EUROPEISKA
KOMMISSIONEN

Strasbourg den 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

BILAGOR

till

Förslag till

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING

om inrättande av en åtgärdsram för att stärka unionens biotekniksektor och biotillverkningssektor, särskilt på hälsoområdet, och om ändring av förordningarna (EG) nr 178/2002, (EG) nr 1394/2007, (EU) nr 536/2014, (EU) 2019/6, (EU) 2024/795 och (EU) 2024/1938

{SWD(2025) 1055 final}

BILAGA I

Biotekniska produkter som inger betänkligheter

1. Laboratorieutrustning för nukleinsyrasyntes

Varje instrument som utformats, saluförts eller konfigurerats för att de novo-syntetisera nukleinsyror (DNA, RNA) eller deras basparande analoger, inbegripet LNA, PNA och XNA, på kemisk eller enzymatisk väg för användning av en enskild användare, ett enskilt laboratorium eller en enskild anläggning.

2. Sekvenser som inger betänkligheter

Molekyler av polymeriska nukleinsyror som har syntetiserats de novo (utan mall), inbegripet enkel- eller dubbelsträngat RNA eller DNA som är minst 50 nukleotider långa, eller motsvarande aminosyrasekvens av minst 17 aminosyror, och som uppfyller minst ett av följande kriterier:

a) De är en exakt överensstämmelse eller den bästa möjliga överensstämmelsen med en sekvens av en agens som är uppförd på internationellt erkända kontrollförteckningar och som antingen i) är specifik för något förtecknat virus eller ii) är specifik för någon förtecknad bakterie som i sig själv eller genom sina transkriberade eller translaterade produkter utgör en betydande risk för människors, djurs eller växters hälsa. Detta kriterium ska inte omfatta fall där den överensstämmande sekvensen är en icke-skadlig beståndsdel som bevisligen förekommer i en oreglerad agens, inbegripet hushållningsgener utan patogen funktion.

b) De kan rimligen förväntas, på grundval av internationella standarder, aktuella vetenskapliga rön och bästa branschpraxis för att förutsäga biologisk funktion utifrån sekvens, öka förmågan hos en biologisk agens att användas för att avsiktligt orsaka sjukdom eller död, genom att bidra till patogenicitet, toxicitet eller andra kriterier, även om de inte härrör från en förtecknad agens.

c) De har potential att sättas samman till en sekvens som är minst 200 nukleotider lång och uppfyller led a eller b om de kombineras med andra syntetiska nukleinsyror som samma ekonomiska aktör levererat till den kunden i en bulkbeställning eller genom flera beställningar under de senaste 12 månaderna.

BILAGA II

Bilagorna till förordning (EU) 536/2014 ska ändras på följande sätt:

1. Bilaga I ska ersättas med följande:

”Bilaga I

Del I

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. Sponsorn ska om så är lämpligt hänvisa till eventuella tidigare ansökningar. Om dessa ansökningar har lämnats in av en annan sponsor ska den sponsorns skriftliga godkännande lämnas in.

2. Om en klinisk prövning har fler än en sponsor ska detaljerad information om varje sponsors ansvarsområden ingå i ansökningshandlingarna.

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

   a) den information som tillhandahålls är fullständig,

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

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

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

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

5. (utgår)

B. FÖLJEBREV

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

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

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

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

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

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

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

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

fa) Om prövningsläkemedlen består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer och, i tillämpliga fall, om de omfattas av en eller flera av de kategorier som förtecknas i artikel 4a.1 a–d i förordning (EG) nr 1394/2007.

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

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

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

8. Följebrevet ska ange var i ansökningshandlingarna den information som anges i punkt 7 finns.

9. Följebrevet ska ange om sponsorn betraktar den kliniska prövningen som en minimalinterventionsprövning eller låginterventionsprövning, och ska innehålla en ingående motivering till detta.

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

11. Följebrevet ska ange var i ansökningshandlingarna den information finns som är nödvändig för att bedöma om en biverkning är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (dvs. referenssäkerhetsinformationen).

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

12a. Följebrevet ska innehålla en sammanfattning av de verksamheter som planeras utanför traditionella prövningsställen och som baseras på digital teknik, distansförfaranden och alternativa modeller för tillhandahållande i kliniska prövningar.

