EUROPA-
KOMMISSIONEN

Strasbourg, den 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

BILAG

til

Forslag til

EUROPA-PARLAMENTETS OG RÅDETS FORORDNING

om fastlæggelse af en ramme for foranstaltninger til styrkelse af Unionens bioteknologi- og bioproduktionssektorer, navnlig på sundhedsområdet, og om ændring af forordning (EF) nr. 178/2002, (EF) nr. 1394/2007, (EU) nr. 536/2014, (EU) 2019/6, (EU) 2024/795 og (EU) 2024/1938 (den europæiske forordning om bioteknologi)

{SWD(2025) 1055 final}

BILAG I

Problematiske bioteknologiske produkter

1. Benchtopudstyr til nucleinsyresyntese

Ethvert instrument, der er designet, markedsført eller konfigureret til at de novo-syntetisere nucleinsyrer (DNA, RNA) eller deres basisparringsanaloger, herunder LNA, PNA og XNA, ved hjælp af kemiske eller enzymatiske midler til brug for en individuel bruger, et individuelt laboratorium eller en individuel facilitet.

2. Problematiske sekvenser

Molekyler af polymeriske nucleinsyrer, der er blevet syntetiseret de novo (uden skabelon), herunder enkeltstrengede eller dobbeltstrengede RNA'er eller DNA'er, der er mindst 50 nucleotider i længden, eller den tilsvarende aminosyresekvens af mindst 17 aminosyrer, og som opfylder mindst et af følgende kriterier:

a) er et nøjagtigt match eller det bedste match med en sekvens af en agens, der er opført på internationalt anerkendte kontrollister, og som enten er i) specifik for en listeopført virus eller ii) specifik for en listeopført bakterie, der i sig selv eller gennem sine transskriberede eller oversatte produkter udgør en betydelig fare for menneskers, dyrs eller planters sundhed. Dette kriterium omfatter ikke tilfælde, hvor den matchede sekvens er et ikkeskadeligt element, der påviseligt forekommer i en ikkereguleret agens, herunder husholdningsgener uden sygdomsfremkaldende funktion

b) på grundlag af internationale standarder, aktuel videnskabelig dokumentation og industriens bedste praksis for forudsigelse af biologisk funktion fra sekvens med rimelighed kan forventes at forøge en biologisk agens' evne til bevidst at forårsage sygdom eller død gennem bidrag til patogenicitet, toksicitet eller andre kriterier, selv om den ikke er afledt af en listeopført agens

c) har potentiale til at blive samlet til en sekvens, der er mindst 200 nucleotider i længden og opfylder litra a) eller b), hvis de kombineres med andre syntetiske nucleinsyrer, der leveres af den samme erhvervsdrivende til den pågældende kunde i en bulkordre eller på tværs af flere ordrer i løbet af de foregående 12 måneder.

BILAG II

I bilagene til forordning (EU) nr. 536/2014 foretages følgende ændringer:

1) Bilag I affattes således:

"Bilag I

Del I

A. INDLEDNING OG GENERELLE PRINCIPPER

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

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

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

   a) de afgivne oplysninger er fuldstændige

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

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

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

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

5. (udgår)

B. FØLGEBREV

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

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

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

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

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

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

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

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

(fbis) om forsøgslægemidlerne består af eller indeholder genetisk modificerede organismer, og, hvis det er relevant, om de falder ind under en eller flere af de kategorier, der er anført i artikel 4a, stk. 1, litra a)-d), i forordning (EF) nr. 1394/2007

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

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

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

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

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

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

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

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

12a. Følgebrevet skal indeholde en sammenfatning af de aktiviteter, der er planlagt uden for traditionelle forsøgssteder, og som muliggøres af digitale teknologier, fjernprocedurer og alternative leveringsmodeller i kliniske forsøg.

