EVROPSKA
KOMISIJA

Strasbourg, 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

PRILOGE

k

Predlogu

UREDBE EVROPSKEGA PARLAMENTA IN SVETA

o vzpostavitvi okvira ukrepov za krepitev biotehnološkega in bioproizvodnega sektorja Unije, zlasti na področju zdravja, ter spremembi uredb (ES) št. 178/2002, (ES) št. 1394/2007, (EU) št. 536/2014, (EU) 2019/6, (EU) 2024/795 in (EU) 2024/1938 (evropski akt o biotehnologiji)

{SWD(2025) 1055 final}

PRILOGA I

Skrb vzbujajoči biotehnološki proizvodi

1. Namizna oprema za sintezo nukleinske kisline

Vsak instrument, ki je zasnovan, se trži ali je konfiguriran za kemično ali encimsko sintezo nukleinskih kislin (DNA, RNA) *de novo* ali njihovih analogov, ki tvorijo bazne pare, vključno z LNA, PNA in XNA, in ki ga uporablja posamezni uporabnik, laboratorij ali objekt.

2. Skrb vzbujajoča zaporedja

Molekule polimernih nukleinskih kislin, ki so bile sintetizirane *de novo* (brez matrice), vključno z eno- ali dvoverižno RNA ali DNA, dolgo vsaj 50 nukleotidov, ali ustreznim aminokislinskim zaporedjem z vsaj 17 aminokislinami, in ki izpolnjujejo vsaj eno od naslednjih meril:

(a) se popolnoma ujemajo ali najbolje ujemajo z zaporedjem povzročitelja, navedenega na mednarodno priznanih kontrolnih seznamih, ki je (i) specifično za kateri koli virus s seznama ali (ii) specifično za katero koli navedeno bakterijo in ki samo po sebi ali prek svojih prepisanih ali prevedenih proizvodov predstavlja znatno nevarnost za zdravje ljudi, živali ali rastlin. To merilo izključuje primere, v katerih je ujemajoče se zaporedje neškodljiv element, ki je dokazljivo prisoten v nereguliranem povzročitelju, vključno z vzdrževalnimi geni brez patogene funkcije;

(b) se na podlagi mednarodnih standardov, sedanjih znanstvenih dokazov in dobrih praks industrije za napovedovanje biološke funkcije iz zaporedja upravičeno pričakuje, da se bo povečala sposobnost biološkega povzročitelja, da se uporabi za namerno povzročanje bolezni ali smrti, in sicer s povečanjem patogenosti, toksičnosti ali drugih meril, tudi če ne izhajajo iz povzročitelja s seznama;

(c) imajo potencial, da se sestavijo v zaporedje, ki je dolgo vsaj 200 nukleotidov in izpolnjuje točko (a) ali (b), če so združene z drugimi sintetičnimi nukleinskimi kislinami, ki jih je isti gospodarski subjekt tej stranki dobavil kot nepakiran izdelek ali v več naročilih v preteklih 12 mesecih.

PRILOGA II

Priloga I k Uredbi (EU) 536/2014 se spremeni:

(1) Priloga I se nadomesti z naslednjim:

„Priloga I

Del I

A. UVOD IN SPLOŠNA NAČELA

1. Sponzor se, kadar je to primerno, sklicuje na katero koli predhodno vlogo. Če je te vloge predložil drug sponzor, se predloži njegovo pisno soglasje.

2. Kadar ima klinično preskušanje več kot enega sponzorja, se v dosjeju vloge predložijo podrobne informacije o njihovih pristojnostih.

3. Vlogo podpiše sponzor ali njegov zastopnik. S tem podpisom sponzor potrjuje, da:

   (a) so predložene informacije popolne;

   (b) so v priloženih dokumentih natančno navedene informacije, ki so na voljo;

   (c) se klinično preskušanje izvede v skladu s protokolom in

   (d) se klinično preskušanje izvede v skladu s to uredbo.

4. Dosje vloge za vlogo, omejeno na del I poročila o oceni iz člena 11, je omejen na oddelke B do J in Q te priloge.

5. (črtano)

B. SPREMNI DOPIS

6. V spremnem dopisu se navede številka EU preskušanja in splošna številka preskušanja ter opozori na vse posebne značilnosti kliničnega preskušanja.

7. Vendar pa v spremnem dopisu ni potrebno znova navesti informacij, ki so že navedene na obrazcu vloge EU, razen naslednjega:

   (a) posebnih značilnosti udeležencev kliničnega preskušanja, kot so udeleženci, ki niso sposobni dati prostovoljne privolitve po poučitvi, mladoletniki in nosečnice ali doječe matere;

   (b) informacij o tem, ali klinično preskušanje vključuje prvo uporabo nove zdravilne učinkovine pri ljudeh;

   (c) informacij o tem, ali znanstveno svetovanje v zvezi s kliničnim preskušanjem ali zdravilom v preskušanju zagotovi Agencija, država članica ali tretja država;

   (d) informacij o tem, ali je oziroma naj bi bilo klinično preskušanje del načrta pediatričnih raziskav iz naslova II, poglavje 3, Uredbe (ES) št. 1901/2006 (če je Agencija že izdala sklep o načrtu pediatričnih raziskav, se v spremnem dopisu navede povezava do sklepa Agencije na njeni spletni strani);

   (e) informacij o tem, ali so zdravila v preskušanju ali pomožna zdravila narkotiki, psihotropi ali radiofarmaki;

(f) informacij o tem, ali so zdravila v preskušanju sestavljena iz gensko spremenjenega organizma ali organizmov ali take organizme vsebujejo;

(fa) informacij o tem, ali so zdravila v preskušanju sestavljena iz gensko spremenjenih organizmov ali jih vsebujejo in, kadar je ustrezno, ali spadajo v eno ali več kategorij iz člena 4a(1), točke (a) do (d), Uredbe (ES) št. 1394/2007;

(g) informacij o tem, ali je sponzor za zdravilo v preskušanju za bolezen siroto pridobil status zdravila sirote;

(h) izčrpnega seznama, vključno z regulativnim statusom, vseh zdravil v preskušanju in seznama vseh pomožnih zdravil ter

(i) seznama medicinskih pripomočkov, ki bodo raziskani v kliničnem preskušanju, vendar niso del zdravila ali zdravil v preskušanju, skupaj z izjavo, ali imajo medicinski pripomočki oznako CE za predvideno uporabo.

