkännande för försäljning av prövningsläkemedlet ska den som ansöker om godkännande för försäljning utöver sammanfattningen av resultaten också skicka in den kliniska studierapporten till EU-databasen inom 30 dagar efter den dag godkännandet för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja godkännandet för försäljning avslutats eller den som ansökt om godkännande för försäljning återkallat ansökan.

I fall då sponsorn beslutar att på frivillig basis dela med sig av rådata ska kommissionen ta fram riktlinjer för formatering och delning av dessa data.

5. Sponsorn ska via EU-portalen till varje berörd medlemsstat anmäla om den kliniska prövningen tillfälligt avbryts i samtliga berörda medlemsstater av skäl som inte påverkar nytta/riskförhållandet.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen tillfälligt har avbrutits i samtliga berörda medlemsstater och ska innehålla uppgifter om skälen till detta.

6. Om en sådan tillfälligt avbruten klinisk prövning som avses i punkt 5 återupptas ska sponsorn via EU-portalen anmäla detta till varje berörd medlemsstat.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den tillfälligt avbrutna kliniska prövningen har återupptagits i samtliga berörda medlemsstater.

7. En klinisk prövning som tillfälligt avbrutits och som inte återupptas inom två år, anses vara slut den dag då denna period löper ut eller den dag då sponsorns beslut om att inte återuppta den kliniska prövningen är daterat, beroende på vilken tidpunkt som infaller först. Om en klinisk prövning avslutas i förtid ska det datum detta sker anses vara prövningens slutdatum.

▼B

Om den kliniska prövningen avslutas i förtid av skäl som inte påverkar nytta/riskförhållandet ska sponsorn via EU-portalen underrätta varje berörd medlemsstat om skälen till detta och, i förekommande fall, om uppföljningsåtgärderna för försökspersonerna.

8. Om det i prövningsprotokollet fastställs ett datum för en interimsanalys av datan före den kliniska prövningens slut och resultaten av prövningen är tillgängliga ska en sammanfattning av dessa resultat lämnas in till EU-databasen inom ett år från datumet för interimsanalysen av datan, utan att detta påverkar tillämpningen av punkt 4.

Artikel 38

Prövningar som sponsorn tillfälligt avbryter eller avslutar i förtid av hänsyn till försökspersonernas säkerhet

1. Om en klinisk prövning tillfälligt avbryts eller avslutas i förtid på grund av att nytta/riskförhållandet ändras ska detta för tillämpningen av denna förordning anmälas till de berörda medlemsstaterna genom EU-portalen.

Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst 15 dagar efter det att den kliniska prövningen tillfälligt avbröts eller avslutades i förtid. Det ska ange orsakerna till en sådan åtgärd samt uppföljningsåtgärder.

2. Återupptagandet av en klinisk prövning efter det att den tillfälligt avbrutits i enlighet med punkt 1 ska anses utgöra en väsentlig ändring som ska omfattas av det tillståndsförfarande som fastställs i kapitel III.

Artikel 39

Uppdatering av innehållet i sammanfattningen av resultat och sammanfattningen för lekmän

Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 för att ändra bilagorna IV och V i syfte att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till ändringar i det internationella regelverket om kliniska prövningar som involverar unionen eller medlemsstaterna.

KAPITEL VII

SÄKERHETSRAPPORTERING I SAMBAND MED KLINISKA PRÖVNINGAR

Artikel 40

Elektronisk databas för säkerhetsrapportering

1. Europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättades genom förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) ska skapa och upprätthålla en elektronisk databas för den rapportering som avses i artiklarna 42 och 43. Denna databas ska vara en modul av den databas som avses i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *Eudravigilance-databasen*).

▼B

2. Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med medlemsstaterna ta fram ett webbaserat standardformulär som sponsorerna ska använda för att rapportera misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till den databas som avses i punkt 1.

Artikel 41

Rapportering av incidenter och allvarliga incidenter från prövaren till sponsorn

1. Prövaren ska registrera och dokumentera incidenter eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen och rapportera dem till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de perioder som anges i prövningsprotokollet.

2. Prövaren ska registrera och dokumentera alla incidenter, såvida det inte anges något annat i prövningsprotokollet. Prövaren ska till sponsorn rapportera alla allvarliga incidenter som drabbar försökspersoner som prövaren behandlar inom ramen för den kliniska prövningen, såvida det inte anges något annat i prövningsprotokollet.

Prövaren ska rapportera allvarliga incidenter till sponsorn utan oskäligt dröjsmål, dock högst 24 timmar efter det att prövaren fått kännedom om incidenten, med undantag för sådana allvarliga incidenter som enligt prövningsprotokollet inte kräver någon omedelbar rapport. Om det är motiverat ska prövaren sända en uppföljande rapport till sponsorn så att denne kan bedöma om den allvarliga incidenten påverkar nytta/riskförhållandet i den kliniska prövningen.

3. Sponsorn ska föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren rapporterar till honom.

4. Om prövaren får kännedom om en allvarlig incident med ett misstänkt orsakssamband med prövningsläkemedlet som efter prövningens slut drabbar en försöksperson som prövaren behandlar ska prövaren utan oskäligt dröjsmål rapportera den allvarliga incidenten till sponsorn.

Artikel 42

Rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar från sponsorn till läkemedelsmyndigheten

1. Sponsorn av en klinisk prövning som utförs i minst en medlemsstat ska utan dröjsmål elektroniskt rapportera till den databas som avses i artikel 40.1 all relevant information om följande misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar:

a) Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar av prövningsläkemedel som inträffar under den kliniska prövningen, oavsett om den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen har uppstått på ett prövningsställe i unionen eller i ett tredjeland.

b) Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relaterade till samma aktiva substans, oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation, i prövningsläkemedel som används i den kliniska prövningen, och som uppstår vid en klinisk prövning endast genomförts i ett tredjeland, om den kliniska prövningen sponsras

▼B

i) av den sponsorn, eller

ii) av en annan sponsor som antingen ingår i samma moderföretag som sponsorn av den kliniska prövningen eller som utvecklar ett läkemedel tillsammans med, på grundval av ett formellt avtal, med sponsorn av den kliniska prövningen. Tillhandahållande av prövningsläkemedlet eller information rörande säkerhetsfrågor till en framtida potentiell innehavare av godkännandet för försäljning av produkten bör inte betraktas som gemensam utveckling.

c) Alla misstänkta oförutsedda biverkningar av ett prövningsläkemedel som drabbar en försöksperson i den kliniska prövningen som sponsorn upptäcker eller får kännedom om efter den kliniska prövningens slut.

2. Perioden för rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar från sponsorn till läkemedelsmyndigheten ska bero på hur allvarlig biverkningen är och vara följande:

a) I fall av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som leder till döden eller är livshotande, så fort som möjligt och under alla omständigheter högst sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om biverkningen.

b) I fall av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inte leder till döden eller är livshotande, högst 15 dagar efter det att sponsorn fått kännedom om biverkningen.

c) I fall av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som ursprungligen inte ansågs leda till döden eller vara livshotande men som visar sig leda till döden eller vara livshotande, så fort som möjligt och under alla omständigheter högst sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om att biverkningen lett till döden eller varit livshotande.

För att säkerställa snabb rapportering får sponsorn vid behov, i enlighet med avsnitt 2.4 i bilaga III, lämna in en preliminär, ofullständig rapport som sedan följs upp av en fullständig rapport.

3. Om sponsorn på grund av resursbrist inte har möjlighet att rapportera till den databas som avses i artikel 40.1 och sponsorn har den berörda medlemsstatens samtycke får denne rapportera till den medlemsstat där den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen uppstod. Den medlemsstaten ska rapportera den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen i enlighet med punkt 1 i den här artikeln.

Artikel 43

Årlig rapportering från sponsorn till läkemedelsmyndigheten

1. När det gäller andra prövningsläkemedel än placebo ska sponsorn varje år lämna in en rapport via den databas som avses i artikel 40.1 till läkemedelsmyndigheten om säkerheten hos varje prövningsläkemedel som används i en klinisk prövning som han eller hon är sponsor för.

2. Om en klinisk prövning innebär användning av fler än ett prövningsläkemedel får sponsorn, om det anges i prövningsprotokollet, lämna in en enda säkerhetsrapport om alla prövningsläkemedel som använts vid den kliniska prövningen.

▼B

3. Den årliga rapport som avses i punkt 1 ska endast innehålla aggregerade och anonymiserade data.

4. Den skyldighet som avses i punkt 1 inleds när en klinisk prövning för första gången beviljas tillstånd enligt denna förordning. Perioden slutar när den sista kliniska prövningen som sponsorn genomför med prövningsläkemedlet avslutas.

Artikel 44

Medlemsstaternas bedömning

1. Läkemedelsmyndigheten ska vidarebefordra den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 42 och 43 i elektronisk form till de berörda medlemsstaterna.

2. Medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 42 och 43. Kommissionen får anta genomförandeakter för att införa eller ändra bestämmelser om ett sådant samarbete. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 88.2.

3. Den ansvariga etikkommittén ska delta i bedömningen av den information som avses i punkterna 1 och 2 om detta följer av nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Artikel 45

Tekniska aspekter

De tekniska aspekterna på säkerhetsrapporteringen enligt artiklarna 41–44 anges i bilaga III. Kommissionen ska vid behov för att förbättra skyddsnivån för försökspersonerna ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 i syfte att ändra bilaga III av något av följande skäl:

a) För att förbättra informationen om läkemedels säkerhet.

b) För att anpassa de tekniska kraven till den tekniska utvecklingen.

c) För att ta hänsyn till ändringar i det internationella regelverket om säkerhetskrav för kliniska prövningar, som stöds av organ som unionen eller medlemsstaterna är en del av.

Artikel 46

Rapportering om tilläggsläkemedel

Säkerhetsrapportering för tilläggsläkemedel ska ske i enlighet med avdelning IX kapitel 3 i direktiv 2001/83/EG.

▼B

KAPITEL VIII

GENOMFÖRANDE AV EN KLINISK PRÖVNING, ►C6 MONITORERING ◄ UTFÖRD AV SPONSORN, UTBILDNING OCH ERFARENHET, TILLÄGGSLÄKEMEDEL

Artikel 47

Överensstämmelse med prövningsprotokollet och god klinisk sed

Sponsorn och prövaren av en klinisk prövning ska se till att den kliniska prövningen genomförs i enlighet med prövningsprotokollet och principerna om god klinisk sed.

Utan att det påverkar tillämpningen av andra bestämmelser i unionsrätten eller kommissionens riktlinjer ska sponsorn och prövaren när de utformar prövningsprotokollet och när de tillämpar denna förordning och prövningsprotokollet också ta vederbörlig hänsyn till kvalitetskraven och ICH:s riktlinjer för god klinisk sed.

Kommissionen ska se till att ICH:s detaljerade riktlinjer för god klinisk sed som avses i andra stycket är allmänt tillgängliga.

Artikel 48

▼C6

Monitorering

▼B

►C5 Sponsorn ska ►C6 monitorera ◄ den kliniska prövningen på lämpligt sätt för att kontrollera att försökspersonens rättigheter, säkerhet och välbefinnande skyddas, att de data som rapporteras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, och att den kliniska prövningen genomförs på ett sätt som uppfyller kraven i denna förordning. ◄ ►C6 monitoreringens ◄ omfattning och dess art ska fastställas av sponsorn med utgångspunkt i en bedömning som beaktar den kliniska prövningens karakteristika, bland annat följande:

a) Huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning.

b) Den kliniska prövningens mål och metoder.

c) I vilken mån interventionen avviker från normal klinisk praxis.

Artikel 49

Lämpligheten hos de personer som deltar i genomförandet av den kliniska prövningen

Prövaren ska vara läkare enligt definitionen i nationell rätt eller ska utöva ett yrke som i den berörda medlemsstaten ger behörighet att fungera som prövare på grund av den vetenskapliga bakgrund och erfarenhet av patientvård som krävs.

▼C6

Övriga personer som deltar i genomförandet av en klinisk prövning ska ha den utbildning, vidareutbildning och erfarenhet som krävs för att utföra sina respektive uppgifter.

▼C6

Artikel 50

Lämpligheten hos prövningsställen

Lokalerna där den kliniska prövningen ska genomföras bör vara lämpliga för genomförandet av den kliniska prövningen i enlighet med kraven i denna förordning.

▼B

Artikel 51

Spårbarhet, förvaring, returnering och destruktion av prövningsläkemedel

1. Prövningsläkemedel ska vara spårbara. De ska förvaras, returneras och/eller destrueras på ett sätt som är lämpligt och proportionerligt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, särskilt med beaktande av om prövningsläkemedlet är ett godkänt prövningsläkemedel och om den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning.

Första stycket ska även gälla för tilläggsläkemedel som inte godkänts för försäljning.

2. Den relevanta informationen om den spårbarhet, förvaring, returnering och destruktion av läkemedel som avses i punkt 1 ska ingå i ansökan.

Artikel 52

Rapportering av allvarliga överträdelser

1. ►C6 Sponsorn ska underrätta de berörda medlemsstaterna om en allvarlig överträdelse ◄ av denna förordning eller av den version av prövningsprotokollet som gäller vid tidpunkten för överträdelsen via EU-portalen utan oskäligt dröjsmål, dock högst sju dagar från det att han har fått vetskap om överträdelsen.

