Ds 2016:12

Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning

REGERINGSKANSLIET
Utbildningsdepartementet

SOU och Ds kan köpas från Wolters Kluwers kundservice.
Beställningsadress: Wolters Kluwers kundservice, 106 47 Stockholm
Ordertelefon: 08-598 191 90
E-post: kundservice@wolterskluwer.se
Webbplats: wolterskluwer.se/offentligapublikationer

För remissutsändningar av SOU och Ds svarar Wolters Kluwer Sverige AB
på uppdrag av Regeringskansliets förvaltningsavdelning.
Svara på remiss – hur och varför
Statsrådsberedningen, SB PM 2003:2 (reviderad 2009-05-02).
En kort handledning för dem som ska svara på remiss.
Häftet är gratis och kan laddas ner som pdf från eller beställas på regeringen.se/remisser

Omslag: Regeringskansliets standard
Tryck: Elanders Sverige AB, Stockholm 2016

ISBN 978-91-38-24447-0
ISSN 0284-6012

Innehåll

Innehåll **1**

Sammanfattning **5**

1 Författningsförslag **9**

1.1 Förslag till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor 9

1.2 Förslag till lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) 14

1.3 Förslag till förordning om ändring i förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor 16

1.4 Förslag till förordning om ändring i förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder 20

2 Ärendet **25**

3 Det nuvarande systemet för etikprövning av klinisk läkemedelsprövning **27**

3.1 Vad är kliniska läkemedelsprövningar? 27

3.2 Direktiv 2001/20/EG om kliniska prövningar av humanläkemedel 28

3.3 Tillstånd och godkännande gällande genomförande av klinisk läkemedelsprövning 28

3.4 Vad innebär etikprövningslagen? 28

3.5 Vad innebär etikprövningsförordningen? 31

3.6 Bestämmelser om ledamöter m.m. i förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder 32

4 EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel 35

4.1 Bakgrund 35

4.2 EU-förordningens innehåll 35

5 Vilka författningsändringar behövs med anledning av EU-förordningen? 45

5.1 Hur bör beslutsprocessen rörande tillstånd för klinisk läkemedelsprövning utformas? 46

5.1.1 De regionala etikprövningsnämndernas etiska granskning av klinisk läkemedelsprövning 46

5.1.2 Regler om yttrande och kriterier för den etiska granskningen 48

5.1.3 Terminologi 53

5.1.4 Överklagande 54

5.1.5 Ärendena ska fördelas mellan alla de regionala etikprövningsnämnderna 55

5.1.6 Handläggningstider 59

5.1.7 Möjligheten till överlämnande till Centrala etikprövningsnämnden tas bort 59

5.1.8 Möjlighet till flera vetenskapliga sekreterare 60

5.2 Ledamöter 62

5.2.1 Etikkommitténs sammansättning 62

5.2.2 Redogörelse för ekonomiska intressen 63

5.2.3 Särskild sakkunskap 65

5.3 Språket i ansökan 65

5.4 Rapportering under utförande av kliniska läkemedelsprövningar 66

5.5 Avgifter 67

5.6 Sekretess 69
5.6.1 Sekretess enligt EU-förordningen och den svenska offentlighetsprincipen 70
5.6.2 Vilka sekretessbestämmelser i EU-förordningen har relevans för de regionala etikprövningsnämndernas verksamhet? 73
5.6.3 Sekretess om de regionala etikprövningsnämnderna får direktåtkomst till EU-databasen 74
5.6.4 Sekretess om de regionala etikprövningsnämnderna inte får direktåtkomst till EU-databasen 81
5.6.5 Rätten att meddela och offentliggöra uppgifter 82

6 Övriga bedömningar 83

6.1 Uppdrag om system för överföring av information till de regionala etikprövningsnämndernas ärendehanteringssystem 83

7 Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser 85

8 Konsekvenser 87

8.1 Ekonomiska konsekvenser 87

8.2 Övriga konsekvenser 89

9 Författningskommentar 91

9.1 Lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor 91

9.2 Lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) 97

Bilaga 1 Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG 101

Bilaga 2 Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG 177

Bilaga 3 Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG 179

Bilaga 4 Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG 181

Bilaga 5 Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC 183

Sammanfattning

Promemorian innehåller förslag som syftar till att anpassa svensk rätt gällande etikprövning av forskning som avser människor till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG [EUT L 158, 27.5.2014, s. 1, Celex 32014R0536, (EU-förordningen)]. EU-förordningen syftar till att ytterligare harmonisera reglerna om genomförande av kliniska prövningar inom Europeiska unionen och därmed förenkla förfarandet, speciellt gällande prövningar som ska ske i flera medlemsstater. EU-förordningen trädde i kraft den 16 juni 2014, men det är inte beslutat när den ska börja tillämpas.

I promemorian föreslås ändringar i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning på människor (etikprövningslagen), offentlighets- och sekretesslagen (2009:400), förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning på människor (etikprövningsförordningen) och förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder. Ändringarna rör bl.a. handläggnings- och beslutsprocessen avseende ansökningar om att få utföra klinisk läkemedelsprövning och de regionala etikprövningsnämndernas sammansättning.

Promemorians förslag innebär att en etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av en regional etikprövningsnämnd. Den etiska granskningen ska utgå från de kriterier för etikprövning och den särskilda förutsättning för godkännande som anges i etikprövningslagen. Resultatet av den etiska granskningen ska redovisas i ett yttrande som ska lämnas till Läkemedelsverket. Av yttrandet ska framgå om resultatet av granskningen innebär att ansökan om klinisk läkemedelsprövning bör godkännas, godkännas med vissa villkor eller inte godkännas. Yttrandet ska beslutas i

enlighet med gällande regler om beslutsförhet för en regional etikprövningsnämnd.

Vidare innebär förslagen att beslutet om yttrande inte ska kunna överklagas till Centrala etikprövningsnämnden och att ärenden om etik granskning av klinisk läkemedelsprövning inte heller ska kunna överlämnas dit.

Ärendena om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska fördelas mellan alla regionala etikprövningsnämnderna enligt principer som nämnderna själva beslutar om. För att underlätta arbetet och den eventuellt större arbetsbörda som de nya beredningsrutinerna kan komma att innebära för etikprövningsnämnderna, föreslås att ordföranden för en avdelning ska kunna utse flera ledamöter samtidigt att vara vetenskapliga sekreterare. Vid de avdelningar som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska patientorganisationer vara representerade bland de ledamöter som företräder allmänna intressen. Vidare ska ledamöter och ersättare i de avdelningar som bedömer ansökningar om klinisk läkemedelsprövning varje år lämna en redogörelse för sina ekonomiska intressen i de delar dessa intressen skulle kunna påverka ledamotens eller ersättarens bedömning.

Eftersom en medlemsstat enligt EU-förordningen inte får kräva att avgifter ska betalas till flera organ som deltar i prövningen ska avgifter för kliniska läkemedelsprövningar inte längre regleras i etikprövningsförordningen. I promemorian föreslås att Läkemedelsverket får ta ut avgiften och redovisa den del av avgiftsintäkterna som avser etisk granskning mot inkomsttitel på statsbudgeten. Samtidigt görs bedömningen att den del av ansökningsavgiften för tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning som avser etisk granskning bör vara 21 000 kronor. För etisk gransking av en ansökan om väsentlig ändring av en klinisk läkemedelsprövning bör denna del vara 3 000 kronor.

I promemorian föreslås också att sekretess ska gälla för uppgift i det yttrande som en regional etikprövningsnämnd med anledning av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning ska lämna till Läkemedelsverket, dels för uppgift om enskilds personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon närstående lider men, dels för uppgift om enskilds ekonomiska förhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada

om uppgiften röjs. En ny bestämmelse om överföring av sekretess föreslås också.

Lag- och förordningsändringarna föreslås träda i kraft den dag regeringen bestämmer.

Utöver dessa ändringar behöver anpassningar göras i svensk rätt avseende bl.a. bestämmelser om läkemedel. Sådana ändringsförslag lämnas i promemorian Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:11), som har utarbetats av Socialdepartementet och som remitteras parallellt med denna promemoria.

1 Författningsförslag

1.1 Förslag till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

Härigenom föreskrivs i fråga om lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

dels att 11 a § ska upphöra att gälla,

dels att 1, 2, 24 och 25 §§ ska ha följande lydelse,

dels att det i lagen ska införas två nya paragrafer, 5 a och 23 a § och närmast före 5 a och 23 a § nya rubriker av följande lydelse.

Nuvarande lydelse	*Föreslagen lydelse*
	1 §
Denna lag innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Den innehåller också bestämmelser om samtycke till sådan forskning.	Denna lag innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Den innehåller också bestämmelser om samtycke till sådan forskning. *Därutöver finns bestämmelser om etisk granskning av sådan forskning som består i klinisk läkemedelsprövning.*

Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning.

2 §[1]

I denna lag avses med

forskning: vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund, dock inte sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå,

forskningshuvudman: en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs

forskningsperson: en levande människa som forskningen avser, *och*

forskningsperson: en levande människa som forskningen avser,

klinisk läkemedelsprövning: forskning som består i klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper,

etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning: *sådan etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning som en etikkommitté ska utföra enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 563/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, i den ursprungliga lydelsen, och*

behandling av personuppgifter: sådan behandling som anges i 3 § personuppgiftslagen (1998:204).

[1] Senaste lydelse 2008:192.

Etisk granskning av klinisk läkemedesprövning

5 a §

Vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska 6–11 §§, 14 § första stycket, 15, 23, 29, 30 och 36 §§ inte tillämpas.

Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning

23 a §

Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av en sådan regional nämnd som anges i 24 §. Vid en sådan granskning finns, utöver vad som följer av denna lag, bestämmelser också i förordning (EU) nr 536/2014, i den ursprungliga lydelsen, och i läkemedelslagen (2015:315).

Den etiska granskningen ska utgå från de kriterier för etikprövning som anges i 7–10 §§ och den särskilda förutsättning för godkännande som anges i 14 § första stycket. Vid granskningen får bestämmelserna i artikel 6 och 7 i förordning (EU) nr 536/2014, i den ursprungliga lydelsen, beaktas.

Resultatet av granskningen ska redovisas i ett yttrande som ska

lämnas till Läkemedelsverket. Av yttrandet ska framgå om resultatet av granskningen innebär att ansökan om klinisk läkemedelsprövning bör godkännas, godkännas med vissa villkor eller inte godkännas. Om den forskning som ansökan gäller avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa, ska det också anges vilka krav som bör gälla i fråga om information och samtycke för användning av materialet.

Yttrandet ska beslutas i enlighet med 26 och 27 §§.

24 §

Det *skall* finnas regionala nämnder med uppgift att pröva ansökningar som *sägs* i 23 §.

Det *ska* finnas regionala nämnder med uppgift att pröva *sådana* ansökningar som *anges* i 23 § *och lämna sådana yttranden som anges i 23 a §.*

Nämnderna har till uppgift också att pröva vissa frågor i samband med inrättande av biobanker enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

25 §

En regional nämnd *skall* vara indelad i två eller flera avdelningar. En avdelning *skall* pröva ärenden inom vissa forskningsområden.

En avdelning *skall* bestå av ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna *skall* tio ha vetenskaplig kompetens och fem företräda allmänna intressen. Det får utses

En regional nämnd *ska* vara indelad i två eller flera avdelningar. En avdelning *ska* pröva ärenden inom vissa forskningsområden.

En avdelning *ska* bestå av ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna *ska* tio ha vetenskaplig kompetens och fem företräda allmänna intressen. *Vid de*

ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden *skall* vara eller ha varit ordinarie domare.	*avdelningar som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska patientorganisationer vara representerade bland de ledamöter som företräder allmänna intressen.* Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden *ska* vara eller ha varit ordinarie domare.
Alla ledamöter och ersättare *skall* utses av regeringen för en bestämd tid.	Alla ledamöter och ersättare *ska* utses av regeringen för en bestämd tid.

---

1. Denna lag träder i kraft den dag som regeringen bestämmer.
2. Regeringen får meddela de övergångsbestämmelser som behövs.

1.2 Förslag till lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Härigenom föreskrivs i fråga om offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

dels att 24 kap. 3 § ska ha följande lydelse,

dels att det i lagen ska införas en ny paragraf, 24 kap. 3 a §, och närmast före 24 kap. 3 a § en ny rubrik av följande lydelse.

Nuvarande lydelse	*Föreslagen lydelse*
24 kap.	
3 §	
Sekretess gäller i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor	Sekretess gäller i verksamhet som består i etikprövning, *etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning* och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor
1. för uppgift om en enskilds personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon närstående till denne lider men, och	
2. för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden, om det kan antas att den enskilde lider ekonomisk skada om uppgiften röjs.	
Sekretess gäller inte beslut i ärende.	Sekretess gäller inte beslut i *andra ärenden än sådana som avser yttrande om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning*.
För uppgift i en allmän handling gäller sekretessen enligt första stycket 1 i högst sjuttio år och enligt första stycket 2 i högst tjugo år.	För uppgift i en allmän handling gäller sekretessen enligt första stycket 1 i högst sjuttio år och enligt första stycket 2 i högst tjugo år *i verksamhet som består i etikprövning och i högst fyrtio år i verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning*.

Överföring av sekretess

3 a §

Får en myndighet en uppgift som är sekretessreglerad i 3 § första stycket från en regional etikprövningsnämnd, för att bistå i den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, blir sekretessbestämmelsen tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten.

Denna lag träder i kraft den dag som regeringen bestämmer.

1.3 Förslag till förordning om ändring i förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor

Härigenom föreskrivs i fråga om förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor

dels att 7 § ska upphöra att gälla,
dels att rubriken närmast före 8 § ska utgå,
dels att 5 och 6 §§ och bilaga 2 ska ha följande lydelse,
dels att rubriken närmast efter 4 c § ska sättas närmast före 8 §,
dels att det ska införas en ny paragraf, 1 a §, av följande lydelse.

Nuvarande lydelse	*Föreslagen lydelse*
	1 a § *Vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska 2–4 §§, 4 c och 10 §§ inte tillämpas.*

Nuvarande lydelse

5 §

I de fall ansökan avser klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper (klinisk läkemedelsprövning) skall den regionala etikprövningsnämnden fatta beslut inom de tider som anges i nedanstående tabell. Tiden börjar löpa från och med att en komplett ansökan kommer in till behörig regional etikprövningsnämnd.

Ansökan avser	*Antal dagar*
Läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer	*90*
–i de fall det finns föreskrifter om skyldighet för nämnden att höra någon annan myndighet	*180*
Ändring enligt 4 §	*35*
Xenogen cellterapi	*ingen tidsbegränsning*
Övriga kliniska läkemedelsprövningar	*60*

Föreslagen lydelse

5 §

Bestämmelser om handläggningstider för ansökningar om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning finns i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, i den ursprungliga lydelsen.

Nuvarande lydelse	*Föreslagen lydelse*
	6 §
Tiden enligt 5 § får vid ett tillfälle förlängas om den regionala etikprövningsnämnden begär ytterligare information från den sökande. Antalet dagar enligt 5 § förlängs i sådana fall med det antal dagar som löper från det att informationen begärdes till dess att den kommit in.	*Ledamöter och ersättare i en avdelning i en regional etikprövningsnämnd som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska varje år lämna en redogörelse för sina ekonomiska intressen i de delar dessa intressen skulle kunna påverka ledamotens eller ersättarens bedömning. Ledamöter och ersättare ska lämna sin redogörelse till ordföranden för nämndledningen. Ordföranden för nämndledningen ska lämna sin redogörelse till regeringen.*

Bilaga 2

Nuvarande lydelse

I denna bilaga anges avgifter för prövning av ansökan om etikprövning.

Ansökan som	Avgift
avser forskning där endast en forskningshuvudman deltar	5 000 kr
avser forskning där mer än en forskningshuvudman deltar	16 000 kr
avser forskning där mer än en forskningshuvudman deltar, men där samtliga forskningspersoner eller forskningsobjekt enligt 4 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, har ett omedelbart samband med endast en av forskningshuvudvudmännen	5 000 kr
endast innefattar behandling av personuppgifter	5 000 kr
avser forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning	*16 000 kr*
avser ändring enligt 4 §	2 000 kr

Föreslagen lydelse

I denna bilaga anges avgifter för prövning av ansökan om etikprövning.

