ЕВРОПЕЙСКА
КОМИСИЯ

Страсбург, 16.12.2025 г.
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

**към**

**Предложение за**

# РЕГЛАМЕНТ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА

**за създаване на рамка от мерки за укрепване на секторите на биотехнологиите и на едромащабното биотехнологично производство в Съюза, по-специално в областта на здравеопазването, и за изменение на регламенти (ЕО) № 178/2002, (ЕО) № 1394/2007, (ЕС) № 536/2014, (ЕС) 2019/6, (ЕС) 2024/795 и (ЕС) 2024/1938 (Европейски акт за биотехнологиите)**

{SWD(2025) 1055 final}

# ПРИЛОЖЕНИЕ I

## Биотехнологични продукти, пораждащи безпокойство

**1. Настолно оборудване за синтез на нуклеинови киселини**

Всеки инструмент, проектиран, предлаган на пазара или конфигуриран да синтезира *de novo* нуклеинови киселини (ДНК, РНК) или техните аналози на сдвояването на бази, включително заключени, пептидни- и ксенонуклеинови киселини (LNA, ПНК, КНК), чрез химически или ензимни средства за употреба от отделен потребител, лаборатория или съоръжение.

**2. Секвенции, пораждащи безпокойство**

Молекули на полимерни нуклеинови киселини, които са синтезирани *de novo* (без матрица), включително едноверижни или двойноверижни РНК или ДНК с дължина най-малко 50 нуклеотида, или съответната аминокиселинна секвенция от най-малко 17 аминокиселини, и отговарят на поне един от следните критерии:

а) представляват точно съответствие или най-добро съответствие на секвенция на агент, включен в международно признати контролни списъци, която е i) специфична за включен в списъка вирус или ii) специфична за включена в списъка бактерия, която сама по себе си или чрез своите транскрибирани или транслирани продукти представлява значителна опасност за здравето на хората, животните или растенията. Този критерий изключва случаите, в които секвенцията със съответствие е безвреден елемент, който очевидно присъства в нерегулиран агент, включително конститутивни гени без патогенна функция;

б) с основание се очаква, въз основа на международните стандарти, настоящите научни доказателства и най-добрите промишлени практики за прогнозиране на биологичната функция с оглед на секвенцията, да увеличат способността на биологичния агент да се използва умишлено за причиняване на болести или смърт чрез принос към патогенността, токсичността или други критерии дори ако не са получени от включен в списъка агент;

в) имат потенциала да бъдат сглобени в секвенция, която е с дължина най-малко 200 нуклеотида и отговаря на изискванията на буква а) или б), ако бъде комбинирана с други синтетични нуклеинови киселини, доставяни от същия икономически оператор на този клиент чрез поръчка на едро или чрез множество поръчки през предходните 12 месеца.

## ПРИЛОЖЕНИЕ II

**Приложенията към Регламент (ЕС) № 536/2014 се изменят, както следва:**

(1) Приложение I се заменя със следното:

„Приложение I

Част I

### А. УВОД И ОБЩИ ПРИНЦИПИ

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

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

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

   а) предоставената информация е пълна,

   б) приложените документи съдържат точно описание на наличната информация,

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

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

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

5. (заличено)

### Б. ПРИДРУЖИТЕЛНО ПИСМО

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

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

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

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

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

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

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

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

еа) дали изпитваните лекарствени продукти се състоят от или съдържат генетично модифицирани организми и, когато е приложимо, дали попадат в една или повече от категориите, изброени в член 4а, параграф 1, букви а) — г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007;

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

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

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

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

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

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

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

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

12а. Придружителното писмо включва обобщение на дейностите, планирани за провеждане извън традиционните места на изпитване, благодарение на цифрови технологии, дистанционни процедури и алтернативни модели за осъществяване на клинични изпитвания.

## В. ФОРМУЛЯР НА ЗАЯВЛЕНИЕ НА ЕС

13. Формулярът на заявление на ЕС, надлежно попълнен.