C. EU-ANSÖKNINGSFORMULÄR

13. EU-ansökningsformuläret, korrekt ifyllt.

D. PRÖVNINGSPROTOKOLL

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

15. Prövningsprotokollet ska identifieras genom

a) den kliniska prövningens titel,

b) EU-prövningsnumret,

c) sponsorns kodnummer för prövningsprotokollet, specifikt för alla versioner av prövningsprotokollet (om relevant),

d) datum och versionsnummer, som uppdateras vid ändringar,

e) en kort titel eller namn på prövningsprotokollet, och

f) sponsorns namn och adress samt namn och befattning för den eller de av sponsorns företrädare som är behöriga att underteckna prövningsprotokollet eller eventuella väsentliga ändringar av detta.

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

17. Prövningsprotokollet ska åtminstone innehålla följande:

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

b) En uttömmande förteckning över alla prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

n) En beskrivning av den förväntade varaktigheten av försökspersonernas deltagande och en beskrivning av ordningsföljden för och varaktigheten av alla perioder i den kliniska prövningen, inbegripet uppföljning, om så är relevant.

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

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

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

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

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

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

u) En beskrivning av de statistiska metoder som ska användas, inbegripet, om så är relevant,

– tidpunkten för eventuella planerade interimsanalyser och antalet försökspersoner som planeras ingå,

– skälen till valet av urvalsstorlek,

– beräkningar av den kliniska prövningens statistiska styrka och kliniska relevans,

– den signifikansnivå som ska tillämpas,

– kriterier för den kliniska prövningens avslutande,

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

– urval av försökspersoner som ska ingå i analyserna.

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

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

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

y) En motivering till köns- och åldersfördelningen bland försökspersonerna och, om ett visst kön eller en viss åldersgrupp exkluderas från eller är underrepresenterade i de kliniska prövningarna, en förklaring av orsakerna och en motivering till dessa exklusionskriterier.

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

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

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

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

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

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

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

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

ah) En förklaring från sponsorn (antingen i prövningsprotokollet eller i ett separat dokument) som bekräftar att prövarna och de institutioner som är

involverade i den kliniska prövningen kommer att tillåta monitorering, granskning och myndighetsinspektioner med anknytning till den kliniska prövningen, däribland tillhandahållande av direkt tillgång till källdata och dokument.

ai) En beskrivning av riktlinjerna för offentliggörande.

aj) Vederbörligen motiverade skäl till att sammanfattningen av resultaten av de kliniska prövningarna lämnas in efter mer än ett år.

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

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

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

an) En motivering för att tillåta direkt leverans till försökspersonen av ett prövningsläkemedel.

ao) En detaljerad beskrivning av hanteringen av prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel som levereras direkt till försökspersonen (*direkt leverans till försökspersonen*), inklusive aspekter rörande integritetsskydd och konfidentialitet. Information ska lämnas om säkerställande av att produkten når den avsedda mottagaren (t.ex. försökspersonen eller dennes utsedda företrädare) och om upprätthållande av läkemedlets integritet och kvalitet (t.ex. blindning, lagring) genom hela distributionskedjan.

ap) En motivering för inkluderande av försökspersoner som endast kan ge ett informerat samtycke på elektronisk väg.

aq) Om sponsorn har använt ett AI-verktyg, en tydlig förklaring av det specifika ändamålet med användningen av det verktyget och en beskrivning av de processer där det används. Om ett AI-verktyg är certifierat i enlighet med förordning (EU) 2024/1689 om harmoniserade regler för artificiell intelligens ska sponsorn tillhandahålla informationen i intyget.

18. Om en klinisk prövning genomförs med en aktiv substans som finns tillgänglig i unionen under olika handelsnamn i ett antal godkända läkemedel, får prövningsprotokollet definiera behandlingen med enbart den aktiva substansen eller den anatomiska, terapeutiska och kemiska koden (ATC-kod) (nivå 3–5) och inte ange handelsnamnet för varje läkemedel.

