EUROPSKA
KOMISIJA

Strasbourg, 16.12.2025.
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

PRILOZI

Prijedlogu

UREDBE EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA

o uspostavi okvira mjera za jačanje sektora biotehnologije i bioproizvodnje u Uniji, posebno u području zdravlja, i o izmjeni uredaba (EZ) br. 178/2002, (EZ) br. 1394/2007, (EU) br. 536/2014, (EU) 2019/6 (EU), 2024/795 i (EU) 2024/1938 (Europski akt o biotehnologiji)

{SWD(2025) 1055 final}

PRILOG I.

Zabrinjavajući biotehnološki proizvodi

1. Stolna laboratorijska oprema za sintezu nukleinskih kiselina

Svaki instrument dizajniran, stavljen na tržište ili konfiguriran za *de novo* sintezu nukleinskih kiselina (DNA, RNA) ili njihovih analoga koji tvore bazne parove, uključujući LNA, PNA i XNA, kemijskim ili enzimskim sredstvima, za potrebe pojedinačnog korisnika, laboratorija ili objekta.

2. Zabrinjavajuće sekvence

Molekule nukleinskih kiselina koje su sintetizirane *de novo* (bez predloška), uključujući jednolančanu ili dvolančanu RNA ili DNA duljine od najmanje 50 nukleotida, ili odgovarajući slijed aminokiselina od najmanje 17 aminokiselina, i ispunjavaju barem jedan od sljedećih kriterija:

(a) točna su ili najbolja podudarnost sa sekvencom uzročnika navedenog na međunarodno priznatim kontrolnim popisima koja je (i) specifična za bilo koji virus s popisa ili (ii) specifična za bilo koju bakteriju s popisa, koja sama ili s pomoću svojih produkata transkripcije ili translacije predstavlja značajnu opasnost za zdravlje ljudi, životinja ili bilja. Ovaj kriterij isključuje slučajeve u kojima je podudarajuća sekvenca neštetni element koji je dokazano prisutan u nereguliranom uzročniku, uključujući konstitutivne gene bez patogene funkcije;

(b) razumno se može očekivati, na temelju međunarodnih normi, trenutačnih znanstvenih dokaza i najbolje prakse za predviđanje biološke funkcije iz sekvence, da povećavaju sposobnost biološkog agensa da se koristi za namjerno uzrokovanje bolesti ili smrti tako što doprinose patogenosti, toksičnosti ili drugim kriterijima, čak i ako nisu dobiveni od uzročnika s popisa;

(c) mogu se sastaviti u sekvencu duljine od najmanje 200 nukleotida koja ispunjava kriterije iz točke (a) ili (b) ako se kombinira s drugim sintetičkim nukleinskim kiselinama koje je isti gospodarski subjekt isporučio tom kupcu u skupnoj narudžbi ili većem broju narudžbi tijekom prethodnih 12 mjeseci.

PRILOG II.

Prilozi Uredbi (EU) 536/2014 mijenjaju se kako slijedi:

1. Prilog I. zamjenjuje se sljedećim:

„Prilog I.
Dio I.

A. UVOD I OPĆA NAČELA

1. Naručitelj ispitivanja se prema potrebi poziva na eventualne prethodne zahtjeve. Ako je te zahtjeve predao drugi naručitelj ispitivanja, predočava se pisana suglasnost tog naručitelja ispitivanja.
2. Ako kliničko ispitivanje ima više od jednog naručitelja, detaljne informacije o odgovornostima svakog od naručitelja ispitivanja podnose se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom.
3. Zahtjev potpisuje naručitelj ispitivanja ili predstavnik naručitelja ispitivanja. Potpis potvrđuje da je naručitelj ispitivanja utvrdio sljedeće:
   (a) navedene informacije su potpune;
   (b) priloženi dokumenti sadrže točan prikaz dostupnih informacija;
   (c) kliničko ispitivanje treba provesti u skladu s planom kliničkog ispitivanja; i
   (d) kliničko ispitivanje treba provesti u skladu s ovom Uredbom.
4. Dokumentacija u vezi sa zahtjevom za zahtjev koji je ograničen na dio I. izvješća o ocjeni iz članka 11. ograničena je na odjeljke od B do J i Q ovog Priloga.
5. (izbrisano)

B. POPRATNO PISMO

6. U popratnom pismu navode se EU broj ispitivanja i univerzalni broj ispitivanja te skreće pozornost na sve posebne značajke kliničkog ispitivanja.
7. Međutim, u popratnom pismu nije nužno ponovno navoditi informacije koje su već sadržane u obrascu zahtjeva EU-a, uz sljedeće iznimke:
   (a) posebne značajke populacije kliničkog ispitivanja, kao što su ispitanici koji ne mogu dati informirani pristanak, maloljetnici i trudnice ili dojilje;
   (b) uključuje li kliničko ispitivanje prvu primjenu nove djelatne tvari na ljudima;
   (c) je li znanstveno mišljenje u vezi s kliničkim ispitivanjem ili ispitivanim lijekom dala Agencija, država članica ili treća zemlja;
   (d) je li kliničko ispitivanje dio plana pedijatrijskog istraživanja iz glave II. poglavlja 3. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 (ako je Agencija već donijela odluku o planu pedijatrijskog istraživanja, popratno pismo sadrži poveznicu na odluku Agencije na njezinim internetskim stranicama);
   (e) jesu li ispitivani lijekovi ili dodatni lijekovi narkotici, psihotropi ili radiofarmaceutici;

(f) sastoje li se ispitivani lijekovi od genetski modificiranog organizma ili organizama ili ih sadrže;

(fa) sastoje li se ispitivani lijekovi od genetski modificiranog organizma ili organizama ili ih sadrže i, ako je primjenjivo, jesu li obuhvaćeni jednom ili više kategorija navedenih u članku 4.a stavku 1. točkama od (a) do (d) Uredbe (EZ) br. 1394/2007;

(g) je li naručitelju ispitivanja za ispitivani lijek za rijetku bolest odobren status lijeka za rijetke bolesti;

(h) sveobuhvatan popis, uključujući regulatorni status, svih ispitivanih lijekova i popis svih dodatnih lijekova; i

(i) popis medicinskih proizvoda koji će se ispitivati u kliničkom ispitivanju, ali koji nisu dio ispitivanog lijeka ili lijekova, zajedno s izjavom o tome posjeduje li medicinski proizvod oznaku CE za planiranu upotrebu.