C. EU-ANSØGNINGSSKEMAET

13. Det behørigt udfyldte ændringsansøgningsskema.

D. PROTOKOL

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

15. Forsøgsprotokollen skal identificeres ved hjælp af:

a) det kliniske forsøgs titel

b) EU-forsøgsnummeret

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

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

e) en kort betegnelse for forsøgsprotokollen, og

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

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

17. Forsøgsprotokollen skal mindst indeholde:

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

b) en udtømmende liste over alle forsøgslægemidler og alle hjælpelægemidler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- tidspunktet for en eventuel planlagt mellemliggende analyse og antallet af forsøgspersoner, der skal deltage
- årsagerne til valg af stikprøvestørrelse
- beregninger af det kliniske forsøgs statistiske værdi og kliniske relevans
- det signifikansniveau, der vil blive anvendt
- kriterier for afslutningen af det kliniske forsøg
- procedurer for redegørelse for manglende, uanvendte og falske data og indberetning af eventuelle afvigelser fra den oprindelige statistiske plan, og
- udvælgelse af de forsøgspersoner, der skal inddrages i analysen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ai) en beskrivelse af offentliggørelsespolitikken

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

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

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

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

an) begrundelse for at tillade direkte udlevering af et forsøgslægemiddel til en forsøgsperson

ao) der skal gives en detaljeret beskrivelse af forvaltningen af forsøgslægemidler eller hjælpelægemidler, der leveres direkte til forsøgspersonen ("direkte udlevering til forsøgspersonen"), herunder aspekter af beskyttelse af privatlivets fred og fortrolighed. Der skal medtages oplysninger om sikring af, at lægemidlet når frem til den tiltænkte modtager (f.eks. deltageren eller dennes repræsentant), og om opretholdelse af lægemidlets integritet og kvalitet (f.eks. blinding, opbevaring) i hele forsyningskæden

ap) der skal gives en begrundelse for medtagelse af forsøgspersoner, der kun kan give et informeret samtykke ad elektronisk vej

aq) hvis sponsoren har anvendt et AI-værktøj, en klar redegørelse for det specifikke formål med anvendelsen af dette værktøj og en beskrivelse af de processer, hvori det anvendes. Hvis et AI-værktøj er certificeret i henhold til forordning (EU) 2024/1689 om harmoniserede regler for kunstig intelligens, skal sponsor give oplysningerne i attesten.

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

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

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

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

20. Forsøgsprotokollen skal beskrive procedurerne for:

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

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

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

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

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

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

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

24. Forsøgsprotokollen skal ledsages af et sammendrag af samme.

E. INVESTIGATORBROCHUREN

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

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

27. Oplysningerne i investigatorbrochuren skal fremlægges i en kortfattet, enkel, objektiv, afbalanceret og ikkereklamemæssig form, der gør det muligt for en kliniker eller en investigator at forstå dem og foretage en upartisk vurdering af fordele og risici ved det foreslåede kliniske forsøg. Den skal udarbejdes på baggrund af al foreliggende information og dokumentation,

som understøtter argumentationen for det foreslåede kliniske forsøg og sikker anvendelse af forsøgslægemidlet i det kliniske forsøg, samt beskrives i form af resuméer.

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

29. I et multinationalt klinisk forsøg, hvor det lægemiddel, der skal bruges i hver berørt medlemsstat, er godkendt på nationalt plan, og produktresuméet varierer blandt de berørte medlemsstater, skal sponsor vælge et enkelt produktresumé

for hele det kliniske forsøg. Dette produktresumé skal være det bedst egnede til at tilgodese patientsikkerheden.

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

F. DOKUMENTATION FOR OVERHOLDELSE AF GOD FREMSTILLINGSPRAKSIS FOR FORSØGSLÆGEMIDLET

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

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

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

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

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

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

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

G. FORSØGSLÆGEMIDDELDOSSIER

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

36bis. Hvis det er relevant, for forsøgslægemidler til avanceret terapi, en erklæring fra sponsor, jf. artikel 4a, stk. 2, i forordning (EF) nr. 1394/2007.

36.1. Data vedrørende forsøgslægemidlet

Indledning

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

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

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

Kvalitetsdata

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

Ikkekliniske data vedrørende toksikologi og farmakologi

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

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

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

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

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

▼B

Data fra tidligere kliniske forsøg og fra erfaringer fra mennesker

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

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

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

Generel vurdering af fordele/risici

48. I dette afsnit gives et kort, integreret resumé samt en kritisk analyse af ikkekliniske og kliniske data i relation til de potentielle risici og fordele ved forsøgslægemidlet i det foreslåede kliniske forsøg, medmindre disse oplysninger allerede findes i forsøgsprotokollen. I så tilfælde skal der

krydshenvises til det relevante afsnit i forsøgsprotokollen. I teksten anføres de undersøgelser, der blev afsluttet før tid, og årsagerne hertil diskuteres. I evalueringer af forudsigelige risici og forventede fordele ved undersøgelser af mindreårige eller voksne uden handleevne skal der tages hensyn til de særlige bestemmelser, der er fastsat i denne forordning.