Ansökan som	Avgift
avser forskning där endast en forskningshuvudman deltar	5 000 *kronor*

avser forskning där mer än en forskningshuvudman deltar	16 000 *kronor*
avser forskning där mer än en forskningshuvudman deltar, men där samtliga forskningspersoner eller forskningsobjekt enligt 4 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, har ett omedelbart samband med endast en av forskningshuvudvudmännen	5 000 *kronor*
endast innefattar behandling av personuppgifter	5 000 *kronor*
avser ändring enligt 4 §	2 000 *kronor*

1.4 Förslag till förordning om ändring i förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder

Härigenom föreskrivs i fråga om förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder

dels att 1, 7 a och 8 §§ ska ha följande lydelse,

dels att det ska införas en ny paragraf, 9 a §, och närmast före 9 a § en ny rubrik av följande lydelse.

Nuvarande lydelse *Föreslagen lydelse*

1 §

Det ska finnas regionala etikprövningsnämnder med uppgift att pröva ansökningar om etikprövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.

Nämnderna har även till uppgift att pröva vissa frågor enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

Nämnderna ska även yttra sig över sådana ansökningar om kliniska läkemedelsprövningar som anges i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, i den ursprungliga lydelsen.

Nuvarande lydelse

7 a §[1]

De landsting som anges nedan ska lämna förslag till regeringen på ledamöter och ersättare som företräder allmänna intressen i respektive regional etikprövningsnämnd. Innan *de* lämnar förslag ska de samråda med andra landsting i de län som ingår i respektive

[1] Senaste lydelse 2008:352.

nämnds upptagningsområde enligt bilaga 1 till förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor.

Nämnd	Landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg	Västra Götalands läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Linköping	Östergötlands läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Lund	Skåne läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm	Stockholms läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Umeå	Västerbottens läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala	Uppsala läns landsting

Föreslagen lydelse

7 a §[2]

De landsting som anges nedan ska lämna förslag till regeringen på ledamöter och ersättare som företräder allmänna intressen i respektive regional etikprövningsnämnd. *I förslaget ska det ingå minst en ledamot och en ersättare som representerar patientorganisationer för varje avdelning som prövar ansökningar som gäller medicinsk forskning.* Innan *landstingen* lämnar förslag ska de samråda med andra landsting i de län som ingår i respektive nämnds upptagningsområde enligt bilaga 1 till förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor.

[2] Senaste lydelse 2008:352.

Nämnd	Landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg	Västra Götalands läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Linköping	Östergötlands läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Lund	Skåne läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm	Stockholms läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Umeå	Västerbottens läns landsting
Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala	Uppsala läns landsting

Nuvarande lydelse	*Föreslagen lydelse*
8 §	
För varje avdelning utser ordföranden en av ledamöterna att vara vetenskaplig sekreterare för avdelningen för en bestämd tid.	För varje avdelning utser ordföranden en *eller flera* av ledamöterna att vara vetenskaplig sekreterare för avdelningen för en bestämd tid.
Den vetenskapliga sekreteraren ska förbereda ärendena inför avdelningens sammanträden samt bistå ordföranden och avdelningen i övrigt med vetenskaplig kompetens.	
	Fördelning av ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning
	9 a §
	De regionala etikprövningsnämnderna ska gemensamt be-

sluta hur ärenden om etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar enligt förordning (EU) nr 536/2014, i den ursprungliga lydelsen, ska fördelas mellan de olika nämnderna.

2 Ärendet

Europaparlamentet och rådet antog den 16 april 2014 förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EUT L 158, 27.5.2014, s. 1, Celex 32014R0536). Förordningen jämte rättelser är bifogade denna promemoria som *bilagor 1–4*. Den engelska lydelsen av förordningen är bifogad som *bilaga 5*. Förordningen är till alla delar bindande och direkt tillämplig i Sverige. Den ska alltså inte genomföras genom nationell normgivning. För svenskt vidkommande föranleder förordningen dock införande av vissa undantagsbestämmelser och kompletterande bestämmelser som bedöms nödvändiga för att säkerställa en ändamålsenlig tillämpning.

Regeringskansliet (Utbildningsdepartementet) beslutade den 12 september 2014 att ge en utredare i uppdrag att göra en översyn av organisationen för etikprövning (U2014/5447/SAM). I översynen ingår bl.a. att analysera och föreslå vilka åtgärder som behövs med anledning av ovan nämnda EU-förordning när det gäller de svenska bestämmelserna om etikprövning av forskning som avser människor. Den 3 december 2014 gavs uppdraget till professor Staffan Edén. Utredarens redovisning av de delar av uppdraget som rör åtgärder med anledning av EU-förordningen utgör grunden för denna promemoria. Den slutliga redovisningen av uppdraget om en översyn av organisationen för etikprövning lämnades den 17 december 2015.

Åtgärder som behövs i annan lagstiftning gällande EU-förordningen behandlas i promemorian Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:11), utarbetad av Socialdepartementet. Den promemorian remitteras parallellt med denna promemoria.

3 Det nuvarande systemet för etikprövning av klinisk läkemedelsprövning

3.1 Vad är kliniska läkemedelsprövningar?

Kliniska läkemedelsprövningar, också kallat kliniska prövningar, är undersökningar på friska eller sjuka människor för att studera effekten av ett läkemedel eller behandlingsmetod. I en klinisk läkemedelsprövning jämförs oftast olika behandlingar, t.ex. kan man jämföra en grupp som fått en viss behandling med en kontrollgrupp som inte fått behandlingen. Exempel på kliniska läkemedelsprövningar är utvärdering av substansers lämplighet som läkemedel, studier av effekterna av olika dieter eller studier av olika behandlingars effekt.

Den forskning som genomförs i form av kliniska läkemedels prövningar leder till utveckling av nya läkemedel, vidareutveckling av befintliga läkemedel och förbättringar av behandlingar med läkemedel. Kliniska läkemedelsprövningar är därför en oumbärlig del av den kliniska forskningen, som i sin tur är nödvändig för att man ska kunna utveckla läkemedel och förbättra sjukvården.

I EU-förordningen definieras en klinisk prövning som varje undersökning avseende människor vilken genomförs i syftet att säkerställa att läkemedel är säkra och/eller effektiva och där behandlingen eller den diagnostik som tillämpas på försökspersonerna avviker från normal klinisk praxis.

3.2 Direktiv 2001/20/EG om kliniska prövningar av humanläkemedel

Bestämmelser om kliniska prövningar finns i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020). Direktivet har genomförts i svensk rätt bland annat genom läkemedelslagen (2015:315) och etikprövningslagen. Direktivets syfte är att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar i den Europeiska unionen.

3.3 Tillstånd och godkännande gällande genomförande av klinisk läkemedelsprövning

En forskningshuvudman som vill genomföra en klinisk läkemedelsprövning ska idag ansöka till både Läkemedelsverket och en regional etikprövningsnämnd. För att i Sverige genomföra en klinisk läkemedelsprövning krävs således i dag både tillstånd från Läkemedelsverket och godkännande från en regional eller central etikprövningsnämnd. Läkemedelsverket ger idag tillstånd enligt läkemedelslagen (2015:315). Regelverk och förfaringssätt för Läkemedelsverkets prövning beskrivs närmare i Ds 2016:11. De författningar som styr etikprövningen presenteras nedan.

3.4 Vad innebär etikprövningslagen?

Etikprövningslagen innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor och om samtycke till sådan forskning. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning (1 §).

Etikprövningslagen tillämpas bland annat på forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson, utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt, eller som innebär en uppenbar risk att skada forsknings-

personen fysiskt eller psykiskt (4 §). Lagen tillämpas på forskning som ska utföras i Sverige (5 §).

Den forskning som lagen omfattar ska ha godkänts vid en etikprövning innan den får utföras. Ett godkännande får förenas med villkor. Även om forskningen har godkänts vid en etikprövning får forskningen inte utföras, om den strider mot någon annan författning (6 §).

Lagen anger allmänna utgångspunkter för etikprövningen (7–11 §§). Därav framgår att forskning endast får godkännas om den kan utföras med respekt för människovärdet. Mänskliga rättigheter och grundläggande friheter ska alltid beaktas vid etikprövningen samtidigt som hänsyn ska tas till intresset av att ny kunskap kan utvecklas genom forskning. Vidare ska människors välfärd ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. Forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Forskning får däremot inte godkännas, om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet. Vidare får forskning bara godkännas om den ska utföras av eller under överinseende av en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs. I 11 a § anges att de bestämmelser som finns i 7 kap. 6 och 7 §§ läkemedelslagen (2015:315) även ska tillämpas vid etikprövningen. Dessa bestämmelser innehåller särskilda regler om i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får genomföras på underåriga och på den vars mening inte kan inhämtas på grund av sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande.

Etikprövningslagen innehåller också bestämmelser om information och samtycke bl.a. vid forskning som avser fysiskt ingrepp på en forskningsperson och forskning som bedrivs enligt en metod som syftar till fysisk eller psykisk påverkan av en forskningsperson. Om det i någon annan författning finns särskilda föreskrifter om information och samtycke vid sådan forskning, ska emellertid de föreskrifterna gälla i stället för bestämmelserna i etikprövningslagen (13 §). Detta innebär att läkemedelslagens bestämmelser om information och samtycke ska tillämpas vid kliniska läkemedelsprövningar. Forskning får enligt etikprövningslagen godkännas bara om det kan förutsättas att tillämpliga bestämmelser om infor-

mation och samtycke kommer att följas (14 §). Om forskning avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa, ska det vid ett godkännande bestämmas vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av materialet (15 §).

Ansökan om etikprövning av forskning ska göras av forskningshuvudmannen (23 §). Med forskningshuvudman avses i lagen en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs.

I etikprövningslagen anges också hur etikprövningen ska organiseras. Ansökningarna ska prövas av regionala nämnder (24 §). Varje regional nämnd ska vara indelad i avdelningar. En avdelning ska bestå av en ordförande, som är eller har varit ordinarie domare, tio ledamöter med vetenskaplig kompetens och fem ledamöter som företräder allmänna intressen. Regeringen ska utse alla ledamöterna (25 §).

En avdelning inom en regional nämnd är beslutför när ordföranden och minst åtta övriga ledamöter är närvarande. Av de övriga ledamöterna ska minst fem ha vetenskaplig kompetens och minst två företräda allmänna intressen. Ledamöter med vetenskaplig kompetens ska alltid vara i flertal, när ett ärende avgörs (26 §). En avdelning är beslutför med ordföranden ensam vid förberedande åtgärd, rättelse av skrivfel och liknande, annat beslut som inte innebär något slutligt avgörande av ett ärende och prövning av fråga om avvisning eller avskrivning av ärende. Ordföranden får också lämna över sådana uppgifter till en föredragande vid nämnden. En avdelning får lämna över till ordföranden eller någon annan ledamot att efter prövning i sak avgöra ett visst ärende eller ärenden som är sådana att tidigare vägledande avgöranden kan tillämpas eller som annars är av sådant slag att de inte behöver avgöras av avdelningen (27 §).

Det ska vidare finnas en central nämnd för etikprövning av forskning (31 §). Den centrala nämnden ska bestå av en ordförande, som är eller har varit ordinarie domare, fyra ledamöter med vetenskaplig kompetens och två ledamöter som företräder allmänna intressen. Alla ledamöterna ska utses av regeringen (32 §).

Om en regional nämnd finner att ett forskningsprojekt som ska etikprövas ger upphov till nya och principiella frågeställningar, bör nämnden hämta in yttranden från Vetenskapsrådet och andra

berörda myndigheter innan ärendet avgörs (28 §). Om en regional nämnd är oenig om utgången av etikprövningen, kan nämnden i vissa situationen överlämna ärendet till den centrala nämnden för avgörande (29 §).

Den regionala nämndens beslut i ett ärende om etikprövning får överklagas hos den centrala nämnden av forskningshuvudmannen, om den regionala nämnden har avgjort ärendet och beslutet har gått huvudmannen emot (36 §). Den centrala nämndens beslut i ett ärende om etikprövning får inte överklagas (37 §).

Tillsyn över efterlevnaden av etikprövningslagen ska utövas av den centrala nämnden i den mån tillsynen inte faller inom någon annan myndighets ansvarsområde (34 §).

3.5 Vad innebär etikprövningsförordningen?

Etikprövningsförordningen innehåller bestämmelser om bl.a. ansökan, handläggningstider och avgifter.

En ansökan som avser forskning som ska utföras av ett statligt universitet eller en statlig högskola ska prövas av den regionala etikprövningsnämnd inom det upptagningsområde som forskningshuvudmannen hör till. En ansökan som avser forskning som ska utföras av någon annan forskningshuvudman prövas av den regionala etikprövningsnämnd inom vars upptagningsområde forskningshuvudmannen har sitt säte. Om forskningshuvudmannen har sitt säte i ett annat land än Sverige eller om säte inte är bestämt, ska ansökan prövas av den nämnd inom vars upptagningsområde forskningen i huvudsak ska utföras. En ansökan som avser forskning som ska utföras inom flera regionala etikprövningsnämnders upptagningsområden ska prövas av den nämnd till vars upptagningsområde den forskningshuvudman som är huvudansvarig för forskningsprojektet hör. Om en forskningshuvudman inte hör till ett upptagningsområde, ska ansökan prövas av den nämnd inom vars upptagningsområde forskningen i huvudsak ska utföras (3 §). Den regionala etikprövningsnämnd som har prövat en ursprunglig ansökan ska även pröva en ansökan som avser en ändring av ett godkännande. Detta gäller även om den Centrala etikprövningsnämnden har prövat den ursprungliga ansökan (4 §).

I de fall en ansökan till etikprövningsnämnd avser klinisk läkemedelsprövning ska den regionala etikprövningsnämnden fatta sitt beslut inom särskilt angivna tidsgränser. När det gäller läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer ska beslut fattas inom 90 dagar, men i de fall det finns föreskrifter om skyldighet för nämnden att höra någon annan myndighet i sådana ärenden är gränsen 180 dagar. För ärenden om xenogen cellterapi finns ingen tidsbegränsning. I övriga fall ska beslut fattas inom 60 dagar (5 §). Samma tidsgränser gäller även om en regional etikprövningsnämnd har överlämnat ett ärende till den centrala nämnden (7 §). Tiden får vid ett tillfälle förlängas om den regionala etikprövningsnämnden begär ytterligare information från den sökande. Antalet dagar enligt 5 § förlängs i sådana fall med det antal dagar som löper från det att informationen begärdes till dess att den kommit in (6 §).

En regional etikprövningsnämnd har rätt att ta ut avgifter för prövning av ärenden enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (10 §). För en ansökan som avser forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning är avgiften 16 000 kronor. För en ändringsansökan är avgiften 2 000 kronor.

3.6 Bestämmelser om ledamöter m.m. i förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder

I förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder anges vilka de regionala etikprövningsnämnderna är. Det finns sex sådana nämnder (4 §). En regional etikprövningsnämnd består av två eller flera avdelningar enligt bilagan till förordningen (5 §). I förordningen finns vidare bestämmelser om en regional etikprövningsnämnds ledning och om vilka beslut som får fattas av denna (6 §).

Det anges vilka universitet som ska lämna förslag till regeringen på ledamöter och ersättare med vetenskaplig kompetens och vilka landsting som ska lämna förslag till regeringen på ledamöter och ersättare som företräder allmänna intressen i respektive regional etikprövningsnämnd (7 och 7 a §§). Det anges också vilka universitet som ska upplåta lokaler och svara för att kansligöromål,

föredragning av ärenden och därmed sammanhängande uppgifter utförs åt nämnderna (9 §).

För varje avdelning utser ordföranden en av ledamöterna att vara vetenskaplig sekreterare för avdelningen för en bestämd tid. Den vetenskapliga sekreteraren ska förbereda ärendena inför avdelningens sammanträden samt bistå ordföranden och avdelningen i övrigt med vetenskaplig kompetens (8 §).