8. U popratnom se pismu navodi gdje se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze informacije navedene u stavku 7.

9. U popratnom se pismu navodi smatra li naručitelj ispitivanja kliničko ispitivanje kliničkim ispitivanjem minimalnog rizika ili kliničkim ispitivanjem niskog rizika te se navodi detaljno obrazloženje.

10. U popratnom se pismu navodi zahtijeva li metodologija kliničkog ispitivanja da se skupinama ispitanika, a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti lijekovi tijekom kliničkog ispitivanja te dobiva li se stoga informirani pristanak na pojednostavnjeni način.

11. U popratnom se pismu navodi gdje se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze potrebne informacije na temelju kojih se ocjenjuje smatra li se nuspojava sumnjom na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu, odnosno referentne sigurnosne informacije.

12. U slučaju ponovnog podnošenja zahtjeva, u popratnom pismu se navodi EU broj ispitivanja za prethodni zahtjev za kliničko ispitivanje, označavaju promjene u odnosu na prethodni zahtjev i prema potrebi navodi način na koji su riješena sva neriješena pitanja iz prvog zahtjeva.

12.a Popratno pismo sadržava sažetak aktivnosti koje se planiraju provesti izvan tradicionalnih mjesta kliničkog ispitivanja, a temelje se na digitalnim tehnologijama, postupcima na daljinu i alternativnim modelima izvedbe u kliničkim ispitivanjima.

C. OBRAZAC ZAHTJEVA EU-a

13. Propisno ispunjen obrazac zahtjeva EU-a.

D. PLAN KLINIČKOG ISPITIVANJA

14. U planu kliničkog ispitivanja opisuje se cilj, plan, metodologija, statistička razmatranja, svrha i organizacija kliničkog ispitivanja.

15. Plan kliničkog ispitivanja sadržava sljedeće:

(a) naslov kliničkog ispitivanja;

(b) EU broj ispitivanja;

(c) naručiteljev kodni broj plana kliničkog ispitivanja za svaku inačicu (ako je relevantno);

(d) datum i broj inačice, koji se ažuriraju nakon svake izmjene;

(e) kratki naslov ili naziv koji je dodijeljen planu ispitivanja; i

(f) ime i adresu naručitelja ispitivanja te ime i funkciju njegova predstavnika ili njegovih predstavnika ovlaštenih za potpisivanje plana ili svih značajnih izmjena plana.

16. Plan kliničkog ispitivanja po mogućnosti je napisan u lako dostupnom formatu koji se može pretraživati, a ne u obliku skeniranih slika.

17. U planu kliničkog ispitivanja navodi se barem:

(a) izjava o tome da kliničko ispitivanje treba provoditi u skladu s planom kliničkog ispitivanja, ovom Uredbom i načelima dobre kliničke prakse;

(b) sveobuhvatan popis svih ispitivanih lijekova i svih dodatnih lijekova;

(c) sažetak rezultata nekliničkih studija koji potencijalno mogu biti od kliničke važnosti i rezultata drugih kliničkih ispitivanja relevantnih za kliničko ispitivanje;

(d) sažetak poznatih i potencijalnih rizika i koristi, uključujući procjenu očekivane koristi i rizika da bi se dopustila ocjena u skladu s člankom 6.; za ispitanike u kliničkom ispitivanju u hitnoj situaciji dokumentira se znanstvena utemeljenost očekivanja da sudjelovanje ispitanika ima potencijal za stvaranje izravne klinički relevantne koristi;

(e) ako su pacijenti bili uključeni u izradu plana kliničkog ispitivanja, opis njihova sudjelovanja;

(f) opis i obrazloženje doziranja, režima doziranja, puta i načina primjene te vremena liječenja za sve ispitivane lijekove i dodatne lijekove;

(g) izjava o tome jesu li ispitivani lijekovi i dodatni lijekovi korišteni u kliničkom ispitivanju odobreni; ako su odobreni, hoće li se u kliničkom ispitivanju koristiti u skladu s uvjetima njihovih odobrenja za stavljanje u promet i, ako nisu odobreni, obrazloženje za upotrebu neodobrenih dodatnih lijekova u kliničkom ispitivanju;

(h) opis skupina i podskupina ispitanika koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju, uključujući, ako je relevantno, skupine ispitanika s posebnim potrebama, na primjer dob, spol, sudjelovanje zdravih dobrovoljaca i ispitanika s rijetkim i izrazito rijetkim bolestima;

(i) upućivanja na literaturu i podatke koji su relevantni za kliničko ispitivanje i predstavljaju osnovu za kliničko ispitivanje;

(j) rasprava o relevantnosti kliničkog ispitivanja kako bi se omogućila procjena u skladu s člankom 6.;

(k) opis vrste kliničkog ispitivanja koje se provodi i rasprava o planu ispitivanja (uključujući shematski prikaz plana ispitivanja, postupaka i faza, ako je relevantno);

(l) specifikacija primarnih i sekundarnih krajnjih točki, ako postoje, koje treba mjeriti tijekom kliničkog ispitivanja;

(m) opis poduzetih mjera za smanjivanje pristranosti, prema potrebi uključujući randomiziranje i maskiranje;

(n) opis očekivanog trajanja sudjelovanja ispitanika i opis redoslijeda i trajanja svih razdoblja kliničkog ispitivanja, uključujući izvješće praćenja, ako je relevantno;

(o) jasna i nedvosmislena definicija završetka dotičnog kliničkog ispitivanja te, ako to nije datum zadnjeg posjeta zadnjeg ispitanika, navođenje procijenjenog datuma završetka uz obrazloženje;

(p) opis kriterija za obustavu dijelova kliničkog ispitivanja ili cijelog kliničkog ispitivanja;

(q) mehanizmi za upravljanje randomizacijskim kodovima u kliničkom ispitivanju i, ako je relevantno, postupci za njihovo dešifriranje;

(r) opis postupaka za identifikaciju podataka koji se izravno unose u obrasce za prikaz slučaja i koji se smatraju izvornim podacima;

(s) opis postupaka za usklađivanje s primjenjivim pravilima za prikupljanje, pohranu i buduće korištenje bioloških uzoraka prikupljenih od ispitanika u kliničkom istraživanju, ako je primjenjivo, osim ako su sadržani u zasebnom dokumentu;

(t) opis postupaka za slijeđenje, pohranjivanje, uništavanje i vraćanje ispitivanog lijeka i neodobrenog dodatnog lijeka u skladu s člankom 51.;