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

49.1. Forenklet forsøgslægemiddeldossier ved henvisning til anden dokumentation

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

Mulighed for at henvise til investigatorbrochuren

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

Mulighed for at henvise til produktresuméet

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

▼B

Tabel 1 Indhold af det forenklede forsøgslægemiddeldossier

Typer af tidligere vurderinger	Kvalitetsdata	Ikkekliniske data	Kliniske data
Forsøgslægemidlet er godkendt eller har en markedsføringstilladelse i et ICH-land og anvendes i det kliniske forsøg:			
	Produktresumé		
– inden for rammerne af produktresuméet	Produktresu P + A	Hvis relevant Produktresumé	Hvis relevant Produktresumé
En anden lægemiddelform eller styrke af forsøgslægemidlet er godkendt eller har en markedsføringstilladelse i et ICH-land, og forsøgslægemidlet leveres af indehaveren af	Produktresumé + P + A	Ja	Ja
Forsøgslægemidlet er ikke godkendt og har ikke en markedsføringstilladelse i et ICH-land, men det virksomme stof indgår i et godkendt lægemiddel, og			
	Produktresumé + P + A	Ja	Ja
— leveres af samme fremstiller	Produktresumé + S + P +	Ja	Ja
— leveres af en anden			
Forsøgslægemidlet har været omfattet af en tidligere ansøgning om klinisk forsøg og godkendt i mindst to medlemsstater og er ikke blevet ændret, og			
	Henvisning til tidligere indgivet ansøgning		
– ingen nye data er blevet tilgængelige siden seneste ændring af ansøgningen om klinisk forsøg,	Nye data	Nye data	Nye data
	Hvis relevant	Hvis relevant	Hvis relevant

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

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

1.3. Forsøgslægemiddeldossier i tilfælde af placebo

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

Ga — CENTRALT DOSSIER

54a**.** Som et redskab til at støtte udviklingen af forsøgslægemidlet skal det centrale forsøgslægemiddeldossier samle oplysninger, der er relevante for reguleringsprocesserne. Det centrale forsøgslægemiddeldossier skal beskrive omfanget af godkendt anvendelse i kliniske forsøg, herunder den eller de tilsigtede populationer, administrationsvej(e) og -måde(r), dosisinterval(ler), eksponeringsområde, udviklingsstadium/-stadier og, hvis det er relevant, relevante parametre, der er afgørende for dets anvendelighed i kliniske forsøg.

Det centrale forsøgslægemiddeldossier indeholder produktspecifikke data og oplysninger i investigatorbrochuren og forsøgslægemiddeldossieret i overensstemmelse med bilag I, punkt E og G. Dokumentation vedrørende god fremstillingspraksis kan medtages i overensstemmelse med bilag I, punkt F.

Når der henvises til et godkendt centralt forsøgslægemiddeldossier i en ansøgning om et klinisk forsøg skal sponsor bekræfte, at det påtænkte tilsvarende kliniske forsøg falder ind under dets definerede anvendelsesområde som beskrevet i punkt 1.

Der kan gives supplerende, kliniske forsøgsspecifikke oplysninger i ansøgningsdossieret for det tilsvarende kliniske forsøg.