När etiska frågor av ny och principiell karaktär handläggs ska om möjligt samtliga ledamöter vara närvarande (12 §).

I ärenden om prövning av forskning som avser underåriga eller beslutsoförmögna personer ska det vid prövningen inom avdelningen finnas särskild kompetens eller ett särskilt inhämtat yttrande från en expert i frågan. Den särskilda kompetens som avses är kompetens inom barnmedicin, psykiatri eller geriatrik vid avdelningar som prövar ansökningar som gäller medicinsk forskning, och kompetens inom sådan forskning som är aktuell i ärendet vid avdelningar som prövar ansökningar som gäller övrig forskning (13 §).

4 EU-förordningen om kliniska prövningar av humanläkemedel

4.1 Bakgrund

Syftet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34, Celex 32001L0020) var att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar i den Europeiska unionen. Det har dock visat sig att regelverket endast delvis har harmoniserats. För att ytterligare harmonisera reglerna om genomförande av kliniska prövningar inom unionen och därmed förenkla förfarandet, speciellt gällande prövningar som ska ske i flera medlemsstater, har Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG beslutats. Som titeln antyder kommer direktiv 2001/20/EG att ersättas av nämnda EU-förordning.

4.2 EU-förordningens innehåll

Innehållet i EU-förordningen beskrivs i sin helhet i Ds 2016:11. I föreliggande promemoria koncentreras sammanställningen till de delar av EU-förordningen som rör etisk granskning.

Ansökan om tillstånd att utföra en klinisk prövning

Enligt artikel 3 i EU-förordningen får en klinisk prövning endast genomföras om försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande skyddas och ges företräde framför alla andra intressen, och den är utformad för att generera tillförlitliga och robusta data. Enligt artikel 4 ska kliniska prövningar genomgå vetenskaplig och etisk granskning och godkännas i enlighet med EU-förordningen.

Ansökan om tillstånd att utföra en klinisk prövning lämnas in av en sponsor till avsedda berörda medlemsstater via en webbportal (EU-portalen) som Europeiska läkemedelsmyndigheten ska upprätthålla (artikel 5.1 och 80). Med sponsor avses person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, leda och ordna med finansieringen av en klinisk prövning (artikel 2.14). Därefter ska all kommunikation mellan sponsor och berörda medlemsstater ske via EU-portalen. I EU-förordningen regleras beslutsprocessen gällande tillstånd för klinisk läkemedelsprövning men även beslutsprocessen för tillstånd att utvidga en klinisk prövning till ytterligare ett land (artikel 14) och tillstånd till väsentlig ändring rörande en klinisk prövning (artikel 15–24). Språket i ansökan, eller delar av den, ska fastställas av den berörda medlemsstaten. Vid fastställandet av språket i ansökan ska medlemsstaten överväga att för den dokumentation som inte riktar sig till försökspersonen, godta ett språk som förstås allmänt på det medicinska området (artikel 26).

Den etiska granskningens utförare och omfattning

Av artikel 4 framgår att den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Enligt definitionen i artikel 2.11 är en etikkommitté ett oberoende organ i en medlemsstat vilket inrättats i enlighet med nationell rätt i den medlemsstaten och som har befogenhet att avge yttranden i samband med tillämpningen av EU-förordningen, med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer.

Etikkommitténs granskning får omfatta alla de aspekter som enligt EU-förordningen ska bedömas och sammanställas i de utred-

ningsrapporert som ska ligga till grund för tillstånd att genomföra en klinisk prövningi en medlemsstat.

Frister och förfaranden gällande ansökan

Medlemsstaterna ska säkerställa att tidsramarna och förfarandena för den etiska granskningen är förenliga med de frister och förfaranden som anges i EU-förordningen (artikel 4).

Rapporterande medlemsstat

Om den kliniska prövningen enbart berör en medlemsstat ska den staten vara rapporterande medlemsstat. Om den kliniska prövningen ska genomföras i flera medlemsstater ska en av dessa berörda medlemsstater vara rapporterande medlemsstat.

Bedömning av om en ansökan är fullständig

Den rapporterande medlemsstaten ska i ett första led bedöma om den kliniska prövningen omfattas av EU-förordningen och om ansökan är fullständig (artikel 5). I artikeln anges de övriga berörda medlemsstaternas möjligheter att lämna synpunkter som är relevanta för bedömningen av detta. Vidare anges det i artikeln att den rapporterande medlemsstaten ska underrätta sponsorn om den kliniska prövningen omfattas av EU-förordningen och om ansökan är fullständig senast tio dagar efter att ansökan har lämnats in. Om en sådan underrättelse inte har skett inom nämnda period anses ansökan avse en sådan klinisk prövning som omfattas av EU-förordningen och att ansökan är fullständig.

Om den rapporterande medlemsstaten finner att ansökan inte är fullständig eller att den kliniska prövningen inte omfattas av EU-förordningen ska den ge sponsorn möjlighet att lämna synpunkter eller komplettera ansökan. Den dag då sponsorn meddelas att ansökan är fullständig och avser en klinisk prövning som omfattas av EU-förordningen räknas som s.k. valideringsdatum, dvs. det datum som är startpunkt för övriga tidsfrister för behandling av ansökan enligt EU-förordningen.

Del I i utredningsrapporten

Om ansökan har bedömts omfattas av EU-förordningen och vara fullständig ska den rapporterande medlemsstaten bedöma ansökan ur de aspekter som anges i artikel 6.1. De aspekter som ska beaktas är bl.a. den förväntade terapeutiska nyttan och folkhälsonyttan samt risker och olägenheter för försökspersonerna.

Den rapporterande medlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport och bedömningen av de aspekter som avses i artikel 6.1 ska utgöra del I i utredningsrapporten. Utredningsrapporten ska utarbetas i samråd med övriga berörda medlemsstater och bedömningen görs i tre etapper. Den första etappen består av en inledande bedömning utförd av den rapporterande medlemsstaten inom 26 dagar från valideringsdatumet. Därefter följer en samordnad granskning i vilken samtliga berörda medlemsstater medverkar. Denna granskning ska vara genomförd inom tolv dagar från det att den första etappen har slutförts. Slutligen ska en konsolidering genomföras av den rapporterande medlemsstaten inom sju dagar från det att den samordnade granskningen har slutförts.

Under utredningstiden är det endast den rapporterande medlemsstaten som, via EU-portalen, får begära in kompletterande information från sponsorn (artikel 6.8). Således får de övriga berörda medlemsstaterna skicka sina frågor till den rapporterande medlemsstaten för eventuell vidarebefordran till sponsorn. Utredningsperioden får förlängas med högst 31 dagar för att sponsorn ska kunna lämna in kompletterande information och de berörda medlemsstaterna granska denna. Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den tid som har fastställts av den rapporterande medlemsstaten ska ansökan anses ha förfallit i samtliga medlemsstater.

Del II i utredningsrapporten

Parallellt med arbetet avseende del I i utredningsrapporten ska de berörda medlemsstaterna bedöma ansökan när det gäller överensstämmelse med reglerna om informerat samtycke, ersättningar till försökspersoner och prövare (dvs. en person som ansvarar för genomförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe), rekryteringen av försökspersonerna, lämpligheten hos de som del-

tar i genomförandet av prövningen och lokalerna samt ersättningsskyddet. Vidare ska det bedömas om personuppgifter kommer att hanteras i överensstämmelse med direktiv 95/46/EG om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter (dataskyddsdirektivet). Det ska även bedömas om tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonerna kommer att uppfyllas. Bedömningen av dessa aspekter utgör del II i utredningsrapporten (artikel 7.1).

Varje berörd medlemsstat ska lämna in sin bedömning av del II inklusive slutsatsen till sponsorn via EU-portalen. Detta ska göras inom 45 dagar från valideringsdatumet. Denna period får förlängas med högst 31 dagar för att sponsorn ska kunna lämna in kompletterande information och medlemsstaten slutföra sin bedömning med beaktande av den kompletterande informationen. Om sponsorn inte lämnar in den efterfrågade kompletterade informationen inom den tid som berörd medlemsstat fastställt ska ansökan anses ha förfallit i den medlemsstat som begärt kompletterande information.

Ansökan i flera steg

En sponsor kan också i ett första steg ansöka om tillstånd gällande enbart de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten för att sen inom två år ansöka om ett tillstånd som begränsas till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten (artikel 11).

En sponsor kan vidare ansöka om att utvidga en klinisk prövning som har beviljats tillstånd till en annan medlemsstat (artikel 14).

Väsentlig ändring

En sponsor kan ansöka om tillstånd för en väsentlig ändring rörande en klinisk studie, inbegripet tillägg av ett prövningsställe eller byte av ansvarig prövare på prövningsstället. Validering, bedömning och beslut rörande en sådan ansökan ska ske på motsvarande sätt som för den ursprungliga ansökan, men inom något kortare tidsfrister (artikel 15–24).

Beslut om den kliniska prövningen

Varje berörd medlemsstat ska genom ett enda beslut underrätta sponsorn om den kliniska prövningen eller väsentliga ändringen har beviljats tillstånd, tillstånd på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits (artikel 8.1, 14.3, 19.1, 20.5 och 23.1).

Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen kan godtas eller kan godtas om vissa villkor uppfylls, ska denna slutsats betraktas som varje berörd medlemsstats slutsats. Men en berörd medlemsstat får invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I i utredningsrapporten på vissa grunder som anges i artikel 8.2 och 14.4. Motsvarande gäller väsentlig ändring enligt artikel 19.2 och 23.2.

En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om tillstånd för klinisk prövning bl.a. om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela medlemsstaten. En medlemsstat som avslår en ansökan ska erbjuda ett överklagandeförfarande för det avslagsbeslutet (artikel 8.4, 14.10, 19.2, 20.7 och 23.4).

Om en berörd medlemsstat inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de relevanta tidsgränserna, ska slutsatsen om del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen (artikel 8.6 och 14.11). Motsvarande gäller en väsentlig ändring som avser aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten (artikel 19.4 och 23.6).

Personer som bedömer ansökan

Medlemsstaterna ska se till att de personer som validerar och bedömer ansökan inte berörs av intressekonflikter och är oberoende av sponsorn, prövningsstället, de prövare som deltar och personer som finansierar den kliniska prövningen samt är fria från varje annan otillbörlig påverkan (artikel 9). I syfte att garantera oberoende och insyn ska medlemsstaterna se till att de personer som bedömer om ansökan kan beviljas tillstånd och bedömer den med avseende på de aspekter som behandlas i delarna I och II i utredningsrapporten inte har några ekonomiska eller personliga intres-

sen som skulle kunna påverka deras opartiskhet. Dessa personer ska varje år avge en förklaring om sina ekonomiska intressen.

Vidare ska medlemsstaterna se till att bedömningen görs gemensamt av ett rimligt antal personer vilka tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet. Minst en lekman ska delta i bedömningen.

Särskild hänsyn när det gäller sårbara personer

Vilken särskild hänsyn som ska tas vid bedömningen av ansökan om tillstånd när det gäller sårbara personer specificeras i artikel 10. Speciella bestämmelser i dessa avseende finns gällande underåriga, beslutsoförmögna, gravida och ammande kvinnor, specifika grupper eller undergrupper av försökspersoner samt kliniska prövningar i nödsituationer.

Informerat samtycke

EU-förordningens artikel 28–35 innehåller de villkor som ska vara uppfyllda för att skydda försökspersoner och bestämmelser om inhämtande av försökspersoners informerade samtycke att delta i den kliniska prövningen. Det handlar bl.a. om att den förväntade nyttan för försökspersonen eller för folkhälsan motiverar de förutsebara riskerna och olägenheterna, att försökspersonen, eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har informerats på rätt sätt och gett skriftligt samtycke och att försökspersonerna inte har utsatts för någon otillbörlig påverkan, inte heller av ekonomisk karaktär, för att delta i den kliniska prövningen.

Rapporter och tillsyn

Under prövningens genomförande ska sponsorn underrätta Europeiska läkemedelsmyndigheten om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar (artikel 42) och varje år lämna in en rapport om säkerheten hos varje prövningsläkemedel, utom placebo, som används i en klinisk prövning som han eller hon är sponsor för (artikel 43). Europeiska läkemedelsmyndigheten ska vidarebefordra

den information som har rapporterats till de berörda medlemsstaterna (artikel 44). Medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av informationen och den ansvariga etikkommittén ska delta i bedömningen om detta följer av nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Vidare ska sponsorn underrätta de berörda medlemsstaterna om en allvarlig överträdelse av förordningen eller av den version av prövningsprotokollet som gäller vid tidpunkten för överträdelsen (artikel 52) och om alla allvarliga incidenter, allvarliga biverkningar, och oförutsedda händelser som kan påverka bedömningen av läkemedlets nytta/riskförhållande eller som skulle medföra förändrad administrering av ett läkemedel eller förändra det övergripande genomförandet av en klinisk prövning (artikel 53).

Medlemsstaterna ska enligt artikel 78 utse inspektörer som ska utföra inspektioner för att övervaka efterlevnaden av förordningen. En berörd medlemsstat får på sitt territorium återkalla tillståndet för den kliniska prövningen, utfärda förbud att fortsätta den kliniska prövningen eller kräva att sponsorn ändrar någon aspekt av den kliniska prövningen om den på motiverade grunder anser att kraven i EU-förordningen inte längre uppfylls (artikel 77).

EU-portal och EU-databas

Europeiska läkemedelsmyndigheten ska skapa och upprätthålla en webbportal som fungerar som en gemensam ingång på unionsnivå för inlämning av data och information om kliniska prövningar (artikel 80). Läkemedelsmyndigheten ska dessutom skapa och upprätthålla en EU-databas på unionsnivå, vilken ska innehålla de data och den information som lämnats in. Detta ska göras i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen (artikel 80 och 81).

Avgifter

EU-förordningen påverkar inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter för de verksamheter som fastställs i densamma, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning. Medlemsstaterna får införa

reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar (artikel 86).

Medlemsstaterna ska inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i bedömningen av ansökningarna (artikel 87).

Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

EU-förordningen trädde i kraft den 16 juni 2014. Enligt artikel 99 ska den börja tillämpas sex månader efter det att kommissionen har meddelat i Europeiska unionens officiella tidning att EU-portalen och EU-databasen är funktionsdugliga, dock tidigast den 28 maj 2016.

I samband med att EU-förordningen börjar tillämpas upphävs direktiv 2001/20/EG (artikel 96.1). För att underlätta övergången från regleringen enligt direktiv 2001/20/EG till bestämmelserna i EU-förordningen finns övergångsbestämmelser i artikel 98. Enligt dessa ska kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in före det datum som EU-förordningen börjar tillämpas fortsätta att regleras av det tidigare regelverket till och med det datum som infaller tre år därefter. Sponsorn tillåts vidare att starta och genomföra kliniska prövningar i enlighet med direktiv 2001/20/EG under ett år efter det att EU-förordningen börjar tillämpas.

5 Vilka författningsändringar behövs med anledning av EU-förordningen?

EU-förordningar är till alla delar bindande och direkt tillämpliga i alla medlemsstater. Detta framgår av artikel 288 andra stycket i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (som före Lissabonfördragets ikraftträdande motsvarades av artikel 249 andra stycket i EG-fördraget). EU-förordningar ska därför direkt tillämpas av domstolar och myndigheter i medlemsstaterna som gällande rätt och kan åberopas av enskilda.

En EU-förordning får inte införlivas i eller transformeras till nationell rätt. Existensen av en EU-förordning inom ett visst område markerar i regel att medlemsstaterna ska undvika egen lagstiftning inom området med hänsyn till principen om unionsrättens företräde och spärrverkan. De svenska bestämmelser som reglerar frågor som regleras i en EU-förordning behöver därmed upphävas eller ändras. Exempel på sådana bestämmelser som behandlas i denna promemoria är bestämmelser om godkännande, beslut, information och samtycke gällande ansökningar om klinisk läkemedelsprövning i etikprövningslagen.

Medlemsstaterna är emellertid skyldiga att se till att det finns nationella bestämmelser som gör att en EU-förordning kan tillämpas i praktiken och få genomslag. För detta ändamål kan kompletterande nationell lagstiftning behövas. I viss utsträckning behöver därför svenska bestämmelser införas för att komplettera EU-förordningen så att den får avsedd effekt i Sverige.