8. V spremnem dopisu se navede, kje so informacije iz odstavka 7 navedene v dosjeju vloge.

9. V spremnem dopisu se navede, ali gre po mnenju sponzorja za klinično preskušanje z minimalno ali nizko intervencijo, in priloži podrobna utemeljitev.

10. V spremnem dopisu se navede, ali metodologija kliničnega preskušanja zahteva, da se za prejemanje različnih zdravil v kliničnem preskušanju namesto posameznih udeležencev uporabijo skupine posameznikov, in se posledično pridobi prostovoljna privolitev po poučitvi po poenostavljenem postopku.

11. V spremnem dopisu se navede, kje v dosjeju vloge so navedene potrebne informacije, da se oceni, ali gre pri neželenem učinku za sum na nepričakovani resni neželeni učinek, in sicer referenčne informacije o varnosti.

12. V primeru ponovne predložitve vloge mora biti v spremnem dopisu navedena številka EU preskušanja za predhodno vlogo za klinično preskušanje, označene morajo biti spremembe v primerjavi s prejšnjo vlogo in po potrebi mora biti navedeno, kako so bila obravnavana morebitna nerešena vprašanja iz prve vloge.

12a. Spremni dopis vključuje povzetek dejavnosti, ki so načrtovane za izvajanje zunaj tradicionalnih mest preskušanja in jih omogočajo digitalne tehnologije, postopki na daljavo in alternativni modeli izvajanja v kliničnih preskušanjih.

C. OBRAZEC VLOGE EU

13. Pravilno izpolnjen obrazec vloge EU.

D. PROTOKOL

14. V protokolu so opisani cilj, načrt, metodologija, statistična obdelava, namen in organizacija kliničnega preskušanja.

15. Protokol vsebuje naslednje:

(a) naslov kliničnega preskušanja;

(b) številko EU preskušanja;

(c) sponzorjevo številčno oznako protokola za vsako različico (če je ustrezno);

(d) datum in številko različice, ki se posodobi, ko se različica spremeni;

(e) kratek naslov ali ime protokola ter

(f) ime in naslov sponzorja ter ime in funkcijo zastopnika ali zastopnikov sponzorja, ki so pooblaščeni za podpis protokola ali vsako bistveno spremembo protokola.

16. Protokol je po možnosti zapisan formatu, ki omogoča enostaven dostop in iskanje, in ni v obliki skeniranih slik.

17. Protokol vključuje vsaj:

(a) izjavo, da se klinično preskušanje izvede v skladu s protokolom, s to uredbo in z načeli dobre klinične prakse;

(b) izčrpen seznam vseh zdravil v preskušanju in vseh pomožnih zdravil;

(c) povzetek ugotovitev nekliničnih študij, ki imajo lahko klinični pomen, in drugih kliničnih preskušanj, ki so relevantna za klinično preskušanje;

(d) povzetek znanih in morebitnih tveganj in koristi, vključno z oceno pričakovanih koristi in tveganj, da se omogoči ocena v skladu s členom 6; za udeležence v kliničnem preskušanju v izrednih razmerah se dokumentirajo znanstveni razlogi za pričakovanje, da lahko sodelovanje udeležencev prinese neposredno klinično pomembno korist;

(e) kadar so bili v načrtovanje preskušanja vključeni pacienti, opis njihove vključitve;

(f) opis in utemeljitev odmerka, režim odmerjanja, pot in način uporabe zdravila ter obdobje zdravljenja za vsa zdravila v preskušanju in pomožna zdravila;

(g) izjavo, ali so zdravila v preskušanju in pomožna zdravila, ki se uporabljajo v kliničnem preskušanju, odobrena; če so odobrena, ali se bodo v kliničnem preskušanju uporabljala v skladu s pogoji iz dovoljenj za promet, ter če niso odobrena, je potrebna utemeljitev uporabe neodobrenih pomožnih zdravil v kliničnem preskušanju;

(h) opis skupin in podskupin udeležencev v kliničnem preskušanju, po potrebi tudi skupin s posebnimi potrebami, na primer starost, spol in sodelovanje zdravih prostovoljcev in udeležencev z redkimi in zelo redkimi boleznimi;

(i) navedbo literature in podatkov, ki so relevantni za klinično preskušanje in so osnova za klinično preskušanje;

(j) obravnavo pomena kliničnega preskušanja, da se omogoči ocena v skladu s členom 6;

(k) opis vrste kliničnega preskušanja, ki bo izvedeno, in obravnavo načrta preskušanja (po potrebi vključno s shematskim prikazom načrta, postopkov in stopenj);

(l) specifikacijo morebitnih primarnih in sekundarnih končnih točk, ki se bodo merile med kliničnim preskušanjem;

(m) opis sprejetih ukrepov, da se čim bolj zmanjša pristranskost, ki po potrebi vključujejo randomizacijo in zakrivanje;

(n) opis pričakovanega trajanja sodelovanja udeležencev in opis zaporedja in trajanja celotnega obdobja kliničnega preskušanja, vključno z nadaljnjim spremljanjem;

(o) jasno in nedvoumno opredelitev konca zadevnega kliničnega preskušanja in točno navedbo predvidenega datuma konca kliničnega preskušanja ter ustrezno utemeljitev, če to ni datum zadnjega obiska zadnjega udeleženca;

(p) opis meril za nenadaljevanje delov kliničnega preskušanja ali celotnega kliničnega preskušanja;

(q) ureditev za vzdrževanje randomizacijskih številk zdravljenja za klinično preskušanje in po potrebi postopke za njihovo dešifriranje;

(r) opis postopkov za identifikacijo podatkov, ki se vpišejo neposredno v obrazce o predstavitvi kliničnega primera, ki se štejejo za izvorne podatke;

(s) opis ureditev za izpolnjevanje veljavnih pravil na področju zbiranja, shranjevanja in prihodnje uporabe bioloških vzorcev udeležencev kliničnega preskušanja, kadar je ustrezno, če ureditve niso zajete v ločenem dokumentu;

(t) opis ureditev za sledenje, hranjenje, uničenje ter vračanje zdravila v preskušanju in neodobrenega pomožnega zdravila v skladu s členom 51;