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

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

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

20. I prövningsprotokollet ska följande förfaranden beskrivas:

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

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

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

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

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

22. Frågor som rör märkning och avblindning av prövningsläkemedel ska vid behov tas upp i prövningsprotokollet.

23. Prövningsprotokollet ska i tillämpliga fall åtföljas av stadgan för kommittén för data- och säkerhetsövervakning.

24. Prövningsprotokollet ska åtföljas av en sammanfattning av protokollet.

E. PRÖVARHANDBOK

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

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

27. Informationen i prövarhandboken ska presenteras på ett kortfattat, enkelt, objektivt, välavvägt och sakligt sätt som gör det möjligt för en kliniker eller prövare att förstå den och göra en opartisk bedömning av nytta-risk-förhållandet för att fastställa huruvida den föreslagna kliniska prövningen är lämplig. Prövarhandboken ska sammanställas utifrån all tillgänglig information och alla bevis som

stöder den logiska grunden för den föreslagna kliniska prövningen och den säkra användningen av prövningsläkemedlet i den kliniska prövningen, och presenteras i form av sammanfattningar.

28. Om prövningsläkemedlet är godkänt och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning ska den godkända produktresumén utgöra prövarhandboken. Om användningsvillkoren i den kliniska prövningen skiljer

sig från dem som godkänts ska produktresumén kompletteras med en sammanfattning av de relevanta icke-kliniska och kliniska data som stöder användningen av prövningsläkemedlet i den kliniska prövningen. Om prövningsläkemedlet endast identifieras i prövningsprotokollet genom sin aktiva substans ska sponsorn välja en produktresumé som motsvarar prövarhandboken för alla läkemedel som innehåller den aktiva substansen och som använts på något prövningsställe.

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

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

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

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

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

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

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

    b) Certifiering av den kvalificerade personen i unionen om att tillverkningen överensstämmer med en god tillverkningssed som minst motsvarar god tillverkningssed i unionen, såvida det inte finns särskilda överenskommelser som fastställs i avtalen om ömsesidigt erkännande mellan unionen och tredjeländer.

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

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

G. DOKUMENTATION OM PRÖVNINGSLÄKEMEDLET

36. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska ge information om kvaliteten på berörda prövningsläkemedel, tillverkning och kontroll av

prövningsläkemedlet samt data från icke-kliniska prövningar och från dess kliniska användning.

36a. I tillämpliga fall, när det gäller prövningsläkemedel för avancerad terapi, ska dokumentationen om prövningsläkemedlet inkludera en förklaring från sponsorn i enlighet med artikel 4a.2 i förordning (EG) nr 1394/2007.

1.1 Data rörande prövningsläkemedlet

Inledning

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

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

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

Kvalitetsdata

40. Kvalitetsdata ska lämnas i en logisk struktur såsom i modul 3 i ICH:s gemensamma tekniska dokument.

Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data

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

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

43. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en kritisk analys av data, däribland en motivering för utelämnade data och en bedömning av läkemedlets säkerhet i samband med den föreslagna kliniska prövningen, snarare än en rent faktamässig sammanfattning av de genomförda studierna.

44. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla ett uttalande om status när det gäller god laboratoriesed eller motsvarande standarder enligt artikel 25.3.

45. Det testmaterial som används i toxicitetsstudier ska vara representativt för det material som används i de kliniska prövningarna vad gäller de kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilerna. Beredningen av testmaterialet ska vara

föremål för sådana kontroller som krävs för att säkerställa detta och därmed stödja studiens giltighet.

▼B

Data från tidigare kliniska prövningar och erfarenhet från användning i människor

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

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

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

Övergripande risk- och nyttobedömning

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

49. Om så är lämpligt ska säkerhetsmarginalerna diskuteras med avseende på den relativa systemiska exponeringen för prövningsläkemedlet, helst på grundval av data om arean under kurvan (AUC) eller om den högsta koncentrationen (C_{max}), beroende på vilket som anses vara mest relevant, snarare än med avseende på den dosering som tillämpas. Även den kliniska relevansen av alla resultat i de icke-kliniska och kliniska studierna och eventuella rekommendationer om vidare monitorering av effekterna av och säkerheten hos de kliniska prövningarna ska diskuteras.