Denna promemoria behandlar de författningsändringar som rör den etiska granskning som ska utföras enligt EU-förordningen. Förslag till författningsändringar gällande läkemedelslagen m.m. presenteras i Ds 2016:11.

5.1 Hur bör beslutsprocessen rörande tillstånd för klinisk läkemedelsprövning utformas?

5.1.1 De regionala etikprövningsnämndernas etiska granskning av klinisk läkemedelsprövning

Förslag: Den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av en regional etikprövningsnämnd. Det ska i lagen om etikprövning av forskning som avser människor föras in en upplysning om att vid en sådan granskning finns bestämmelser också i EU-förordningen, i den ursprungliga lydelsen, och i läkemedelslagen.

Skälen för förslaget

Utgångspunkter

Kliniska läkemedelsprövningar ska genomgå vetenskaplig och etisk granskning och godkännas i enlighet EU-förordningen. (För ett resonemang kring användningen av begreppet klinisk läkemedelsprövning hänvisas till avsnittet 5.1.3). Den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

I Ds 2016:11 föreslås att Läkemedelsverket ska vara den myndighet i Sverige som fattar beslut om tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar. Skälen till detta är i huvudsak att Läkemedelsverket är central förvaltningsmyndighet för kontroll och tillsyn av läkemedel. Läkemedelsverket har även till uppgift att enligt läkemedelslagen att meddela tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar och har utfärdat föreskrifter på området.

Den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning ska även fortsättningsvis utföras av en regional etikprövningsnämnd

Etikprövning av forskning på människor, bl.a. av klinisk läkemedelsprövning, utförs i dag av de regionala etikprövningsnämnderna. Inom dessa finns den kompetens kring etikprövning av

forskning som behövs för att kunna utföra den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar. Motsvarande kompetens torde inte finnas inom någon annan befintlig myndighet.

När villkoren för etikkommitténs arbete ändras genom bl.a. de skärpta tidsfrister som anges i EU-förordningen kan man ställa sig frågan om det går att finna en annan organisatorisk lösning än den nuvarande för att utföra etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar. Ett alternativ till att låta etikgranskningen utföras inom de befintliga regionala etikprövningsnämnderna skulle vara att inrätta en ny organisation för dessa ärenden, i syfte att förenkla hanteringen. Eftersom Läkemedelsverket i Ds 2016:11 föreslås bli den myndighet som ska ansvara för Sveriges beslut om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning skulle det kunna finnas skäl för att en enhet inom den myndigheten utför etikgranskningen. Ärendehanteringen skulle förenklas genom att den i sin helhet skulle skötas inom en myndighet. Anställd personal skulle kunna sköta den vetenskapliga granskningen inom myndigheten, men i den etiska granskningen skulle även lekmän behöva medverka i bedömningarna. Etikkommittén skulle troligen behöva sammanträda betydligt oftare än vad en avdelning inom en etikprövningsnämnd gör i dagsläget, men kommittén skulle behandla färre ärenden vid varje tillfälle. En särskild etikkommitté inom Läkemedelsverket vars uppgift enbart skulle vara att utföra etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar och som behöver sammanträda ofta skulle rimligen främst bestå av anställd personal vid Läkemedelsverket. Personal med kompetens motsvarande den som finns vid etikprövningsnämnderna skulle behöva anställas vid myndigheten. Detta skulle innebära en ökad kostnad jämfört med om den etiska granskningen skulle organiseras inom den befintliga etikprövningsorganisationen. Samtidigt kräver EU-förordningen att lekmän medverkar vid den etiska granskningen. Det framstår inte som rimligt att kunna organisera lekmannamedverkan inom ramen för en etikkommitté som består av anställd personal och som skulle behöva sammanträda så ofta som varje vecka.

Sammantaget bedöms de organisatoriska och ekonomiska konsekvenserna av en sådan lösning vara alltför genomgripande och den kan därför inte motiveras. Dessutom har en utredare haft i uppdrag att se över hela organisationen för etikprövning och förslag lämnades den 17 december 2015. Utredarens förslag bereds

i Regeringskansliet. Det anses inte lämpligt att göra genomgripande förändringar i etikprövningsorganisationen innan den översynen är färdig.

Tillräckliga skäl för att låta någon annan myndighet än de befintliga regionala etikprövningsnämnderna svara för den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning har alltså inte identifierats. Därför föreslås att det i etikprövningslagen förs in en bestämmelse om att den etiska granskningen enligt EU-förordningen ska utföras av en regional etikprövningsnämnd.

Upplysningsbestämmelse

För att underlätta förståelsen av gällande rätt bör det i etikprövningslagen föras in en bestämmelse som upplyser om att bestämmelser om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning, utöver vad som anges i etikprövningslagen, också finns i EU-förordningen, i den ursprungliga lydelsen, och i läkemedelslagen.

Att hänvisa till EU-bestämmelserna i en viss angiven lydelse, s.k. statiska hänvisningar, innebär att om EU-bestämmelserna ändras har lagstiftaren att överväga om någon ändring behöver göras i den nationella lagstiftningen.

5.1.2 Regler om yttrande och kriterier för den etiska granskningen

Förslag: Resultatet av den etiska granskningen ska redovisas i ett yttrande som ska lämnas till Läkemedelsverket. Av yttrandet ska framgå om resultatet av granskningen innebär att ansökan om klinisk läkemedelsprövning bör godkännas, godkännas med vissa villkor eller inte godkännas. Yttrandet ska beslutas i enlighet med de gällande reglerna om beslutförhet för en regional etikprövningsnämnd.

Vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska etikprövningslagens bestämmelser om godkännande (6 §), utgångspunkter för etikprövningen (7–11 §§), särskilda förutsättningar för godkännande (14 och 15 §§), ansökan (23 §) och beslut (30 §) inte tillämpas. Kompletterande bestämmelser på förord-

ningsnivå till dessa bestämmelser ska inte heller tillämpas vid sådan etikprövning.

Den etiska granskningen ska dock utgå från de kriterier för etikprövning som anges i 7–10 §§ och den särskilda förutsättning för godkännande som anges i 14 § första stycket etikprövningslagen. Vid granskningen får bestämmelserna i EU-förordningens artikel 6 och 7 beaktas.

Om den forskning som ansökan gäller avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa ska det också anges vilka krav som bör gälla i fråga om information och samtycke för användning av materialet.

Skälen för förslaget

Resultatet av granskningen ska redovisas i ett yttrande

En konsekvens av att Läkemedelsverket föreslås bli den myndighet som fattar Sveriges enda beslut i ärenden om tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar är att den regionala etikprövningsnämnden inte kommer kunna fatta ett eget beslut riktat till sponsorn i dessa ärenden. I stället bör Läkemedelsverket begära ett yttrande från en regional etikprövningsnämnd. Om en regional etikprövningsnämnd får en ansökan om tillstånd att få utföra en klinisk läkemedelsprövning direkt från en forskningshuvudman eller sponsor ska nämnden hänvisa vederbörande till EU-portalen.

Varje medlemsstat ska besluta om huruvida den kliniska läkemedelsprövningen har beviljats tillstånd, om den har beviljats tillstånd på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits. Den regionala etikprövningsnämndens yttrande bör därför också avse alla dessa aspekter. Av yttrandet bör det därmed framgå om den regionala etikprövningsnämnden anser att ansökan bör godkännas, godkännas med vissa villkor eller inte godkännas. Det föreslås därför att en bestämmelse som reglerar detta införs i etikprövningslagen.

I artikel 8.4 i EU-förordningen anges att en ansökan ska avslås bl.a. om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande. Liknande bestämmelser finns i artikel 14.10 (senare tillägg av en berörd medlemsstat), 19.2 (beslut om en väsentlig ändring av en aspekt

som omfattas av del I i utredningsrapporten), 20.7 (validering, bedömning och beslut avseende en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten) och 23.4 (beslut om väsentliga ändringar av de aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten). För att en ansökan ska kunna beviljas av Läkemedelsverket krävs att flera olika förutsättningar enligt EU-förordningen är uppfyllda, varav en av dessa förutsättningar således är villkoret att en regional etikprövningsnämnd inte har avgett något sådant negativt yttrande. Det är i skrivande stund inte klart hur EU-portalen, EU-databasen och besluten kommer att vara utformade. Om en ansökan avslås är det dock naturligtvis viktigt att det av Läkemedelsverkets beslut framgår skälen för beslutet, också i de delar som avser den etiska granskningen. Likaså är det viktigt att sådana eventuella villkor för den kliniska läkemedelsprövningen som en regional etikprövningsnämnd anger i sitt yttrande till Läkemedelsverket kommer sponsorn till del genom Läkemedelsverkets beslut.

Uppgiften att yttra sig över sådana ansökningar om godkännande av kliniska läkemedelsprövningar som anges i EU-förordningen bör läggas till i de bestämmelser som rör de regionala etikprövningsnämndernas uppgifter i 24 § etikprövningslagen och 1 § förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder. Även om resultatet av etikprövningsnämndernas granskning av klinisk läkemedelsprövning blir i form av ett beslut om yttrande till Läkemedelsverket i stället för ett beslut om godkännande eller avslag, bör samma bestämmelser om beslutförhet som tidigare gälla (26–27 §§ etikprövningslagen). Det föreslås därför att ett sådant förtydligande förs in i etikprövningslagen.

Vissa bestämmelser i etikprövningslagen blir inte direkt tillämpliga…

En konsekvens av att de regionala etikprövningsnämnderna inte längre bör fatta beslut om godkännande av forskning som rör klinisk läkemedelsprövning är att vissa bestämmelser i etikprövningslagen inte längre blir direkt tillämpliga vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Undantag måste därför göras från de bestämmelser i etikprövningslagen som hör samman med att en etikprövningsnämnd fattar ett beslut om godkännande. De

bestämmelser som avses här är de som reglerar godkännande (6 §), utgångspunkter för etikprövningen, eftersom dessa är formulerade som villkor för godkännande (7–11 §§), särskilda förutsättningar för godkännande (14 och 15 §§), ansökan (23 §) och beslut (30 §). Undantag måste av samma skäl göras för de kompletterande bestämmelser till de ovan uppräknade som finns på förordningsnivå. Det bör därför föras in en ny bestämmelse i etikprövningslagen som tydliggör vilka bestämmelser i lagen som inte ska tillämpas vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Likaså bör en motsvarande bestämmelse föras in i etikprövningsförordningen som tydliggör att kompletterande bestämmelser på förordningsnivå till dessa bestämmelser inte heller ska tillämpas vid sådan etisk granskning.

…men i huvudsak ska samma kriterier gälla vid etiska granskning som vid etikprövning

Den omständigheten att vissa bestämmelser i etikprövningslagen inte kan bli direkt tillämpliga vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning medför emellertid inte att sådan forskning bör bedömas utifrån andra kriterier än de som gäller vid etikprövning av sådan forskning som resulterar i ett godkännande, så långt det är möjligt.

Kriterierna som uppställs i 7–11 §§ etikprövningslagen har sin utgångspunkt i skyddet för de personer som deltar i forskningen och denna omsorg om den enskilde bör naturligtvis också komma i första hand även när det gäller deltagande i klinisk läkemedelsprövning. Eftersom den etiska granskningen ska ske enligt nationell rätt bör därför naturligtvis de kriterier för etikprövning som anges i 7–10 §§ även gälla vid den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning.

Däremot bör inte 11 § etikprövningslagen gälla som utgångspunkt vid den etiska granskningen. Den bestämmelsen reglerar vem som ska utföra eller ha överinseende över forskningen. När det gäller kliniska läkemedelsprövningar finns i stället bestämmelser om detta i EU-förordningen. Mot denna bakgrund bör det alltså förtydligas i etikprövningslagen att de kriterier som anges i 7–10 §§ ska tillämpas vid bedömningen av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning.

I 14 § första stycket etikprövningslagen anges att forskning som bl.a. innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson, utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt eller som innebär en uppenbar risk att skada forskningspersonen fysiskt eller psykiskt, eller avser studier på biologiskt material som har tagits från en levande människa och som kan härledas till denna människa får godkännas bara om det kan förutsättas att tillämpliga bestämmelser om information och samtycke kommer att följas eller om förutsättningarna för forskning utan samtycke är uppfyllda. Inte heller den bestämmelsen kan tillämpas direkt på kliniska läkemedelsprövningar eftersom den är formulerad som ett villkor för godkännande av forskning. På samma sätt som gäller för utgångspunkterna för etikprövningen bör dock den prövning som ska göras enligt bestämmelsen tillämpas även vid granskningen av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning, med den enda skillnaden att granskningen redovisas i ett yttrande i stället för i ett godkännande av forskningen. Mot denna bakgrund bör det förtydligas i etikprövningslagen att den särskilda förutsättning för godkännande som anges i 14 § första stycket samma lag ska tillämpas vid bedömningen av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning.

I artikel 6 i EU-förordningen beskrivs vilka aspekter den rapporterande medlemsstaten ska beakta vid bedömning av en ansökan. Övriga berörda medlemsstater kan lämna synpunkter på bedömningen. I artikel 7 beskrivs vilka aspekter varje berörd medlemsstat ska beakta vid bedömning av en ansökan. Enligt artikel 4 får etikkommitténs granskning omfatta aspekterna i artikel 6 och 7, enligt vad som lämpar sig för respektive berörda medlemsstat. I båda dessa artiklar finns aspekter som de regionala etikprövningsnämnderna vanligtvis bedömer i etikprövningen. Det bör stå nämnderna fritt att beakta de aspekter i både artikel 6 och 7 som de finner lämpliga för att kunna utföra den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning.

Enligt 15 § etikprövningslagen ska det vid ett godkännande av forskning som avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa bestämmas vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av materialet. Om den forskning som en ansökan om klinisk läkemedelsprövning gäller avser sådan forskning som avses i 15 § etikprövningslagen

bör därför i stället sådana krav för användning av materialet anges i det yttrande som den regionala etikprövningsnämnden lämnar till Läkemedelsverket. En sådan ändring föreslås därför i etikprövningslagen. Även de bestämmelser i lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. som rör etiskt godkännande inför bl.a. inrättande av en biobank för forskningsändamål behöver ändras. Sådana ändringar föreslås i Ds 2016:11.

5.1.3 Terminologi

Förslag: Det ska införas en definition av begreppet klinisk läkemedelsprövning i etikprövningslagen. Begreppet ska definieras som forskning som består i klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper.

Ett förtydligande ska införas i etikprövningslagen om att lagen också innehåller bestämmelser om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Detta uttryck ska definieras som sådan etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning som en etikkommitté ska utföra enligt EU-förordningen, i den ursprungliga lydelsen.

Skälen för förslaget: I EU-förordningen används uttrycket *klinisk prövning av humanläkemedel*. I svenska författningar om etikprövning av forskning som avser människor används sedan tidigare termen *klinisk läkemedelsprövning* för att beskriva klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper. Begreppet klinisk läkemedelsprövning används idag också i läkemedelslagen, och i Ds 2016:11 föreslås att begreppet klinisk läkemedelsprövning även fortsättningsvis ska användas i läkemedelslagen. För att underlätta för tillämparna görs bedömningen att också i svensk lagstiftning som rör den etiska granskningen bör termen *klinisk läkemedelsprövning* användas. Därför föreslås att det införs en definition av begreppet *klinisk läkemedelsprövning* i etikprövningslagen som innebär att med detta begrepp avses forskning som består i klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper.