2. För tillämpningen av denna artikel avses med allvarlig överträdelse en sådan överträdelse som sannolikt i betydande grad kommer att påverka försökspersonens säkerhet och rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.

Artikel 53

Övriga rapporteringsskyldigheter av vikt för försökspersonernas säkerhet

1. ►C6 Sponsorn ska underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om alla oförutsedda händelser som påverkar nytta/riskförhållandet i den kliniska prövningen ◄ men som inte är sådana misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som avses i artikel 42. Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst 15 dagar efter det att sponsorn fick kännedom om händelsen.

2. Sponsorn ska för de berörda medlemsstaterna via EU-portalen tillhandahålla alla inspektionsrapporter från myndigheter i tredjeländer om den kliniska prövningen. På begäran av den berörda medlemsstaten ska sponsorn tillhandahålla en översättning av rapporten eller av sammanfattningen av den på det officiella EU-språk som anges i begäran.

▼B

Artikel 54

Brådskande säkerhetsåtgärder

1. Om en oförutsedd händelse sannolikt kommer att påverka nytta/riskförhållandet allvarligt ska sponsorn och prövaren vidta lämpliga brådskande säkerhetsåtgärder för att skydda försökspersonerna.

2. Sponsorn ska underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om händelsen och de åtgärder som vidtagits.

Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst sju dagar efter det att åtgärderna har vidtagits.

3. Denna artikel påverkar inte tillämpningen av kapitlen III och VII.

Artikel 55

Prövarhandboken

1. Sponsorn ska förse prövaren med en prövarhandbok.

2. Prövarhandboken ska uppdateras när ny och relevant säkerhetsinformation blir tillgänglig, och ska granskas av sponsorn minst en gång per år.

Artikel 56

Registrering, behandling, hantering och lagring av information

▼C6

1. All information som rör den kliniska prövningen ska registreras, behandlas, hanteras och lagras av sponsorn eller prövaren om tillämpligt, så att den kan rapporteras, tolkas och kontrolleras på ett korrekt sätt, samtidigt som insamlade uppgifter om försökspersonerna och deras personuppgifter skyddas i enlighet med gällande rätt avseende skydd av personuppgifter.

2. Lämpliga tekniska och organisatoriska åtgärder ska vidtas för att skydda de personuppgifter och den information som behandlas från obehörig eller olaglig åtkomst, obehörigt röjande, obehörig spridning, ändring eller förstöring samt från förlust genom olyckshändelse, särskilt om behandlingen innefattar överföring av uppgifter i ett nätverk.

▼B

Artikel 57

Prövningspärm

►C6 Sponsorn och prövaren ska förvara en prövningspärm. Prövningspärmen ska vid varje givet tillfälle innehålla de viktiga dokument som ◄ rör den kliniska prövningen och som gör det möjligt att kontrollera genomförandet av den kliniska prövningen och kvaliteten på de data som genereras, med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika, bland annat huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning. Den ska finnas lätt tillgänglig för medlemsstaterna, och de ska ges direkt tillgång till den på begäran.

Prövarens prövningspärm och sponsorns prövningspärm kan ha olika innehåll om detta är motiverat med hänsyn till att prövarens och sponsorns skyldigheter är av olika art.

▼B

Artikel 58

Arkivering av prövningspärmen

Sponsorn och prövaren ska arkivera innehållet i prövningspärmen i minst 25 år efter den kliniska prövningens slut, såvida inte en längre arkiveringsperiod följer av andra delar av unionsrätten. Försökspersonernas patientjournaler ska dock arkiveras i enlighet med nationell rätt.

Innehållet i prövningspärmen ska arkiveras på ett sådant sätt att uppgifterna lätt kan tillhandahållas och tillgängliggöras på begäran av de behöriga myndigheterna.

Alla eventuella överlåtelser av äganderätten till innehållet i prövningspärmen ska dokumenteras. Den nya ägaren ska överta de skyldigheter som fastställs i denna artikel.

Sponsorn ska inom sin organisation utse personer som ska ansvara för arkiven. Endast dessa personer ska ha tillgång till arkiven.

Innehållet i prövningspärmen ska arkiveras på ett sådant medium att det är fullständigt och läsbart under hela den period som avses i första stycket.

Alla ändringar av innehållet i prövningspärmen ska vara spårbara.

Artikel 59

Tilläggsläkemedel

1. Endast tilläggsläkemedel som har godkänts för försäljning får användas i kliniska prövningar.

2. Punkt 1 ska inte tillämpas om det inte finns några tilläggsläkemedel som godkänts för försäljning i unionen eller om sponsorn inte rimligen kan förväntas använda ett tilläggsläkemedel som godkänts för försäljning. Grunderna för detta ska anges i prövningsprotokollet.

3. Medlemsstaterna ska se till att icke godkända tilläggsläkemedel får släppas in på deras territorium för att användas i en klinisk prövning i enlighet med punkt 2.

KAPITEL IX

TILLVERKNING OCH IMPORT AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL OCH TILLÄGGSLÄKEMEDEL

Artikel 60

Tillämpningsområde för detta kapitel

Detta kapitel tillämpas på tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel.

Artikel 61

Tillstånd för tillverkning och import

1. Tillverkning och import av prövningsläkemedel i unionen kräver tillstånd.

▼M1

Vid import av prövningsläkemedel från andra delar av Förenade kungariket till Nordirland och, till och med den 31 december 2024, till Cypern, Irland och Malta ska det dock inte krävas ett sådant tillstånd, förutsatt att samtliga följande villkor är uppfyllda:

▼M1

a) Prövningsläkemedlen har certifierats för satsfrisläppande antingen i unionen eller i andra delar av Förenade kungariket än Nordirland för kontroll av att kraven i artikel 63.1 är uppfyllda.

b) Prövningsläkemedlen görs endast tillgängliga för försökspersoner i den medlemsstat till vilken prövningsläkemedlen importeras eller, om de importeras till Nordirland, endast för försökspersoner i Nordirland.

▼B

2. För att få det tillstånd som anges i punkt 1 ska sökanden uppfylla följande krav:

▼C6

a) Sökanden ska för tillverkningen eller importen förfoga över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen, teknisk utrustning och kontrollsystem som motsvarar de krav som fastställs i denna förordning.

▼B

b) Sökanden ska stadigvarande och fortlöpande ha tillgång till minst en sakkunnig person som uppfyller de krav på kompetens som anges i artikel 49.2 och 49.3 i direktiv 2001/83/EG (nedan kallad *sakkunnig person*).

▼C6

3. Sökanden ska i tillståndsansökan ange vilka typer av prövningsläkemedel och läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras, hur tillverkningen eller importen ska ske, hur tillverkningsprocessen går till, om det är relevant, och vid vilken anläggning prövningsläkemedlen ska tillverkas eller till vilken anläggning i unionen som de ska importeras samt ge närmare uppgifter om den sakkunnige.

▼B

4. Artiklarna 42–45 och artikel 46 e i direktiv 2001/83/EG ska i tillämpliga delar även tillämpas på det tillstånd som avses i punkt 1.

5. Punkt 1 ska inte tillämpas på någon av följande processer:

a) Ommärkning eller ompackning, när dessa processer utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra detta, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.

b) Beredning av radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel, när denna process utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra en sådan process, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.

c) Beredning av läkemedel i enlighet med artikel 3.1 och 3.2 i direktiv 2001/83/EG för användning som prövningsläkemedel, när denna process utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra sådana processer, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.

6. Medlemsstaterna ska ställa lämpliga och proportionerliga krav på de processer som anges i punkt 5 för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. Processerna ska inspekteras regelbundet.

▼C6

Artikel 62

Skyldigheter för den sakkunnige

1. Den sakkunnige ska se till att varje sats av prövningsläkemedlet som tillverkas i eller importeras till unionen uppfyller kraven i artikel 63 och ska intyga att dessa krav är uppfyllda.

▼B

2. Det intyg som avses i punkt 1 ska läggas fram av sponsorn på begäran av den berörda medlemsstaten.

Artikel 63

Tillverkning och import

1. Prövningsläkemedel ska tillverkas enligt tillverkningssed som garanterar läkemedlets kvalitet i syfte att garantera försökspersonernas säkerhet och att de kliniska data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta (nedan kallad *god tillverkningssed*). Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 i syfte att fastställa principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed och de detaljerade förfarandena för inspektioner för att säkerställa kvaliteten på prövningsläkemedlen, med beaktande av försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet, den tekniska utveckling och det internationella regelverkets utveckling i vilka unionen och medlemsstaterna deltar.

Dessutom ska kommissionen även anta och offentliggöra detaljerade riktlinjer i linje med dessa principer för god tillverkningssed och granska dem vid behov för att ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

2. Punkt 1 ska inte tillämpas på de processer som anges i artikel 61.5.

3. Prövningsläkemedel som importeras till unionen ska tillverkas enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställts enligt punkt 1.

4. Medlemsstaterna ska med hjälp av inspektioner se till att kraven i denna artikel uppfylls.

Artikel 64

Ändring av prövningsläkemedel som godkänts för försäljning

Artiklarna 61, 62 och 63 ska tillämpas på prövningsläkemedel som godkänts för försäljning endast när det gäller eventuella ändringar av sådana läkemedel som inte omfattas av godkännandet för försäljning.

Artikel 65

Tillverkning av tilläggsläkemedel

Om tilläggsläkemedlet inte är godkänt för försäljning eller om ett tilläggsläkemedel som har godkänts för försäljning ändras, men denna ändring inte omfattas av godkännandet för försäljning, ska det tillverkas i enlighet med sådan god tillverkningssed som avses i artikel 63.1 eller minst motsvarande krav för att säkerställa att det är av tillräckligt hög kvalitet.

▼B

KAPITEL X

MÄRKNING

Artikel 66

Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning

1. Följande uppgifter ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren för prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning:

a) Uppgifter för att identifiera kontaktpersoner eller andra personer som är involverade i den kliniska prövningen.

b) Uppgifter för att identifiera den kliniska prövningen.

c) Uppgifter för att identifiera läkemedlet.

d) Uppgifter om användningen av läkemedlet.

2. De uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren ska garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, samtidigt som den kliniska prövningens utformning beaktas, oavsett om läkemedlen är prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel och oberoende av om de är läkemedel med särskilda egenskaper.

De uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren ska vara tydligt läsbara.

En förteckning över de uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren finns i bilaga VI.

Artikel 67

Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som är godkända för försäljning

1. Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som är godkända för försäljning ska vara märkta

a) i enlighet med artikel 66.1, eller

b) i enlighet med avdelning V i direktiv 2001/83/EG.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 b ska ytterligare uppgifter för identifiering av den kliniska prövningen och kontaktpersonen finnas på ytter- och innerförpackningen för prövningsläkemedel som är godkända för försäljning, om det på grund av särskilda omständigheter, som anges i prövningsprotokollet, vid den kliniska prövningen är nödvändigt för att garantera försökspersonernas säkerhet eller att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. En förteckning över dessa ytterligare uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren finns i bilaga VI avsnitt C.

Artikel 68

Radioaktiva läkemedel som används som prövningsläkemedel eller som tilläggsläkemedel för medicinsk diagnos

Artiklarna 66 och 67 ska inte tillämpas på radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel eller som diagnostiska tilläggsläkemedel.

▼B

De läkemedel som avses i första stycket ska märkas på lämpligt sätt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

Artikel 69

Språk

Den berörda medlemsstaten ska fastställa vilket språk som ska användas för uppgifterna på märkningen. Läkemedlet får märkas på flera språk.

Artikel 70

Delegerad akt

Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter enligt artikel 89 i syfte att ändra bilaga VI för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta eller för att beakta den tekniska utvecklingen.

KAPITEL XI

SPONSOR OCH PRÖVARE

Artikel 71

Sponsor

En klinisk prövning kan ha en eller flera sponsorer.

En sponsor får, i ett skriftligt avtal, överlåta någon eller alla sina arbetsuppgifter till en enskild person, ett företag, en institution eller en organisation. Överlåtelsen ska inte påverka sponsorns ansvar, särskilt när det gäller försökspersonernas säkerhet och att se till att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

Prövaren och sponsorn får vara en och samma person.

Artikel 72

Medsponsorer

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 74 och om den kliniska prövningen har fler än en sponsor, ska samtliga sponsorer omfattas av en sponsors ansvar enligt denna förordning, om de inte kommer överens om annat genom ett skriftligt avtal där deras respektive skyldigheter fastställs. Om det i avtalet inte särskilt anges vilken sponsor som har en viss skyldighet ska denna skyldighet gälla samtliga sponsorer.

2. Genom undantag från punkt 1 ska sponsorerna gemensamt vara skyldiga att utse:

a) En ansvarig sponsor för att se till att sponsorns skyldigheter enligt tillståndsförfarandena i kapitlen II och III efterlevs.

▼B

b) En ansvarig sponsor för att vara en kontaktpunkt för alla frågor från försökspersonerna, prövarna eller de berörda medlemsstaterna om den kliniska prövningen och att besvara frågorna.

c) En ansvarig sponsor för att genomföra åtgärderna enligt artikel 77.

Artikel 73

Ansvarig prövare

En ansvarig prövare ska se till att en klinisk prövning på ett prövningsställe uppfyller kraven i denna förordning.