(u) opis statističnih metod, ki se bodo uporabljale, po potrebi vključno s:

– časovnim načrtom vseh načrtovanih vmesnih analiz in predvidenih številom udeležencev,

– razlogi za izbiro velikosti vzorca,

– izračuni statistične moči kliničnega preskušanja ter klinične relevantnosti;

– stopnjo pomembnosti, ki bo uporabljena,

– merili za ustavitev kliničnega preskušanja,

– postopki za obravnavanje pomanjkljivih, neuporabljenih in navidezno povezanih podatkov ter za poročanje o vseh odstopanjih od prvotnega statističnega načrta ter

– izborom udeležencev, ki bodo vključeni v analize;

(v) opis meril za vključitev in izključitev udeležencev, vključno z merili za umik posameznih udeležencev iz zdravljenja ali iz kliničnega preskušanja;

(w) opis postopkov za umik udeležencev iz zdravljenja ali kliničnega preskušanja, vključno s postopki zbiranja podatkov o umaknjenih udeležencih, postopki za nadomeščanje udeležencev in nadaljnjo obravnavo udeležencev, ki so se umaknili iz zdravljenja ali kliničnega preskušanja;

(x) utemeljitev za vključitev udeležencev, ki niso sposobni dati prostovoljne privolitve po poučitvi, ali drugih posebnih skupin, kot so mladoletniki;

(y) utemeljitev razvrstitve udeležencev kliničnega preskušanja po spolu in starosti, in če je določen spol ali starostna skupina izključena iz kliničnega preskušanja ali v njem prenizko zastopana, obrazložitev razlogov in utemeljitev meril za izključitev;

(z) podroben opis postopka pridobivanja udeležencev in prostovoljne privolitve po poučitvi, zlasti če udeleženci niso sposobni dati prostovoljne privolitve po poučitvi;

(aa) opis zdravljenj, vključno z zdravili, ki so dovoljena ali niso dovoljena, pred kliničnim preskušanjem ali po njem;

(ab) po potrebi opis postopkov prevzemanja odgovornosti za dobavo in dajanje zdravil udeležencem, vključno z ohranjanjem zakrivanja;

(ac) po potrebi opis postopkov spremljanja, ali udeleženci izpolnjujejo zahteve;

(ad) opis ureditev za spremljanje izvedbe kliničnega preskušanja;

(ae) opis organizacije obravnave udeležencev po koncu kliničnega preskušanja, če je dodatna obravnava potrebna zaradi sodelovanja udeležencev v kliničnem preskušanju in če se razlikuje od običajne obravnave pri zadevnem zdravstvenem stanju;

(af) podroben opis parametrov učinkovitosti in varnosti ter metod in časovnega načrta za ocenjevanje, evidentiranje in analizo teh parametrov;

(ag) opis etičnih pomislekov v zvezi s kliničnim preskušanjem, če niso opisani drugje;

(ah) izjavo sponzorja (v protokolu ali v ločenem dokumentu), s katero potrjuje, da so raziskovalci in institucije, ki sodelujejo pri kliničnem preskušanju, dovolili spremljanje, revizije in regulatorne preglede v zvezi s kliničnim preskušanjem ter da bodo omogočili neposreden dostop do izvornih podatkov in dokumentov;

(ai) opis politike objavljanja;

(aj) ustrezno utemeljene razloge za predložitev povzetka rezultatov kliničnih preskušanj po več kot enem letu;

(ak) opis ureditev za zagotavljanje skladnosti z veljavnimi pravili o varstvu osebnih podatkov; zlasti organizacijskih in tehničnih ureditev, ki bodo uvedene za preprečevanje nepooblaščenega dostopa do obdelanih informacij in osebnih podatkov, njihovega razkritja, razširjanja, spreminjanja ali izgube;

(al) opis ukrepov, ki bodo uvedeni za zagotavljanje zaupnosti evidence in osebnih podatkov udeležencev;

(am) opis ukrepov, ki bodo uvedeni v primeru kršitve varnosti podatkov zaradi lajšanja morebitnih neželenih učinkov;

(an) utemeljitev, da se udeležencu preskušanja omogoči neposredna dobava zdravila v preskušanju;

(ao) podroben opis upravljanja zdravil v preskušanju ali pomožnih zdravil, dobavljenih neposredno udeležencu (v nadaljnjem besedilu: neposredna dobava udeležencu), vključno z vidiki varstva zasebnosti in zaupnosti. Vključijo se informacije o zagotavljanju, da zdravilo doseže predvidenega prejemnika (npr. udeleženca ali njegovega pooblaščenca), ter o ohranjanju neoporečnosti in kakovosti zdravila (npr. zakrivanje, shranjevanje) v celotni dobavni verigi;

(ap) utemeljitev vključitve udeležencev, ki lahko prostovoljno privolitev po poučitvi zagotovijo le z elektronskimi sredstvi;

(aq) če je sponzor uporabil umetnointeligenčno orodje, jasno pojasnilo posebnega namena uporabe tega orodja in opis postopkov, v katerih je bilo uporabljeno. Če je umetnointeligenčno orodje certificirano v skladu z Uredbo (EU) 2024/1689 o določitvi harmoniziranih pravil o umetni inteligenci, sponzor zagotovi informacije iz potrdila.

18. Če se klinično preskušanje izvaja z zdravilno učinkovino, ki je v Uniji na voljo pod različnimi trgovskimi imeni v več odobrenih zdravilih, je lahko v protokolu zdravljenje opredeljeno samo z zdravilno učinkovino ali anatomsko-terapevtsko-kemično oznako (oznako ATC) (ravni 3–5), ne pa s trgovskim imenom posameznih zdravil.

19. Glede obveščanja o neželenih dogodkih se v protokolu navedejo kategorije:

(a) neželenih dogodkov ali laboratorijskih anomalij, ki so odločilne za oceno varnosti in mora raziskovalec o njih poročati sponzorju, ter

(b) resnih neželenih dogodkov, o katerih raziskovalcu ni treba nemudoma poročati sponzorju.