## Г. ПРОТОКОЛ

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

15. Протоколът се идентифицира със:

а) наименованието на клиничното изпитване;

б) ЕС номера на изпитване;

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

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

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

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

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

17. Протоколът включва най-малкото:

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

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

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

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

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

е) описание на и аргументация за дозирането, режима на дозиране, пътя на въвеждане и начина на приложение и периода на лечение за

всички изпитвани лекарствени продукти и спомагателни лекарствени продукти;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

– основания за избора на размера на извадката;

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

– ниво на значимост, което ще се използва;

– критерии за прекратяване на клиничното изпитване;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

аи) описание на политиката на публикуване;

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

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

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

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

ан) обосновка на допускането на директна доставка до субект на изпитвани лекарствени продукти;

ао) предоставя се подробно описание на управлението на изпитваните или допълнителните лекарствени продукти, доставени директно на субекта („директна доставка до субекта“), включително аспекти на защитата на неприкосновеността на личния живот и поверителността. Включва се информация за гарантирането, че продуктът достига до предвидения получател (напр. участника или посоченото от него лице), и за поддържането на целостта и качеството на лекарствения продукт (напр. кодиране, съхраняване) по цялата верига на доставки;

ап) представя се обосновка за включването на субекти, които могат да дадат информирано съгласие само по електронен път;

ар) ако спонсорът е използвал инструмент с ИИ — ясно обяснение на конкретната цел на използването на този инструмент и описание на процесите, в които той се използва. Ако инструмент с ИИ е сертифициран в съответствие с Регламент (ЕС) 2024/1689 за установяване на хармонизирани правила относно изкуствения интелект, спонсорът предоставя информацията, съдържаща се в сертификата.

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

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

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

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

20. Протоколът описва процедурите за:

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

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

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

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

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

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

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

24. Протоколът се придружава от резюме на протокола.

## Д. БРОШУРА НА ИЗСЛЕДОВАТЕЛЯ („БИ“)

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

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

27. Информацията в БИ се представя в кратка, опростена, обективна, балансирана и нерекламна форма, която дава възможност на клиничния специалист или изследователя да я разбере и да направи безпристрастна оценка на рисковете и ползите по отношение на адекватността на предложеното клинично изпитване. Тя трябва да бъде изготвена въз основа на цялата налична информация и доказателствата, които

    подкрепят обосновката за предложеното клинично изпитване и безопасната употреба на изпитвания лекарствен продукт в клиничното изпитване, и да бъде представена във вид на обобщения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Ж. ДОСИЕ НА ИЗПИТВАНИЯТ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ (ДИЛП)

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

36а. Когато е приложимо, в случай на изпитвани лекарствени продукти за модерна терапия, декларация от спонсора в съответствие с член 4а, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 1394/2007.

36.1. Данни, отнасящи се до изпитваният лекарствен продукт

*Въведение*

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

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

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

*Данни за качеството*

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

*Неклинични фармакологични и токсикологични данни*

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

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

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

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

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

**▼B**

*Данни от предишни клинични изпитвания и опит от изпитвания с хора*

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

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

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

*Обща оценка на риска и ползите*

48. Този раздел представя кратко интегрирано обобщение, в което се извършва критичен анализ на неклиничните и клиничните данни във връзка с потенциалните рискове и ползи от изпитвания лекарствен продукт в предложеното клинично изпитване, освен ако тази информация вече не е предоставена в протокола. В последния случай той препраща към съответния раздел от протокола. Текстът посочва всички

изследвания, които са били преждевременно прекратени, и разяснява причините. Всяка оценка на предвидимите рискове и очакваните ползи за изследвания върху малолетни и непълнолетни лица или недееспособни възрастни отчита специфичните разпоредби, определени в настоящия регламент.

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

49.1. Опростено ДИЛП чрез позоваване на друга документация

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

*Възможност за позоваване на БИ*

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

*Възможност за позоваване на КХП*

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

▼B

**Таблица 1: Съдържание на опростеното ДИЛП**

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

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

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

1.3. ДИЛП за плацебо

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

**Жа – Основно досие**

54а**.** В основното досие на изпитвания лекарствен продукт (ОДИЛП), като инструмент за подпомагане на разработването на изпитвания лекарствен продукт, се събира информация, свързана с регулаторните процеси. В ОДИЛП се описва обхвата на разрешената употреба при клинични изпитвания, включително предвидените популации, пътищата и режимите на прилагане, диапазоните на дозиране, диапазона на експозиция, етапите на развитие и, ако е целесъобразно, съответните параметри, които определят приложимостта на ОДИЛП към клинични изпитвания.

ОДИЛП съдържа специфични за продукта данни и информация в БИ и ДИЛП в съответствие с приложение I, букви Д и Ж. Документацията, свързана с ДПП, може да бъде включена в съответствие с приложение I, буква Е.