(u) opis statističkih metoda koje će se koristiti, uključujući, ako je relevantno:

- raspored svih planiranih privremenih analiza i broj ispitanika koje se planira uključiti,
- razlog odabira veličine uzorka,
- izračune statističke snage kliničkog ispitivanja i kliničke relevantnosti,
- razinu značaja koja se primjenjuje,
- kriterije prekida kliničkog ispitivanja,
- postupke za postupanje s nedostajućim, neiskorištenim i lažnim podacima te izvješćivanje o svakom odstupanju od izvornog statističkog plana, i
- odabir ispitanika koji se uvrštavaju u analize;

(v) opis kriterija za uključenje i isključenje ispitanika, uključujući kriterije za povlačenje pojedinačnih ispitanika iz liječenja ili kliničkog ispitivanja;

(w) opis postupaka koji se odnose na povlačenje ispitanika iz liječenja ili iz kliničkog ispitivanja, uključujući postupke za prikupljanje podataka o povučenim ispitanicima, postupcima za zamjenu ispitanika i praćenju ispitanika koji su se povukli iz liječenja ili kliničkog ispitivanja;

(x) opravdanje za uključivanje ispitanika koji nisu sposobni dati informirani pristanak ili drugih posebnih populacija, kao što su maloljetnici;

(y) obrazloženje za razvrstavanje ispitanika prema spolu ili dobi i, ako je posebna spolna ili dobna skupina isključena iz kliničkih ispitivanja ili u njemu nije dovoljno zastupljena, objašnjenje razloga i obrazloženje za te kriterije isključenja;

(z) detaljan opis postupka pronalaženja ispitanika i davanja informiranog pristanka, posebno ako ispitanici nisu sposobni dati informirani pristanak;

(aa) opis postupaka liječenja, uključujući lijekove, koji su dopušteni ili nisu dopušteni, prije ili tijekom kliničkog ispitivanja;

(ab) opis postupaka odgovornosti za opskrbu i primjenu lijekova na ispitanicima, uključujući održavanje maskiranja, prema potrebi;

(ac) opis postupaka za praćenje sukladnosti ispitanika, ako je primjenjivo;

(ad) opis postupaka za praćenje izvođenja kliničkog ispitivanja;

(ae) opis postupaka za skrb o ispitanicima nakon što završi njihovo sudjelovanje u kliničkom ispitivanju, ako je takva dodatna skrb nužna zbog njihova sudjelovanja u kliničkom ispitivanju te ako se razlikuje od skrbi koja se obično očekuje za dotično medicinsko stanje;

(af) specifikacija parametara djelotvornosti i sigurnosti te metoda i vremenskog okvira za procjenu, bilježenje i analizu tih parametara;

(ag) opis etičkih razmatranja koja se odnose na kliničko ispitivanje ako nisu drugdje opisana;

(ah) izjava naručitelja ispitivanja (u planu kliničkog ispitivanja ili u zasebnom dokumentu) kojom se potvrđuje da ispitivači i ustanove uključene u kliničko ispitivanje trebaju dopustiti praćenje, revizije i regulatorne inspekcije povezane s kliničkim ispitivanjem, uključujući pružanje izravnog pristupa izvornim podacima i dokumentima;

(ai) opis politike objavljivanja;

(aj) propisno obrazloženi razlozi za predaju sažetka rezultata kliničkih ispitivanja nakon više od jedne godine;

(ak) opis postupaka za usklađivanje s primjenjivim pravilima o zaštiti osobnih podataka; posebno organizacijske i tehničke mjere koje će se provesti kako bi se spriječio neovlašteni pristup obrađenim informacijama i osobnim podacima ili njihovo otkrivanje, širenje, izmjena ili gubitak;

(al) opis mjera koje će se provesti kako bi se osigurala povjerljivost evidencije i osobnih podataka ispitanika;

(am) opis mjera koje će se provesti u slučaju povrede sigurnosti podataka kako bi se ublažili mogući negativni učinci;

(an) obrazloženje za dopuštanje izravne isporuke ispitivanih lijekova ispitaniku;

(ao) detaljan opis upravljanja ispitivanim ili dodatnim lijekovima koji se isporučuju izravno ispitaniku („izravna isporuka ispitaniku”), uključujući aspekte zaštite privatnosti i povjerljivosti. Treba navesti informacije o tome kako se osigurava da proizvod stigne do predviđenog primatelja

(npr. sudionika ili njegova imenovanog predstavnika) i jamči cjelovitost i kvaliteta lijeka (npr. maskiranje, skladištenje) u cijelom lancu opskrbe;

(ap) obrazloženje za uključivanje ispitanika koji mogu dati informirani pristanak samo elektroničkim putem;

(aq) ako je naručitelj ispitivanja koristio UI alat, jasno objašnjenje svrhe upotrebe tog alata i opis postupaka u kojima se upotrebljava. Ako je UI alat certificiran u skladu s Uredbom (EU) 2024/1689 o utvrđivanju usklađenih pravila o umjetnoj inteligenciji, naručitelj ispitivanja dostavlja informacije sadržane u certifikatu.

18. Ako se kliničko ispitivanje provodi s djelatnom tvari koja je u Uniji dostupna pod različitim trgovačkim nazivima u više odobrenih lijekova, u planu kliničkog ispitivanja liječenje se može definirati samo u pogledu djelatne tvari ili anatomsko-terapijsko-kemijske klasifikacije lijekova (oznaka ATK) (3. – 5. razina) i ne navesti trgovački naziv svakog proizvoda.

19. U pogledu obavješćivanja o štetnim događajima, u planu kliničkog ispitivanja navode se sljedeće kategorije:

(a) štetni događaji ili laboratorijske nepravilnosti koje su ključne za ocjenjivanje sigurnosti i o kojima ispitivač mora izvijestiti naručitelja ispitivanja; i

(b) ozbiljni štetni događaji o kojima ispitivač ne treba odmah izvijestiti naručitelja ispitivanja.

20. U planu kliničkog ispitivanja opisuju se postupci za:

(a) ispitivača za utvrđivanje i bilježenje štetnih događaja te za izvješćivanje naručitelja ispitivanja o relevantnim štetnim događajima;

(b) izvješća ispitivača naručitelju ispitivanja o ozbiljnim štetnim događajima za koje je u planu kliničkog ispitivanja utvrđeno da o njima nije potrebno odmah izvijestiti naručitelja ispitivanja;

(c) izvješća naručitelja ispitivanja bazi podataka Eudravigilance o sumnjama na neočekivane ozbiljne nuspojave; i

(d) praćenje ispitanika nakon nuspojava, uključujući vrstu i trajanje praćenja.