20. V protokolu so opisani postopki za:

(a) pridobivanje in zapisovanje neželenih dogodkov s strani raziskovalca ter poročanje raziskovalca o pomembnih neželenih dogodkih sponzorju;

(b) poročanje raziskovalca sponzorju o tistih neželenih dogodkih, ki po protokolu ne zahtevajo takojšnjega poročanja;

(c) poročanje sponzorja podatkovni zbirki EudraVigilance o sumih na nepričakovane resne neželene učinke ter

(d) nadaljnje spremljanje udeležencev po neželenih učinkih, vključno z načinom in trajanjem spremljanja.

21. V primeru, da namerava sponzor predložiti eno poročilo o varnosti za vsa v kliničnem preskušanju uporabljena zdravila v preskušanju v skladu s členom 43(2), so v protokolu določeni razlogi za to.

22. Vprašanja glede označevanja in razkritja zdravil v preskušanju se po potrebi obravnavajo v protokolu.

23. Protokolu se po potrebi priloži listina odbora za spremljanje podatkov o varnosti.

24. Protokolu se priloži povzetek protokola.

E. BROŠURA ZA RAZISKOVALCA

25. Predloži se brošura za raziskovalca, ki je pripravljena v skladu s trenutnimi znanstvenimi spoznanji in mednarodnimi smernicami.

26. Namen brošure za raziskovalca je raziskovalcem in drugim, ki sodelujejo pri kliničnem preskušanju, zagotoviti informacije za lažje razumevanje in izpolnjevanje ključnih elementov protokola, kot so odmerek, pogostost odmerka/interval med odmerki, način uporabe zdravila in postopki spremljanja varnosti.

27. Informacije v brošuri za raziskovalca so jedrnate, preproste, objektivne, uravnotežene in niso promocijske narave, kar zdravniku ali raziskovalcu omogoča, da jih razume in na njihovi podlagi pripravi nepristransko oceno tveganj in koristi glede ustreznosti predlaganega kliničnega preskušanja. Pripravi se na podlagi vseh razpoložljivih informacij in dokazov, ki

    podpirajo razloge za izvedbo predlaganega kliničnega preskušanja in varno uporabo zdravila v preskušanju v tem kliničnem preskušanju, predloži pa se v obliki povzetkov.

28. Če je zdravilo v preskušanju odobreno in se uporablja v skladu s pogoji dovoljenja za promet, se odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila šteje za brošuro za raziskovalca. Če se pogoji uporabe v kliničnem preskušanju razlikujejo od pogojev iz dovoljenja za promet, se povzetek glavnih značilnosti zdravila dopolni s povzetkom ustreznih nekliničnih in kliničnih podatkov, ki podpirajo uporabo zdravila v preskušanju v kliničnem preskušanju. Kadar je zdravilo v preskušanju v protokolu opredeljeno le po zdravilni učinkovini, izbere sponzor en povzetek glavnih značilnosti zdravila kot brošuro za raziskovalca za vsa zdravila, ki vsebujejo to zdravilno učinkovino in se uporabljajo na katerem koli mestu kliničnega preskušanja.

29. Pri mednarodnem kliničnem preskušanju, pri katerem je zdravilo, namenjeno uporabi v vsaki zadevni državi članici, odobreno na nacionalni ravni, povzetek glavnih značilnosti tega zdravila pa se v zadevnih državah članicah razlikuje, izbere sponzor en povzetek glavnih značilnosti zdravila za celotno klinično preskušanje. To je povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je najbolj primeren za zagotavljanje varnosti pacientov.

30. Če brošura za raziskovalca ni povzetek glavnih značilnosti zdravila, mora vključevati jasno razpoznaven del, ki se imenuje „referenčne informacije o varnosti“. V skladu z odstavkoma 10 in 11 Priloge III ta del vsebuje informacije o zdravilu v preskušanju ter o tem, kako določiti, kateri neželeni učinki se obravnavajo kot pričakovani neželeni učinki, ter podatke o pogostnosti in naravi teh neželenih učinkov.

F. DOKUMENTACIJA V ZVEZI S SKLADNOSTJO Z DOBRO PROIZVODNO PRAKSO ZA ZDRAVILO V PRESKUŠANJU

31. Glede dokumentacije v zvezi z dobro proizvodno prakso se uporablja naslednje.

32. Dokumentacije ni treba predložiti, kadar je zdravilo v preskušanju odobreno in ni spremenjeno, ne glede na to, ali je izdelano v Uniji.

33. Če zdravilo v preskušanju ni odobreno in nima dovoljenja za promet iz tretje države, ki je pogodbenica Mednarodne konference o harmonizaciji tehničnih

zahtev za registracijo zdravil za uporabo v humani medicini (ICH), ter se ne proizvaja v Uniji, se predloži naslednja dokumentacija:

(a) izvod dovoljenja iz člena 61 ter

(b) potrdilo usposobljene osebe v Uniji, da je proizvodnja v skladu z dobro proizvodno prakso, ki je vsaj enaka dobri proizvodni praksi v Uniji, razen če ni v sporazumih o vzajemnem priznavanju med Unijo in tretjimi državami posebnih dogovorov.

34. V vseh drugih primerih se predloži izvod dovoljenja iz člena 61.

35. Za postopke v zvezi z zdravili v preskušanju iz člena 61(5), za katere v skladu s členom 61 ni potrebno dovoljenje, se predloži dokumentacija za dokazovanje skladnosti z zahtevami iz člena 61(6).

G. DOKUMENTACIJA ZDRAVILA V PRESKUŠANJU

36. V dokumentaciji zdravila v preskušanju so informacije o kakovosti zdravila v preskušanju, njegovi proizvodnji in nadzoru in podatki iz nekliničnih študij ter iz klinične uporabe zdravila.

36a. Kadar je ustrezno, se v primeru zdravil za napredno zdravljenje v preskušanju vključi izjava sponzorja v skladu s členom 4a(2) Uredbe (ES) št. 1394/2007.

36.1 Podatki o zdravilu v preskušanju

Uvod

37. Podatki iz dokumentacije zdravila v preskušanju se lahko nadomestijo z drugo dokumentacijo, ki se lahko predloži posamično ali v poenostavljeni dokumentaciji zdravila v preskušanju. Podrobnosti te „poenostavljene dokumentacije zdravila v preskušanju“ so določene v oddelku 1.2 „Poenostavljena dokumentacija zdravila v preskušanju s sklicevanjem na drugo dokumentacijo“.