1.2 Förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet genom hänvisning till annan dokumentation

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

Möjlighet att hänvisa till prövarhandboken

51. Sökanden får antingen lämna fristående dokumentation om prövningsläkemedlet eller göra en korshänvisning till prövarhandboken för referenssäkerhetsinformationen och sammanfattningarna av de prekliniska och kliniska delarna av dokumentationen om prövningsläkemedlet. I det senare fallet ska sammanfattningarna av preklinisk och klinisk information omfatta data, helst i tabellform, som är tillräckligt detaljerade för att bedömarna ska kunna fatta ett beslut om prövningsläkemedlets potentiella toxicitet och om säkerheten vid användning av det i den föreslagna kliniska prövningen. Om

någon särskild aspekt av prekliniska eller kliniska data kräver en detaljerad expertförklaring eller en analys utöver vad som normalt skulle ingå i prövarhandboken, ska sökanden lämna preklinisk och klinisk information som en del av dokumentationen om prövningsläkemedlet.

Möjlighet att hänvisa till produktresumén

52. Om prövningsläkemedlet är godkänt får sökanden lämna den version av produktresumén som gäller vid tidpunkten för ansökan som dokumentation om prövningsläkemedlet. De exakta kraven anges i tabell 1. Om nya data tillhandahålls bör det anges tydligt.

▼B

Tabell 1 Innehåll i den förenklade dokumentationen om prövningsläkemedlet

Typer av tidigare bedömning	Kvalitetsdata	Icke-kliniska data	Kliniska data
Prövningsläkemedlet är godkänt eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land och används i den kliniska prövningen			
	Produktresumé		
– enligt villkoren i produktresumén	Produktresu P+A	Om lämpligt Produktresumé	Om lämpligt Produktresumé
En annan beredningsform eller styrka av prövningsläkemedlet är godkänd eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land, och prövningsläkemedlet	Produktresumé+P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet är inte godkänt och har inget godkännande för försäljning i ett ICH-land men den aktiva substansen ingår i ett godkänt läkemedel och			
	Produktresumé+P+A	Ja	Ja
— distribueras av samma tillverkare	Produktresumé+S+P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet har varit föremål för en tidigare ansökan om klinisk prövning och har godkänts i minst två medlemsstater och har inte ändrats och			
	Hänvisning till den tidigare inlämnade ansökan		
– inga nya data finns tillgängliga sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning	Nya data	Nya data	Nya data
	Om lämpligt	Om lämpligt	Om lämpligt

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

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

1.3 Dokumentation om prövningsläkemedel vid placeboanvändning

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

Ga. – GRUNDDOKUMENTATION

54a**.** Grunddokumentationen om prövningsläkemedlet ska som verktyg för att stödja utvecklingen av prövningsläkemedlet samla information som är relevant för de regulatoriska processerna. Grunddokumentationen om prövningsläkemedlet ska beskriva omfattningen av den godkända användningen i kliniska prövningar, inklusive avsedda populationer, administreringsvägar och administreringssätt, doseringsintervall, exponeringsintervall, utvecklingsstadium och, om så är lämpligt, relevanta parametrar som avgör dess tillämplighet i kliniska prövningar.

Grunddokumentationen om prövningsläkemedlet innehåller produktspecifika data och information i prövarhandboken och dokumentationen om prövningsläkemedlet i enlighet med bilaga I punkterna E och G. Dokumentation om god tillverkningssed får ingå i enlighet med bilaga I punkt F.

Om sponsorn använder en hänvisning till en godkänd grunddokumentation om prövningsläkemedel i ansökan om en avsedd motsvarande klinisk prövning ska sponsorn bekräfta att den användning som föreslås i den avsedda motsvarande kliniska prövningen omfattas av den godkända användningen enligt beskrivningen i punkt 1.

Kompletterande information som är specifik för den kliniska prövningen får lämnas i ansökningshandlingarna för motsvarande kliniska prövning.