21. U slučaju da naručitelj ispitivanja namjerava podnijeti jedinstveno izvješće o sigurnosti o svim ispitivanim lijekovima korištenima u kliničkom ispitivanju u skladu s člankom 43. stavkom 2., u planu kliničkog ispitivanja navode se razlozi za to.

22. Pitanja povezana s označivanjem i otkrivanjem identiteta ispitivanih lijekova prema potrebi se rješavaju u planu kliničkog ispitivanja.

23. Planu kliničkog ispitivanja prema potrebi se prilaže Povelja Odbora za praćenje sigurnosti podataka.

24. Planu kliničkog ispitivanja prilaže se sažetak plana.

E. UPUTE ZA ISPITIVAČA

25. Dostavljaju se upute za ispitivača, sastavljene u skladu sa stanjem znanstvenih spoznaja i međunarodnim smjernicama.

26. Svrha uputa za ispitivača je ispitivačima i ostalim osobama koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju pružiti informacije za lakše razumijevanje i ispunjavanje ključnih elemenata plana kliničkog ispitivanja, kao što su doza, učestalost / vremenski razmak doze, načini primjene i postupci praćenja sigurnosti.

27. Informacije u uputama za ispitivača iznose se u sažetom, jednostavnom, objektivnom i uravnoteženom obliku koji nema promotivni karakter i koji kliničaru ili ispitivaču omogućuje njihovo razumijevanje i nepristrano ocjenjivanje primjerenosti predloženog kliničkog ispitivanja na temelju odnosa rizika i koristi. Pripremaju se na temelju svih dostupnih informacija i dokaza koji

podupiru razloge za predloženo kliničko ispitivanje i sigurnu upotrebu ispitivanog lijeka u kliničkom ispitivanju te se iznose u obliku sažetaka.

28. Ako je ispitivani lijek odobren i upotrebljava se u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet, upute za ispitivača su odobreni sažetak opisa svojstava lijeka (SSL). Ako se uvjeti upotrebe u kliničkom ispitivanju razlikuju od onih koji su odobreni, sažetak opisa svojstava lijeka dopunjava se sažetkom relevantnih nekliničkih i kliničkih podataka koji podupiru upotrebu ispitivanog lijeka u kliničkom ispitivanju. Ako je ispitivani lijek u planu kliničkog ispitivanja naveden samo prema svojoj djelatnoj tvari, naručitelj ispitivanja odabire jedan sažetak opisa svojstava lijeka koji je jednakovrijedan uputama za ispitivača za sve lijekove koji sadrže tu djelatnu tvar i upotrebljavaju se na bilo kojem mjestu kliničkog ispitivanja.

29. Za multinacionalna klinička ispitivanja u kojima je lijek koji će se upotrebljavati u svakoj dotičnoj državi članici odobren na nacionalnoj razini, a sažetak opisa svojstava lijeka razlikuje se među dotičnim državama članicama, naručitelj ispitivanja odabire jedan sažetak opisa svojstava lijeka za cjelokupno kliničko ispitivanje. Taj sažetak opisa svojstava lijeka je onaj koji je najprimjereniji za osiguravanje sigurnosti pacijenata.

30. Ako upute za ispitivača nisu sažetak opisa svojstava lijeka, one sadrže jasno prepoznatljiv odjeljak pod nazivom „referentne sigurnosne informacije”. U skladu sa stavcima 10. i 11. Priloga III., referentne sigurnosne informacije sadrže informacije o ispitivanom lijeku i o tome kako utvrditi koje nuspojave treba smatrati očekivanim nuspojavama te informacije o učestalosti i prirodi tih nuspojava.

F. DOKUMENTACIJA KOJA SE ODNOSI NA USKLAĐENOST S DOBROM PROIZVOĐAČKOM PRAKSOM ZA ISPITIVANI LIJEK

31. U pogledu dokumentacije koja se odnosi na usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom primjenjuje se sljedeće.

32. Ne treba se podnijeti nikakva dokumentacija ako je ispitivani lijek odobren i nije izmijenjen, bez obzira na to je li proizveden u Uniji.

33. Ako ispitivani lijek nije odobren, nema odobrenje za stavljanje u promet treće zemlje koja je sudionica Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za registraciju lijekova za humanu primjenu (ICH) i nije proizveden u Uniji, predaje se sljedeća dokumentacija:

(a) primjerak odobrenja iz članka 61.; i

(b) potvrda kvalificirane osobe u Uniji da je proizvodnja u skladu s dobrom proizvođačkom praksom koja je barem jednakovrijedna dobroj proizvođačkoj praksi u Uniji, osim ako postoje određeni mehanizmi predviđeni sporazumima o međusobnom priznavanju između Unije i trećih zemalja.

34. U svim drugim slučajevima predaje se primjerak odobrenja iz članka 61.

35. Za postupke u vezi s ispitivanim lijekovima iz članka 61. stavka 5., koji ne podliježu odobrenju u skladu s člankom 61., predaje se dokumentacija kojom se dokazuje usklađenost sa zahtjevima iz članka 61. stavka 6.

G. DOKUMENTACIJA ISPITIVANOG LIJEKA

36. Dokumentacija ispitivanog lijeka pruža informacije o kvaliteti ispitivanog lijeka, proizvodnji i kontroli ispitivanog lijeka te podatke iz nekliničkih studija i njegove kliničke upotrebe.

36.a Ako je primjenjivo, u slučaju ispitivanih lijekova za naprednu terapiju, izjava naručitelja ispitivanja u skladu s člankom 4.a stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 1394/2007.

36.1. Podaci koji se odnose na ispitivani lijek

Uvod

37. U pogledu podataka, dokumentacija ispitivanog lijeka može se zamijeniti drugom dokumentacijom koja se može podnijeti samostalno ili s pojednostavnjenom dokumentacijom ispitivanog lijeka. Ta „pojednostavnjena dokumentacija ispitivanog lijeka” detaljnije je uređena odjeljkom 1.2. „Pojednostavnjenje dokumentacije ispitivanog lijeka pozivanjem na drugu dokumentaciju”.