38. Na začetku vsakega oddelka dokumentacije zdravila v preskušanju je podrobno kazalo vsebine in glosar pojmov.

39. Informacije v dokumentaciji zdravila v preskušanju morajo biti kratke. Dokumentacija zdravila v preskušanju ne sme biti po nepotrebnem preobsežna. Zaželeno je, da so podatki podani v obliki preglednice, ki ji sledi kratek opis najpomembnejših točk.

Podatki o kakovosti

40. Podatki o kakovosti se predložijo v logični obliki, kot je format iz modula 3 skupnega tehničnega dokumenta ICH.

Nekliničnifarmakološki in toksikološki podatki

41. V dokumentaciji zdravila v preskušanju so tudi povzetki nekliničnih farmakoloških in toksikoloških podatkov za vsako zdravilo v preskušanju, ki se uporablja pri kliničnem preskušanju v skladu z mednarodnimi smernicami. Vsebuje referenčni seznam izvedenih študij in ustreznih sklicevanj na literaturo. Kadar je primerno, so podatki podani v obliki preglednice, ki ji sledi kratek opis najpomembnejših točk. Povzetki izvedenih študij omogočajo oceno primernosti študije in tega, ali je bila študija izvedena v skladu s sprejemljivim protokolom.

42. Neklinični farmakološki in toksikološki podatki se predložijo v logični obliki, kot je format iz modula 4 skupnega tehničnega dokumenta ICH.

43. V dokumentaciji zdravila v preskušanju sta tudi kritična analiza podatkov, vključno z utemeljitvijo opustitve podatkov, in ocena varnosti zdravila v predlaganem kliničnem preskušanju, ne pa zgolj faktografski povzetek izvedenih študij.

44. V dokumentaciji zdravila v preskušanju mora biti izjava o dobri laboratorijski praksi ali enakovrednih standardih, ki so navedeni v členu 25(3).

45. Preskusna snov, uporabljena v študijah toksičnosti, mora biti glede kakovostnega in količinskega profila nečistoč reprezentativna za preskusno snov iz kliničnega preskušanja. Priprava preskusne snovi mora biti pod nadzorom, ki je potreben, da se to zagotovi in s tem potrdi veljavnost študije.

▼B

Podatki o predhodnem kliničnem preskušanju in izkušnjah pri ljudeh

46. Podatki o kliničnih preskušanjih in izkušnjah pri ljudeh se predložijo v logični obliki, kot je format iz modula 5 skupnega tehničnega dokumenta ICH.

47. V tem oddelku so povzetki vseh razpoložljivih podatkov iz prejšnjih kliničnih preskušanj in izkušnjah pri ljudeh z zdravili v preskušanju.

    Vključuje tudi izjavo o skladnosti navedenih kliničnih preskušanj z dobro klinično prakso ter sklicevanja na javni vnos iz člena 25(6).

Celostna ocena tveganja in koristi

48. V tem oddelku je naveden kratek integriran povzetek, v katerem so kritično analizirani neklinični in klinični podatki v zvezi z morebitnimi tveganji in koristmi zdravila v preskušanju v predlaganem kliničnem preskušanju, razen če so te informacije navedene že v protokolu. V tem primeru se sklicuje na ustrezne oddelke protokola. V besedilu so opredeljene vse študije, ki so se končale predčasno, in obravnavni razlogi. Pri vsaki oceni predvidljivih tveganj in pričakovanih koristi študij, izvedenih na mladoletnikih ali nezmožnih odraslih, se upoštevajo posebne določbe iz te uredbe.

49. Po potrebi se obravnavajo meje varnosti glede relativne sistemske izpostavljenosti zdravilu v preskušanju, po možnosti na podlagi podatkov površine pod krivuljo (AUC) ali podatkov največje koncentracije (C_{max}), kar je ustreznejše, namesto glede uporabljenega odmerka. Obravnava se tudi klinična ustreznost vseh ugotovitev v nekliničnih in kliničnih študijah, skupaj s priporočili za nadaljnje spremljanje učinkov in varnosti v kliničnih preskušanjih.

49.1 Poenostavljena dokumentacija zdravila v preskušanju s sklicevanjem na drugo dokumentacijo

50. Vlagatelj se lahko sklicuje na drugo dokumentacijo, ki je predložena sama ali s poenostavljeno dokumentacijo zdravila v preskušanju.

Možnost sklicevanja na brošuro za raziskovalca

51. Vlagatelj lahko predloži samostojno dokumentacijo o zdravilu v preskušanju ali se sklicuje na brošuro za raziskovalca za referenčne informacije o varnosti in povzetke predkliničnih in kliničnih delov dokumentacije zdravila v

preskušanju. V tem primeru povzetki predkliničnih in kliničnih informacij vključujejo dovolj podrobne podatke, po možnosti v preglednicah, da lahko ocenjevalci sprejmejo odločitev o morebitni toksičnosti zdravila v preskušanju in varnosti njegove uporabe v predlaganem kliničnem preskušanju. V primeru posebnih vidikov predkliničnih ali kliničnih podatkov, zaradi katerih je potrebna podrobna strokovna obrazložitev ali razprava, obsežnejša od tiste, ki je običajno vključena v brošuro za raziskovalca, se predklinične in klinične informacije predložijo kot del dokumentacije zdravila v preskušanju.

Možnost sklicevanja na povzetek glavnih značilnosti zdravila

52. Vlagatelj lahko različico povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki velja v času predložitve vloge, predloži kot dokumentacijo zdravila v preskušanju, če je zdravilo v preskušanju odobreno. Natančne zahteve so podrobno opisane v preglednici 1. Kadar se predložijo novi podatki, je treba na to jasno opozoriti.