Gb — MULIGHED FOR AT HENVISE TIL FORENKLET FORSØGSLÆGEMIDDELDOSSIER

54b. Mulighed for at henvise til en masterfil for det virksomme stof, en supplerende masterfil, en masterfil for platformsteknologi eller et tilsvarende certifikat eller et certifikat, der bekræfter, at stoffets kvalitet kontrolleres på passende vis ved hjælp af den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé, eller en certificeret masterfil for platformsteknologi som omhandlet i [REVIDERET direktiv 2001/83/EF]. Hvis det er relevant, kan sponsor i stedet for at indgive alle relevante oplysninger om kvaliteten af det virksomme stof eller ethvert andet stof, der er til stede eller anvendes i fremstillingen af forsøgslægemidlet, i afsnittet om kvalitet i forsøgslægemiddeldossieret medtage en masterfil for det virksomme stof eller enhver anden supplerende masterfil om kvalitet eller et tilsvarende gyldigt certifikat eller et certifikat, der bekræfter, at stoffets kvalitet kontrolleres på passende vis ved hjælp af den relevante monografi i Den Europæiske Farmakopé, eller, hvis det er relevant, en certificeret masterfil for platformsteknologi som omhandlet i [revideret direktiv 2001/83/EF], forudsat at det virksomme stof er fremstillet i overensstemmelse med masterfilen eller certifikatet herfor. En sådan henvisning skal ledsages af en dataadgangstilladelse fra fremstilleren af stoffet, hvis stoffet ikke fremstilles af sponsor. Fremstilleren eller indehaveren af certifikatet skal dog give sponsor alle de data, der er nødvendige, for at denne kan tage ansvaret for lægemidlet. Fremstilleren bekræfter skriftligt over for sponsor, at han sikrer ensartethed fra batch til batch. Indehaverne af masterfilerne eller de tilhørende certifikater må

ikke ændre oplysningerne i masterfilen uden at underrette sponsor herom. Dokumenter og oplysninger til støtte for ansøgningen om en sådan ændring skal tilstilles de kompetente myndigheder og sponsor, alt efter hvad der er relevant. Sponsor skal i det forenklede forsøgslægemiddeldossier medtage alle relevante data om det virksomme stof eller fremstillingen heraf, som ikke er omfattet af den masterfil eller det certifikat, der henvises til. Desuden skal alle kvalitetsdata vedrørende forsøgslægemidlet og fremstilling heraf samt de ikkekliniske og kliniske data fremlægges.

H. DOSSIER FOR HJÆLPELÆGEMIDLER

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

I. VIDENSKABELIG RÅDGIVNING OG PÆDIATRISK UNDERSØGELSESPLAN

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

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

J. INDHOLD AF FORSØGSLÆGEMIDLERNES MÆRKNING

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

Del II

Generelt princip:

Uden at det berører artikel 26 og artikel 69 vedrørende oversættelse af del I-dokumenter, skal ansøgningsdossieret i forbindelse med en ansøgning, som kun vedrører del II af vurderingsrapporten, jf. artikel 11, og ansøgningsdossieret i forbindelse med en ansøgning omhandlet i artikel 14 kun omfatte afsnit K-S i dette bilag.

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

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

60. Hvis rekrutteringen af forsøgspersoner sker gennem annoncer, fremlægges kopier af annoncematerialet, herunder trykt materiale og lyd- og

billedoptagelser. De foreslåede procedurer for håndtering af svar på annoncer skitseres. Dette omfatter kopier af meddelelser, der er benyttet til at indbyde forsøgspersoner til at deltage i det kliniske forsøg, og foranstaltninger vedrørende information eller råd til de respondenter, der ikke findes egnede til at indgå i det kliniske forsøg.

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

61. Al information, der gives til forsøgspersonerne (eller eventuelt deres retligt udpegede repræsentanter) inden deres beslutning om at deltage eller undlade at deltage, indsendes sammen med formularen til skriftligt informeret samtykke eller andre alternative midler, jf. artikel 29, stk. 1, til registrering af informeret samtykke. Hvis der anvendes elektroniske midler, sikrer sponsor, at de anvendte systemer har forholdsmæssige sikkerhedsniveauer, og at der er indført sikkerhedsforanstaltninger vedrørende fortrolighed.

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

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

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

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

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

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

f) hvis der anvendes elektronisk informeret samtykke, en beskrivelse af det elektroniske system og proceduren for at informere, indhente, dokumentere og lagre det informerede samtykke.

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

M. INVESTIGATORS EGNETHED (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

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

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

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

N. FACILITETERNES EGNETHED (OPLYSNINGER FOR HVER BERØRT MEDLEMSSTAT)

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

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

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

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

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

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

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

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

72. Bevis for betaling skal fremsendes, hvis relevant.

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

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

S. EVENTUELLE OVERSÆTTELSER AF DOKUMENTER FRA BILAG Ia, DER KRÆVES PÅ DEN PÅGÆLDENDE MEDLEMSSTATS NATIONALE SPROG i overensstemmelse med artikel 26 og artikel 69

Afhængigt af kravene i den pågældende medlemsstat, kan denne indgivelse omfatte, men er ikke begrænset til, følgebrev, videnskabelig rapport, lægmandsresumé, mærkning og patientorienterede dokumenter fra ansøgningsdossierets del I."