Enligt EU-förordningen ska kliniska prövningar genomgå vetenskaplig och etisk granskning. Den etiska granskning ska utfö-

ras av en etikkommitté men denna kommer i vissa formella avseenden att skilja sig åt från den etikprövning av klinisk läkemedelsprövning som enligt dagens regler ska utföras av en etikprövningsnämnd. Det som skiljer sig åt är bl.a. att formerna för ansökan, beslut och överklagande är utformade på ett annat sätt (se mer om detta i avsnitt 5.2.1). Detta medför att begreppet etikprövning inte längre bör användas för den etiska granskning som ska utföras av en etikkommitté enligt EU-förordningen. I stället bör just begreppet etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning användas för sådan etisk granskning som ska utföras enligt EU-förordningen. Det bör därför föras in ett förtydligande i etikprövningslagen om att lagen också innehåller bestämmelser om sådan granskning. För ytterligare tydlighet bör vidare begreppet etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning definieras, som en sådan etisk granskning av klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper som en etikkommitté ska utföra enligt EU-förordningen. Därför föreslås en ändring med detta innehåll i etikprövningslagen.

5.1.4 Överklagande

Förslag: Beslutet om yttrande till Läkemedelsverket ska inte kunna överklagas till Centrala etikprövningsnämnden.

Skälen för förslaget: Enligt artikel 8.4 i EU-förordningen ska medlemsstaten erbjuda ett överklagandeförfarande för ett avslagsbeslut gällande en ansökan om klinisk läkemedelsprövning. I Ds 2016:11 föreslås att beslutet i dessa ärenden, som kommer att fattas av Läkemedelsverket, ska kunna överklagas till allmän förvaltningsdomstol.

Enligt 36 § etikprövningslagen får en regional nämnds beslut i ett ärende om etikprövning överklagas hos Centrala etikprövningsnämnden. I den föreslagna ordningen där Läkemedelsverkets beslut ska kunna överklagas till allmän förvaltningsdomstol bör följaktligen 36 § etikprövningslagen inte kunna tillämpas för dessa beslut om yttrande. Det föreslås därför att det införs en bestämmelse i etikprövningslagen med detta innehåll.

5.1.5 Ärendena ska fördelas mellan alla de regionala etikprövningsnämnderna

Förslag: Ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska fördelas mellan alla regionala etikprövningsnämnder, enligt principer som nämnderna gemensamt beslutar.

Skälen för förslaget: Det är viktigt att säkerställa att tidsramarna och förfarandena för en regional etikprövningsnämnds granskning är förenliga med de tidsramar och förfaranden som anges i EU-förordningen.

I dag ska beslut om de flesta kliniska läkemedelsprövningar fattas inom 60 dagar. När det gäller läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer är gränsen 90 dagar men i de fall det finns föreskrifter om skyldighet för nämnden att höra någon annan myndighet i sådana ärenden är gränsen 180 dagar. För ärenden om xenogen cellterapi finns ingen tidsbegränsning.

År 2014 avgjorde de regionala etikprövningsnämnderna 245 ärenden om klinisk läkemedelsprövning. Den genomsnittliga handläggningstiden var 28 dagar.[2] I sju fall avgjordes inte ärendet inom den satta tidsramen. Orsaken var i de flesta av dessa fall att ansökningarna behövde kompletteras.

I de fall beslut enligt dagens lagstiftning inte fattas inom de angivna tidsfristerna får forskningshuvudmannen ändå vänta med att påbörja studien till dess att ett godkännande har getts av en regional etikprövningsnämnd. Enligt EU-förordningen ska, om en berörd medlemsstat inte underrättar sponsorn om sitt beslut inom angivna tidsfrister, den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut. Det innebär att om den rapporterande medlemsstaten funnit att prövningen är godtagbar eller godtagbar om vissa villkor uppfylls så kan den kliniska prövningen genomföras i berörd medlemsstat. Det är alltså av yttersta vikt att beslut fattas inom de angivna tidsramarna.

[2] Beräkningar baserade på uppgifter i de regionala etikprövningsnämndernas årsredovisningar för 2014.

Enligt EU-förordningen ska ett nationellt beslut omfattande både vetenskaplig och etisk granskning meddelas inom högst 60 dagar i normalfallet. Beslut om väsentlig ändring ska meddelas inom högst 49 dagar. Inom dessa perioder ska olika typer av granskningar ske i en valideringsfas, en bedömningsfas och en beslutsfas. Tidsfristerna är korta och den som utför den etiska granskningen behöver stå i beredskap att ge synpunkter och ta emot information i dessa olika faser. Ett yttrande efter etisk granskning måste lämnas till Läkemedelsveket innan tidsfristens utgång eftersom Läkemedelsverket ska ha tid att därefter fatta det nationella beslutet.

Det nuvarande regelverket anger att en etikprövningsnämnd prövar forskning inom det upptagningsområde som den ansökande forskningshuvudmannen hör till eller där forskningen i huvudsak ska utföras. Det finns flera möjliga sätt att organisera den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar under det nya regelverket. Inom ramen för arbetet med denna promemoria har i huvudsak tre olika modeller övervägts.

Den första är att ärendena fördelas som i dag utifrån sponsorns lokalisering eller var det största prövningsstället ligger. Nackdelen med denna modell är dock att den avdelning som prövar ansökningar som gäller medicinsk forskning inom den regionala etikprövningsnämnden och som kommer i fråga kanske inte hinner sammanträda inom en tillräcklig snar tid för att kunna utföra en etisk granskning och besluta om yttrande inom den stadgade tidsfristen. Vid de olika nämnderna finns olika många avdelningar för medicinska ärenden. Varje avdelning sammanträder ungefär en gång i månaden, vilket innebär att det vid Stockholmsnämnden med fyra avdelningar hålls ett sammanträde ungefär en gång i veckan medan det i Linköpingsnämnden och Umeånämnden hålls ett sammanträde ungefär en gång i månaden. Under sommarmånaderna kan det gå längre tid mellan sammanträdena. En regional etikprövningsnämnd med bara en medicinsk avdelning skulle därmed kunna få svårt att hinna besluta om yttrande i ett ärende om klinisk läkemedelsprövning i tid.

Den andra modellen som har övervägts är att låta alla ansökningar gå till en eller ett par regionala etikprövningsnämnder som blir specialiserade på dessa studier. Den enda nämnd som i dag har tillräckligt många avdelningar och sammanträden för att kunna

behandla ca 245 ärenden om klinisk läkemedelsprövning per år inom tidsfristerna utan att behöva organisera om sin verksamhet är troligtvis den regionala etikprövningsnämnden i Stockholm. Om någon annan nämnd skulle väljas skulle denna troligen behöva tilldelas resurser och kanske omorganiseras med följden att hela den organisation som rör de regionala etikprövningsnämnderna skulle behöva ses över. Det är möjligt att om alla ärenden som rör etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning skulle hänvisas till etikprövningsnämnden i Stockholm skulle en sådan ökning av antalet ärenden kunna innebära att ytterligare en medicinsk avdelning behöver inrättas i Stockholm. Eftersom ärenden om klinisk läkemedelsprövning dagsläget fördelar sig mellan de olika etikprövningsnämnderna är det svårt att se att en flytt av samtliga dessa ärenden till etikprövningsnämnden i Stockholm skulle innebära att det samtidigt skulle vara möjligt att lägga ner någon avdelning på övriga orter. Som tidigare har nämnts har en utredare haft i uppdrag att se över hela organisationen för etikprövning och har lämnat förslag den 17 december 2015. Det är därför inte lämpligt att göra genomgripande förändringar i etikprövningsorganisationen innan den översynen är färdig. Innan en eventuellt ny organisation är på plats bör därför EU-förordningens krav uppfyllas inom ramen för nuvarande organisation.

Den tredje modellen som har övervägts och som framstår som mest rimlig är att ärendena om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning fördelas på alla de regionala etikprövningsnämnderna. De flesta veckor äger flera sammanträden rum runt om i landet så det finns utrymme att sprida ärendena på ett sådant sätt så att det kan fungera med de angivna tidsramarna. Även om det sker färre sammanträden under sommarmånaderna borde dessa vara tillräckligt många för att ärendena ska kunna tas om hand och avgöras inom tidsfristerna.

Då återstår frågorna om enligt vilka principer ärendena ska fördelas och vem som ska fördela ärendena. När det gäller fördelningsprincip framstår det som rimligt att den nämnd som sammanträder inom ett rimligt antal dagar från det att ärendet kommer in bör besluta om yttrandet i ärendet. Samtidigt bör hänsyn tas till de regionala etikprövningnämndernas storlek så att de får ärenden i proportion till sin storlek mätt i antalet medicinska avdelningar. På så sätt kommer varje nämnd att granska ungefär lika många

ärenden om klinisk läkemedelsprövning som i dag. Det är dock de regionala etikprövningsnämnderna som gemensamt, utifrån sin kännedom om hur arbetet bör organiseras för att EU-förordningens tidsfrister ska kunna hållas, är bäst lämpade att avgöra hur ärendena ska fördelas mellan dem. De regionala etikprövningsnämnderna bör därför gemensamt besluta om principer för fördelningen av ärenden, vilket också bör förtydligas i förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder.

Det är i skrivande stund ännu inte avgjort om Läkemedelsverket ska skicka ansökningarna om klinisk läkemedelsprövning till de regionala etikprövningsnämnderna för yttrande eller om nämnderna också kommer att få direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen. För det fall etikprövningsnämnderna inte får direktåtkomst har två alternativa lösningar övervägts gällande frågan om vem som ska sköta fördelningen av ansökningarna mellan nämnderna. Den ena är att fördelningen görs av kansliet på någon av de regionala etikprövningsnämnderna och den andra att fördelningen görs av Läkemedelsverket. Den lösning som innebär minst administration torde vara att Läkemedelsverket fördelar ärendena. Enligt förslag i Ds 2016:11 är det Läkemedelsverket som ska begära yttrande från en regional etikprövningsnämnd. Det skulle bli ett extra steg i processen om Läkemedelsverket skulle skicka förfrågan till ett utpekat kansli på en regional etikprövningsnämnd som i sin tur skulle skicka det vidare till den nämnd som ska ha ärendet. Den smidigaste lösningen bedöms därmed vara att Läkemedelsverket begär yttrande från den regionala etikprövningsnämnd som ska ha ärendet i enlighet med den fördelningsmetod eller fördelningsprincip som de regionala etikprövningsnämnderna på förhand kommit överens om. Att Läkemedelsverket fördelar ärendena är också lämpligt utifrån det faktum att myndigheten kommer att ha det övergripande ansvaret för bedömningen av ansökningarna om klinisk läkemedelsprövning.

I dag gäller enligt 4 § etikprövningsförordningen att den regionala etikprövningsnämnd som har prövat en ursprunglig ansökan även ska pröva en ansökan som avser en ändring av ett godkännande. Bestämmelsen kommer inte att vara tillämplig på ansökningarna om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning då dessa inte längre kommer resultera i ett godkännande från den regionala etikprövningsnämnden. Men i största möjliga mån bör samma princip gälla

när Läkemedelsveket begär yttrande från en regional etikprövningsnämnd i ärenden om väsentlig ändring. Många av dessa yttranden kommer genom delegation kunna beslutas av ordföranden eller annan ledamot ensam så man kommer inte att vara beroende av att hela avdelningen ska sammanträda. Även i de fall då sponsorn redan har lämnat in en ansökan gällande de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten och i efterhand lämnar in en ansökan om att få tillstånd som begränsas till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten bör den nämnd som yttrade sig i det tidigare ärendet tilldelas det kompletterande ärendet.

5.1.6 Handläggningstider

Förslag: Det ska i etikprövningsförordningen föras in en upplysning om att bestämmelser om handläggningstider för ansökningar om tillstånd att utföra kliniska läkemedelsprövningar finns i EU-förordningen.

Skälen för förslaget: Eftersom EU-förordningen innehåller bestämmelser om handläggningstider, bör inte längre etikprövningsförordningen innehålla några sådana bestämmelser för kliniska läkemedelsprövningar. I stället föreslås att det införs en upplysning i förordningen om att bestämmelser om handläggningstider för ansökningar om tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar i stället finns i EU-förordningen.

5.1.7 Möjligheten till överlämnande till Centrala etikprövningsnämnden tas bort

Förslag: Ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska inte kunna överlämnas till Centrala etikprövningsnämnden.

Skälen för förslaget: Enligt 29 § etikprövningslagen ska en regional etikprövningsnämnd som är oenig om utgången av etikprövningen lämna över ärendet för avgörande till Centrala etikpröv-

ningsnämnden om minst tre ledamöter begär det (om nio ledamöter deltar i prövningen ska överlämnande ske om minst två ledamöter begär det). Bestämmelsen infördes för att kunna få till stånd en prövning i högsta instans av ett godkännandebeslut (prop. 2002/03:50, Etikprövning av forskning, s. 156 f.). Däremot får bestämmelsen till konsekvens att sökanden inte har möjlighet att överklaga ett avslagsbeslut från Centrala etikprövningsnämnden i ärendet. Sökanden får därigenom endast prövning av en instans.

Att ha kvar möjligheten till överlämnande för ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning bedöms inte vara rimligt utifrån det överklagandeförfarande som föreslås i Ds 2016:11. Eftersom Läkemedelsverkets beslut ska kunna överklagas till allmän förvaltningsdomstol och denna ska inhämta ett sakkunnigutlåtande från Centrala etikprövningsnämnden, bör inte Centrala etikprövningsnämnden besluta om det ursprungliga yttrandet. Dessutom gör de snäva tidsramarna att det skulle vara svårt att hinna med en etisk granskning av både en regional etikprövningsnämnd och Centrala etikprövningsnämnden. Mot bakgrund av detta föreslås här att möjligheten till överlämnande till Centrala etikprövningsnämnden bör tas bort såvitt avser ärenden om etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar.

Det är väldigt få ärenden om klinisk läkemedelsprövning som överlämnas i dag. Under den senaste femårsperioden har det rört sig om sammanlagt tre ärenden. Även om den föreslagna förändringen innebär att det inte längre kommer att bli möjligt att få en överprövning av en positiv bedömning i dessa ärenden bedöms ändå fördelarna med förslaget överväga.

5.1.8 Möjlighet till flera vetenskapliga sekreterare

Förslag: För varje avdelning i en regional etikprövningsnämnd ska ordföranden utse en eller flera av ledamöterna att vara vetenskaplig sekreterare för avdelningen för en bestämd tid.

Skälen för förslaget: Mot bakgrund av EU-förordningens regler om tillståndsförfarandet för kliniska läkemedelsprövningar kan det komma att behövas förändrade arbetssätt hos de regionala etikprövningsnämnderna i dessa ärenden för att säkerställa att yttran-

dena lämnas inom den utsatta tiden. Den etiska granskningen i ärenden om klinisk läkemedelsprövning ska fortsättningsvis göras på grundval av den information som kommer in i via EU-portalen. Informationen kommer inte att vara strukturerad på samma sätt som i övriga etikprövningsärenden. Frågor till sponsorn om kompletterande uppgifter får ställas vid endast ett tillfälle och då via EU-portalen. Enligt förslag i Ds 2016:11 blir det Läkemedelsverket som kommer att sköta kontakten med sponsorerna och de andra berörda medlemsstaterna.

De regionala etikprövningsnämnderna har kanslipersonal som förbereder avdelningarnas sammanträden i administrativt hänseende. Varje ärende föredras vid ett sammanträde av den vetenskapliga sekreteraren eller någon annan ledamot. Beslut om att inhämta kompletteringar i ett ärende tas ofta vid ett sammanträde, vilket får till följd att beslut i ärendet inte kan tas förrän tidigast vid påföljande sammanträde. Med ett sådant arbetssätt kan det bli svårt att hinna ge synpunkter samt begära och behandla kompletterande information vid de tillfällen som ges enligt EU-förordningens regler om tillståndsförfarandet. Troligen krävs i stället ett mer omfattande beredningsarbete vid sidan om avdelningarnas sammanträden. De regionala etikprövningsnämnderna och Läkemedelsverket behöver också ha ett nära samarbete och goda rutiner kring kommunikation för att processen ska fungera på ett tillfredsställande sätt.

I genomsnitt behandlar en medicinsk avdelning ca 20–25 ärenden om klinisk läkemedelsprövning per år, men vissa avdelningar har färre än tio sådana ärenden. Hur ärendena ska beredas är upp till varje regional etikprövningsnämnd att bestämma. Beredningsrutiner och hur samarbetet mellan etikprövningsnämnderna och Läkemedelsverket ska gå till föreslås inte regleras i författning. Eventuella nya beredningsrutiner kan dock komma att innebära en större arbetsbörda för etikprövningsnämnderna. För att arbetet emellertid ska kunna fördelas på flera personer föreslås en ändring i 8 § förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder som innebär att ordföranden för en avdelning bör kunna utse flera ledamöter samtidigt att vara vetenskapliga sekreterare.