38. Na početku svakog odjeljka dokumentacije ispitivanog lijeka nalaze se detaljan sadržaj i pojmovnik.

39. Informacije u dokumentaciji ispitivanog lijeka moraju biti sažete. Dokumentacija ispitivanog lijeka ne smije biti nepotrebno opsežna. Podatke je poželjno navesti u obliku tablice koju slijedi kratak opis najvažnijih točaka.

Podaci o kvaliteti

40. Podaci o kvaliteti predaju se u logički strukturiranom obliku, kao što je onaj iz modula 3 o formatu zajedničkog tehničkog dokumenta ICH-a.

Neklinički farmakološki i toksikološki podaci

41. Dokumentacija ispitivanog lijeka sadrži i sažetke nekliničkih farmakoloških i toksikoloških podataka za sve ispitivane lijekove koji se upotrebljavaju u kliničkom ispitivanju u skladu s međunarodnim smjernicama. Sadrži popis referenci na provedene studije i odgovarajuću literaturu. Kad je to moguće, podatke je poželjno navesti u obliku tablice koju slijedi kratak opis najvažnijih točaka. Sažeci provedenih studija omogućuju ocjenjivanje primjerenosti studije i je li studija provedena u skladu s prihvatljivim planom.

42. Neklinički farmakološki i toksikološki podaci predaju se u logički strukturiranom obliku, kao što je onaj iz modula 4 o formatu zajedničkog tehničkog dokumenta ICH-a.

43. Dokumentacija ispitivanog lijeka pruža kritičku analizu podataka, uključujući obrazloženje za izostavljanje podataka, i ocjenu sigurnosti proizvoda u okviru predloženog kliničkog ispitivanja, a ne samo činjenični sažetak provedenih studija.

44. Dokumentacija ispitivanog lijeka sadrži izjavu o statusu dobre laboratorijske prakse ili jednakovrijednim standardima iz članka 25. stavka 3.

45. Testni materijal upotrijebljen u studijama toksičnosti reprezentativan je za materijal upotrijebljen u kliničkom ispitivanju u pogledu kvalitativnih i kvantitativnih profila nečistoća. Priprema testnog materijala podliježe kontrolama koje su nužne kako bi se to osiguralo te na taj način potvrdila valjanost studije.

▼B

Podaci iz prethodnih kliničkih ispitivanja i iskustva u primjeni na ljudima

46. Podaci iz prethodnih kliničkih ispitivanja i iskustva u primjeni na ljudima predaju se u logički strukturiranom obliku, kao što je onaj iz modula 5 o formatu zajedničkog tehničkog dokumenta ICH-a.

47. U ovom se odjeljku navode sažeci svih dostupnih podataka iz prethodnih kliničkih ispitivanja s ispitivanim lijekovima i iskustva u njihovoj primjeni na ljudima.

    Također sadrži izjavu o usklađenosti s dobrom kliničkom praksom tih prethodnih kliničkih ispitivanja, kao i upućivanje na njihov unos u javnom registru iz članka 25. stavka 6.

Ukupna ocjena rizika i koristi

48. Ovaj odjeljak pruža kratki integrirani sažetak s kritičkom analizom nekliničkih i kliničkih podataka u vezi s mogućim rizicima i koristima ispitivanog lijeka u predloženom kliničkom ispitivanju, osim ako su te informacije već navedene u planu kliničkog ispitivanja. U potonjem slučaju on upućuje na relevantni odjeljak u planu kliničkog ispitivanja. U tekstu se navode sve studije koje su prijevremeno završene i raspravlja se o razlozima. Pri svakom ocjenjivanju predvidljivih rizika i očekivanih koristi za studije na maloljetnicima ili onesposobljenim odraslim osobama u obzir se uzimaju posebne odredbe utvrđene u ovoj Uredbi.

49. Prema potrebi se o granicama sigurnosti raspravlja u pogledu relativne sistemske izloženosti ispitivanom lijeku, po mogućnosti na temelju podataka o „površini ispod krivulje” (AUC) ili podataka o vršnoj koncentraciji (C_{max}), ovisno o tome koji se smatraju relevantnijima, a ne u pogledu primijenjene doze. Raspravlja se i o kliničkoj relevantnosti svih rezultata nekliničkih i kliničkih studija, kao i o svim preporukama za daljnje praćenje učinaka i sigurnosti u kliničkim ispitivanjima.

49.1. Pojednostavnjenje dokumentacije ispitivanog lijeka pozivanjem na drugu dokumentaciju

50. Podnositelj zahtjeva može upućivati na drugu dokumentaciju koja je predana samostalno ili s pojednostavnjenom dokumentacijom ispitivanog lijeka.

Mogućnost pozivanja na upute za ispitivača

51. Podnositelj zahtjeva može predati samostalnu dokumentaciju ispitivanog lijeka ili upućivati na upute ispitivača za referentne sigurnosne informacije i sažetke pretkliničkih i kliničkih dijelova dokumentacije ispitivanog lijeka. U potonjem slučaju sažeci pretkliničkih i kliničkih informacija uključuju podatke, po mogućnosti u tablicama, koji pružaju dovoljno pojedinosti kako bi ocjenitelji mogli donijeti odluku o potencijalnoj toksičnosti ispitivanog lijeka i sigurnosti njegove upotrebe u predloženom kliničkom ispitivanju. Ako postoji neki posebni aspekt pretkliničkih ili kliničkih podataka koji zahtijeva detaljno objašnjenje stručnjaka ili raspravu koja izlazi iz okvira onoga što bi obično bilo uključeno u upute za ispitivača, pretkliničke i kliničke informacije predaju se kao dio dokumentacije ispitivanog lijeka.

Mogućnost upućivanja na sažetak opisa svojstava lijeka

52. Podnositelj zahtjeva može podnijeti inačicu sažetka opisa svojstava lijeka valjanu u trenutku podnošenja zahtjeva, kao dokumentaciju ispitivanog lijeka ako je ispitivani lijek odobren. Točni zahtjevi navedeni su u tablici 1. Ako se dostavljaju novi podaci, to treba biti jasno naznačeno.