▼B

Preglednica 1: Vsebina poenostavljene dokumentacije zdravila v preskušanju

Vrsta predhodne ocene	Podatki o kakovosti	Neklinični podatki	Klinični podatki
Zdravilo v preskušanju je odobreno ali ima dovoljenje za promet v državi pogodbenici ICH in se uporablja v kliničnem preskušanju:			
	Povzetek glavnih značilnosti zdravila		
– pod pogoji povzetka glavnih značilnosti zdravila,	Povzetek P + A	Po potrebi Povzetek glavnih	Po potrebi Povzetek glavnih
Druga farmacevtska oblika ali odmerek zdravila v preskušanju je dovoljen ali ima dovoljenje za promet v državi pogodbenici ICH, pri čemer zdravilo v preskušanju dobavlja imetnik	Povzetek glavnih značilnosti zdravila + P + A	Da	Da
Zdravilo v preskušanju ni odobreno in nima dovoljenja za promet v državi pogodbenici ICH, vendar je zdravilna učinkovina del odobrenega zdravila in			
— jo dobavlja isti proizvajalec,	Povzetek glavnih	Da	Da
— jo dobavlja drug	Povzetek glavnih	Da	Da
Zdravilo v preskušanju je bilo vključeno v predhodno vlogo za klinično preskušanje in je bilo odobreno v vsaj 2 državah članicah ter ni bilo spremenjeno, pri čemer			
	Sklicevanje na predhodno predložitev		
– od zadnje spremembe vloge za klinično preskušanje niso na voljo novi podatki,	Novi podatki	Novi podatki	Novi podatki
– so od zadnje spremembe vloge	Po potrebi	Po potrebi	Po potrebi

(S: podatki o aktivni snovi; P: podatki o zdravilu v preskušanju; A: dodatne informacije o objektih in opremi, vrednotenju varnosti zaradi adventivnih snovi, novih pomožnih snoveh ter rekonstitucijskih topilih in razredčilih)

53. Če je zdravilo v preskušanju v protokolu opredeljeno po zdravilni učinkovini ali oznaki ATC (glej odstavek 18), lahko vlagatelj dokumentacijo zdravila v preskušanju nadomesti z reprezentativnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila za vsako posamezno zdravilno učinkovino/zdravilno učinkovino, ki se nanaša na navedeno skupino ATC. Lahko pa predloži primerljiv dokument z informacijami, enakovrednimi tistim v reprezentativnem povzetku glavnih značilnosti zdravila, za vsako zdravilno učinkovino, ki bi se v kliničnem preskušanju lahko uporabila kot del zdravila v preskušanju.

1.3 Dokumentacija zdravila v preskušanju v primeru placeba

54. Če je zdravilo v preskušanju placebo, se lahko zahteve v zvezi z informacijami omejijo na podatke o kakovosti. Če ima placebo enako sestavo kot zdravilo v preskušanju (z izjemo zdravilne učinkovine), ga proizvaja isti proizvajalec in ni sterilno, dodatna dokumentacija ni potrebna.

Ga – TEMELJNI DOSJE

54a. V temeljnem dosjeju o zdravilu v preskušanju kot orodju za podporo razvoju zdravila v preskušanju so zbrane informacije, pomembne za regulativne postopke. V temeljnem dosjeju o zdravilu v preskušanju je opisan obseg odobrene uporabe v kliničnih preskušanjih, vključno s predvidenimi populacijami, načini uporabe, območji odmerjanja, obsegom izpostavljenosti, razvojnimi fazami in po potrebi ustreznimi parametri, ki določajo njegovo uporabnost za klinična preskušanja.

Temeljni dosje o zdravilu v preskušanju vključuje podatke in informacije o zdravilu iz brošure za raziskovalca in dokumentacije zdravila v preskušanju v skladu s Prilogo I, točki E in G. Dokumentacija v zvezi z dobro proizvodno prakso se lahko vključi v skladu s točko F Priloge I.

Pri sklicevanju na odobreni temeljni dosje o zdravilu v preskušanju v vlogi za klinično preskušanje sponzor potrdi, da predvideno ustrezno klinično preskušanje spada na njegovo opredeljeno področje uporabe, kot je opisano v točki 1.

Dopolnilne informacije o kliničnem preskušanju se lahko navedejo v dosjeju vloge za ustrezno klinično preskušanje.

Gb – MOŽNOST SKLICEVANJA NA POENOSTAVLJENO DOKUMENTACIJO ZDRAVILA V PRESKUŠANJU

54b. Možnost sklicevanja na glavni dosje o zdravilni učinkovini, dodatni glavni dosje, glavni dosje o platformni tehnologiji ali ustrezen certifikat ali certifikat o ustreznem nadzoru kakovosti učinkovine z ustrezno monografijo Evropske farmakopeje ali certificirani glavni dosje o platformni tehnologiji iz [REVIDIRANE Direktive 2001/83/ES]. Sponzor lahko po potrebi namesto predložitve vseh ustreznih informacij o kakovosti zdravilne učinkovine ali katere koli druge snovi, ki je prisotna ali se uporablja pri proizvodnji zdravila v preskušanju, v oddelek o kakovosti iz dokumentacije zdravila v preskušanju vključi glavni dosje o zdravilni učinkovini ali kateri koli drug dodatni glavni dosje o kakovosti ali ustrezen veljavni certifikat ali certifikat o ustreznem nadzoru kakovosti učinkovine z ustrezno monografijo Evropske farmakopeje ali, kadar je ustrezno, certificirani glavni dosje o platformni tehnologiji iz [revidirane Direktive 2001/83/ES], če je zdravilna učinkovina proizvedena v skladu z glavnim dosjejem ali njegovim certifikatom. Takemu sklicevanju se priloži izjava o dostopu do podatkov, ki jo sestavi proizvajalec snovi, če snovi ne proizvaja sponzor. Proizvajalec ali imetnik certifikata sponzorju predloži podatke, ki jih ta potrebuje, da lahko prevzame odgovornost za zdravilo. Proizvajalec sponzorju pisno potrdi, da bo zagotovil konsistentnost med serijami. Imetniki glavnih dosjejev ali povezanih certifikatov ne spremenijo podatkov iz glavnega dosjeja, ne da bi o tem obvestili sponzorja. Dokumenti in podrobni podatki, priloženi vlogi za tovrstno spremembo, se predložijo

pristojnim organom in sponzorju, kot je ustrezno; Sponzor v poenostavljeno dokumentacijo zdravila v preskušanju vključi vse ustrezne podatke o zdravilni učinkovini ali njeni proizvodnji, ki niso zajeti v navedenem glavnem dosjeju ali certifikatu. Poleg tega se predložijo vsi podatki o kakovosti v zvezi z zdravilom v preskušanju in njegovo proizvodnjo, skupaj z nekliničnimi in kliničnimi podatki.