Gb. – MÖJLIGHET ATT HÄNVISA TILL FÖRENKLAD DOKUMENTATION OM PRÖVNINGSLÄKEMEDEL

54b. Möjlighet att hänvisa till en masterfil för den aktiva substansen, en ytterligare masterfil, en masterfil för plattformsteknik eller ett motsvarande intyg, eller ett intyg som bekräftar att substansens kvalitet kontrolleras på lämpligt sätt genom relevant monografi i Europeiska farmakopén, eller en certifierad masterfil för plattformsteknik enligt [reviderat direktiv 2001/83/EG]. I tillämpliga fall får sponsorn, i stället för att lämna in all relevant information om kvaliteten på den aktiva substansen eller någon annan substans som förekommer eller används vid tillverkningen av prövningsläkemedlet, i kvalitetsavsnittet i dokumentationen om prövningsläkemedlet inkludera en masterfil för den aktiva substansen, eller någon annan masterfil för ytterligare kvalitet eller ett motsvarande giltigt intyg, eller ett intyg som bekräftar att substansens kvalitet kontrolleras på lämpligt sätt genom relevant monografi i Europeiska farmakopén, eller om så är relevant en certifierad masterfil för plattformsteknik enligt [reviderat direktiv 2001/83/EG], förutsatt att den aktiva substansen produceras i enlighet med masterfilen eller dess intyg. En sådan hänvisning ska åtföljas av en fullmakt om tillgång från tillverkaren av substansen om sponsorn inte tillverkar substansen. Tillverkaren eller intygshavaren ska dock

förse sponsorn med alla data som kan krävas för att den senare ska kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren ska skriftligen bekräfta för sponsorn att den ska säkerställa överensstämmelse mellan tillverkningssatserna. Innehavarna av masterfilerna eller tillhörande intyg får inte ändra uppgifterna i masterfilen utan att informera sponsorn. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring ska i tillämpliga fall lämnas till de behöriga myndigheterna och sponsorn. Sponsorn ska i den förenklade dokumentationen om prövningsläkemedlet inkludera alla relevanta data om den aktiva substansen eller dess tillverkning som inte omfattas av den refererade masterfilen eller det refererade intyget. Dessutom ska alla kvalitetsdata om prövningsläkemedlet och dess tillverkning tillhandahållas tillsammans med icke-kliniska och kliniska data.

H. DOKUMENTATION OM TILLÄGGSLÄKEMEDEL

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

I. VETENSKAPLIGA YTTRANDEN OCH PEDIATRISKT PRÖVNINGSPROGRAM

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

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

J. INNEHÅLLET I MÄRKNINGEN AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL

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

Del II

Allmän princip:

Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 26 och artikel 69 vad gäller översättningar av dokument för del I, ska ansökningshandlingarna för en ansökan som är begränsad till del II i den utredningsrapport som avses i artikel 11 och innehållet i en ansökan som avses i artikel 14 begränsas till avsnitten K–S i denna bilaga.

K. REKRYTERINGSFÖRFARANDEN (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

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

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

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

61. All information som lämnas till försökspersonerna (eller, i tillämpliga fall, till deras lagligen utsedda företrädare) innan de beslutar sig för att delta eller avstå från att delta ska lämnas in tillsammans med blanketten för skriftligt informerat samtycke, eller andra sätt enligt artikel 29.1 att registrera informerat samtycke. Om elektroniska medel används ska sponsorn säkerställa att de system som används har proportionerliga säkerhetsnivåer och att det finns skyddsåtgärder avseende konfidentialitet.

62. En beskrivning av förfarandena rörande informerat samtycke för alla försökspersoner, och i synnerhet följande:

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

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

c) När det rör sig om kliniska prövningar i nödsituationer enligt artikel 35 ska förfarandet för att inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller dennes lagligen utsedda företrädare för att fortsätta den kliniska prövningen beskrivas.

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

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

f) Vid användning av elektroniskt informerat samtycke, en beskrivning av det elektroniska systemet och förfarandet för att informera, erhålla, dokumentera och lagra det informerade samtycket.

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

M. PRÖVARENS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

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

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

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

N. LOKALERNAS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

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

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

68. Bevis på försäkringsskydd, garanti eller liknande arrangemang ska lämnas in, om tillämpligt.

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

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

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

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

Q. BETALNINGSBEVIS (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

72. Betalningsbevis ska lämnas in, om tillämpligt.

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

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

S. VARJE ÖVERSÄTTNING AV DOKUMENT FRÅN DEL I I BILAGA I SOM KRÄVS PÅ DET OFFICIELLA SPRÅKET I DEN BERÖRDA MEDLEMSSTATEN i enlighet med artiklarna 26 och 69

Denna inlämning kan, beroende på den berörda medlemsstatens krav, omfatta, men är inte begränsad till, följebrev, vetenskaplig sammanfattning, sammanfattning för lekmän, märkning och patientinriktade dokument från del I av ansökningshandlingarna.”