▼B

Tablica 1.: Sadržaj pojednostavnjene dokumentacije ispitivanog lijeka

Vrste prethodnog ocjenjivanja	Podaci o kvaliteti	Neklinički podaci	Klinički podaci
Ispitivani lijek je odobren ili ima odobrenje za stavljanje u promet u zemlji ICH-a i u kliničkom ispitivanju se upotrebljava:			
	SSL		
— unutar uvjeta sažetka opisa svojstava lijeka	SSL	Prema	Prema potrebi
	L+D	SSL	SSL
Odobren je drugi farmaceutski oblik ili jačina ispitivanog lijeka ili ima odobrenje za stavljanje u promet u zemlji ICH-a te ispitivani lijek dobavlja nositelj odobrenja za stavljanje u promet	SSL+L+D	Da	Da
Ispitivani lijek nije odobren i nema odobrenje za stavljanje u promet u zemlji ICH-a, ali se djelatna tvar nalazi u odobrenom lijeku i			
— dobavlja je isti proizvođač	SSL+L+D	Da	Da
— dobavlja je drugi proizvođač	SSL+T+L+D	Da	Da
Ispitivani lijek je bio predmet prethodnog zahtjeva za kliničko ispitivanje, odobren je u najmanje dvije države članice i nije bio mijenjan te			
	Upućivanje na prethodno podnošenje zahtjeva		
— od zadnje izmjene zahtjeva za kliničko ispitivanje nema novih dostupnih podataka,	Novi podaci	Novi podaci	Novi podaci
— od zadnje izmjene zahtjeva za kliničko ispitivanje ima	Ako je	Ako je	Ako je

(T: podaci koji se odnose na djelatnu tvar; L: podaci koji se odnose na ispitivani lijek; D: dodatne informacije o prostorima i opremi, ocjeni sigurnosti od kontaminacije stranim tvarima, novim pomoćnim tvarima te otapalima za rekonstituciju i sredstvima za razrjeđivanje)

53. Ako je ispitivani lijek definiran u planu kliničkog ispitivanja u pogledu djelatne tvari ili oznake ATK (vidjeti gore, stavak 18.), podnositelj zahtjeva može zamijeniti dokumentaciju ispitivanog lijeka jednim reprezentativnim sažetkom opisa svojstava lijeka za svaku djelatnu tvar / djelatnu tvar koja pripada toj grupi ATK. Umjesto toga, podnositelj zahtjeva može podnijeti dokument sastavljen od informacija koje su jednakovrijedne onima u reprezentativnom sažetku opisa svojstava lijeka za svaku djelatnu tvar koja bi se mogla upotrebljavati kao ispitivani lijek u kliničkom ispitivanju.

1.3. Dokumentacija ispitivanog lijeka u slučaju placeba

54. Ako je ispitivani lijek placebo, zahtjevi za informacije ograničeni su na podatke o kvaliteti. Ako placebo ima isti sastav kao testirani ispitivani lijek (s iznimkom djelatne tvari), ako ga proizvodi isti proizvođač i ako nije sterilan, nije potrebna nikakva dodatna dokumentacija.

Ga – OSNOVNA DOKUMENTACIJA

54.a Osnovna dokumentacija ispitivanog lijeka kao alat za potporu razvoju ispitivanog lijeka sadrži informacije relevantne za regulatorne postupke. U osnovnoj dokumentaciji ispitivanog lijeka opisuje se opseg odobrene upotrebe u kliničkim ispitivanjima, uključujući predviđene populacije, putove i načine primjene, raspone doziranja, raspon izloženosti, faze razvoja te, prema potrebi, relevantne parametre koji određuju njezinu primjenjivost na klinička ispitivanja.

Osnovna dokumentacija ispitivanog lijeka sadrži podatke i informacije o proizvodu iz uputa za ispitivača i dokumentacije ispitivanog lijeka u skladu s Prilogom I. točkama E i G. Može se uključiti dokumentacija povezana s dobrom proizvođačkom praksom u skladu s Prilogom I. točkom F.

Ako se u zahtjevu za planirano odgovarajuće kliničko ispitivanje upućuje na osnovnu dokumentaciju ispitivanog lijeka, naručitelj ispitivanja potvrđuje da je upotreba predložena u planiranom odgovarajućem kliničkom ispitivanju obuhvaćena opsegom odobrene upotrebe kako je opisan u točki 1.

Dodatne informacije o kliničkom ispitivanju mogu se navesti u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom za odgovarajuće kliničko ispitivanje.

Gb – MOGUĆNOST POZIVANJA NA POJEDNOSTAVNJENU DOKUMENTACIJU ISPITIVANOG LIJEKA

54.b Mogućnost upućivanja na glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari, dodatnu glavnu dokumentaciju, glavnu dokumentaciju o platformskoj tehnologiji ili odgovarajuću potvrdu ili potvrdu kojom se potvrđuje da je kvaliteta tvari odgovarajuće kontrolirana relevantnom monografijom Europske farmakopeje ili na ovjerenu glavnu dokumentaciju o platformskoj tehnologiji iz [REVIDIRANA Direktiva 2001/83/EZ]. Ako je primjenjivo, umjesto dostavljanja svih relevantnih informacija o kvaliteti djelatne tvari ili druge tvari koja je prisutna ili se upotrebljava u proizvodnji ispitivanog lijeka, naručitelj ispitivanja u dokumentaciju ispitivanog lijeka u odjeljak o kvaliteti može uključiti glavnu dokumentaciju o djelatnoj tvari ili bilo koju drugu dodatnu glavnu dokumentaciju o kvaliteti ili odgovarajuću valjanu potvrdu ili potvrdu kojom se potvrđuje da je kvaliteta tvari odgovarajuće kontrolirana relevantnom monografijom Europske farmakopeje ili, ako je relevantno, ovjerenu glavnu dokumentaciju o platformskoj tehnologiji iz [revidirane Direktive 2001/83/EZ], pod uvjetom da je djelatna tvar proizvedena u skladu s glavnom dokumentacijom ili njezinom potvrdom. Uz takvo upućivanje prilaže se odobrenje za pristup proizvođača tvari ako tvar nije proizveo naručitelj ispitivanja. Međutim, proizvođač ili nositelj certifikata naručitelju ispitivanja dostavlja sve podatke koji mu mogu biti potrebni za preuzimanje odgovornosti za lijek. Proizvođač pisanim putem potvrđuje naručitelju ispitivanja da će osigurati ujednačenu kvalitetu svih proizvedenih serija. Nositelji glavne

datoteke ili povezanih potvrda ne mijenjaju podatke glavne datoteke bez obavješćivanja naručitelja ispitivanja. Dokumenti i podaci priloženi zahtjevu za takvu izmjenu dostavljaju se nadležnim tijelima i naručitelju ispitivanja, prema potrebi. Naručitelj ispitivanja u pojednostavnjenu dokumentaciju ispitivanog lijeka uključuje sve relevantne podatke o djelatnoj tvari ili njezinoj proizvodnji koji nisu navedeni u glavnoj dokumentaciji ili potvrdi na koju se upućuje. Osim toga, dostavljaju se svi podaci o kvaliteti ispitivanog lijeka i njegovoj proizvodnji zajedno s nekliničkim i kliničkim podacima.