H. DOKUMENTACIJA POMOŽNEGA ZDRAVILA

55. Brez poseganja v člen 65 se zahteve v zvezi z dokumentacijo iz oddelkov F in G uporabljajo tudi za pomožna zdravila. Če pa je pomožno zdravilo odobreno v zadevni državi članici, dodatne informacije niso potrebne.

I. ZNANSTVENO SVETOVANJE IN NAČRT PEDIATRIČNIH RAZISKAV

56. Če je na voljo, se predloži izvod povzetka znanstvenega mnenja Agencije, katere koli države članice ali tretje države glede kliničnega preskušanja.

57. Če je klinično preskušanje del dogovorjenega načrta pediatričnih raziskav, se predložita izvod sklepa Agencije o dogovorjenem načrtu pediatričnih raziskav in mnenje Odbora za pediatrijo, razen če so ti dokumenti v celoti dostopni prek interneta. V tem primeru zadostuje povezava na to dokumentacijo v spremnem dopisu (glej oddelek B).

J. VSEBINA OZNAČEVANJA ZDRAVIL V PRESKUŠANJU

58. Zagotovi se opis vsebine označevanja zdravila v preskušanju v skladu s Prilogo VI.

Del II

Splošno načelo:

Brez poseganja v člena 26 in 69 glede prevodov dokumentov iz dela I sta dosje vloge za vlogo, omejeno na del II poročila o oceni, iz člena 11 in dosje vloge za vlogo iz člena 14 omejena na oddelke K do S te priloge.

K. PRIDOBIVANJE UDELEŽENCEV (INFORMACIJE ZA VSAKO ZADEVNO DRŽAVO ČLANICO)

59. V ločenem dokumentu so podrobno opisani postopki vključevanja udeležencev, razen če niso opisani že v protokolu, in vsebujejo jasno navedbo, kaj je prva faza pridobivanja morebitnega udeleženca.

60. Kadar se udeleženci pridobivajo z oglaševanjem, se predložijo izvodi oglasnega gradiva, vključno z morebitnim tiskanim gradivom in video- ali zvočnimi posnetki. Postopke, predlagane za obravnavo odzivov na oglase, se opiše. To vključuje kopije komunikacije, s katero se udeležence vabi k udeležbi v kliničnem preskušanju, in načrtovane ukrepe za zagotavljanje informacij in svetovanja osebam, za katere se ugotovi, da niso primerne za vključitev v klinično preskušanje.

L. INFORMACIJE ZA UDELEŽENCE, OBRAZEC IN POSTOPEK PROSTOVOLJNE PRIVOLITVE PO POUČITVI (INFORMACIJE ZA VSAKO ZADEVNO DRŽAVO ČLANICO)

61. Vse informacije se udeležencem (ali po potrebi njihovim zakonito imenovanim zastopnikom) pred njihovo odločitvijo o tem, ali bodo pri kliničnem preskušanju sodelovali kot udeleženci ali ne, predložijo skupaj z obrazcem za pisno izjavo o prostovoljni privolitvi po poučitvi ali na drug način v skladu s členom 29(1). Če se uporabljajo elektronska sredstva, sponzor zagotovi, da imajo uporabljeni sistemi sorazmerne ravni varnosti in da so vzpostavljeni zaščitni ukrepi v zvezi z zaupnostjo.

62. Opis postopkov za prostovoljno privolitev po poučitvi za vse udeležence, zlasti:

    (a) pri kliničnih preskušanjih na mladoletnikih ali nezmožnih osebah je treba opisati postopke pridobitve prostovoljne privolitve po poučitvi zakonito imenovanih zastopnikov in vključenost mladoletnika ali nezmožne osebe v te postopke;

    (b) če je treba privolitev dati pred nepristransko pričo, se zagotovijo ustrezne informacije o razlogu za uporabo nepristranske priče, o izbiri nepristranske priče in o postopku pridobivanja prostovoljne privolitve po poučitvi;

    (c) pri kliničnih preskušanjih v nujnih primerih iz člena 35 se opiše postopek pridobitve prostovoljne privolitve po poučitvi udeleženca ali zakonito imenovanega zastopnika za nadaljevanje kliničnega preskušanja;

    (d) pri kliničnih preskušanjih v nujnih primerih iz člena 35 se opišejo postopki za opredelitev nujnih primerov in njihovo dokumentacijo;

    (e) pri kliničnih preskušanjih, katerih metodologija zahteva, da se za prejemanje različnih zdravil v kliničnem preskušanju namesto posameznih udeležencev uporabijo skupine udeležencev, kakor je določeno v členu 30, in kadar se, posledično, pridobi prostovoljna privolitev po poučitvi po poenostavljenem postopku, se ta poenostavljen postopek opiše;

    (f) v primeru uporabe elektronske prostovoljne privolitve po poučitvi opis elektronskega sistema in postopka obveščanja, pridobitve, dokumentiranja in shranjevanja prostovoljne privolitve po poučitvi.

63. V primerih iz odstavka 62 se predložijo informacije, dane udeležencu in njegovemu zakonito imenovanemu zastopniku.

M. PRIMERNOST RAZISKOVALCA (INFORMACIJE ZA VSAKO ZADEVNO DRŽAVO ČLANICO)

64. Predložijo se seznam načrtovanih mest kliničnih preskušanj, ime in položaj glavnih raziskovalcev ter načrtovano število udeležencev na mestih.

65. Predložijo se opis kvalifikacij raziskovalcev v obliki posodobljenega življenjepisa in drugi ustrezni dokumenti. Opišejo se vsa predhodna usposabljanja o načelih dobre klinične prakse ali izkušnje iz kliničnih preskušanj in izkušnje z obravnavo pacientov.

66. Predstavijo se vsi pogoji, na primer gospodarski interesi in institucionalne povezave, ki bi lahko ogrozili nepristranskost raziskovalcev.

N. PRIMERNOST PROSTOROV (INFORMACIJE ZA VSAKO ZADEVNO DRŽAVO ČLANICO)

67. Predloži se ustrezno utemeljena pisna izjava predstavnika klinike/ustanove, kjer se izvaja klinično preskušanje, ali druge odgovorne osebe v skladu s sistemom zadevne države članice o ustreznosti mest preskušanja, ki so prilagojena vrsti in uporabi zdravila v preskušanju, vključno z opisom ustreznosti prostorov, opreme, človeških virov ter opisom strokovnega znanja.