BILAGA III

Bilaga II till förordning (EU) 2019/6 ska ändras på följande sätt:

1. Avsnitt I.1.8 ska utgå.

2. Avsnitt IIIa.2C2.1.7 ska utgå.

3. Avsnitt IIIa.3A6 ska ändras på följande sätt:

   i) Rubriken IIIa.3A6.1 ska utgå.

   ii) I punkt 1 ska följande stycke läggas till:

   ”Närmare uppgifter om miljöriskbedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Om miljöriskerna för ett veterinärmedicinskt läkemedel redan har bedömts får relevanta skäl för att inte lämna in en ny miljöriskbedömning tillhandahållas.”

   iii) I punkt 2 ska det inledande stycket ersättas med följande:

   ”Miljöriskbedömningen ska utföras i faser. Den första fasen ska bedöma miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av”

   iv) I punkt 3 ska första stycket ersättas med följande:

   ”Om slutsatserna från den första fasen tyder på en relevant potentiell risk för miljön ska sökanden gå vidare till den andra fasen. I den andra fasen ska ytterligare specifika undersökningar av läkemedlets verkningar på vissa ekosystem göras, i enlighet med vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Omfattningen av läkemedlets exponering i miljön, och den tillgängliga information om den eller de berörda substansernas fysikaliska/kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper, inklusive metaboliter i händelse av en identifierad risk, som framkommit under de övriga tester och prövningar som krävs enligt denna förordning ska beaktas.”

   v) Följande punkt ska läggas till som punkt 4:

   ”För veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska miljöriskbedömningen omfatta följande delar, som grundar sig på de allmänna principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG:

   a) Beskrivning av den genetiskt modifierade organismen, de modifieringar som gjorts samt slutproduktens egenskaper[1]; korshänvisningar till andra delar av ansökan är godtagbara.

   b) Identifiering och karakterisering av farorna för miljön och för djurs och människors hälsa.

   c) Exponeringskarakterisering som bedömer hur rimligt eller sannolikt det är att de identifierade farorna förverkligas.

   d) Riskkarakterisering som beaktar omfattningen av varje möjlig fara samt hur rimligt eller sannolikt det är att den skadliga effekten i fråga uppstår.

[1] Korshänvisningar till andra delar av ansökan är möjliga.

e) Föreslagna strategier för riskminimering för att hantera de identifierade riskerna.”

vi) Avsnitt IIIa.3A6.2 ska utgå.

4. Avsnitt IIIb.2C2.1.5 ska utgå.

5. Avsnitt IIIb.3D ska ändras på följande sätt:

i) I punkt 1 ska följande stycke läggas till:

”Närmare uppgifter om miljöriskbedömningen ska lämnas i enlighet med den vägledning som läkemedelsmyndigheten offentliggjort. Om miljöriskerna för ett veterinärmedicinskt läkemedel redan har bedömts får relevanta skäl för att inte lämna in en ny miljöriskbedömning tillhandahållas.”

ii) I punkt 2 ska det inledande stycket ersättas med följande:

”Miljöriskbedömningen ska utföras i faser. Den första fasen ska bedöma miljöns potentiella exponering för läkemedlet och hur stor risk en sådan exponering utgör, särskilt med beaktande av”

iii) Punkt 5 ska ersättas med följande:

”För veterinärmedicinska läkemedel som innehåller eller består av genetiskt modifierade organismer ska miljöriskbedömningen omfatta följande delar, som grundar sig på de allmänna principerna i bilaga II till direktiv 2001/18/EG:

a) Beskrivning av den genetiskt modifierade organismen, de modifieringar som gjorts samt slutproduktens egenskaper; korshänvisningar till andra delar av ansökan är godtagbara.

b) Identifiering och karakterisering av farorna för miljön och för djurs och människors hälsa.

c) Exponeringskarakterisering som bedömer hur rimligt eller sannolikt det är att de identifierade farorna förverkligas.

d) Riskkarakterisering som beaktar omfattningen av varje möjlig fara samt hur rimligt eller sannolikt det är att den skadliga effekten i fråga uppstår.

e) Föreslagna strategier för riskminimering för att hantera de identifierade riskerna.”

6. Avsnitt IIIb.3E ska utgå.

7. Avsnitt V.1.3.2 ska utgå.