▼C6

Den ansvariga prövaren ska fördela uppgifter bland medlemmarna i gruppen av prövare på ett sätt som inte äventyrar försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras i den kliniska prövningen på det prövningsstället.

▼B

Artikel 74

Sponsorns rättsliga företrädare i unionen

1. Om sponsorn för en klinisk prövning inte är etablerad i unionen ska denna sponsor se till att det finns en fysisk eller juridisk person som är etablerad i unionen som dess rättsliga företrädare. Den rättsliga företrädaren ska vara ansvarig för att se till att sponsorns skyldigheter fullgörs i enlighet med denna förordning, och alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas till den rättsliga företrädaren. Alla meddelanden till den rättsliga företrädaren ska anses som meddelanden till sponsorn.

2. Medlemsstaterna får välja att inte tillämpa punkt 1 i fråga om kliniska prövningar som ska genomföras enbart på deras territorium, eller på deras territorium och ett tredjelands territorium, under förutsättning att de ser till att sponsorn utser minst en kontaktperson på deras territorium för den kliniska prövningen, till vilken alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas.

3. När det gäller kliniska prövningar som ska genomföras i fler än en medlemsstat, får dessa medlemsstater välja att inte tillämpa punkt 1, under förutsättning att de ser till att sponsorn utser minst en kontaktperson i unionen för den kliniska prövningen, till vilken alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas.

Artikel 75

Ansvar

Detta kapitel påverkar inte det civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar som innehas av sponsorn, prövaren eller den person till vilken sponsorn har överlåtit arbetsuppgifter.

▼B

KAPITEL XII

ERSÄTTNING FÖR SKADOR

Artikel 76

Ersättning för skador

1. Medlemsstaterna ska se till att det finns ersättningssystem för skador som drabbat en försöksperson till följd av deltagandet i en klinisk prövning som genomförts på deras territorium i form av en försäkring, en garanti eller ett liknande arrangemang som har motsvarande syfte och som är förenligt med riskens karaktär och omfattning.

2. Sponsorn och prövaren ska använda det system som avses i punkt 1 i den form som lämpar sig för den berörda medlemsstaten där den kliniska prövningen genomförs.

3. Medlemsstaterna ska inte kräva att sponsorn för låginterventionsprövningar använder ytterligare ett sådant system som avses i punkt 1 i de fall möjliga skador som skulle kunna drabba en försöksperson till följd av användningen av prövningsläkemedlet i enlighet med prövningsprotokollet för den specifika kliniska prövningen på den medlemsstatens territorium täcks av det redan gällande ersättningssystemet.

KAPITEL XIII

MEDLEMSSTATERNAS TILLSYN OCH UNIONENS INSPEKTIONER OCH KONTROLLER

Artikel 77

Korrigerande åtgärder som ska vidtas av medlemsstaterna

1. Om en berörd medlemsstat på motiverade grunder anser att kraven i denna förordning inte längre uppfylls får den vidta följande åtgärder på sitt territorium:

a) Återkalla tillståndet för den kliniska prövningen.

▼C6

b) Utfärda tillfälligt förbud att fortsätta den kliniska prövningen.

▼B

c) Kräva att sponsorn ändrar någon aspekt av den kliniska prövningen.

2. Innan den berörda medlemsstaten vidtar någon av de åtgärder som avses i punkt 1 ska sponsorn och/eller prövaren bereda tillfälle att yttra sig, utom i de fall då omedelbara åtgärder krävs. Detta yttrande ska lämnas inom sju dagar.

3. Den berörda medlemsstaten ska omedelbart efter att ha vidtagit åtgärderna i punkt 1 underrätta alla berörda medlemsstater via EU-portalen.

4. Alla berörda medlemsstater får samråda med andra berörda medlemsstater innan de vidtar de åtgärder som avses i punkt 1.

▼B

Artikel 78

Inspektioner som utförs av medlemsstaterna

1. Medlemsstaterna ska utse inspektörer som ska utföra inspektioner för att övervaka efterlevnaden av denna förordning. De ska se till att inspektörerna är tillräckligt kvalificerade och får ändamålsenlig utbildning.

2. Den medlemsstat där inspektionen utförs ska ansvara för inspektionen.

3. Om en berörd medlemsstat har för avsikt att på sitt territorium eller i ett tredjeland utföra en inspektion som gäller en eller flera kliniska prövningar som genomförs i fler än en berörd medlemsstat ska den via EU-portalen underrätta de övriga berörda medlemsstaterna om sina avsikter och även underrätta dem om de slutsatser som dragits efter inspektionen.

4. Om inspektionsavgifter förekommer får icke-kommersiella sponsorer undantas från skyldigheten att betala dessa avgifter.

5. För att utnyttja tillgängliga resurser på ett effektivt sätt och undvika dubbelarbete ska läkemedelsmyndigheten samordna samarbetet mellan de berörda medlemsstaterna vid inspektioner som utförs i medlemsstaterna, i tredjeländer och vid inspektioner som utförs inom ramen för en ansökan om godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004.

6. Efter inspektionen ska den medlemsstat under vars ansvar inspektionen har utförts utarbeta en inspektionsrapport. Medlemsstaten ska se till att den inspekterade enheten och sponsorn för den kliniska prövningen i fråga har tillgång till inspektionsrapporten och ska även skicka den via EU-portalen.

7. Kommissionen ska, genom genomförandeakter, fastställa detaljerade bestämmelser om rutinerna för inspektionerna, inbegripet krav på inspektörernas kompetens och utbildning, genom genomförandeakter. Genomförandeakterna ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 88.2.

Artikel 79

Unionskontroller

1. Kommissionen får göra kontroller för att verifiera

a) att medlemsstaterna korrekt utövar tillsyn över efterlevnaden av denna förordning,

b) att regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen säkerställer att punkt 8 under Inledning och allmänna principer i bilaga I till direktiv 2001/83/EG efterlevs, och

c) om regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen säkerställer att artikel 25.5 i förordningen efterlevs.

2. Unionskontroller som avses i punkt 1 a ska anordnas i samarbete med de berörda medlemsstaterna.

Kommissionen ska i samarbete med medlemsstaterna utarbeta ett program för de unionskontroller som anges i punkt 1 b och c.

▼B

Kommissionen ska rapportera om resultatet av varje genomförd unionskontroll. Dessa rapporter ska om så är lämpligt innehålla rekommendationer. Kommissionen ska skicka dessa rapporter via EU-portalen.

KAPITEL XIV

IT-INFRASTRUKTUR

Artikel 80

EU-portal

Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen, skapa och upprätthålla en webbportal som fungerar som en gemensam ingång på unionsnivå för inlämning av data och information om kliniska prövningar i enlighet med denna förordning. EU-portalen ska vara tekniskt avancerad och användarvänlig, så att onödigt arbete kan undvikas.

De data och den information som lämnas in via EU-portalen ska lagras i EU-databasen.

Artikel 81

EU-databas

1. Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen, skapa och upprätthålla en EU-databas på unionsnivå. Läkemedelsmyndigheten ska vara registeransvarig för EU-databasen och ansvara för att onödiga överlappningar undviks mellan EU-databasen och databaserna EudraCT och Eudravigilance.

EU-databasen ska innehålla de data och den information som lämnats in i enlighet med denna förordning.

EU-databasen ska identifiera alla kliniska prövningar med hjälp av ett unikt EU-prövningsnummer. Sponsorn ska hänvisa till detta EU-prövningsnummer i alla efterföljande inlämnanden som avser eller hänvisar till den kliniska prövningen.

2. EU-databasen ska upprättas för att de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter ska kunna samarbeta när det är nödvändigt för tillämpningen av denna förordning och för att de ska kunna söka efter specifika kliniska prövningar. Den ska också underlätta kommunikationen mellan sponsorerna och de berörda medlemsstaterna och göra det möjligt för sponsorer att hänvisa till tidigare ansökningar om tillstånd för klinisk prövning eller för en väsentlig ändring. Den ska också ge EU-medborgare tillgång till klinisk information om läkemedel. För detta ändamål ska alla data i EU-databasen vara i ett sökvänligt format, all anknytande data ska sammanföras med hjälp av EU-prövningsnumret, och hyperlänkar ska tillhandahållas för att länka samman anknytande data och dokument som finns i EU-databasen och andra databaser som upprätthålls av läkemedelsmyndigheten.

3. EU-databasen ska stödja registreringen och inlämningen till *Medicinal Product Dictionary*, i Eudravigilance-databasen, av alla data om läkemedel som inte är godkända för försäljning på unionsmarknaden och substanser som inte är godkända som del av ett läkemedel i unionen som krävs för underhållet av den ordboken. För detta ändamål och även för att sponsorn ska kunna korshänvisa till tidigare ansökningar ska det

▼B

utfärdas ett EU-läkemedelsnummer för varje läkemedel som inte godkänts för försäljning, och en EU-kod för aktiva substanser ska utfärdas för varje ny substans som inte tidigare godkänts som en del av ett läkemedel i unionen. Detta ska göras före eller under den ansökan om tillstånd för den första kliniska prövningen med det läkemedlet eller den aktiva substans som skickats in i enlighet med denna förordning. Dessa nummer ska nämnas i alla eventuella kommande ansökningar om kliniska prövningar och väsentliga ändringar av dem.

►C3 De data som skickats in i enlighet med första stycket och som beskriver läkemedel och substanser ◄ ska vara förenliga med unionsnormer och internationella normer för identifiering av läkemedel och aktiva substanser. När ett prövningsläkemedel som redan har godkänts för försäljning i unionen och/eller en aktiv substans som ingår i ett läkemedel som har godkänts för försäljning i unionen används i en klinisk prövning ska relevant läkemedelsnummer och nummer för den aktiva substansen nämnas i ansökan för den kliniska prövningen.

4. EU-databasen ska vara offentlig, förutom om skäl föreligger att hålla all, eller delar av, den data och den information som ingår hemlig på någon av följande grunder:

a) Skydd av personuppgifter i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001.

b) Skydd av information som rör affärshemligheter, särskilt genom hänsynstagande till statusen för läkemedlets godkännande för försäljning, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av att röja den.

c) Skydd av konfidentiell kommunikation mellan medlemsstater i fråga om utarbetandet av utredningsrapporten.

d) Säkerställande av att medlemsstaterna effektivt kan utöva tillsyn vid genomförandet av en klinisk prövning.

5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 4 och såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande, ska uppgifterna i ansökan inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats.

6. EU-databasen ska bara innehålla personuppgifter om detta är nödvändigt för tillämpningen av punkt 2.

7. Försökspersonernas personuppgifter ska inte vara allmänt tillgängliga.

8. Användargränssnittet i EU-databasen ska vara tillgängligt på alla unionens officiella språk.

9. Sponsorn ska ständigt uppdatera den information som finns i EU-databasen om eventuella ändringar av kliniska prövningar som inte utgör väsentliga ändringar men som är relevanta för de berörda medlemsstaternas tillsyn över den kliniska prövningen.

10. Läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna ska se till att den registrerade kan utnyttja sin rättighet att bli informerad om att behandling sker, att få tillgång till uppgifterna, begära rättelse och att göra invändningar mot behandlingen i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001 eller nationell lagstiftning om uppgiftsskydd som genomför direktiv 95/46/EG. De ska se till att den registrerade kan utöva rätten att få tillgång till uppgifter som gäller honom eller henne och

▼B

rätten att få ofullständiga eller inkorrekta uppgifter korrigerade eller raderade. Inom ramen för sina respektive skyldigheter ska läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna se till att inkorrekt och olagligt behandlade uppgifter raderas, i enlighet med tillämplig lagstiftning. Uppgifterna ska korrigeras eller raderas så fort som möjligt, men senast 60 dagar efter den registrerades begäran.

Artikel 82

EU-portalens och EU-databasens funktionsduglighet

1. Läkemedelsmyndigheten ska tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen utarbeta de funktionella kraven för EU-portalen och EU-databasen samt tidsperioden för deras genomförande.

2. Läkemedelsmyndighetens styrelse ska på grundval av en oberoende revisionsrapport underrätta kommissionen när den har kontrollerat att EU-portalen och EU-databasen har blivit fullt funktionsdugliga och systemen uppfyller de funktionella krav som utarbetats i enlighet med punkt 1.

3. Kommissionen ska, när den anser att de villkor som avses i punkt 2 är uppfyllda, offentliggöra ett meddelande om detta i *Europeiska unionens officiella tidning*.

KAPITEL XV

SAMARBETE MELLAN MEDLEMSSTATERNA

Artikel 83

Nationella kontaktpunkter

1. Varje medlemsstat ska utse en nationell kontaktpunkt för att underlätta de förfaranden som fastställs i kapitlen II och III.

2. Varje medlemsstat ska lämna uppgift om den kontaktpunkt som avses i punkt 1 till kommissionen. Kommissionen ska offentliggöra en förteckning över de nationella kontaktpunkterna.

Artikel 84

Stöd från läkemedelsmyndigheten och kommissionen

Läkemedelsmyndigheten ska stödja medlemsstaternas samarbete inom ramen för de tillståndsförfaranden som anges i kapitlen II och III i denna förordning genom att upprätthålla och uppdatera EU-portalen och EU-databasen i enlighet med de erfarenheter som görs vid genomförandet av denna förordning.