O. DOKAZILO O ZAVAROVANJU ALI ODŠKODNINI (INFORMACIJE ZA VSAKO ZADEVNO DRŽAVO ČLANICO)

68. Po potrebi se predloži dokazilo o zavarovanju, jamstvu ali drugi podobni ureditvi.

P. FINANČNA IN DRUGA UREDITEV (INFORMACIJE ZA VSAKO ZADEVNO DRŽAVO ČLANICO)

69. Kratek opis financiranja kliničnega preskušanja.

70. Predložijo se informacije o finančnih transakcijah ter nadomestilih udeležencem in raziskovalcem/ustanovi za sodelovanje v kliničnem preskušanju.

71. Predloži se opis kakršnega koli drugačnega dogovora med sponzorjem in ustanovo.

Q. POTRDILO O PLAČILU TAKSE (INFORMACIJE ZA VSAKO ZADEVNO DRŽAVO ČLANICO)

72. Po potrebi se predloži dokazilo o plačilu.

R. DOKAZILO, DA BODO PODATKI OBDELANI V SKLADU S PRAVOM UNIJE O VARSTVU PODATKOV

73. Predloži se izjava sponzorja ali njegovega zastopnika, da se bodo podatki zbirali in obdelali v skladu z Direktivo 95/46/EGS.

S. ZAHTEVANI PREVODI DOKUMENTOV IZ PRILOGE Ia V NACIONALNI JEZIK ZADEVNE DRŽAVE ČLANICE V SKLADU S ČLENOMA 26 IN 69

Ti dokumenti lahko, odvisno od zahtev zadevne države članice, med drugim vključujejo spremni dopis, znanstveni povzetek, nestrokovni povzetek, oznake ter dokumente, namenjene pacientom, iz dela I dosjeja vloge.“.

PRILOGA III

Priloga II k Uredbi (EU) 2019/6 se spremeni:

(1) oddelek I.1.8 se črta;

(2) v oddelku IIIa.2C2.1 se črta točka 7;

(3) oddelek IIIa.3A6 se spremeni:

(i) naslov IIIa.3A6.1 se črta;

(ii) v točki 1 se doda naslednji odstavek:

„Podrobnosti ocene tveganja za okolje se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Če so bila tveganja za okolje pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini že ocenjena, se lahko predloži ustrezna utemeljitev za nepredložitev nove ocene tveganja za okolje.“

(iii) v točki 2 se prvi odstavek nadomesti z naslednjim:

„Ocena tveganja za okolje temelji na postopnem pristopu. Na prvi stopnji se oceni morebitna izpostavljenost okolja zdravilu in stopnja tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:“

(iv) v točki 3 se prvi odstavek nadomesti z naslednjim:

„Kadar ugotovitve iz prve stopnje kažejo na morebitno pomembno tveganje za okolje, vlagatelj nadaljuje z drugo stopnjo. Na drugi stopnji se v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija, izvedejo nadaljnje specifične raziskave o usodi zdravila in njegovih učinkih na določene ekosisteme. Upoštevajo se obseg izpostavljenosti okolja zdravilu in razpoložljive informacije o fizikalnih/kemijskih, farmakoloških in/ali toksikoloških lastnostih zadevnih snovi, vključno z metaboliti v primeru ugotovljenega tveganja, ki so bile pridobljene pri izvajanju drugih preskusov in preskušanj, ki jih zahteva ta uredba.“

(v) doda se naslednja točka 4:

„Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena, se v oceni tveganja za okolje obravnavajo naslednji elementi, ki temeljijo na splošnih načelih iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES:

(a) opis gensko spremenjenega organizma in uvedenih sprememb ter opis lastnosti končnega zdravila[1]; sprejemljivo je navzkrižno sklicevanje na druge dele vloge;

(b) opredelitev in opis nevarnosti za okolje, živali in zdravje ljudi;

(c) opredelitev izpostavljenosti, pri čemer se oceni verjetnost, da se navedene nevarnosti uresničijo;

(d) opredelitev tveganja ob upoštevanju obsega vsake možne nevarnosti in verjetnosti, da se bo ta škodljivi učinek pojavil;

(e) strategije za zmanjšanje tveganja, predlagane za obravnavo ugotovljenih tveganj.“;

[1] Sprejemljivo je navzkrižno sklicevanje na druge dele vloge.

(vi) oddelek IIIa.3A6.2 se črta;

(4) v oddelku IIIb.2C2.1 se črta točka 5;

(5) oddelek IIIb.3D se spremeni:

(i) v točki 1 se doda naslednji odstavek:

„Podrobnosti ocene tveganja za okolje se predložijo v skladu s smernicami, ki jih objavi Agencija. Če so bila tveganja za okolje pri zdravilu za uporabo v veterinarski medicini že ocenjena, se lahko predloži ustrezna utemeljitev za nepredložitev nove ocene tveganja za okolje.“;

(ii) v točki 2 se prvi odstavek nadomesti z naslednjim:

„Ocena tveganja za okolje temelji na postopnem pristopu. Na prvi stopnji se oceni morebitna izpostavljenost okolja zdravilu in stopnja tveganja zaradi tovrstne izpostavljenosti ob upoštevanju zlasti naslednjih vidikov:“;

(iii) točka 5 se nadomesti z naslednjim:

„Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo gensko spremenjene organizme ali so iz njih sestavljena, se v oceni tveganja za okolje obravnavajo naslednji elementi, ki temeljijo na splošnih načelih iz Priloge II k Direktivi 2001/18/ES:

(a) opis gensko spremenjenega organizma in uvedenih sprememb ter opis lastnosti končnega zdravila; sprejemljivo je navzkrižno sklicevanje na druge dele vloge;

(b) opredelitev in opis nevarnosti za okolje, živali in zdravje ljudi;

(c) opredelitev izpostavljenosti, pri čemer se oceni verjetnost, da se navedene nevarnosti uresničijo;

(d) opredelitev tveganja ob upoštevanju obsega vsake možne nevarnosti in verjetnosti, da se bo ta škodljivi učinek pojavil;

(e) strategije za zmanjšanje tveganja, predlagane za obravnavo ugotovljenih tveganj.“;

(6) oddelek IIIb.3E se črta;

(7) oddelek V.1.3.2 se črta.