Когато в заявление за клинично изпитване се използва позоваване на одобрено ОДИЛП, спонсорът потвърждава, че планираното съответно клинично изпитване попада в неговия определен обхват, както е описано в точка 1.

В допълнение може да бъде предоставена допълнителна, специфична за клиничното изпитване информация в досието на заявлението за съответното клинично изпитване.

**Жб — ВЪЗМОЖНОСТ ЗА ПОЗОВАВАНЕ НА ОПРОСТЕНО ДИЛП**

54б. Възможност за позоваване на основна документация на активно вещество, на допълнителна основна документация, на основна документация на технология на платформа или на съответен сертификат, или на сертификат, потвърждаващ, че качеството на веществото се контролира по подходящ начин от съответната монография от Европейската фармакопея, или на сертифицирана основна документация на технология на платформа, както е посочено в [ПРЕРАЗГЛЕДАНА

Директива 2001/83/ЕО]. Когато е приложимо, спонсорът може, вместо да представя цялата относима информация за качеството на активното вещество или всяко друго вещество, присъстващо или използвано при производството на изпитвания лекарствен продукт, да включи в раздела за качеството на ДИЛП основна документация на активното вещество или всяка друга основна документация за допълнително качество, или съответен валиден сертификат, или сертификат, потвърждаващ, че качеството на веществото се контролира по подходящ начин от съответната монография от Европейската фармакопея, или, когато е приложимо, сертифицирана основна документация на технологията на платформата, както е посочено в [преработената Директива 2001/83/ЕО], при условие че активното вещество се произвежда в съответствие с основната документация или съответния сертификат. Това позоваване се придружава от писмо за достъп от производителя на веществото, когато веществото не се произвежда от спонсора. Производителят или притежателят на сертификат обаче снабдяват заявителя с всички данни, които може да се окажат необходими на последния при поемане на отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава писмено на спонсора, че осигурява повторяемост на партидите. Притежателите на основната документация или свързаните с нея сертификати не изменят данните в основното досие, без да информират спонсора за това. Документите и данните в подкрепа на заявлението за такава промяна се предоставят на компетентните органи и на спонсора, според случая. Спонсорът включва в ДИЛП всички имащи отношение данни за активното вещество или неговото производство, които не са обхванати в основната документация или сертификат, на които се прави позоваване. Освен това се предоставят всички данни за качеството, свързани с изпитвания лекарствен продукт и неговото производство, заедно с неклиничните и клиничните данни.

### З. ДОСИЕ НА ДОПЪЛНИТЕЛЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

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

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

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

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

## Й. СЪДЪРЖАНИЕТО НА ЕТИКЕТА НА ИЗПИТВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

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

Част II

Общ принцип:

Без да се засяга член 26 и член 69 относно преводите на документи от част I, досието на заявлението за заявление, ограничено до част II от доклада за оценка, посочен в член 11, и досието на заявлението за заявление, посочено в член 14, се ограничават до раздели К — Т от настоящото приложение.

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

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

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

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

61. Цялата информация, предоставяна на участниците (или, когато е приложимо, на техните законно определени представители) преди решението им да участват или да се въздържат от участие, се представя заедно с формуляра за писмено информирано съгласие или други алтернативни способи съгласно член 29, параграф 1 за записване на информирано съгласие. Ако се използват електронни средства, спонсорът гарантира, че използваните системи имат пропорционални нива на сигурност и че са въведени предпазни мерки по отношение на поверителността.

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

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

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

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

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

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

е) в случай на използване на дадено по електронен път информирано съгласие — описание на електронната система и на процедурата за информиране, получаване, документиране и съхраняване на информираното съгласие.

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

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

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

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

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

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

67. Представя се надлежно обоснована писмена декларация относно пригодността на центровете за провеждане на клиничното изпитване, която е в съответствие с естеството и използването на изпитвания

лекарствен продукт и включва описание на пригодността на съоръженията, оборудването, човешките ресурси и описание на експертния опит; декларацията се издава от ръководителя на клиниката/институцията в центъра за провеждане на клиничното изпитване или от което и да е друго отговорно лице, в съответствие със системата в засегнатата държава членка.

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

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

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

69. Кратко описание на финансирането на клиничното изпитване.