Kommissionen ska stödja medlemsstaternas samarbete som avses i artikel 44.2.

Artikel 85

Samordnande och rådgivande grupp för kliniska prövningar

1. Härmed inrättas en särskild grupp för samordning och rådgivning när det gäller kliniska prövningar, bestående av de nationella kontaktpunkter som avses i artikel 83.

▼B

2. Gruppen ska ha följande uppgifter:

a) Stödja medlemsstaternas och kommissionens utbyte av information om erfarenheterna av genomförandet av denna förordning.

b) Bistå kommissionen i samband med det stöd som avses i artikel 84 andra stycket.

c) Utarbeta rekommendationer om kriterier för valet av en rapporterande medlemsstat.

3. En företrädare för kommissionen ska vara ordförande för gruppen.

4. Gruppen ska sammanträda regelbundet och vid behov, på begäran av kommissionen eller en medlemsstat. Punkterna på sammanträdets dagordning ska föras upp på begäran av kommissionen eller en medlemsstat.

5. Kommissionen ska tillhandahålla ett sekretariat.

6. Gruppen ska själv fastställa sin arbetsordning. Denna arbetsordning ska offentliggöras.

KAPITEL XVI

AVGIFTER

Artikel 86

Allmän princip

Denna förordning påverkar inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter för de verksamheter som fastställs i denna förordning, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning. Medlemsstaterna får införa reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar.

Artikel 87

En avgift per verksamhet per medlemsstat

När det gäller bedömning enligt kapitlen II och III ska medlemsstaterna inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i denna bedömning.

KAPITEL XVII

GENOMFÖRANDEAKTER OCH DELEGERADE AKTER

Artikel 88

Kommittéförfarande

1. Kommissionen ska biträdas av ständiga kommittén för humanläkemedel som inrättats genom direktiv 2001/83/EG. Kommittén ska vara en kommitté i den mening som avses i förordning (EU) nr 182/2011.

2. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5 i förordning (EU) nr 182/2011 tillämpas.

Om kommittén inte avger något yttrande ska kommissionen inte anta utkastet till genomförandeakt, och artikel 5.4 tredje stycket i förordning (EU) nr 182/2011 ska tillämpas.

▼B

Artikel 89

Utövande av delegeringen

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.

2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 ska ges till kommissionen för en period av fem år från och med det datum som anges i artikel 99 andra stycket. Kommissionen ska utarbeta en rapport om delegeringen av befogenhet senast sex månader före utgången av perioden av fem år. Delegeringen av befogenhet ska genom tyst medgivande förlängas med perioder av samma längd, såvida inte Europaparlamentet eller rådet motsätter sig en sådan förlängning senast tre månader för utgången av perioden i fråga.

3. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.

4. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

5. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

KAPITEL XVIII

ÖVRIGA BESTÄMMELSER

Artikel 90

Specifika krav för särskilda grupper av läkemedel

Denna förordning ska inte påverka tillämpningen av nationell rätt som förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler eller läkemedel som används som abortframkallande medel eller läkemedel som innehåller narkotika enligt definitionen i relevanta gällande internationella konventioner såsom Förenta nationernas allmänna narkotikakonvention från 1961. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna uppgifter om relevant nationell rätt.

Inga genterapeutiska kliniska prövningar får genomföras som resulterar i att könsstamcellers genetiska identitet hos försökspersonen förändras.

▼B

Artikel 91

Förhållande till andra delar av unionsrätten

Denna förordning påverkar inte tillämpningen av rådets direktiv 97/43/Euratom ([1]), rådets direktiv 96/29/Euratom ([2]), Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG ([3]), Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG ([4]), Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG ([5]), Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EG ([6]), och Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG ([7]).

Artikel 92

Prövningsläkemedel, andra produkter och förfaranden som är gratis för försökspersonen

Utan att det påverkar tillämpningen av medlemsstaternas ansvar för att besluta om sin hälso- och sjukvårdspolitik samt för att organisera och ge hälso- och sjukvård ska kostnaderna för prövningsläkemedel, tilläggsläkemedel, medicintekniska produkter som används för administrering av dem eller förfaranden som krävs specifikt enligt prövningsprotokollet inte bäras av försökspersonen, såvida detta inte strider mot nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Artikel 93

Uppgiftsskydd

1. Medlemsstaterna ska tillämpa direktiv 95/46/EG vid behandling av personuppgifter som utförs i medlemsstaterna i enlighet med denna förordning.

2. Förordning (EG) nr 45/2001 ska tillämpas vid behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten i enlighet med denna förordning.

([1]) Rådets direktiv 97/43/Euratom av den 30 juni 1997 om skydd för personers hälsa mot faror vid joniserande strålning i samband med medicinsk bestrålning och om upphävande av direktiv 84/466/Euratom (EGT L 180, 9.7.1997, s. 22).

([2]) Rådets direktiv 96/29/Euratom av den 13 maj 1996 om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd av arbetstagarnas och allmänhetens hälsa mot de faror som uppstår till följd av joniserande strålning (EGT L 159, 29.6.1996, s. 1).

([3]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG (EGT L 106, 17.4.2001, s. 1).

([4]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG av den 31 mars 2004 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler (EUT L 102, 7.4.2004, s. 48).

([5]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och blodkomponenter och om ändring av direktiv 2001/83/EG (EUT L 33, 8.2.2003, s. 30).

([6]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU av den 7 juli 2010 om kvalitets- och säkerhetsnormer för mänskliga organ avsedda för transplantation (EUT L 207, 6.8.2010, s. 14).

([7]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG av den 6 maj 2009 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer (EUT L 125, 21.5.2009, s. 75).

▼B

Artikel 94

Sanktioner

1. Medlemsstaterna ska fastställa bestämmelser om vilka tillämpliga sanktioner som ska gälla vid överträdelse av denna förordning och vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att de efterlevs. Sanktionerna ska vara effektiva, proportionella och avskräckande.

2. De regler som avses i punkt 1 ska bland annat inriktas på följande:

a) Bristande efterlevnad av bestämmelserna i denna förordning om inlämnande av information som är avsedd att offentliggöras i EU-databasen.

b) Bristande efterlevnad av bestämmelserna i denna förordning om försökspersonernas säkerhet.

Artikel 95

Civilrättsligt eller straffrättsligt ansvar

Denna förordning påverkar inte nationell rätt och unionsrätten beträffande sponsorns eller prövarnas civilrättsliga och straffrättsliga ansvar.

KAPITEL XIX

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 96

Upphävande

1. Direktiv 2001/20/EG ska upphöra att gälla från och med det datum som avses i artikel 99 andra stycket.

2. Hänvisningar till direktiv 2001/20/EG ska anses som hänvisningar till denna förordning och ska läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga VII.

Artikel 97

Översyn

Fem år efter det datum som avses i artikel 99 andra stycket och vart femte år därefter ska kommissionen överlämna en rapport om tillämpningen av förordningen till Europaparlamentet och rådet. Denna rapport ska innehålla en bedömning av hur förordningen påverkat den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, tillsammans med utförlig information om de olika kliniska prövningar som godkänts i enlighet med denna förordning och vilka åtgärder som krävs för att upprätthålla den europeiska kliniska forskningens konkurrenskraft. Kommissionen ska, om så är lämpligt, lägga fram ett lagstiftningsförslag utifrån rapporten, för att uppdatera bestämmelserna i denna förordning.

Artikel 98

Övergångsbestämmelse

1. Genom undantag från artikel 96.1 i denna förordning ska kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in före det datum

▼B

som avses i artikel 99 andra stycket i denna förordning i enlighet med direktiv 2001/20/EG fortsätta att regleras av det direktivet till och med det datum som infaller tre år därefter.

2. Genom undantag från artikel 96.1 i denna förordning får de kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in mellan sex månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 i denna förordning och 18 månader efter offentliggörandet av det meddelandet eller, om offentliggörandet av det meddelandet sker tidigare än den 28 november 2015, i de fall ansökan har lämnats in mellan den 28 maj 2016 och den 28 maj 2017, startas i enlighet med artiklarna 6, 7 och 9 i direktiv 2001/20/EG. Sådana kliniska prövningar ska fortsätta att regleras av det direktivet till och med 42 månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 i denna förordning, eller, om offentliggörandet sker tidigare än 28 november 2015, till och med den 28 maj 2019.

Artikel 99

Ikraftträdande

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med sex månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 men under inga omständigheter tidigare än den 28 maj 2016.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

▼B

BILAGA I

ANSÖKNINGSHANDLINGAR FÖR DEN FÖRSTA ANSÖKAN

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. Sponsorn ska i tillämpliga fall hänvisa till eventuella tidigare ansökningar. Om dessa ansökningar har lämnats in av en annan sponsor ska det skriftliga avtalet från den sponsorn lämnas in.

2. Om en klinisk prövning har mer än en sponsor ska detaljerad information om varje sponsorers ansvar ingå i ansökningshandlingarna.

3. Ansökan ska undertecknas av sponsorn eller en företrädare för sponsorn. Denna namnteckning bekräftar att sponsorn är förvissad om att

   a) den information som tillhandahålls är fullständig,

   b) de bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse för den tillgängliga informationen,

   c) den kliniska prövningen ska genomföras i enlighet med protokollet, och

   d) den kliniska prövningen ska genomföras i enlighet med denna förordning.

▼C6

4. Ansökningshandlingarna för en ansökan som är begränsad till del I i den utredningsrapport som avses i artikel 11 ska begränsas till avsnitten B–J och Q i denna bilaga.

▼B

5. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 26 ska ansökningshandlingarna för en ansökan som är begränsad till del II i den utredningsrapport som avses i artikel 11 och ansökningshandlingarna för en ansökan som avses i artikel 14 begränsas till avsnitten K–R i denna bilaga.

B. FÖLJEBREV

6. I följebrevet ska EU-prövningsnumret och det allmänna prövningsnumret samt den kliniska prövningens karakteristika anges.

7. Det är dock inte nödvändigt att i följebrevet upprepa information som redan angetts i EU-ansökningsformuläret, med följande undantag:

   a) Om den kliniska försökspopulationen uppvisar specifika särdrag, till exempel om det finns försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke, underåriga och gravida eller ammande kvinnor.

   b) Om den kliniska prövningen innebär att en ny aktiv substans administreras för första gången till människor.

   c) Om läkemedelsmyndigheten, en medlemsstat eller ett tredjeland har avgivit ett vetenskapligt yttrande angående den kliniska prövningen eller prövningsläkemedlet.

   d) Om den kliniska prövningen ingår i eller ska ingå i ett pediatriskt prövningsprogram enligt avsnitt II kapitel 3 i förordning (EG) nr 1901/2006 (om läkemedelsmyndigheten redan har fattat beslut om det pediatriska prövningsprogrammet ska följebrevet innehålla en länk till beslutet på läkemedelsmyndigheten webbplats).

   e) Om prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel är klassade som narkotiska, psykotropa substanser eller radioaktiva läkemedel.

▼B

f) Om prövningsläkemedlet består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer.

g) Om sponsorn har erhållit en klassificering som särläkemedel för prövningsläkemedlet för en sällsynt sjukdom.

h) En uttömmande förteckning, inklusive den rättsliga statusen, för alla prövningsläkemedel och en förteckning över alla tilläggsläkemedel.

i) En förteckning över de medicintekniska produkter som ska undersökas i den kliniska prövningen men som inte utgör en del av prövningsläkemedlet samt en förklaring om huruvida de medicintekniska produkterna är CE-märkta för det avsedda ändamålet.

8. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den information som anges i punkt 7 finns.

9. I följebrevet ska anges om sponsorn betraktar den kliniska prövningen som en klinisk låginterventionsprövning, och det ska innehålla en ingående motivering till detta.

10. I följebrevet ska anges om den kliniska prövningens metod kräver att grupper av enskilda försökspersoner snarare än enskilda försökspersoner utses för att ta emot olika prövningsläkemedel i en klinisk prövning, och följaktligen huruvida informerat samtycke ska inhämtas genom förenklade förfaranden.

11. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den nödvändiga informationen finns så att det kan bedömas om en biverkning är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (dvs. referenssäkerhetsinformationen).

▼C6

12. Om en ansökan lämnas in på nytt ska det i följebrevet anges EU-prövningsnumret för den tidigare ansökan om klinisk prövning, särskilt markeras vilka ändringar som gjorts jämfört med den tidigare inlämnade ansökan och, om tillämpligt, ange hur eventuella kvarstående frågor i den första ansökan har lösts.

▼B

C. EU-ANSÖKNINGSFORMULÄR

13. EU-ansökningsformuläret, korrekt ifyllt.

D. PRÖVNINGSPROTOKOLL

14. Prövningsprotokollet ska beskriva mål, utformning, metod, statistiska överväganden, syfte och organisation för den kliniska prövningen.

15. Prövningsprotokollet ska identifieras genom följande:

a) Den kliniska prövningens titel.

b) EU-prövningsnumret.

c) Sponsorns specifika kodnummer för prövningsprotokollet, vilket är specifikt för alla versioner av prövningsprotokollet (om relevant).

d) Ett datum och versionsnummer som uppdateras vid ändringar.

e) En kort titel eller ett kort namn på prövningsprotokollet.

f) Sponsorns namn och adress samt namn på och de uppgifter som åligger sponsorns företrädare, som är behörig att underteckna prövningsprotokollet eller eventuella väsentliga ändringar av detta.