5.2 Ledamöter

5.2.1 Etikkommitténs sammansättning

Förslag: Vid de avdelningar som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska patientorganisationer vara representerade bland de ledamöter som företräder allmänna intressen.

I landstingens förslag till regeringen på ledamöter och ersättare ska det ingå minst en ledamot och en ersättare som representerar patientorganisationer för varje avdelning som prövar ansökningar som gäller medicinsk forskning.

Skälen för förslaget: Enligt nu gällande bestämmelser i etikprövningslagen ska det i varje avdelning i en regional etikprövningsnämnd finnas fem ledamöter och ersättare som företräder allmänna intressen. När de regionala etikprövningsnämnderna infördes anförde regeringen att deltagandet av allmänrepresentanter med annan erfarenhet av forskning än den som ledamöterna med vetenskaplig kompetens har, t.ex. som patient eller anhörig, är värdefullt för en allsidig belysning av etikfrågorna (prop. 2002/03:50, Etikprövning av forskning, s. 153). Det har dock inte ställts några specifika krav på att allmänrepresentanterna ska vara t.ex. patienter eller anhöriga.

Enligt definitionen i artikel 2.11 i EU-förordningen ska den nationella etikkommittén ha befogenhet att avge yttranden med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer. Denna definition innebär ett nytt krav på etikkommittén.

Synpunkter från patienter eller patientorganisationer skulle kunna tas in antingen i form av yttranden eller genom att företrädare för patienter eller patientorganisationer är representerade i kommittén. De korta tidsfristerna för yttrande innebär att det blir svårt för de regionala etikprövningsnämnderna att inhämta synpunkter från patienter eller patientorganisationer på annat sätt än genom att företrädare för dessa ingår som ledamöter i nämnderna. Det bör därmed säkerställas att det bland allmänföreträdarna i de avdelningar som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning finns en representant som företräder patienter eller

patientorganisationer. De flesta ansökningar som prövas vid dessa avdelningar rör andra typer av medicinsk forskning, men det framstår som orimligt att utse ledamöter som enbart deltar i granskningen av det fåtal ärenden som rör kliniska läkemedelsprövningar. Att få synpunkter från företrädare för patienter eller patientorganisationer i alla ärenden som rör medicinsk forskning bör dessutom anses värdefullt.

EU-förordningen ger dock ingen vägledning om hur en patient i detta sammanhang ska definieras. Någon sådan definition av begreppet patient finns inte heller i svensk lagstiftning. För att underlätta utseende av patientföreträdare i de regionala etikprövningsnämnderna görs bedömningen att dessa bör sökas bland patientorganisationer.

Mot bakgrund av detta bör det i etikprövningslagen föras in en bestämmelse om att patientorganisationer ska vara representerade bland de ledamöter som företräder allmänna intressen vid de avdelningar som granskar ärenden om klinisk läkemedelsprövning.

Det är i dag landstingen som nominerar de ledamöter och ersättare i de regionala etikprövningsnämnderna som företräder allmänna intressen. Eftersom landstingen är sjukvårdshuvudmän bör de vara väl lämpade att hitta representanter för patientorganisationer att nominera. Frågan om vem som ska nominera och utse ledamöterna i etikprövningsnämnderna utreds för närvarande inom ramen för den pågående översynen av organisationen för etikprövning. I denna promemoria läggs därmed inga förslag om eventuella ändrade bestämmelser gällande den frågan. Det bör alltså vara landstingen som ger förslag till regeringen på ledamöter och ersättare som representerar patientorganisationer. För att EU-förordningens definition ska uppfyllas behövs det minst en sådan ledamot och minst en ersättare för varje avdelning som prövar ärenden om medicinsk forskning. En bestämmelse med detta innehåll bör införas i förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder.

5.2.2 Redogörelse för ekonomiska intressen

Förslag: Ledamöter och ersättare i en avdelning i en regional etikprövningsnämnd som utför etisk granskning av klinisk läke-

medelsprövning ska varje år lämna en redogörelse för sina ekonomiska intressen i de delar dessa intressen skulle kunna påverka ledamotens eller ersättarens bedömning. Ledamöter och ersättare ska lämna sin redogörelse till ordföranden för nämndledningen. Ordföranden för nämndledningen ska lämna sin redogörelse till regeringen.

Skälen för förslaget: I syfte att garantera oberoende och insyn ska medlemsstaterna enligt EU-förordningens artikel 9 se till att de personer som bedömer om ansökan kan beviljas tillstånd och bedömer den med avseende på de aspekter som behandlas i delarna I och II i utredningsrapporten inte har några ekonomiska eller personliga intressen som skulle kunna påverka deras opartiskhet. Dessa personer ska varje år lämna en redogörelse för sina ekonomiska intressen. En kompletterande bestämmelse om detta bör därmed införas i etikprövningsförordningen. Redogörelsen bör dock inte behandla alla ekonomiska intressen som ledamoten eller ersättaren har utan den bör begränsas till sådana intressen, exempelvis genom innehav av finansiella instrument, som skulle kunna påverka bedömningen av ärenden inom ramen för arbetet i nämnden.

Det är brukligt att en sådan typ av redogörelse lämnas till arbetsgivaren. Exempelvis ska offentligt anställda arbetstagare på begäran anmäla bisysslor till arbetsgivaren enligt 7 b § lagen (1994:260) om offentlig anställning. Chefer för myndigheter som lyder omedelbart under regeringen ska enligt 3 § anställningsförordningen (1994:373) göra sin anmälan till regeringen. I analogi med dessa bestämmelser bör de ledamöter och ersättare som det gäller lämna sin redogörelse till ordföranden för nämndledningen. Om ordföranden för nämndledningen samtidigt är avdelningsordförande på en sådan avdelning som ska utföra etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning, bör han eller hon lämna en sådan redogörelse till regeringen. En ändring med sådant innehåll föreslås därför i etikprövningsförordningen.

5.2.3 Särskild sakkunskap

Enligt artikel 9 i EU-förordningen ska medlemsstaterna se till att bedömningen av ansökningarna görs gemensamt av ett rimligt antal personer vilka tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet. I artikel 10 specificeras vilken särskild sakkunskap det ska tas hänsyn till när försökspersonerna är underåriga, inte beslutskompetenta, gravida eller ammande kvinnor eller tillhörande specifika grupper.

I 13 § förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder finns en bestämmelse om att det i ärenden om prövning av forskning som avser underåriga eller personer som är beslutsoförmögna ska finnas särskild kompetens eller ett särskilt inhämtat yttrande från en expert i frågan. Innehållet bedöms motsvara EU-förordningens artikel 10 såvitt avser forskning som gäller underåriga och personer som är beslutsoförmögna. För de övriga grupperna görs bedömningen liksom i Ds 2016:11 att erforderlig sakkunskap kommer att finnas hos Läkemedelsverket. Kompletterande bestämmelser i denna del bedöms därmed inte behöva införas i någon författning som styr etikprövning av forskning som avser människor.

5.3 Språket i ansökan

Av artikel 26 i EU-förordningen framgår att språket i ansökan om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning, eller delar av den, ska fastställas av den berörda medlemsstaten. Medlemsstaterna ska därvid överväga att för den dokumentation som inte riktar sig till försökspersonen, godta ett språk som förstås allmänt på det medicinska området.

Det framgår av språklagen (2009:600) att svenska är huvudspråket i Sverige. Språklagen utgör dock inte något hinder mot en reglering om att en ansökan *får* ges in på annat språk. Med beaktande av att engelska är ett språk som används inom läkemedelsforskningen och att det är ett språk som förstås av svenska myndigheter bör det vara tillåtet att också lämna in en ansökan om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning på engelska. Därmed bör också eventuella språkliga hinder minskas för att välja Sverige som prövningsland. Även om engelska tillåts som ansökningsspråk bör

det dock finnas krav på att vissa delar av en ansökan alltid ska vara skrivna på svenska mot bakgrund av att lekmän kommer att delta i den etiska granskningen av en ansökan. Därför bör de delar av en ansökan som är centrala ur den etiska granskningens perspektiv vara skrivna på svenska. Dessa delar gäller beskrivningen av rutinerna för att uppfylla tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersoner enligt EU-förordningens bilaga 1 punkten 17 s), beskrivningen av etiska överväganden enligt bilaga 1 punkten 17 ag), den övergripande risk- och nyttobedömningen enligt bilaga 1 punkterna 48 och 49, sammanfattningen av prövningsprotokollet enligt bilaga I punkten 24, den uppdaterade risk/nyttobedömningen enligt bilaga II punkten 7 b) och dokument med anknytning till eventuella ändringar av den information som ges till försökspersonerna eller deras lagligen utsedda ställföreträdare, förfarandet för informerat samtycke, blanketterna för informerat samtycke och informationsblad eller inbjudan enligt bilaga II punkten 7 e). Den skriftliga information som enligt artikel 29.2 ska ges till försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare i syfte att inhämta informerat samtycke ska göra det möjligt för dessa att förstå bl.a. den kliniska prövningens karaktär, mål, nytta, konsekvenser, risker och olägenheter samt försökspersonens rättigheter och garantier avseende skyddet av honom eller henne. Därmed följer att sådan patientinformation ska vara författad på svenska. Patientinformationen får dessutom författas på andra språk som förstås av försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

Avsikten är att bestämmelser om språket i ansökan ska regleras i läkemedelsförordningen (2015:458). Förslag till ändring i den förordningen presenteras i Ds 2016:11.

5.4 Rapportering under utförande av kliniska läkemedelsprövningar

I Ds 2016:11 föreslås att Läkemedelsverket ska ha tillsyn över efterlevnaden av EU-förordningen och bl.a. kunna återkalla tillstånd eller utfärda förbud att fortsätta prövningen om kraven i förordningen inte längre uppfylls. Inom detta tillsynsansvar ryms

även de etiska aspekterna av förordningen. Det blir Läkemedelsverkets uppgift att bedöma den information som sponsorn lämnar om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar, säkerheten hos prövningsläkemedlen, allvarliga överträdelser av EU-förordningen eller prövningsprotokollet och oförutsedda händelser som kan påverka förhållandet mellan nytta och risk. Den regionala etikprövningsnämnd som har utfört den etiska granskningen bör inte på regelbunden basis få sådan information skickad till sig. Läkemedelsverket bör dock lämpligen, inom ramen för sin tillsyn och bedömning av ovan nämnda information, hämta in yttrande från en regional etikprövningsnämnd om det bedöms nödvändigt för att ärendet ska kunna utredas fullständigt.

5.5 Avgifter

Förslag: Eftersom en medlemsstat enligt EU-förordningen inte får kräva att avgifter ska betalas till flera organ som deltar i prövningen ska någon avgift för kliniska läkemedelsprövningar inte längre regleras i bilaga 2 till etikprövningsförordningen. Läkemedelsverket får i stället ta ut avgiften och redovisa den del av avgiftsintäkterna som avser etisk granskning mot inkomsttitel på statsbudgeten.

Bedömning: Den del av ansökningsavgiften för tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning som avser etisk granskning bör vara 21 000 kronor. För etisk gransking av en ansökan om väsentlig ändring av en klinisk läkemedelsprövning bör denna del vara 3 000 kronor.

Skälen för förslaget: En regional etikprövningsnämnd har rätt att ta ut avgifter för prövning av ärenden enligt 39 § etikprövningslagen och 10 § etikprövningsförordningen samt bilaga 2 till densamma. Av nämnda bilaga framgår att avgiften för etikprövning av en ansökan som avser forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning är 16 000 kronor och att avgiften för etikprövning av en ansökan som avser ändring av ett godkännande är 2 000 kronor. Enligt regleringsbrevet för de regionala etikprövningsnämnderna ska deras verksamhet finansieras med avgifter. Avgifterna ska beräknas så att full kostnadstäckning uppnås. De regionala etik-

prövningsnämnderna disponerar dock inte sina avgifter, utan betalar in dem till statsbudgeten på inkomsttitel 2559 Regionala etikprövningsnämnder.

Även Läkemedelsverket tar ut avgifter för ansökningar om tillstånd att utföra kliniska läkemedelsprövningar. I 15 kap. 1 § läkemedelslagen anges att en ansökningsavgift ska betalas av den som ansöker om tillstånd att få utföra den kliniska läkemedelsprövningen. I 18 kap. 10 § samma lag anges att regeringen eller den myndighet regeringen föreskriver får meddela föreskrifter om storleken på de avgifter som avses i 15 kap samt om betalning av sådana avgifter. Enligt 2 kap. 10 § förordning (2010:1167) om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel tar Läkemedelsverket ut en avgift om 45 000 kronor för en ansökan om tillstånd att utföra en klinisk läkemedelsprövning på människor.

Enligt artikel 86 i EU-förordningen påverkar förordningen inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning. Enligt artikel 87 i EU-förordningen ska medlemsstaterna inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i bedömningen av ansökningarna.

Med anledning av regleringen i EU-förordningen kan endast en avgift per medlemsland tas ut för varje ansökan. Den avgiften bör enligt förslag i Ds 2016:11 betalas till Läkemedelsverket, men den bör täcka både Läkemedelsverkets och den regionala etikprövningsnämndens kostnader för bedömning av ansökan. För att undvika onödig administration föreslås att Läkemedelsverket betalar in den del av avgiften som rör etisk granskning på inkomsttitel 2559 Regionala etikprövningsnämnder. Det bör därmed också vara Läkemedelsveket som har ansvar för att redovisa dessa avgifter i sina årsredovisningars finansiella delar. De regionala etikprövningsnämnderna bör å sin sida i sina årsredovisningar beskriva hur deras finansiering går till. Instruktioner om detta bör ges i myndigheternas regleringsbrev. Avgifternas storlek, också i den del som avser den etiska granskningen, bör därför regleras i förordningen om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel. Därför föreslås i denna promemoria att storleken av avgifter som rör klinisk läkemedelsprövning inte längre ska regleras i bilagan till etikprövningsförordningen.

Skälen för bedömningen: Då de regionala etikprövningsnämndernas avgiftsintäkter idag inte motsvarar verksamhetens kostnader bör vidare avgifterna höjas. För att full kostnadstäckning ska kunna uppnås bör den del av avgiften för tillstånd att få utföra klinisk läkemedelsprövning som Läkemedelsverket ska ta ut och som rör den etiska granskningen vara 21 000 kronor. För en ansökan om en väsentlig ändring av en klinisk läkemedelsprövning bör den vara 3 000 kronor.

Ett fullständigt förslag på kategorier och avgifter gällande ansökningar om etikprövning har lämnats den 17 december 2015 i redovisningen av uppdraget om en översyn av organisationen för etikprövning.

5.6 Sekretess

Förslag: I verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska sekretess gälla för uppgift om enskilds personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon närstående lider men. I sådan verksamhet ska sekretess också gälla för uppgift om enskilds ekonomiska förhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs.

För uppgift i en allmän handling ska sekretessen gälla i högst sjuttio år för uppgift om en enskilds personliga förhållanden och i högst fyrtio år för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden.

Om en myndighet får en sekretessreglerad uppgift från en regional etikprövningsnämnd för att bistå i den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning, ska sekretessbestämmelsen bli tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten.

Bedömning: Rätten att meddela och offentliggöra uppgifter bör inte inskränkas.

5.6.1 Sekretess enligt EU-förordningen och den svenska offentlighetsprincipen

Sekretess enligt EU-förordningen

Information om kliniska läkemedelsprövningar ska lämnas in i den EU-portal som Europeiska läkemedelsmyndigheten ska upprätthålla enligt artikel 80 i EU-förordningen. Den information som lämnas in via portalen ska lagras i den EU-databas som beskrivs i artikel 81. Databasen upprättas bl.a. för att de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter ska kunna samarbeta när det är nödvändigt för tillämpningen av EU-förordningen och för att de ska kunna söka efter specifika kliniska läkemedelsprövningar. I Ds 2016:11 föreslås att Läkemedelsverket ska utses som den behöriga myndighet som avses i artikel 81 och därmed utföra de uppgifter som ankommer på en berörd medlemsstat enligt artikeln. Som nämns i avsnitt 5.1.5 så är det i skrivande stund inte klart om nämnderna kommer att få direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen. Det framstår dock som mest troligt att de regionala etikprövningsnämnderna kommer att få sådan direktåtkomst till uppgifterna.