BILAG III

I bilag II til forordning (EU) 2019/6 foretages følgende ændringer:

1) Del I.1.8 udgår.

2) I del IIIa.2C2.1 udgår nr. 7).

3) I del IIIa.3A6 foretages følgende ændringer:

   i) overskriften IIIa.3A6.1 udgår

   ii) i nr. 1) tilføjes følgende afsnit:

   "Enkeltheder i miljørisikovurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Hvis miljørisiciene ved et veterinærlægemiddel allerede er blevet vurderet, kan der gives en relevant begrundelse for ikke at forelægge en ny miljørisikovurdering."

   iii) nr. 2), første afsnit, affattes således:

   "Miljørisikovurderingen skal følge en trinvis tilgang. I den første fase angives miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:"

   iv) nr. 3), første afsnit, affattes således:

   "Hvis konklusionerne fra den første fase viser, at der er en relevant potentiel risiko for miljøet, går ansøgeren videre til den anden fase. I den anden fase gennemføres der i overensstemmelse med de retningslinjer, som agenturet har offentliggjort, yderligere specifikke undersøgelser af lægemidlets skæbne og virkninger i bestemte økosystemer. Heri indgår overvejelser om omfang og varighed af miljøeksponering for lægemidlet samt tilgængelige oplysninger om de fysisk-kemiske, farmakologiske og/eller toksikologiske egenskaber i de(t) pågældende stof(fer), herunder metabolitter i tilfælde af en identificeret risiko, som er fremkommet under udførelsen af andre test og forsøg i medfør af denne forordning."

   v) følgende tilføjes som nr. 4):

   "For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, skal miljørisikovurderingen omfatte følgende elementer, som er baseret på de generelle principper i bilag II til direktiv 2001/18/EF:

   a) beskrivelse af den genetisk modificerede organisme og de introducerede modifikationer samt karakterisering af det færdige produkt[1]; krydshenvisning til andre dele af ansøgningen kan accepteres

   b) identifikation og karakterisering af farer for miljøet, dyr og menneskers sundhed

   c) karakterisering af eksponering med en vurdering af sandsynligheden for, at de konstaterede farer materialiserer sig

   d) risikokarakterisering under hensyntagen til omfanget af hver potentiel fare og sandsynligheden for, at den pågældende skadelige virkning indtræffer

[1] Krydshenvisning til andre dele af ansøgningen er mulig.

e) foreslåede risikominimeringsstrategier til imødegåelse af de identificerede risici."

vi) Del IIIa.3A6.2 udgår.

4) I del IIIb.2C2.1 udgår nr. 5).

5) I del IIIb.3D foretages følgende ændringer:

i) i nr. 1) tilføjes følgende afsnit:

"Enkeltheder i miljørisikovurderingen skal forelægges i overensstemmelse med de af agenturet offentliggjorte retningslinjer. Hvis miljørisiciene ved et veterinærlægemiddel allerede er blevet vurderet, kan der gives en relevant begrundelse for ikke at forelægge en ny miljørisikovurdering."

ii) nr. 2), første afsnit, affattes således:

"Miljørisikovurderingen skal følge en trinvis tilgang. I den første fase angives miljøets potentielle udsættelse for lægemidlet og det dermed forbundne risikoniveau, idet der navnlig tages højde for følgende:"

iii) nr. 5) affattes således:

"For veterinærlægemidler, der indeholder eller består af genetisk modificerede organismer, skal miljørisikovurderingen omfatte følgende elementer, som er baseret på de generelle principper i bilag II til direktiv 2001/18/EF:

a) beskrivelse af den genetisk modificerede organisme og de introducerede modifikationer samt karakterisering af det færdige lægemiddel; krydshenvisning til andre dele af ansøgningen kan accepteres

b) identifikation og karakterisering af farer for miljøet, dyr og menneskers sundhed

c) karakterisering af eksponering med en vurdering af sandsynligheden for, at de konstaterede farer materialiserer sig

d) risikokarakterisering under hensyntagen til omfanget af hver potentiel fare og sandsynligheden for, at den pågældende skadelige virkning indtræffer

e) foreslåede risikominimeringsstrategier til imødegåelse af de identificerede risici."

6) Del IIIb.3E udgår.

7) Del V.1.3.2 udgår.