▼B

16. Prövningsprotokollet ska, om möjligt, vara skrivet i ett lättillgängligt och sökvänligt format, snarare än skannade bilder.

17. Prövningsprotokollet ska åtminstone innehålla följande:

a) En förklaring om att den kliniska prövningen kommer att genomföras i enlighet med prövningsprotokollet, denna förordning och principerna om god klinisk sed.

b) En uttömmande förteckning över alla prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel.

c) En sammanfattning av resultaten av icke-kliniska studier som kan ha klinisk betydelse och från andra kliniska prövningar som är relevanta för den kliniska prövningen.

d) En sammanfattning av de kända och potentiella riskerna och den kända och potentiella nyttan, inbegripet en bedömning av den förväntade nyttan och de förväntade riskerna i enlighet med artikel 6; för försökspersoner som deltar i kliniska prövningar i nödsituationer, ska de vetenskapliga belägg som ligger till grund för att det kan förväntas att försökspersonens deltagande kan leda till en direkt kliniskt relevant nytta dokumenteras.

e) Om patienter varit med och utformat den kliniska prövningen, en beskrivning av deras deltagande.

f) En beskrivning och motivering av doseringen, doseringsregimen, administreringsvägen och administreringssättet, och behandlingsperioden för alla prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel.

g) En förklaring om huruvida de prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som används i den kliniska prövningen är godkända; om de är godkända, huruvida de ska användas i den kliniska prövningen i enlighet med villkoren i deras godkännande för försäljning samt, om de inte är godkända, en motivering till användningen av icke godkända tilläggsläkemedel i den kliniska prövningen.

h) En beskrivning av grupper och undergrupper av de försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen, inbegripet, i tillämpliga fall, grupper av försökspersoner med särskilda behov (exempelvis ålder, kön, friska och frivilliga försökspersoner, försökspersoner med sällsynta eller mycket sällsynta sjukdomar).

i) Hänvisningar till litteratur och data som är relevanta för den kliniska prövningen och som ger bakgrundsinformation till den kliniska prövningen.

j) En analys av den kliniska prövningens relevans så att en bedömning kan göras i enlighet med artikel 6.

k) En beskrivning av vilken typ av klinisk prövning som ska genomföras och en analys av prövningens utformning (inbegripet ett schematiskt diagram av prövningens utformning, förfaranden och steg, om det är motiverat).

l) En specificering av de primära utfallsmåtten och de sekundära utfallsmåtten, om det finns några, som ska mätas under den kliniska prövningen.

m) En beskrivning av de åtgärder som vidtagits för att minimera felkällor, inbegripet, om tillämpligt, randomisering och blindning.

n) En beskrivning av den förväntade varaktigheten av försökspersonens deltagande och en beskrivning av ordningsföljden för och varaktigheten av alla perioder i den kliniska prövningen, inbegripet uppföljning, om tillämpligt.

▼C6

o) En klar och entydig angivelse av vad som utgör den berörda kliniska prövningens slut och, om det inte är det datum den sista försökspersonen gör sitt sista besök, en specificering av det beräknade slutdatumet med tillhörande motivering.

▼B

p) En beskrivning av kriterierna för att avbryta delar av den kliniska prövningen eller hela den kliniska prövningen.

q) Rutiner för upprätthållandet av randomiseringskoder för behandlingen i den kliniska prövningen och förfaranden för att bryta mot koderna, om tillämpligt.

r) En beskrivning av förfaranden för identifiering av data som ska betraktas som källuppgifter och som ska registreras direkt i försökspersonsformulären.

s) En beskrivning av rutinerna för att uppfylla tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersoner, om tillämpligt, såvida de inte anges i ett separat dokument.

t) En beskrivning av åtgärder för spårning, lagring, destruering och återlämnande av prövningsläkemedlet och det icke godkända tilläggsläkemedlet i enlighet med artikel 51.

▼C6

u) En beskrivning av de statistiska metoder som ska användas, inbegripet, om tillämpligt,

— tidpunkten för eventuella planerade delanalyser och det planerade antalet försökspersoner,

▼B

— tidpunkten för eventuella planerade delanalyser och antalet anmälda försökspersoner,

— skälen till valet av urvalsstorlek,

— beräkningar av den kliniska prövningens statistiska värde och kliniska relevans,

— den signifikansnivå som ska tillämpas,

— kriterier för den kliniska prövningens avslutande,

— förfaranden för att redovisa saknade, oanvända och falska data och för att rapportera eventuella avvikelser från den ursprungliga statistiska planen, och

— urval av försökspersoner som ska ingå i analyserna.

▼C6

v) En beskrivning av inklusions- och exklusionskriterier för försökspersoner, däribland kriterier för att avsluta enskilda försökspersoners behandling eller deltagande i den kliniska prövningen.

w) En beskrivning av förfaranden med anknytning till avslutande av försökspersoners behandling eller deltagande i den kliniska prövningen, inbegripet ,inbegripet förfaranden för insamling av uppgifter avseende sådana försökspersoner, förfaranden för ersättning av försökspersoner och uppföljning av försökspersoner som har avbrutit behandlingen eller den kliniska prövningen.

x) En motivering avseende inkludering av försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke till att delta i prövningen eller andra specifika populationsgrupper, till exempel underåriga.

▼B

y) En motivering till köns- och åldersfördelningen bland försökspersonerna, om ett visst kön eller en viss åldersgrupp inte deltar i eller är underrepresenterade i den kliniska prövningen, en förklaring av orsakerna och en motivering till dessa uteslutningskriterier.

z) En detaljerad beskrivning av förfarandet för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke, särskilt när försökspersoner inte kan lämna sitt informerade samtycke.

aa) En beskrivning av de behandlingar, däribland läkemedel, som är tillåtna eller otillåtna, före eller under den kliniska prövningen.

ab) En beskrivning av ansvarsförfarandena för tillhandahållande och administrering av läkemedel till försökspersoner, däribland förfaranden för blindning, om tillämpligt.

ac) En beskrivning av förfarandena för ►C6 monitorering ◄ av försökspersonernas följsamhet, om tillämpligt.

ad) En beskrivning av hur ►C6 monitoreringen ◄ av genomförandet av den kliniska prövningen ska organiseras.

ae) En beskrivning av planen för hur vård ska tillhandahållas försökspersonerna sedan deras deltagande i den kliniska prövningen avslutats, om sådan extra vård krävs på grund av försökspersonernas deltagande i den kliniska prövningen, och om den skiljer sig från vad som normalt kan förväntas för det medicinska tillståndet i fråga.

af) En specificering av effektivitets- och säkerhetsparametrar samt metoder och tidpunkt för bedömning, registrering och analys av dessa parametrar.

ag) En beskrivning av etiska överväganden med anknytning till den kliniska prövningen om dessa inte har beskrivits någon annanstans.

▼C6

ah) En förklaring från sponsorn (antingen i prövningsprotokollet eller i ett separat dokument) där det fastslås att prövarna och de institutioner som är involverade i den kliniska prövningen båda kommer att tillåta monitorering, granskning och myndighetsinspektioner med anknytning till den kliniska prövningen, däribland tillhandahållande av direkt tillgång till källdata och dokument.

▼B

ai) En beskrivning av riktlinjerna för publicering.

aj) En väl underbyggd motivering till att en sammanfattning av resultaten av de kliniska prövningarna ska få lämnas in efter mer än ett år.

ak) En beskrivning av de åtgärder man vidtagit för att följa tillämpliga regler om skydd av personuppgifter, särskilt de tekniska och organisatoriska åtgärder som kommer att vidtas för att förhindra obehörig åtkomst, obehörigt röjande, obehörig spridning eller ändring samt förlust av information och personuppgifter.

▼C6

al) En beskrivning av de åtgärder som kommer att vidtas för att säkerställa att sekretessen när det gäller insamlade uppgifter om försökspersonerna och deras personuppgifter vid kliniska prövningar bevaras.

▼B

am) En beskrivning av de åtgärder som kommer att vidtas vid eventuella brott mot uppgiftsskyddet i syfte att lindra möjliga negativa följder.

▼B

18. Om en klinisk prövning genomförs med en aktiv substans som finns tillgänglig i unionen under olika varumärken, får behandlingen i prövningsprotokollet definieras endast med avseende på den aktiva substansen eller den anatomiska, terapeutiska och kemiska koden (ATC-kod) (nivå 3–5) och varumärket behöver inte anges för varje produkt.

19. När det gäller anmälningar av incidenter ska det i prövningsprotokollet anges vilka kategorier av

    a) incidenter eller onormala laboratorieresultat som är avgörande för säkerhetsbedömningen och som prövaren måste rapportera till sponsorn och

    b) allvarliga incidenter som prövaren inte omedelbart måste rapportera till sponsorn.

20. I prövningsprotokollet ska följande förfaranden beskrivas:

    a) Hur incidenter kan upptäckas och registreras av prövaren, och prövarens rapportering av relevanta incidenter till sponsorn.

    b) Prövarens rapportering till sponsorn av de allvarliga incidenter som i prövningsprotokollet identifierats som att de inte kräver någon omedelbar rapportering.

    c) Sponsorns rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till den europeiska databasen Eudravigilance.

    d) Uppföljning av försökspersoner efter allvarliga biverkningar samt vilken typ av uppföljning och dess varaktighet.

21. Om sponsorn avser att lämna in en enda säkerhetsrapport om alla prövningsläkemedel som använts vid den kliniska prövningen, i enlighet med artikel 43.2, ska orsakerna till detta anges i prövningsprotokollet.

22. Frågor som rör märkning och avblindning av ett prövningsläkemedel ska i tillämpliga fall tas upp i prövningsprotokollet.

23. Prövningsprotokollet ska om tillämpligt åtföljas av arbetsordningen för säkerhetskommittén.

24. Prövningsprotokollet ska åtföljas av en sammanfattning av protokollet.

E. PRÖVARHANDBOK

25. En prövarhandbok, som har sammanställts i enlighet med forskningsläget och internationella riktlinjer, ska lämnas in.

26. Prövarhandboken syftar till att ge prövarna och andra som är delaktiga i den kliniska prövningen information som kan underlätta deras förståelse av den logiska grunden för och möjligheter att uppfylla kraven i centrala punkter i prövningsprotokollet, t.ex. dosering, doseringsintervall, administreringsmetoder och förfaranden för ►C6 monitorering ◄ av säkerheten.

27. Informationen i prövarhandboken ska presenteras i en kortfattad, enkel, objektiv, välavvägd och saklig stil som en kliniker eller prövare kan förstå och som gör att denne opartiskt kan bedöma nytta och risk för att fastställa huruvida den föreslagna kliniska prövningen är lämplig. Prövarhandboken ska sammanställas utifrån all tillgänglig information och

▼B

alla bevis som stöder den logiska grunden för den föreslagna kliniska prövningen och den säkra användningen av prövningsläkemedlet i den kliniska prövningen; den ska presenteras i form av sammanfattningar.

▼C6

28. Om prövningsläkemedlet är godkänt och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning ska den godkända produktresumén (*Summary of Product Characteristics*) utgöra prövarhandboken. Om användningsvillkoren i den kliniska prövningen skiljer sig från dem som godkänts ska produktresumén kompletteras med en sammanfattning av de relevanta icke-kliniska och kliniska data som stöder användningen av prövningsläkemedlet i den kliniska prövningen. Om prövningsläkemedlet endast identifieras i prövningsprotokollet genom sin aktiva substans ska sponsorn välja en produktresumé som motsvarar prövarhandboken för alla läkemedel som innehåller den aktiva substansen och som använts på något prövningsställe.

▼B

29. I fråga om multinationella kliniska prövningar där det läkemedel som ska användas i varje berörd medlemsstat är det läkemedel som har godkänts på nationell nivå, och då produktresumén skiljer sig åt mellan de berörda medlemsstaterna, ska sponsorn välja en produktresumé vilken ska gälla för hela den kliniska prövningen. Denna produktresumé ska vara den som bäst garanterar patientsäkerheten.

30. Om prövarhandboken inte är en produktresumé ska den innehålla ett lätt identifierbart avsnitt kallat referenssäkerhetsinformation. I enlighet med punkterna 10–11 i bilaga III ska referenssäkerhetsinformationen innehålla produktinformation om prövningsläkemedlet och om hur man fastställer vilka biverkningar som ska anses som förväntade biverkningar samt uppgifter om dessa biverkningars frekvens och karaktär.

F. DOKUMENTATION RÖRANDE ÖVERENSSTÄMMELSE MED GOD TILLVERKNINGSSED I FRÅGA OM PRÖVNINGSLÄKEMEDLET

31. När det gäller dokumentation rörande överensstämmelse med god tillverkningssed ska följande gälla:

32. Ingen dokumentation behöver lämnas in om prövningsläkemedlet är godkänt och inte har ändrats, vare sig det tillverkas i unionen eller inte.

33. Om prövningsläkemedlet inte är godkänt och inte har något godkännande för försäljning från ett tredje land som är anslutet till *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) samt inte tillverkas i unionen, ska följande dokumentation lämnas in:

a) En kopia av det tillstånd som avses i artikel 61.