Enligt artikel 81.4 ska EU-databasen vara offentlig. Emellertid kan data och information hemlighållas om skäl föreligger på någon av fyra grunder. Den första grunden är skyddet av personuppgifter i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 av den 18 december 2000 om skydd för enskilda då gemenskapsinstitutionerna och gemenskapsorganen behandlar personuppgifter och om den fria rörligheten för sådana uppgifter. Den andra grunden är skydd av information som rör affärshemligheter, särskilt genom hänsynstagande till statusen för läkemedlets godkännande för försäljning, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av att röja den. Den tredje grunden för att hålla information hemlig är skyddet av konfidentiell kommunikation mellan medlemsstater i fråga om utarbetandet av utredningsrapporten. Den fjärde och sista grunden är säkerställande av att medlemsstaterna effektivt kan utöva tillsyn vid genomförandet av en klinisk läkemedelsprövning.

Vidare anges i artikel 81.5 i EU-förordningen att såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande, ska uppgif-

terna i ansökan inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats. I artikel 81.7 anges därutöver att försökspersonernas personuppgifter inte ska vara allmänt tillgängliga.

Enligt förordningens ingresspunkt 68 bör vid tillämpningen av förordningen de data som ingår i de kliniska studierapporterna generellt sett inte betraktas som affärshemligheter efter det att godkännande för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja godkännande för försäljning slutförts eller en ansökan om godkännande för försäljning återkallats. Generellt sett bör inte heller den kliniska prövningens huvuddrag, slutsatsen om del I i utredningsrapporten för tillståndet för en klinisk prövning och beslutet om tillståndet för den kliniska prövningen, en väsentlig ändring av den kliniska prövningen eller resultaten av den kliniska prövningen, inbegripet orsakerna till att den tillfälligt avbrutits eller avslutats i förtid, betraktas som affärshemligheter.

Det förs en diskussion mellan den Europeiska läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna för att ta fram en vägledning om vilka uppgifter som bör omfattas av sekretessbestämmelserna i artikel 81.4.

Den svenska offentlighetsprincipen och sekretessbestämmelser i EU-rättsakter

Offentlighetsprincipen innebär att allmänheten och massmedierna ska ha insyn i statens och kommunernas verksamhet. Denna princip kommer till uttryck i grundlag, bl.a. genom reglerna i 2 kap. tryckfrihetsförordningen (TF) om envars rätt att ta del av allmänna handlingar. Enligt 2 kap. 2 § första stycket TF får rätten att ta del av allmänna handlingar begränsas endast om det är påkallat med hänsyn till vissa angivna intressen, t.ex. skyddet för enskilds personliga och ekonomiska förhållanden eller rikets förhållande till annan stat eller mellanfolklig organisation. En sådan begränsning ska enligt 2 kap. 2 § andra stycket TF anges noga i en bestämmelse i en särskild lag eller, om det i visst fall är lämpligare, i en annan lag vartill den särskilda lagen hänvisar. Efter bemyndigande i en sådan bestämmelse får regeringen genom förordning meddela närmare föreskrifter om bestämmelsens tillämplighet. Den särskilda lagen är offentlighets- och sekretesslagen (2009:400, OSL), och regeringen

har meddelat föreskrifter om bestämmelsernas tillämplighet i offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641, OSF).

Det som stadgas i TF om att en begränsning i offentlighetsprincipen måste anges i en särskild lag, numera OSL, gäller även om begränsningen har sitt ursprung i en internationell överenskommelse. En sekretessbestämmelse i ett internationellt avtal eller en EU-rättsakt måste således motsvaras av en tillämplig bestämmelse eller hänvisning i offentlighets- och sekretesslagen för att kraven i tryckfrihetsförordningen ska vara uppfyllda. OSL innehåller flera sekretessbestämmelser till skydd för uppgifter som svenska myndigheter får med anledning av samarbetet inom EU.

Bland annat gäller enligt 15 kap. 1 a § OSL sekretess för uppgifter som en myndighet har fått från ett utländskt organ på grund av en bindande EU-rättsakt eller ett av EU ingånget eller av riksdagen godkänt avtal med en annan stat eller med en mellanfolklig organisation, om det kan antas att Sveriges möjlighet att delta i det internationella samarbete som avses i rättsakten eller avtalet försämras om uppgiften röjs. Motsvarande sekretess gäller för uppgift som en myndighet har inhämtat i syfte att överlämna den till ett utländskt organ i enlighet med en sådan rättsakt eller ett sådant avtal. Om sekretess gäller enligt dessa bestämmelser får vissa s.k. sekretessbrytande bestämmelser i OSL (10 kap. 15–27 §§ och 28 § första stycket) inte tillämpas. För uppgift i en allmän handling gäller nu nämnda sekretess i högst fyrtio år.

Bestämmelserna i 15 kap. 1 a § OSL omfattar således dels uppgifter som en myndighet har fått från ett utländskt organ, dels uppgifter som myndigheten på annat sätt har inhämtat i syfte att överlämna till ett utländskt organ. Enligt förarbetena innebär detta att bestämmelserna bara gäller primärt hos den myndighet som fått eller inhämtat uppgiften och inte kommer att gälla oavsett vid vilken myndighet uppgiften därefter förekommer. När bestämmelserna infördes förekom det enligt förarbetena, såvitt framkommit, inte något samarbete som förutsätter en vidarebefordran av uppgifter inom landet, där uppgifterna inte redan genom befintliga sekretessbestämmelser ges ett tillräckligt sekretesskydd hos andrahandsmottagare. Om en sådan situation skulle uppstå bör enligt förarbetena det kompletterande sekretesskyddet regleras särskilt, antingen i form av en ny sekretessbestämmelse eller med hjälp av

en bestämmelse om överföring av sekretess som tar sikte på samarbetet i fråga (prop. 2012/13:192 s 30).

Som nämnts tidigare kommer Läkemedelsverket att få tillgång till de uppgifter som ska finnas i EU-databasen genom direktåtkomst. Det är dock ännu inte avgjort om Läkemedelsverket ska skicka ansökningarna om klinisk läkemedelsprövning till de regionala etikprövningsnämnderna eller om nämnderna också kommer att få direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen. Det framstår dock som mest troligt att nämnderna kommer att få sådan direktåtkomst till uppgifterna. Vilken ordning som slutligen bestäms kommer således att påverka om 15 kap. 1 a § OSL kommer att vara tillämplig hos etikprövningsnämnderna. Nedan behandlas därför frågan om någon ändring behöver göras i OSL utifrån två olika scenarier, dels om etikprövningsnämnderna får direktåtkomst till EU-databasen, dels om nämnderna inte får sådan direktåtkomst. Dessförinnan finns ett avsnitt som klargör vilka sekretessbestämmelser i EU-förordningen som är relevanta för de regionala etikprövningsnämndernas verksamhet.

5.6.2 Vilka sekretessbestämmelser i EU-förordningen har relevans för de regionala etikprövningsnämndernas verksamhet?

De regionala etikprövningsnämnderna bör inte beröras av den första, tredje och fjärde grunden för sekretess i artikel 81.4. Den första grunden avser skyddet av personuppgifter i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001. Denna bestämmelse kräver inga ändringar eller tillägg i svensk rätt eftersom förordningen reglerar gemenskapsinstitutionernas och gemenskapsorganens behandling av personuppgifter. Den tredje grunden för att hålla information hemlig är skyddet av konfidentiell kommunikation mellan medlemsstater i fråga om utarbetandet av utredningsrapporten. I Ds 2016:11 föreslås att Läkemedelsverket ska vara den myndighet i Sverige som hanterar all kommunikation mellan Sverige och de andra medlemsstaterna, varför inte heller denna grund berör uppgifter hos de regionala etikprövningsnämnderna. Den fjärde grunden gäller säkerställande av att medlemsstaterna effektivt kan utöva tillsyn vid utförandet av en klinisk läkemedelsprövning. I Ds 2016:11 föreslås att Läke-

medelsverket ska vara den myndighet som har tillsyn över tillämpningen av EU-förordningen.

Däremot berörs nämnderna av den andra grunden för sekretess i artikel 81.4, sekretess till skydd av information som rör affärshemligheter, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Nämnderna berörs även av sekretessbestämmelsen i artikel 81.5, att uppgifterna i ansökan inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande, och bestämmelsen i artikel 81.7, att försökspersonernas personuppgifter inte ska vara allmänt tillgängliga. Dessa grunder för sekretess hör således samman med sekretess till skydd för enskildas personliga och ekonomiska förhållanden. Även ingresspunkt 68 som behandlar när affärshemligheter kan anses föreligga är av betydelse.

5.6.3 Sekretess om de regionala etikprövningsnämnderna får direktåtkomst till EU-databasen

Sekretess för uppgifter i EU-databasen

Om de regionala etikprövningsnämnderna får direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen kommer sekretess, med stöd av 15 kap. 1 a § OSL, att gälla hos nämnderna för de uppgifter i EU-databasen som enligt artikel 81.4 och 81.7 EU-förordningen ska hållas hemliga.

Sekretess för uppgifter i den regionala etikprövningsnämndens yttrande

Uppgifterna i ansökan ska enligt artikel 81.5 i EU-förordningen inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Det beslut som avses kommer i Sverige att fattas av Läkemedelsverket. De regionala etikprövningsnämnderna kommer att fatta beslut om ett yttrande, som därefter kommer att lämnas över till Läkemedelsverket inför den myndighetens beslut.

Sekretessen enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller endast för uppgifter som en myndighet har fått från ett utländskt organ eller för uppgift som en svensk myndighet inhämtat i syfte att överlämna till ett utländskt organ. Den bestämmelsen kan således endast användas för att sekretessbelägga sådana uppgifter i yttrandet som hämtas direkt från EU-databasen. Den bestämmelsen kan därmed inte användas för att sekretessbelägga uppgifter i yttrandet som en regional etikprövningsnämnd för sin handläggning av ärendet kan ha behövt hämta in från annat håll. Någon annan bestämmelse i OSL som motsvarar sekretessen enligt artikel 81.5 i EU-förordningen finns inte i dag för nämndernas verksamhet, varför det bedöms finnas behov av kompletterande regler.

Enligt 24 kap. 3 § första stycket OSL gäller sekretess i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt etikprövningslagen dels för uppgift om en enskilds personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon närstående till denne lider men, dels för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs. Denna bestämmelse avser att skydda t.ex. innehållet i en projektbeskrivning som rör prövning av läkemedel, där uppgifter kan lämnas om enskilds ekonomiska förhållanden (se prop. 2002/03:50, Etikprövning av forskning, s. 182 f. och 209). Sekretessen gäller dock enligt andra stycket inte beslut i ärende.

I denna promemoria föreslås att uttrycket etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska införas i etikprövningslagen, liksom bestämmelser kring sådan granskning. För att säkerställa att uppgifter i yttrandet kommer att omfattas av sekretess föreslås, i ett första led, att det görs ett tillägg i 24 kap. 3 § första stycket OSL där det framgår att sekretess, på samma sätt som gäller i verksamhet som består i etikprövning, också gäller för verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Att bestämmelsen föreslås placeras här hör samman med att de grunder för sekretess i EU-förordningen som bara berör de regionala etikprövningsnämndernas verksamhet handlar om skydd för enskildas personliga och ekonomiska förhållanden. Samtidigt kommer också regler om sekretess i verksamhet som består i både etikprövning och etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning därigenom att hållas samlade i en bestämmelse.

När det därefter gäller förhållandet mellan skaderekvisiten i den föreslagna ändringen i 24 kap. 3 § OSL och EU-förordningens sekretessbestämmelser kan följande konstateras.

I artikel 81.7 i EU-förordningen anges att försökspersonernas personuppgifter inte ska vara allmänt tillgängliga. Med personuppgifter avses enligt art. 2 i Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter, det s.k. dataskyddsdirektivet, varje upplysning som avser en identifierad eller identifierbar fysisk person. I 3 § personuppgiftslagen (1998:204, PUL), genom vilken lag dataskyddsdirektivet har genomförts i svensk rätt kommer detta till uttryck som all slags information som direkt eller indirekt kan hänföras till en fysisk person som är i livet. Artikel 81.7 omfattar således endast ett sekretesskydd för uppgifter kopplade till fysiska personer, inte till juridiska personer. Genom den föreslagna ändringen kommer ett omvänt skaderekvisit (presumtion för sekretess) att gälla till skydd för enskildas personliga förhållanden. Begreppet personliga förhållanden innefattar bl.a. namn och kontaktuppgifter avseende enskilda fysiska personer (se prop. 1979/80:2 Del A s. 84 och prop. 2003/04:93 s. 45). I ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning kan det förekomma känsliga personuppgifter som rör en försökspersons hälsa. För att en enskild ska lida skada eller men om uppgifter lämnas ut krävs dock att uppgifterna kan kopplas till en viss individ. Det innebär att man i allmänhet kan lämna ut avidentifierade uppgifter utan risk för att skada eller men uppkommer. I enstaka fall kan det dock tänkas att en avidentifiering inte är tillräcklig för att hindra att sambandet mellan uppgiften och individen spåras. Huruvida en sådan risk föreligger får bedömas efter omständigheterna i det enskilda fallet (se prop. 1979/80:2 Del A s. 84). Ett sådant omvänt skaderekvisit som föreslås här innebär att endast i de fall det står klart att den enskilde inte lider men av att uppgiften lämnas ut får ett utlämnande ske. Ett sådant skaderekvisit får anses vara tillräckligt för att svensk rätt i detta avseende ska vara förenlig med bestämmelsen i art. 81.7 i EU.

När det därefter gäller sekretessen i 24 kap. 3 § OSL till skydd för enskildas ekonomiska förhållanden kan det antas att den enskilda i ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning

inte kommer att vara någon fysisk person, utan den s.k. sponsorn kommer framför allt att vara en juridisk person i form av ett läkemedelsbolag, en institution eller organisation. I artikel 81.4 i EU-förordningen regleras sekretess till skydd av information som rör affärshemligheter, om det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Enligt den förordningen ska sekretess gälla såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Enligt förordningens ingresspunkt 68 bör, som tidigare nämnts, vid tillämpningen av förordningen de data som ingår i de kliniska studierapporterna generellt sett inte betraktas som affärshemligheter efter det att godkännande för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja godkännande för försäljning slutförts eller en ansökan om godkännande för försäljning återkallats. Generellt sett bör inte heller den kliniska prövningens huvuddrag, slutsatsen om del I i utredningsrapporten för tillståndet för en klinisk prövning och beslutet om tillståndet för den kliniska prövningen, en väsentlig ändring av den kliniska prövningen eller resultaten av den kliniska prövningen, inbegripet orsakerna till att den tillfälligt avbrutits eller avslutats i förtid, betraktas som affärshemligheter.

Sekretessens styrka för affärshemligheter är inte lika stark i EU-förordningen som dess bestämmelser om sekretesskydd för försökspersoners personuppgifter. Mot den bakgrunden bedöms ett sedvanligt rakt skaderekvisit (presumtion för offentlighet) till skydd för enskildas ekonomiska förhållanden vara tillräckligt för att tillgodose syftet med art 81.4 i EU-förordningens bestämmelse. Detta skaderekvisit är i likhet med alla andra skaderekvist i OSL konstruerat efter en intresseavvägning mellan intresset av sekretess och intresset av insyn i myndigheternas verksamhet (jfr prop. 1979/80:2 Del A s. 75 f.) Den avvägning som enligt artikel 81.4 i EU-förordningen ska ske får således anses gjord i och med valet av skaderekvisit.