H. DOKUMENTACIJA DODATNOG LIJEKA

55. Ne dovodeći u pitanje članak 65., zahtjevi u vezi s dokumentacijom utvrđeni u odjeljcima F i G primjenjuju se i na dodatne lijekove. Međutim, ako je dodatni lijek odobren u dotičnoj državi članici, ne zahtijevaju se dodatne informacije.

I. ZNANSTVENO MIŠLJENJE I PLAN PEDIJATRIJSKOG ISTRAŽIVANJA

56. Ako je dostupan, podnosi se primjerak sažetka znanstvenog mišljenja Agencije ili bilo koje države članice ili treće zemlje u pogledu kliničkog ispitivanja.

57. Ako je kliničko ispitivanje dio prihvaćenog plana pedijatrijskog istraživanja, podnosi se primjerak odluke Agencije o prihvaćanju plana pedijatrijskog istraživanja i mišljenje Odbora za pedijatrijske lijekove, osim ako su ti dokumenti u potpunosti dostupni putem interneta. U potonjem slučaju dovoljno je u popratnom pismu navesti poveznicu na tu dokumentaciju (vidjeti odjeljak B).

J. SADRŽAJ OZNAKA ISPITIVANIH LIJEKOVA

58. Dostavlja se opis sadržaja oznaka ispitivanog lijeka u skladu s Prilogom VI.

Dio II.

Opće načelo:

Ne dovodeći u pitanje članak 26. i članak 69. o prijevodima dokumenata dijela I., dokumentacija u vezi sa zahtjevom za zahtjev koji je ograničen na dio II. izvješća o ocjeni iz članka 11. te dokumentacija u vezi sa zahtjevom za zahtjev iz članka 14. ograničena je na odjeljke od K. do S. ovog Priloga.

K. POSTUPCI ZA PRONALAŽENJE ISPITANIKA (INFORMACIJE PO DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

59. Ako nisu opisani u planu kliničkog ispitivanja, u zasebnom se dokumentu detaljno opisuju postupci za uključivanje ispitanika te jasno navodi koji je prvi korak pronalaženja ispitanika.

60. Ako se ispitanici pronalaze putem oglasa, podnose se primjerci oglasnog materijala, uključujući sav tiskani materijal te audiosnimke ili vizualne snimke. Opisuju se predloženi postupci za obradu odgovora na oglas. To uključuje preslike obavijesti kojima se ispitanici pozivaju na sudjelovanje u kliničkom ispitivanju te mjere za informiranje ili savjetovanje kandidata za koje se smatra da nisu prikladni za uključivanje u kliničko ispitivanje.

L. INFORMACIJE ZA ISPITANIKA, OBRAZAC ZA INFORMIRANI PRISTANAK I POSTUPAK DOBIVANJA INFORMIRANOG PRISTANKA (INFORMACIJE PO DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

61. Sve informacije dane ispitanicima (ili, prema potrebi, njihovim zakonito imenovanim zastupnicima) prije njihove odluke o sudjelovanju ili nesudjelovanju u ispitivanju podnose se zajedno s obrascem za pisani informirani pristanak ili drugim alternativnim sredstvima u skladu s člankom 29. stavkom 1. za bilježenje informiranog pristanka. Ako se koriste elektronička sredstva, naručitelj ispitivanja osigurava da korišteni sustavi jamče razmjerne razine sigurnosti i da su uspostavljene zaštitne mjere u pogledu povjerljivosti.

62. Opis postupaka u vezi s informiranim pristankom za sve ispitanike, a posebno:

(a) u kliničkim ispitivanjima s maloljetnicima ili onesposobljenim ispitanicima opisuju se postupci za dobivanje informiranog pristanka od zakonito imenovanih zastupnika te sudjelovanje maloljetnika ili onesposobljenog ispitanika;

(b) ako se upotrebljava postupak s pristankom kojemu je svjedočio nepristrani svjedok, navode se relevantne informacije o razlogu za korištenje nepristranog svjedoka, odabiru nepristranog svjedoka i postupku za dobivanje informiranog pristanka;

(c) u slučaju kliničkih ispitivanja u hitnim situacijama iz članka 35. opisuje se postupak za dobivanje informiranog pristanka ispitanika ili zakonito imenovanog zastupnika kako bi se kliničko ispitivanje nastavilo;

(d) u slučaju kliničkih ispitivanja u hitnim situacijama iz članka 35. opisuju se postupci koji su poduzeti kako bi se hitnost situacije utvrdila i dokumentirala;

(e) u slučaju kliničkih ispitivanja čija metodologija zahtijeva da se skupinama ispitanika, a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti ispitivani lijekovi, kako je navedeno u članku 30., te ako se stoga informirani pristanak dobiva na pojednostavljeni način, opisuje se taj pojednostavljeni način;

(f) u slučaju korištenja elektroničkog informiranog pristanka, opis elektroničkog sustava i postupka obavješćivanja, dobivanja, dokumentiranja i pohranjivanja informiranog pristanka.

63. U slučajevima navedenima u stavku 62. dostavljaju se informacije dane ispitaniku ili njegovom zakonito imenovanom zastupniku.

M. PRIMJERENOST ISPITIVAČA (INFORMACIJE PO DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

64. Podnosi se popis planiranih mjesta kliničkih ispitivanja, ime i funkcija glavnih ispitivača i planirani broj ispitanika na tim mjestima.

65. Podnosi se opis kvalifikacija ispitivačâ u aktualnom životopisu te ostali relevantni dokumenti. Opisuje se prethodna obuka u vezi s načelima dobre

kliničke prakse ili iskustvo stečeno u radu s kliničkim ispitivanjima i skrbi o pacijentima.

66. Navode se uvjeti, kao što je ekonomski interes i pripadnost ustanovi, koji bi mogli utjecati na nepristranost ispitivača.

N. PRIMJERENOST PROSTORA (INFORMACIJE PO DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

67. Podnosi se propisno opravdana pisana izjava osobe na čelu klinike/institucije na mjestu kliničkog ispitivanja ili druge odgovorne osobe, u skladu sa sustavom dotične države članice, o primjerenosti mjesta kliničkih ispitivanja prilagođenih prirodi i korištenju ispitivanih lijekova, uključujući opis primjerenosti objekata, opreme, ljudskih resursa i opis stručnosti.