▼C6

b) Certifiering av den sakkunnige i unionen som ansvarar för att tillverkningen är förenlig med god tillverkningssed som minst motsvarar god tillverkningssed i unionen, såvida det inte finns särskilda överenskommelser som fastställs i avtalen om ömsesidigt erkännande mellan unionen och tredjeländer.

▼B

34. I alla andra fall ska en kopia av det tillstånd som avses i artikel 61 lämnas in.

35. När det gäller processer med anknytning till prövningsläkemedel som anges i artikel 61.5, som inte omfattas av ett tillstånd i enlighet med artikel 61 ska det lämnas in dokumentation som visar överensstämmelse med de krav som avses i artikel 61.6.

▼C6

G. DOKUMENTATION OM PRÖVNINGSLÄKEMEDLET

36. I dokumentationen om prövningsläkemedlet ska det finnas information om kvaliteten på berörda prövningsläkemedel, tillverkning och kontroll av prövningsläkemedlet samt data från icke-kliniska prövningar och från dess kliniska bruk.

▼B

1.1 **Data rörande prövningsläkemedlet**

Inledning

37. Beträffande uppgifter kan dokumentationen om prövningsläkemedlet ersättas av annan dokumentation som kan lämnas för sig själv eller tillsammans med en förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet. Närmare uppgifter om denna så kallade förenklade dokumentation om prövningsläkemedlet finns i avsnitt 1.2 "Förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet genom hänvisning till annan dokumentation".

38. Varje avsnitt i dokumentationen om prövningsläkemedlet ska inledas med en detaljerad innehållsförteckning och en ordlista.

39. Informationen i dokumentationen om prövningsläkemedlet ska vara koncis. Dokumentationen om prövningsläkemedlet får inte vara onödigt omfattande. Uppgifterna bör helst lämnas i tabellform med kortfattade beskrivningar av de viktigaste punkterna.

Kvalitetsdata

▼C6

40. Uppgifterna om kvaliteten ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 3 i ICH:s gemensamma tekniska dokument (*ICH Common Technical Document*).

Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data

41. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska också innehålla sammanfattningar av icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data om alla prövningsläkemedel som används i den kliniska prövningen i enlighet med internationella riktlinjer. Den ska också innehålla en referensförteckning över genomförda studier och lämpliga litteraturhänvisningar. När så är lämpligt bör uppgifterna lämnas in i tabellform med kortfattade beskrivningar där de viktigaste punkterna tas upp. Sammanfattningarna av de studier som genomförts ska möjliggöra en bedömning av studiens lämplighet och av huruvida studien har genomförts i enlighet med ett godtagbart protokoll.

42. Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 4 i ICH:s gemensamma tekniska dokument.

▼B

43. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en kritisk analys av data, däribland en motivering till att vissa data kan ha utelämnats och en bedömning av produktens säkerhet i samband med den föreslagna kliniska prövningen, snarare än en rent faktamässig sammanfattning av de genomförda studierna.

44. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en redogörelse för status när det gäller god laboratoriesed eller motsvarande standarder enligt artikel 25.3.

45. Det testmaterial som används i toxicitetsstudier ska vara representativt för det material som används i de kliniska prövningarna vad gäller de kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilerna. Beredningen av testmaterialet ska vara föremål för sådana kontroller som krävs för att garantera detta och därmed stödja studiens giltighet.

▼C6

Data från tidigare kliniska prövningar och erfarenhet från användning i människor

46. Data från tidigare kliniska prövningar och erfarenhet från användning i människor ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 5 i ICH:s gemensamma tekniska dokument.

47. Detta avsnitt ska innehålla sammanfattningar av alla tillgängliga uppgifter från tidigare kliniska prövningar och erfarenhet från användningen av prövningsläkemedlen i människor.

Avsnittet ska innehålla ett uttalande om huruvida dessa tidigare kliniska prövningar är förenliga med god klinisk sed och en hänvisning till det införande i ett offentligt register som avses i artikel 25.6.

▼B

Övergripande risk- och nyttobedömning

48. Detta avsnitt ska innehålla en kortfattad integrerad sammanfattning med en kritisk analys av icke-kliniska och kliniska data i relation till de potentiella riskerna och den potentiella nyttan med prövningsläkemedlet i den föreslagna kliniska prövningen, om inte denna information redan lämnats i prövningsprotokollet. I det senare fallet ska en korshänvisning göras till det berörda avsnittet i prövningsprotokollet. I texten ska det anges om studier avslutats i förtid, tillsammans med en redogörelse för skälen. Vid alla utvärderingar av förutsebara risker och förväntad nytta när det gäller studier på underåriga eller vuxna som inte har beslutskompetens ska de särskilda bestämmelser som fastställs i denna förordning beaktas.

49. I förekommande fall ska säkerhetsmarginalerna diskuteras med avseende på den relativa systemiska exponeringen för prövningsläkemedlet, helst på grundval av data om arean under kurvan (AUC) eller om den högsta koncentrationen (Cmax), beroende på vilket som anses vara mest relevant, snarare än med avseende på den dosering som tillämpas. Även den kliniska relevansen av alla resultat i de icke-kliniska och kliniska studierna och eventuella rekommendationer om vidare ►C6 monitorering ◄ av effekterna av och säkerheten hos de kliniska prövningarna ska diskuteras.

1.2 **Förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet genom hänvisning till annan dokumentation**

50. Sökanden får hänvisa till annan dokumentation som lämnats in för sig eller tillsammans med en förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet.

Möjlighet att hänvisa till prövarhandboken

51. Sökanden kan antingen lämna fristående dokumentation om prövningsläkemedlet eller göra en korshänvisning till prövarhandboken för referenssäkerhetsinformationen och sammanfattningarna av de prekliniska och kliniska delarna av dokumentationen om prövningsläkemedlet. I det senare fallet ska sammanfattningarna av preklinisk och klinisk information omfatta data, helst i tabellform, som är tillräckligt detaljerade för att bedömarna ska kunna fatta ett beslut om prövningsläkemedlets eventuella toxicitet och om säkerheten vid användning av det i den föreslagna kliniska prövningen. Om någon särskild aspekt av prekliniska eller kliniska data kräver en detaljerad expertförklaring eller en analys utöver vad som normalt skulle ingå i prövarhandboken, ska sökanden lämna preklinisk och klinisk information som en del av dokumentationen om prövningsläkemedlet.

Möjlighet att hänvisa till produktresumén

52. Sökanden kan lämna in den version av produktresumén som gäller vid tidpunkten för ansökan som dokumentation om prövningsläkemedlet i sådana fall då prövningsläkemedlet är godkänt för försäljning. De exakta kraven anges i tabell 1. Om ny data tillhandahålls bör det anges tydligt.

▼B

Tabell 1: Innehållet i den förenklade dokumentationen om prövningsläkemedlet

Typer av tidigare bedömning	Kvalitetsdata	Icke-kliniska data	Kliniska data
Prövningsläkemedlet är godkänt eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land och används i den kliniska prövningen			
— enligt villkoren i produktresumén,	Produktresumé		
— utan hänsyn till villkoren i produktresumén,	Produktresumé	Om tillämpligt	Om tillämpligt
— efter ändring (exempelvis blindning)	P+A	Produktresumé	Produktresumé
En annan beredningsform eller styrka av prövningsläkemedlet är godkänd eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land, och prövningsläkemedlet distribueras av innehavaren av godkännandet för försäljning	Produktresumé +P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet är inte godkänt och har inget godkännande för försäljning i ett ICH-land men den aktiva substansen ingår i ett läkemedel som är godkänt för försäljning och			
— distribueras av samma tillverkare,	Produktresumé +P+A	Ja	Ja
— distribueras av en annan tillverkare	Produktresumé +S+P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet har varit föremål för en tidigare ansökan om klinisk prövning och har beviljats tillstånd i den berörda medlemsstaten samt har inte ändrats och			
— inga nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning,	Hänvisning till den tidigare inlämnade ansökan		
— nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning,	Nya uppgifter	Nya uppgifter	Nya uppgifter
— används under andra omständigheter	Om tillämpligt	Om tillämpligt	Om tillämpligt

▼C6

(S: Uppgifter om den aktiva substansen; P: Uppgifter om prövningsläkemedlet; A: Ytterligare information om lokaler och utrustning, utvärdering av främmande agens säkerhet, nya hjälpämnen och lösningsmedel för rekonstituering samt spädningsmedel)

▼B

53. Om prövningsläkemedlet definieras i protokollet med avseende på den aktiva substansen eller ATC-koden (se punkt 18) kan sökanden ersätta dokumentationen om prövningsläkemedlet med en representativ produktresumé för varje aktiv substans/aktiv substans som rör denna ATC-grupp. Sökanden kan alternativt lämna ett kollationerat dokument med uppgifter som motsvarar uppgifterna i den representativa produktresumén för varje aktiv substans som kan användas som prövningsläkemedel i den kliniska prövningen.

1.3 **Dokumentation om prövningsläkemedel vid placeboanvändning**

54. Om prövningsläkemedlet är ett placebopreparat ska informationskraven begränsas till uppgifter om kvaliteten. Ingen ytterligare dokumentation krävs om placebopreparatet har samma sammansättning som det testade prövningsläkemedlet (med undantag för den aktiva substansen), tillverkas av samma tillverkare och inte är sterilt.

▼B

H. DOKUMENTATION OM TILLÄGGSLÄKEMEDEL

55. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 65 ska dokumentationskraven som anges i avsnitten F och G även gälla för tilläggsläkemedel. Om tilläggsläkemedlet har godkänts i den berörda medlemsstaten ska dock ingen ytterligare information krävas.

I. VETENSKAPLIGA YTTRANDEN OCH PEDIATRISKT PRÖVNINGSPROGRAM

56. En kopia ska lämnas av sammanfattningen (om tillgänglig) av det vetenskapliga yttrandet från läkemedelsmyndigheten eller från någon av medlemsstaterna eller ett tredjeland beträffande den kliniska prövningen.

57. Om den kliniska prövningen ingår i ett överenskommet pediatriskt prövningsprogram ska en kopia av läkemedelsmyndighetens beslut om överenskommelsen rörande det pediatriska prövningsprogrammet och yttrandet från den pediatriska kommittén lämnas in, om inte dessa dokument i sin helhet är tillgängliga via internet. I det senare fallet räcker det med en länk till denna dokumentation i följebrevet (se avsnitt B).

J. INNEHÅLLET I MÄRKNINGEN AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL

58. En beskrivning av innehållet i märkningen av prövningsläkemedlet i enlighet med bilaga VI ska tillhandahållas.

K. REKRYTERINGSFÖRFARANDEN (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

59. Om detta inte beskrivs i protokollet ska det finnas ett separat dokument som innehåller en detaljerad beskrivning av de förfaranden som gäller för urval av försökspersoner och tydligt anger vad det första rekryteringssteget är.

60. Om rekrytering av försökspersoner sker genom annonsering ska kopior av annonsmaterialet lämnas in, inklusive eventuellt tryckt material och ljud- eller bildinspelningar. De förfaranden som föreslås för hantering av svaren på annonsen ska beskrivas. Detta inbegriper kopior på meddelanden som använts för att bjuda in försökspersoner till att delta i den kliniska prövningen och åtgärderna när det gäller information eller rådgivning till de respondenter som konstaterats inte vara lämpliga att ingå i den kliniska prövningen.

▼C6

L. INFORMATION TILL FÖRSÖKSPERSONER, BLANKETT FÖR INFORMERAT SAMTYCKE OCH FÖRFARANDE FÖR INFORMERAT SAMTYCKE (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

▼B

61. All information som lämnas till försökspersonerna (eller, i tillämpliga fall, till deras lagligen utsedda ställföreträdare) innan de beslutar sig för att delta eller avstå från att delta ska lämnas in tillsammans med blanketten för skriftligt informerat samtycke, eller på annat lämpligt sätt att registrera informerat samtycke enligt artikel 29.1.

62. En beskrivning av förfarandena rörande informerat samtycke ska lämnas in för alla försökspersoner och i synnerhet vid följande tillfällen:

a) Vid kliniska prövningar med försökspersoner som är underåriga eller personer som inte är beslutskompetenta ska förfarandena för att inhämta informerat samtycke från lagligen utsedda ställföreträdare och för dessa försökspersoners deltagande beskrivas.

▼B

b) Om ett förfarande med samtycke som bevittnas av ett oberoende vittne ska användas, ska det finnas relevant information om skälet till att ett oberoende vittne används, valet av oberoende vittne och om det förfarande som ska användas för att inhämta informerat samtycke.

c) När det rör sig om kliniska prövningar i nödsituationer enligt artikel 35 ska det beskrivas vilket förfarande som ska användas för att inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare för att fortsätta den kliniska prövningen.

d) När det rör sig om kliniska prövningar i nödsituationer enligt artikel 35 ska det beskrivas vilka förfaranden som har följts för att bestämma hur akut situationen är och för att dokumentera den.

e) När det rör sig om kliniska prövningar där den metod som används kräver att grupper av enskilda försökspersoner, snarare än enskilda försökspersoner, utses för att motta olika prövningsläkemedel som avses i artikel 30 vid en klinisk prövning och, som en följd därav, förenklade förfaranden används för att inhämta informerat samtycke, ska de förenklade förfarandena beskrivas.

63. I de fall som anges i punkt 62 ska den information som ges till försökspersonen och till hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare lämnas in.