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

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

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

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

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

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

## Т. ВСЕКИ ПРЕВОД НА ДОКУМЕНТИ ОТ ПРИЛОЖЕНИЕ Ia, ИЗИСКВАН НА НАЦИОНАЛНИЯ ЕЗИК НА ДЪРЖАВАТА ЧЛЕНКА, засегната в съответствие с член 26 и член 69

Подадените документи може да включват, в зависимост от изискванията на съответната държава членка, но не само, придружително писмо, научно резюме, резюме за неспециалисти, етикети и документи, насочени към пациента, от част I на досието на заявлението.“

## ПРИЛОЖЕНИЕ III

**Приложение II към Регламент (ЕС) 2019/6 се изменя, както следва**:

(1) Точка I.1.8 се заличава.

(2) В раздел IIIa.2B2.1 се заличава точка 7.

(3) Раздел IIIa.3A6 се изменя, както следва:

i) заглавието на IIIa.3A6.1 се заличава;

ii) в точка 1 се добавя следната алинея:

„Представят се подробни данни за оценката на риска за околната среда в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Когато рисковете за околната среда от даден ветеринарен лекарствен продукт вече са били оценени, може да се представи съответната обосновка за непредставянето на нова оценка на риска за околната среда.“;

iii) в точка 2 първият абзац се заменя със следното:

„Оценката на риска за околната среда следва поетапен подход. Първият етап представлява оценка на потенциалната експозиция на околната среда на продукта, както и нивото на свързания такава експозиция риск, като се отчитат по-специално следните аспекти:“;

iv) в точка 3 първият абзац се заменя със следното:

„Когато заключенията от първия етап показват съответен потенциален риск за околната среда, заявителят преминава към втория етап. Във втория етап се провежда допълнително специфично изследване на разпространението и ефектите от продукта върху конкретни екосистеми, в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Вземат се предвид степента на експозиция на околната среда на продукта и наличната информация за физични/химични, фармакологични и/или токсикологични свойства на съответното(ите) вещество(а), включително на метаболитите в случай на идентифициран риск, която е получена в хода на провеждането на другите тестове и изпитвания, изисквани от настоящия регламент.“;

v) добавя се следната точка 4:

„За ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми, в оценката на риска за околната среда се разглеждат следните елементи, които се основават на общите принципи, определени в приложение II към Директива 2001/18/ЕО:

а) описание на генетично модифицирания организъм, въведените модификации и характеристиките на крайния продукт;[1] допускат се препратки към други части на заявлението;

б) идентифициране и характеризиране на опасностите за околната среда, животните и здравето на човека;

в) характеризиране на експозицията, като се оценява възможността или вероятността идентифицираните опасности да станат факт;

[1] Допускат се препратки към други части на заявлението.

г) характеризиране на риска, като се отчитат мащабът на всяка възможна опасност и възможността или вероятността за настъпване на тази неблагоприятна последица;

д) стратегии за свеждане на риска до минимум, предложени за справяне с установените рискове.“;

vi) Точка IIIа.3А6.2 се заличава.

(4) В раздел IIIб.2В2.1 точка 5 се заличава.

(5) Раздел IIIб.3Г се изменя, както следва:

i) в точка 1 се добавя следната алинея:

„Представят се подробни данни за оценката на риска за околната среда в съответствие с публикуваните от Агенцията насоки. Когато рисковете за околната среда от даден ветеринарен лекарствен продукт вече са били оценени, може да се представи съответната обосновка за непредставянето на нова оценка на риска за околната среда.“;

ii) в точка 2 първият абзац се заменя със следното:

„Оценката на риска за околната среда следва поетапен подход. Първият етап представлява оценка на потенциалната експозиция на околната среда на продукта, както и нивото на свързания такава експозиция риск, като се отчитат по-специално следните аспекти:“;

iii) точка 5 се заменя със следното:

„За ветеринарни лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми, в оценката на риска за околната среда се разглеждат следните елементи, които се основават на общите принципи, определени в приложение II към Директива 2001/18/ЕО:

а) описание на генетично модифицирания организъм, въведените модификации и характеристиките на крайния продукт; допускат се препратки към други части на заявлението;

б) идентифициране и характеризиране на опасностите за околната среда, животните и здравето на човека;

в) характеризиране на експозицията, като се оценява възможността или вероятността идентифицираните опасности да станат факт;

г) характеризиране на риска, като се отчитат мащабът на всяка възможна опасност и възможността или вероятността за настъпване на тази неблагоприятна последица;

д) стратегии за свеждане на риска до минимум, предложени за справяне с установените рискове.“;

(6) Раздел IIIб.3Д се заличава.

(7) Раздел V.1.3.2 се заличава.