O. DOKAZ O OSIGURANJU ILI NAKNADI ŠTETE (INFORMACIJE PO DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

68. Podnosi se dokaz o osiguranju, jamstvo ili sličan aranžman, prema potrebi.

P. FINANCIJSKI I DRUGI DOGOVORI (INFORMACIJE PO DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

69. Kratak opis financiranja kliničkog ispitivanja.

70. Podnose se informacije o financijskim transakcijama i naknadama isplaćenima ispitanicima i ispitivaču / ispitivačkom mjestu za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju.

71. Podnosi se opis svakog drugog dogovora između naručitelja ispitivanja i ispitivačkog mjesta.

Q. DOKAZ O PLAĆANJU NAKNADE (INFORMACIJE PO DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

72. Prema potrebi se podnosi dokaz o plaćanju.

R. DOKAZ DA SE PODACI OBRAĐUJU U SKLADU S PRAVOM UNIJE O ZAŠTITI PODATAKA

73. Podnosi se izjava naručitelja ispitivanja ili njegova predstavnika o tome da će se podaci prikupljati i obrađivati u skladu s Direktivom 95/46/EEZ.

S. PRIJEVODI DOKUMENTA IZ DIJELA I. PRILOGA I. KOJI SE TRAŽE NA NACIONALNOM JEZIKU DOTIČNE DRŽAVE ČLANICE u skladu s člancima 26. i 69.

Taj podnesak može uključivati, ovisno o zahtjevima dotične države članice, među ostalim, popratno pismo, znanstveni sažetak, laički sažetak, oznake i dokumente za pacijente iz dijela I. dokumentacije u vezi sa zahtjevom.”

PRILOG III.

Prilog II. Uredbi (EU) 2019/6 mijenja se kako slijedi:

1. Odjeljak I.1.8. briše se.

2. U odjeljku III.a.2.C.2.1. točka 7. briše se.

3. Odjeljak III.a.3.A.6. mijenja se kako slijedi:

   i. naslov III.a.3.A.6.1. briše se;

   ii. u točki 1. dodaje se sljedeći stavak:

   „Pojedinosti o procjeni rizika za okoliš pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. Ako su rizici veterinarskog lijeka za okoliš već procijenjeni, može se dostaviti relevantno opravdanje za nepodnošenje nove procjene rizika za okoliš."

   iii. u točki 2. prvi stavak zamjenjuje se sljedećim:

   „Procjena rizika za okoliš provodi se u fazama. U prvoj fazi procjenjuje se potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:"

   iv. u točki 3. prvi stavak zamjenjuje se sljedećim:

   „Ako zaključci iz prve faze upućuju na relevantni potencijalni rizik za okoliš, podnositelj zahtjeva nastavlja s drugom fazom. U drugoj se fazi provode daljnja specifična istraživanja o zadržavanju lijeka i njegovim učincima na pojedine ekosustave u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. U obzir se uzima opseg izlaganja okoliša proizvodu te dostupne informacije o fizikalnim/kemijskim, farmakološkim i/ili toksikološkim svojstvima dotičnih tvari, uključujući metabolite u slučaju utvrđenog rizika, koje su prikupljene tijekom ostalih ispitivanja provedenih u skladu s ovom Uredbom."

   v. dodaje je sljedeća točka 4.:

   „Za veterinarske lijekove koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje u procjeni rizika za okoliš uzimaju se u obzir sljedeći elementi koji se temelje na općim načelima utvrđenima u Prilogu II. Direktivi 2001/18/EZ:

   (a) opis genetski modificiranog organizma, uvedene modifikacije i svojstva gotovog proizvoda[1]; prihvatljivo je upućivanje na druge dijelove zahtjeva.;

   (b) identifikacija i karakterizacija opasnosti za okoliš, životinje i zdravlje ljudi;

   (c) karakterizacija izloženosti kojom se procjenjuje vjerojatnost ili mogućnost stvarne pojave utvrđenih opasnosti;

   (d) karakterizacija rizika uzimajući u obzir veličinu svake moguće opasnosti te vjerojatnost ili mogućnost pojave tog štetnog učinka;

   (e) strategije smanjivanja rizika predložene za uklanjanje utvrđenih rizika."

[1] Moguće je upućivanje na druge dijelove zahtjeva.

vi. odjeljak III.a.3.A.6.2. briše se.

4. U odjeljku III.b.2.C.2.1. točka 5. briše se.

5. Odjeljak III.b.3.D mijenja se kako slijedi:

i. u točki 1. dodaje se sljedeći stavak:

„Pojedinosti o procjeni rizika za okoliš pružaju se u skladu sa smjernicama koje objavljuje Agencija. Ako su rizici veterinarskog lijeka za okoliš već procijenjeni, može se dostaviti relevantno opravdanje za nepodnošenje nove procjene rizika za okoliš."

ii. u točki 2. prvi stavak zamjenjuje se sljedećim:

„Procjena rizika za okoliš provodi se u fazama. U prvoj fazi procjenjuje se potencijalno izlaganje okoliša proizvodu i razina rizika povezanog sa svakim takvim izlaganjem uzimajući u obzir posebno sljedeće stavke:"

iii. točka 5. zamjenjuje se sljedećim:

„Za veterinarske lijekove koji sadržavaju genetski modificirane organizme ili se od njih sastoje u procjeni rizika za okoliš uzimaju se u obzir sljedeći elementi koji se temelje na općim načelima utvrđenima u Prilogu II. Direktivi 2001/18/EZ:

(a) opis genetski modificiranog organizma, uvedene modifikacije i svojstva gotovog proizvoda; prihvatljivo je upućivanje na druge dijelove zahtjeva;

(b) identifikacija i karakterizacija opasnosti za okoliš, životinje i zdravlje ljudi;

(c) karakterizacija izloženosti kojom se procjenjuje vjerojatnost ili mogućnost stvarne pojave utvrđenih opasnosti;

(d) karakterizacija rizika uzimajući u obzir veličinu svake moguće opasnosti te vjerojatnost ili mogućnost pojave tog štetnog učinka;

(e) strategije smanjivanja rizika predložene za uklanjanje utvrđenih rizika."

6. Odjeljak III.b.3.E briše se.

7. Odjeljak V.1.3.2. briše se.