M. PRÖVARENS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

▼C6

64. En förteckning ska lämnas över de prövningsställen man planerar att använda, namn på och befattning för de ansvariga prövarna och uppgifter om det planerade antalet försökspersoner på prövningsställena.

▼B

65. En beskrivning av prövarnas kvalifikationer i en aktuell meritförteckning ska lämnas in tillsammans med andra relevanta dokument. Eventuell tidigare utbildning i principerna för god klinisk sed eller erfarenhet från arbete med kliniska prövningar och vård ska beskrivas.

66. Alla omständigheter som kan misstänkas påverka opartiskheten hos prövarna ska redovisas, exempelvis ekonomiska intressen och institutionell tillhörighet.

N. ►C6 LOKALERNAS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT) ◄

67. Ett vederbörligen motiverat skriftligt uttalande rörande lämpligheten hos prövningsställena och hur de är anpassade till prövningsläkemedlets karaktär och bruk, inklusive en beskrivning av lämpligheten hos lokaler, utrustning och mänskliga resurser samt en beskrivning av expertkunnande, ska lämnas in av den klinik- eller institutionschef som förestår prövningsstället eller av någon annan ansvarig person, enligt det system som gäller i den berörda medlemsstaten.

O. BEVIS PÅ FÖRSÄKRINGSSKYDD ELLER SKADEERSÄTTNINGSGARANTI (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

68. Bevis på försäkringsskydd eller skadeersättningsgaranti ska lämnas in, om tillämpligt.

P. FINANSIELLA OCH ÖVRIGA BESTÄMMELSER (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

69. En kortfattad beskrivning av finansieringen av den kliniska prövningen.

▼B

70. Uppgifter om finansiella transaktioner och ersättning till försökspersoner samt prövare och prövningsställe för deltagandet i den kliniska prövningen ska lämnas in.

71. En beskrivning av alla övriga avtal mellan sponsorn och prövningsstället ska lämnas in.

Q. BETALNINGSBEVIS (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

72. Betalningsbevis ska lämnas in, om tillämpligt.

R. BEVIS PÅ ATT UPPGIFTER KOMMER ATT BEHANDLAS I ENLIGHET MED UNIONSRÄTTEN SOM AVSER UPPGIFTSSKYDD

73. Ett uttalande från sponsorn eller sponsorns företrädare om att uppgifter kommer att samlas in och behandlas i enlighet med direktiv 95/46/EEG ska tillhandahållas.

▼B

BILAGA II

ANSÖKNINGSHANDLINGAR FÖR VÄSENTLIG ÄNDRING

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. Om en väsentlig ändring avser mer än en klinisk prövning med samma sponsor och samma prövningsläkemedel, får sponsorn lämna in en enda tillståndsansökan för den väsentliga ändringen. Följebrevet ska innehålla en förteckning över alla kliniska prövningar som berörs av ansökan om väsentlig ändring, med officiella ID-nummer och respektive EU-prövningsnummer för var och en av dessa kliniska prövningar.

2. Ansökan ska undertecknas av sponsorn eller en företrädare för sponsorn. Denna namnteckning ska bekräfta att sponsorn är förvissad om att

   a) den information som tillhandahålls är fullständig,

   b) de bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse för den tillgängliga informationen och

   c) den kliniska prövningen kommer att genomföras i enlighet med den ändrade dokumentationen.

B. FÖLJEBREV

3. Ett följebrev med följande information:

   a) I ärenderaden anges EU-prövningsnumret med den kliniska prövningens beteckning och den väsentliga ändringens kodnummer, vilket möjliggör en unik identifikation av den väsentliga ändringen och vilket ska användas genomgående i hela ansökan.

   b) Identifiering av sökanden.

   c) Identifiering av den väsentliga ändringen (sponsorns ändringskodnummer och datum), varvid ändringen kan hänföra sig till flera ändringar i prövningsprotokollet eller det vetenskapliga underlaget.

   d) Angivande, framhävt genom en särskild markering, av eventuella särskilda frågor avseende ändringen; där ska också anges var den berörda informationen eller texten finns i de ursprungliga ansökningshandlingarna.

   e) Angivande av eventuell information som inte finns i ansökningsformuläret för ändringar och som kan påverka risken för försökspersonerna.

   f) I tillämpliga fall en förteckning över alla kliniska prövningar som ändrats väsentligt, med deras EU-prövningsnummer och respektive ändringskodnummer.

C. ANSÖKNINGSFORMULÄR FÖR ÄNDRINGAR

4. Ansökningsformuläret, korrekt ifyllt.

D. BESKRIVNING AV ÄNDRINGEN

5. Ändringen ska presenteras och beskrivas på följande sätt:

   a) Genom ett utdrag från de dokument som ska ändras, med de tidigare och nya ordalydelserna, försedda med ändringsmarkeringar, liksom ett utdrag som endast visar den nya ordalydelsen, samt en förklaring till ändringarna.

   b) Utan att det påverkar tillämpningen av led a, en ny version av hela dokumentet om ändringarna är så omfattande eller långtgående att de motiverar detta (i sådana fall ska i en kompletterande tabell anges vilka ändringar som dokumenten har genomgått, varvid identiska ändringar kan grupperas tillsammans).

▼B

6. Den nya versionen av dokumentet ska identifieras med hjälp av datum och ett uppdaterat versionsnummer.

E. STÖDJANDE uppgifter

7. Om tillämpligt ska kompletterande stödjande uppgifter åtminstone inkludera

a) sammanfattningar av uppgifter,

b) en uppdaterad övergripande risk-/nyttobedömning,

c) möjliga konsekvenser för försökspersoner som redan deltar i den kliniska prövningen,

d) möjliga konsekvenser för utvärderingen av resultatet,

e) dokument med anknytning till eventuella ändringar av den information som ges till försökspersonerna eller deras lagligen utsedda företrädare, förfarandet för informerat samtycke, blanketterna för informerat samtycke, informationsblad eller inbjudan och

f) en motivering till planerade ändringarna i ansökan om väsentliga ändringar.

F. UPPDATERING AV EU-ANSÖKNINGSFORMULÄRET

8. Om en väsentlig ändring innebär att uppgifter i det EU-ansökningsformulär som avses i bilaga I ändras ska en reviderad version av formuläret lämnas in. De områden som berörs av den väsentliga ändringen ska framhävas genom en särskild markering i det reviderade formuläret.

G. BETALNINGSBEVIS (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

9. Betalningsbevis ska lämnas in, om tillämpligt.

▼B

BILAGA III

SÄKERHETSRAPPORTERING

1. PRÖVARENS RAPPORTERING AV ALLVARLIGA INCIDENTER TILL SPONSORN

1. Prövaren behöver inte aktivt ►C6 monitorera ◄ de försökspersoner som han eller hon behandlat med tanke på incidenter sedan den kliniska prövningen har avslutats för deras del, förutom om något annat anges i prövningsprotokollet.

2. SPONSORNS RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA OFÖRUTSEDDA ALLVARLIGA BIVERKNINGAR TILL LÄKEMEDELSMYNDIGHETEN I ENLIGHET MED ARTIKEL 42

2.1 **Incidenter och orsakssamband**

2. Medicineringsfel, graviditet och användningar utöver vad som anges i prövningsprotokollet, inklusive felanvändning och missbruk av läkemedlet, ska omfattas av samma rapporteringsskyldighet som biverkningar.

3. För att avgöra om en incident är en biverkning ska beaktas om det finns en skälig möjlighet att fastställa ett orsakssamband mellan incidenten och prövningsläkemedlet utifrån analysen av tillgängliga bevis.

4. Om den rapporterande prövaren inte lämnar någon information om orsakssamband ska sponsorn samråda med den rapporterande prövaren och uppmuntra till att uttrycka en ståndpunkt i denna fråga. ►C6 Den bedömning om orsakssamband som prövaren ger får inte nedgraderas av sponsorn. ◄ Om sponsorn inte samtycker med prövarens bedömning av orsakssamband, ska både prövarens och sponsorns synpunkt tas med i rapporten.

2.2 **Förutsedd/Oförutsedd och referenssäkerhetsinformation**

5. För att avgöra om en incident är oförutsedd ska man beakta om incidenten tillför ny signifikant information om specificitet, ökning av förekomst eller allvarlighet hos en tidigare dokumenterad känd allvarlig biverkning.

▼C6

6. Sponsorn ska i referenssäkerhetsinformationen ange om en biverkning är förutsedd. Förutsebarheten ska bedömas utifrån tidigare observerade incidenter med den aktiva substansen, inte på grundval av läkemedlets förväntade farmakologiska egenskaper eller incidenter med anknytning till försökspersonens sjukdom.

7. Referenssäkerhetsinformationen ska finnas i produktresumén eller i prövarhandboken. I följebrevet ska det finnas en hänvisning till var i ansökningshandlingarna referenssäkerhetsinformationen finns. Om prövningsläkemedlet har godkänts för försäljning i flera berörda medlemsstater och därmed har olika produktresuméer, ska sponsorn utgå från försökspersonernas säkerhet vid valet av den lämpligaste produktresumén för referenssäkerhetsinformationen.

8. Referenssäkerhetsinformationen kan ändras medan en klinisk prövning pågår. Vid rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar gäller den version av referenssäkerhetsinformationen som är i kraft när den berörda biverkningen inträffar. En ändring av referenssäkerhetsinformationen påverkar således antalet biverkningar som ska rapporteras som misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar. När det gäller den referenssäkerhetsinformation som ska användas för den årliga säkerhetsrapporten, se avsnitt 3 i denna bilaga.

9. Om den rapporterande prövaren har tillhandahållit information om förutsebarhet ska sponsorn beakta denna information.

▼B

2.3 **Information vid rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar**

10. Denna information ska omfatta minst

a) giltigt EU-prövningsnummer,

b) sponsorns studienummer,

c) en identifierbar kodad försöksperson,

d) en identifierbar rapportör,

e) en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning,

f) ett misstänkt prövningsläkemedel (inklusive den aktiva substansens namnkod),

g) en bedömning av orsakssamband.

11. För att kunna behandla rapporten elektroniskt på ett korrekt sätt ska dessutom följande administrativ information ges:

a) Unikt ID för avsändarens (fallets) säkerhetsrapport.

b) Datumet då de första uppgifterna mottogs från den primära källan.

c) Mottagningsdatumet för den senaste informationen.

d) Fallets världsunika ID-nummer.

e) Avsändarens ID.

2.4 **Uppföljningsrapporter om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar**

12. Om den första rapporten av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som avses i artikel 42.2 a (som leder till döden eller är livshotande) är ofullständig, exempelvis om sponsorn inte har tillhandahållit alla uppgifter inom sju dagar, ska sponsorn lämna en fullständig rapport baserad på de första uppgifterna inom ytterligare åtta dagar.

13. Tidsfristen för den första rapporteringen (dag 0 = Di 0) börjar löpa när sponsorn har mottagit informationen om minimirapporteringskriterierna.

14. Om sponsorn mottar väsentliga nya uppgifter om ett fall som redan har rapporterats, börjar tidsfristen om igen på dag noll, som är det datum då nya uppgifter har mottagits. Dessa uppgifter ska rapporteras i form av en uppföljningsrapport inom 15 dagar.

15. Om den första rapporten av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som avses i artikel 42.2 c (som till en början inte ansågs leda till döden eller vara livshotande men som visar sig leda till döden eller vara livshotande) är ofullständig ska en uppföljningsrapport göras så snart som möjligt, dock högst sju dagar efter det att biverkningens natur först blev känd. Sponsorn ska lämna in en fullständig rapport inom ytterligare åtta dagar.

16. I fall där en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning visat sig leda till döden eller vara livshotande, trots att den till en början inte ansågs vara av sådan natur, och den första rapporten ännu inte har lämnats in, ska en kombinerad rapport lämnas in.

2.5 **Avblindning av behandlingstilldelning**

17. Prövaren ska endast avblinda behandlingstilldelningen för en försöksperson om avblindningen är relevant för försökspersonens säkerhet.

▼B

18. Sponsorn ska när den rapporterar en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning till läkemedelsmyndigheten endast avblinda behandlingstilldelningen för den försöksperson som drabbats av den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen.

▼C6

19. Om en incident potentiellt är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning ska sponsorn avblinda läkemedlet endast för den försökspersonen. Blindningen ska bibehållas för andra personer som har ansvaret för den kliniska prövningens fortlöpande genomförande (t.ex. ledningen, kvalitetskontrollanter (monitorer) och prövare) och personer med ansvar för analys av data och tolkning av resultaten efter avslutad klinisk prövning, t.ex. biometripersonal.

▼B

20. Avblindade uppgifter ska vara tillgängliga endast för personer som behöver delta i säkerhetsrapporteringen till myndigheten och säkerhetskommittéerna (*Data Safety Monitoring Boards*, DSMB) eller för personer som utför pågående säkerhetsutvärderingar under den kliniska prövningen.

21. För kliniska prövningar rörande sjukdomar med hög sjuklighet eller dödlighet, där effektmått också skulle kunna vara misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar eller där dödlighet eller någon annan allvarlig följd (som potentiellt kan rapporteras som en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning) utgör effektmåttet vid en klinisk prövning, kan dock den kliniska prövningens trovärdighet skadas om det förekommer systematisk avblindning. Under sådana och liknande omständigheter ska sponsorn i prövningsprotokollet särskilt markera vilka allvarliga incidenter som ska anses vara sjukdomsrelaterade och därför inte ska medföra systematisk avblindning och skyndsam rapportering.

22. Om en incident efter avblindningen visar sig vara en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning, tillämpas rapporteringsreglerna för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som anges i artikel 42 och avsnitt 2 i denna bilaga.

3. ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORTERING FRÅN SPONSORN

23. Rapportens bilaga ska innehålla den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början.

24. Den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början ska gälla under hela rapporteringsperioden.

25. Om referenssäkerhetsinformationen blir föremål för väsentliga ändringar under rapporteringsperioden, ska dessa ändringar förtecknas i den årliga säkerhetsrapporten. Då ska också den reviderade referenssäkerhetsinformationen lämnas in som en bilaga till rapporten som ett tillägg till den referenssäkerhetsinformation som gällde i början av rapporteringsperioden. Även om referenssäkerhetsinformationen ändras, ska den referenssäkerhetsinformation som gällde i början av rapporteringsperioden gälla under hela rapporteringsperioden.

▼B

BILAGA IV

INNEHÅLLET I SAMMANFATTNINGEN AV RESULTATEN AV DEN KLINISKA PRÖVNINGEN

Sammanfattningen av resultaten av den kliniska prövningen ska innehålla information om följande:

A. INFORMATION OM DEN KLINISKA PRÖVNINGEN:

1. Den kliniska prövningens identifikation (inbegripet prövningens beteckning och prövningsprotokollnummer).

2. Identitetsbeteckning (inbegripet EU-prövningsnummer, annan identitetsbeteckning).

3. Uppgifter om sponsorn (inbegripet vetenskapliga och offentliga kontaktpunkter).

4. Uppgifter om föreskrifter för pediatrisk användning (inbegripet information om huruvida den kliniska prövningen ingår i ett pediatriskt prövningsprogram).

5. Resultatanalysstadiet (inbegripet information om datum för en interimsanalys av datan, interimstadiet eller slutstadiet av analysen, den kliniska prövningens globala slutdatum). När det gäller kliniska prövningar med replikerande studier om prövningsläkemedel som redan är godkända och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning bör sammanfattningen av resultaten även ange problem som upptäckts i den kliniska prövningens övergripande resultat med anknytning till relevanta aspekter om effekten hos det anknytande läkemedlet.

6. Allmän information om den kliniska prövningen (inbegripet information om prövningens huvudsyften, prövningens utformning, vetenskaplig bakgrund och förklaring av den logiska grunden för prövningen; prövningens startdatum, vidtagna åtgärder för skydd av försökspersonerna, bakgrundsbehandling; vilka statistiska metoder som använts).

▼C6

7. Population av försökspersoner (inbegripet information om det faktiska antalet försökspersoner som inkluderats i den kliniska prövningen i den berörda medlemsstaten, i unionen och i tredjeländer; fördelning i åldersgrupper, könsfördelning).

▼B

B. BESKRIVNING AV FÖRSÖKSPOPULATIONEN

▼C6

1. Rekrytering (inbegripet information om antalet försökspersoner som screenats, rekryterats och avslutat sitt deltagande; inklusions- och exklusionskriterier; information om randomisering och blindning; använda prövningsläkemedel).

▼B

2. Perioden före prövningsdeltagandet.

3. Perioder efter prövningsdeltagandet.

C. UTGÅNGSVÄRDEN:

1. Utgångsvärden: (obligatoriskt) ålder.

2. Utgångsvärden: (obligatoriskt) kön.

3. Utgångsvärden: (frivilligt) studiespecifika egenskaper.

D. UTFALLSMÅTT:

1. Definitioner av utfallsmåtten. ([1])

2. Utfallsmått #1.

Statistiska analyser.

([1]) Information ska ges om så många utfallsmått som definierats i protokollet.

▼B

3. Utfallsmått #2.

   Statistiska analyser.

E. INCIDENTER:

1. Information om incidenter.

2. Rapporteringsgrupp för incidenter.

3. Allvarlig incident.

4. Icke allvarlig incident.

F. YTTERLIGARE INFORMATION:

1. Globala väsentliga ändringar.

2. Globala avbrott och återupptaganden.

3. Begränsningar, med angivande av källor för eventuell partiskhet och brist på precision samt förbehåll.

4. En förklaring från den uppgiftslämnande parten om att informationen är korrekt.

▼B

BILAGA V

INNEHÅLLET I SAMMANFATTNINGEN FÖR LEKMÄN AV RESULTATEN AV DEN KLINISKA PRÖVNINGEN

Sammanfattningen för lekmän av resultaten av den kliniska prövningen ska innehålla information om följande:

1. Den kliniska prövningens identifikation (inbegripet prövningens beteckning, prövningsprotokollnummer, EU-prövningsnummer och annan identitetsbeteckning).

2. Sponsorns namn och kontaktuppgifter.

3. Allmän information om prövningen (inbegripet var och när den prövningen genomfördes, prövningens huvudsyften och en redogörelse för skälen för att genomföra den).

▼C6

4. Population av försökspersoner (inbegripet information om antalet försökspersoner som inkluderats i prövningen i den berörda medlemsstaten, i unionen och i tredjeländer; fördelning i åldersgrupper och könsfördelning; inklusions- och exklusionskriterier).

▼B

5. Använda prövningsläkemedel.

6. Beskrivning av biverkningar och deras frekvens.

7. Den kliniska prövningens övergripande resultat.

8. Kommentarer om den kliniska prövningens resultat.

9. Angivande av eventuella planerade uppföljningsprövningar.

10. Angivande av var det finns ytterligare information.

▼B

BILAGA VI

MÄRKNING AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL OCH TILLÄGGSLÄKEMEDEL

A. PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

A.1 **Allmänna regler**

1. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

a) Namn, adress och telefonnummer till den huvudkontakt som kan tillhandahålla information om produkten, den kliniska prövningen och avblindning av prövningsläkemedlet i nödfall. Det kan röra sig om sponsorn, den organisation som kontrakterats för forskningen eller prövaren (i denna bilaga kallad *huvudkontakt*).

▼C6

b) Namnet på substansen och dess styrka eller potens, och när det gäller blindade kliniska prövningar ska substansens namn anges tillsammans med namnet på jämförelseläkemedlet eller placebopreparatet på förpackningen till både det icke godkända prövningsläkemedlet och jämförelseläkemedlet eller placebopreparatet.

c) läkemedelsform, administreringsväg, antal doseringsenheter.

▼B

d) Tillverkningssatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

e) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.

▼C6

f) Försökspersonens identifikationsnummer och/eller behandlingsnummer och i tillämpliga fall besöksnumret.

▼B

g) Namnet på prövaren (om detta inte redan angetts i enlighet med leden a eller e).

h) Användningsanvisningar (hänvisning får ges till en broschyr eller andra förklarande dokument avsedda för försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet).

i) Påskriften ”Får endast användas vid klinisk prövning” eller liknande ordalydelse.

j) Förvaringsanvisningar.

k) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

l) Påskriften ”Förvaras oåtkomligt för barn”, utom när produkten är avsedd att användas i prövningar där försökspersonerna inte tar med sig läkemedlet hem.

2. Symboler eller bildframställningar får användas för att förtydliga viss information som avses ovan. Kompletterande information, varningar eller kompletterande användningsanvisningar får visas.

3. Adress och telefonnummer till huvudkontakten ska inte krävas på etiketten om försökspersonerna har fått en broschyr eller ett kort där dessa uppgifter tillhandahålls och har fått instruktioner att alltid ha denna information med sig.

A.2 **Begränsad märkning av läkemedelsbehållaren**

A.2.1 *Läkemedelsbehållare och ytterförpackning som tillhandahålls tillsammans*

4. När produkten tillhandahålls försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet i en läkemedelsbehållare och ytterförpackning som inte är avsedda att avskiljas från varandra och ytterförpackningen

▼B

är märkt med de uppgifter som förtecknas i avsnitt A.1, ska följande uppgifter finnas på läkemedelsbehållaren (eller på en förseglad doseringsanordning som innesluter läkemedelsbehållaren):

a) Namn på huvudkontakten.

▼C6

b) Läkemedelsform, administreringsväg (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer), antal doseringsenheter och, om det gäller kliniska prövningar som inte inbegriper blindning av etiketter, namn/identitetsbeteckning och styrka/potens.

▼B

c) Tillverkningssatsens nummer och/eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

d) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.

▼C6

e) Försökspersonens identifikationsnummer och/eller behandlingsnummer och i tillämpliga fall besöksnumret.

▼B

f) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

A.2.2 *Små läkemedelsbehållare*

5. Om läkemedelsbehållaren har formen av tablettkartor eller små enheter såsom ampuller på vilka de uppgifter som krävs enligt avsnitt A.1. inte kan anges, ska ytterförpackningen vara försedd med en etikett med dessa uppgifter. Läkemedelsbehållaren ska innehålla följande:

a) Namn på huvudkontakten.

▼C6

b) Administreringsväg (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer) och, om det gäller kliniska prövningar som inte inbegriper blindning av etiketter, namn/identitetsbeteckning och styrka/potens.

▼B

c) Tillverkningssatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

d) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.

▼C6

e) Försökspersonens identifikationsnummer/behandlingsnummer och i tillämpliga fall besöksnumret.

▼B

f) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

B. TILLÄGGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

6. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

a) Namn på huvudkontakten.

b) Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.

c) Förteckning över de aktiva substanserna med angivande av såväl deras art som mängd per doseringsenhet.

d) Tillverkningssatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

e) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren och försökspersonen.

▼B

f) Användningsanvisningar (hänvisning får ges till en broschyr eller andra förklarande dokument avsedda för försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet).

g) Påskriften ”Får endast användas vid klinisk prövning” eller liknande ordalydelse.

h) Förvaringsanvisningar.

i) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt).

C. KOMPLETTERANDE MÄRKNING FÖR PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

7. I enlighet med artikel 67.2 ska följande uppgifter anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

a) Namn på huvudkontakten.

b) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren, sponsorn och försökspersonen.

c) Påskriften ”Får endast användas vid klinisk prövning” eller liknande ordalydelse.

D. ERSÄTTNING AV INFORMATION

8. De uppgifter som anges i avsnitten A, B och C, förutom de som anges i punkt 9, kan uteslutas från märkningen av en produkt och tillhandahållas genom något annat system (exempelvis genom ett centraliserat elektroniskt randomiseringssystem eller ett centraliserat informationssystem), förutsatt att man även fortsättningsvis kan garantera försökspersonens säkerhet och tillförlitliga och robusta uppgifter. Detta ska motiveras i prövningsprotokollet.

9. De uppgifter som avses i följande punkter får inte uteslutas från märkningen av en produkt:

a) punkt 1 b, c, d, f, j och k,

b) punkt 4 b, c, e och f,

c) punkt 5 b, c, e och f,

d) punkt 6 b, d, e, h och i.

▼B

BILAGA VII

JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 2001/20/EG	Denna förordning
Artikel 1.1	Artiklarna 1, 2.1 och 2.2 leden 1, 2 och 4
Artikel 1.2	Artikel 2.2, led 30
Artikel 1.3, första stycket	—
Artikel 1.3, andra stycket	Artikel 47, tredje stycket
Artikel 1.4	Artikel 47, andra stycket
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3.1	—
Artikel 3.2	Artiklarna 4, 28, 29 och 76
Artikel 3.3	Artikel 28.1 f
Artikel 3.4	Artikel 28.1 g
Artikel 4	Artiklarna 10.1, 28, 29 och 32
Artikel 5	Artiklarna 10.2, 28, 29 och 31
Artikel 6	Artiklarna 4–14
Artikel 7	Artiklarna 4–14
Artikel 8	—
Artikel 9	Artiklarna 4–14
Artikel 10 a	Artiklarna 15–24
Artikel 10 b	Artikel 54
Artikel 10 c	Artiklarna 37 och 38
Artikel 11	Artikel 81
Artikel 12	Artikel 77
Artikel 13.1	Artikel 61.1–61.4
Artikel 13.2	Artikel 61.2
Artikel 13.3, första stycket	Artiklarna 62.1 och 63.1 och 63.3
Artikel 13.3, andra stycket	Artikel 63.1
Artikel 13.3, tredje stycket	—
Artikel 13.4	Artikel 62
Artikel 13.5	—
Artikel 14	Artiklarna 66 –70
Artikel 15.1	Artikel 78.1, 78.2 och 78.5
Artikel 15.2	Artikel 78.6

▼B

Direktiv 2001/20/EG	Denna förordning
Artikel 15.3	—
Artikel 15.4	—
Artikel 15.5	Artiklarna 57, 58 och 78.7
Artikel 16	Artikel 41
Artikel 17.1 a – 17.1 c	Artikel 42
Artikel 17.1 d	—
Artikel 17.2	Artikel 43
Artikel 17.3 a	—
Artikel 17.3 b	Artikel 44.1
Artikel 18	—
Artikel 19, första stycket, första meningen	Artikel 75
Artikel 19, första stycket, andra meningen	Artikel 74
Artikel 19, andra stycket	Artikel 92
Artikel 19, tredje stycket	—
Artikel 20	—
Artikel 21	Artikel 88
Artikel 22	—
Artikel 23	—
Artikel 24	—