Enligt 24 kap. 3 § andra stycket OSL gäller sekretess inte beslut i ärende. Som nämnts inledningsvis i detta avsnitt ska uppgifterna i ansökan enligt artikel 81.5 i EU-förordningen inte vara offentliga förrän Läkemedelsverket har fattat beslut om den kliniska prövningen, om det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Därför föreslås, i ett andra led, en ändring i 24 kap 3 § andra stycket OSL, som innebär att sekretess inte ska gälla beslut i andra ärenden än sådana om yttrande om etisk granskning av

klinisk läkemedelsprövning. För sådana uppgifter i yttrandet kommer då i stället sekretess enligt paragrafens första stycke att gälla, med de skaderekvisit som anges där. I likhet med vad som nämns ovan får den avvägning som ska göras enligt artikel 81.5 i EU-förordningen anses gjord i och med valet av skaderekvisit.

I detta sammanhang bör vidare noteras att om flera sekretessbestämmelser skulle vara tillämpliga på en viss uppgift och prövningen resulterar i att uppgiften inte är sekretessbelagd enligt en bestämmelse samtidigt som den är sekretessbelagd enligt en annan bestämmelse, ska den senare bestämmelsen ha företräde. Detta följer av konkurrensbestämmelsen i 7 kap. 3 § OSL.

Sekretessbrytande bestämmelser

I 28 § etikprövningslagen anges att om en regional etikprövningsnämnd finner att forskningen ger upphov till etiska frågor av ny och principiell karaktär, bör nämnden inhämta yttranden från Vetenskapsrådet och andra berörda myndigheter. Om en sådan situation skulle uppstå kan uppgifter som enligt EU-förordningen ska vara sekretessbelagda behöva lämnas vidare till en annan myndighet.

Om en regional etikprövningsnämnd har tillgång till de uppgifter som finns i EU-databasen genom direktåtkomst bör sekretessbestämmelsen i 15 kap. 1 a § OSL inte hindra att nämnden lämnar uppgifter till en annan myndighet för synpunkter. Detta eftersom ett utlämnande av uppgifter för ett sådant ändamål inte kan anses försämra det internationella samarbetet. Därmed är bestämmelsens skaderekvisit inte uppfyllt och bestämmelsen hindrar inte ett utlämnande (jfr prop. 2012/13:192 s. 37).

Överföring av sekretess

Sekretess enligt 15 kap. 1 a § OSL följer emellertid inte med en uppgift när den lämnas vidare till en annan myndighet. För att sekretess ska kunna gälla för en uppgift hos en mottagande myndighet krävs att det finns en bestämmelse om sekretess som är direkt tillämplig på uppgiften, s.k. primär sekretess, eller att det finns en bestämmelse om överföring av sekretess som blir tillämp-

lig (7 kap. 2 § OSL). För exempelvis Vetenskapsrådet finns i dag inte någon primär sekretessbestämmelse för de uppgifter som enligt EU-förordningen ska vara sekretessbelagda. Det finns idag heller inte någon bestämmelse om överföring av sekretess för en sekretessbelagd uppgift som en regional etikprövningsnämnd lämnar till Vetenskapsrådet. För att uppfylla EU-förordningens krav på sekretess bör därför de sekretessbelagda uppgifter som eventuellt lämnas över till en annan myndighet omfattas av sekretess också hos denna mottagande myndighet.

Mot denna bakgrund föreslås att en ny bestämmelse förs in i OSL, som innebär att om en myndighet får en uppgift som är sekretessreglerad enligt 24 kap. 3 § första stycket OSL för att bistå i den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning enligt etikprövningslagen, blir sekretessbestämmelsen tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten. Med den föreslagna ändringen bedöms de krav på sekretess som artikel 81.4 i EU-förordningen ställer vara uppfyllda för verksamhet som består i etisk granskning av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning också om etikprövningsnämnderna behöver inhämta ett sådant yttrande.

När en regional etikprövningsnämnd lämnar sitt yttrande till Läkemedelsverket kommer någon överföring av sekretess för uppgifter i yttrandet inte att ske till Läkemedelsverket, eftersom den föreslagna bestämmelsen om överföring av sekretess endast gäller hos en myndighet som bistår i den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning. Läkemedelsverket kommer inte att bistå nämnden i sådan granskning. För en redogörelse av vilka sekretessbestämmelser som gäller hos Läkemedelsverket och eventuella förslag till ändringar i sådana bestämmelser hänvisas i stället till Ds 2016:11.

Sekretesstiden

I artikel 81 i EU-förordningen anges ingen sekretesstid. Enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller, i den utsträckning den bestämmelsen skulle bli tillämplig hos de regionala etikprövningsnämnderna, sekretessen i högst fyrtio år. Emellertid får regeringen, om det finns särskilda skäl, meddela föreskrifter om att sekretessen ska

gälla under längre tid än fyrtio år. Ett sådant skäl kan vara att en bestämmelse om sekretess i en EU-rättsakt eller ett av riksdagens godkänt avtal saknar begränsning i fråga om sekretesstid (prop. 2012/13:192 s.36 och 45).

När det gäller sekretesstiden för uppgift om en enskilds personliga förhållanden görs följande bedömning.

Både 15 kap. 1 a § OSL och 24 kap. 3 § OSL omfattar sekretess till skydd för enskildas intressen (jfr prop. 2012/13:192 s. 40), vilket innebär att sekretess kommer att kunna gälla för uppgifter enligt båda bestämmelserna. Enligt artikel 81.7 i EU-förordningen ska försökspersonernas personuppgifter inte vara allmänt tillgängliga. Med personuppgifter avses all slags information som direkt eller indirekt kan hänföras till en fysisk person som är i livet. Artikel 81.7 omfattar således bara ett skydd för uppgifter kopplade till levande fysiska personer. Enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller sekretessen i högst fyrtio år. När sekretessen enligt den bestämmelsen upphör, kan 24 kap. 3 § OSL fortfarande vara tillämplig. Enligt den bestämmelsen gäller sekretess för uppgift om en enskilds personliga förhållanden i högst sjuttio år. Mot den bakgrunden bedöms den nuvarande sekretesstiden om högst sjuttio år för uppgift om en enskilds personliga förhållande i 24 kap. 3 § OSL vara tillräcklig i förhållande till artikel 81.7 i EU-förordningen.

När det gäller sekretesstiden för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden görs följande bedömning.

Enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller sekretessen i högst fyrtio år. Det bedöms i detta fall inte finnas några särskilda skäl för att sekretesstiden i 15 kap. 1 a § skulle anses för kort i förhållande till artikel 81.4 i EU-förordningen. Sekretess ska endast omfatta uppgifter där det verkligen medför en skaderisk att röja uppgiften. Denna risk minskar normalt med tiden (prop. 1979/80:2 Del A s. 86). En bedömning av skaderisken över tid, dvs. innan Läkemedelsverkets beslut har fattats, efter att beslutet har fattats, efter att ett läkemedel har godkänts för försäljning osv., måste därför göras i varje enskilt fall.

Utöver uppgifterna i EU-databasen kan en regional etikprövningsnämnd också ha hämtat in uppgifter från andra myndigheter, vilket innebär att 15 kap. 1 a § OSL inte blir tillämplig för sådana uppgifter. I stället kommer sekretessen och därmed sekretesstiden att regleras i 24 kap. 3 § OSL. Enligt den bestämmelsens

nuvarande lydelse gäller sekretess för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden i högst tjugo år. Det finns således en diskrepans kring sekretesstiden mellan de båda bestämmelserna för sådana uppgifter. För att någon sådan skillnad inte ska råda föreslås att bestämmelsen i 24 kap. 3 § OSL ändras så att i verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning gäller sekretess för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållande i högst fyrtio år, i stället för tjugo år.

5.6.4 Sekretess om de regionala etikprövningsnämnderna inte får direktåtkomst till EU-databasen

Om de regionala etikprövningsnämnderna inte får direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen kan inte 15 kap. 1 a § OSL tillämpas för att sekretessbelägga sådana uppgifter hos nämnderna som enligt EU-förordningen inte ska vara offentliga. I stället måste det finnas en annan grund i OSL för att sekretessbelägga sådana uppgifter.

I det förra scenariot bedöms det att vissa tillägg, trots tillämpligheten av 15 kap. 1 a § OSL, ändå behöver göras i 24 kap. 3 § OSL. Därutöver föreslås att en ny bestämmelse om överföring av sekretess, 24 kap. 3 a §, förs in i OSL. Om de föreslagna ändringarna genomförs bör svensk rätt motsvara EU-förordningens bestämmelser även om nämnderna inte får direktåtkomst till EU-databasen.

Det finns dock en fråga som särskilt bör uppmärksammas som skiljer de två scenarierna åt. Det gäller frågan om med stöd av vilken sekretessbrytande bestämmelse som en regional etikprövningsnämnd kan lämna uppgifter vidare till en annan myndighet, om en situation uppstår där en nämnd enligt 28 § etikprövningslagen behöver inhämta ett yttrande från en annan myndighet och det bedöms finnas en risk att någon enskild lider skada om uppgifterna lämnas ut.

I det förra scenariot bedömdes 15 kap. 1 a § OSL inte hindra ett utlämnande av sekretessbelagda uppgifter till en annan myndighet. I ett scenario där nämnderna inte får direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen bör i stället nämnden kunna lämna uppgifter vidare till en annan myndighet med stöd av 10 kap. 2 § OSL. Där anges att sekretess inte hindrar att en uppgift lämnas till en enskild eller till en annan myndighet, om det är nödvändigt för att den utlämnande

myndigheten ska kunna fullgöra sin verksamhet. Med hänsyn till denna bestämmelse bedöms någon ny sekretessbrytande bestämmelse inte behöva införas för att de regionala etikprövningsnämnderna ska kunna lämna över sekretessbelagda uppgifter till en annan myndighet.

5.6.5 Rätten att meddela och offentliggöra uppgifter

Skälen för bedömningen: Sekretess innebär både tystnadsplikt och handlingssekretess (3 kap. 1 § OSL). Den tystnadsplikt som följer av en sekretessbestämmelse inskränker inte rätten enligt 1 kap. 1 § TF och 1 kap. 1 och 2 §§ yttrandefrihetsgrundlagen (YGL) att meddela och offentliggöra uppgifter, om inte annat anges i TF, YGL eller OSL. Rätten att meddela och offentliggöra uppgifter har dock aldrig företräde framför handlingssekretessen.

Den tystnadsplikt som följer av sekretessbestämmelserna i 15 kap. 1 a § och 24 kap. 3 § OSL i dess nuvarande lydelse inskränker inte rätten att meddela och offentliggöra uppgifter. Det saknas skäl att göra någon annan bedömning i frågan om den tystnadsplikt som kommer att följa av de tillägg i 24 kap 3 § OSL som föreslås i denna promemoria.

6 Övriga bedömningar

6.1 Uppdrag om system för överföring av information till de regionala etikprövningsnämndernas ärendehanteringssystem

Bedömning: Vetenskapsrådet och Läkemedelsverket ska ges i uppdrag att utarbeta ett system för att överföra informationen i ansökan som kommer in via EU-portalen till de regionala etikprövningsnämndernas ärendehanteringssystem.

Skälen för bedömningen: Enligt artikel 80 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EU-förordningen) ska Europeiska läkemedelsmyndigheten skapa och upprätthålla en webbportal som fungerar som en gemensam ingång på unionsnivå för inlämning av data och information om kliniska prövningar. Enligt artikel 81 ska Europeiska läkemedelsmyndigheten också skapa och upprätthålla en EU-databas på unionsnivå, vilken ska innehålla de data och den information som har lämnats in. Detta ska göras i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen.

För att få till stånd en smidig hantering av ärendena om klinisk läkemedelsprövning vid de regionala etikprövningsnämnderna bör ärendehanteringen skötas elektroniskt. För närvarande lämnas ansökningar in till etikprövningsnämnderna i pappersformat. Det pågår dock ett utvecklingsarbete i syfte att införa ett elektroniskt ärendehanteringssystem. I skrivande stund är prognosen att systemet ska vara i drift i god tid innan EU-förordningen tidigast ska börja tillämpas.

När EU-förordningen börjar tillämpas kommer ansökningarna att skickas in elektroniskt via EU-portalen. Det är för närvarande

inte klart om de regionala etikprövningsnämnderna kommer att få direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen eller om Läkemedelsverket ska vidarebefordra uppgifterna till dem. Oavsett vilken lösning som blir giltig bör informationen föras elektroniskt från EU-databasen till etikprövningsnämndernas ärendehanteringssystem och där läggas upp som ett ärende. Kanske måste informationsöverföringen ske via Läkemedelsverket, som också kommer att behöva tillskapa en länk mellan EU-databasen och ett internt ärendehanteringssystem.

Etikprövningsnämnden bör få tillgång till hela ansökan, men det bör också skapas ett särskilt dokument till vilket det förs sådana uppgifter i ansökan som är av särskild vikt för etikprövningen. Ett sådant dokument skulle underlätta för ledamöterna att hitta nödvändig information för att utföra den etiska granskningen av ansökan.

Ett gemensamt uppdrag om att utarbeta ett system av detta slag bör ges till Vetenskapsrådet och Läkemedelsverket. Båda myndigheternas kompetens behövs för uppdragets genomförande. Vetenskapsrådet leder arbetet med att bygga upp etikprövningsnämndernas elektroniska ärendehanteringssystem och Läkemedelsverket kommer att vara behörig myndighet i Sverige för att samarbeta med övriga medlemsstater via EU-databasen. Genomförandet av uppdraget bör självfallet ske i samråd med de regionala etikprövningsnämnderna.

EU-förordningen ska börja tillämpas sex månader efter det att EU-portalen och EU-databasen har blivit fullt funktionsdugliga. Uppdraget bör ges så snart som möjligt, i syfte att säkerställa att systemet fungerar när EU-förordningen börjar tillämpas.

7 Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

Förslag: Ändringarna i etikprövningslagen och OSL ska träda i kraft den dag regeringen bestämmer. Samma dag ska också ändringarna i etikprövningsförordningen och förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder träda i kraft.

Regeringen ska få meddela de övergångsbestämmelser som behövs.

Skälen för förslaget: Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EU-förordningen) trädde i kraft den 16 juni 2014 och ska börja tillämpas sex månader efter det att kommissionen meddelat i Europeiska unionens officiella tidning att EU-portalen och EU-databasen är funktionsdugliga, dock tidigast den 28 maj 2016. För närvarande saknas närmare kännedom om vilken dag det blir. Därför bör föreslagna ändringar i etikprövningslagen och OSL träda i kraft den dag regeringen bestämmer. De föreslagna ändringarna i etikprövningsförordningen och förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder bör träda i kraft samtidigt med de föreslagna lagändringarna.

EU-förordningens övergångsbestämmelser säger dels att kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in före det datum som EU-förordningen börjar tillämpas ska fortsätta att regleras av det tidigare regelverket till och med det datum som infaller tre år därefter, dels att sponsorn tillåts att starta och genomföra kliniska prövningar i enlighet med direktiv 2001/20/EG under ett år efter det att EU-förordningen börjar tillämpas. Med

beaktande av dessa övergångsbestämmelser bör regeringen få meddela de övergångsbestämmelser som behövs.

Även myndighetsföreskrifter kan behöva kompletteras. Dessa ändringar och tillägg bör träda i kraft samtidigt som de lagbestämmelser som de kompletterar.

8 Konsekvenser

8.1 Ekonomiska konsekvenser

Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EU-förordningen) innehåller till stor del bestämmelser som i dag regleras av direktivet 2001/20/EG och som redan har genomförts i svensk rätt.

Emellertid innebär EU-förordningen vissa nyheter. Bestämmelserna om att tillstånd ska meddelas genom ett beslut inom snävare tidsramar och att kommunikationen med sponsorn ska ske via EU-portalen vid vissa bestämta tidpunkter innebär krav på en högre grad av beredningsarbete vid de regionala etikprövningsnämnderna och kommunikation mellan Läkemedelsverket och berörda etikprövningsnämnder. Detta medför en viss ökad arbetsbörda för de regionala etikprövningsnämndena i de ca 260 ärenden per år som rör kliniska läkemedelsprövningar. Sådana ärenden utgör dock bara en mindre del av etikprövningsnämndernas årliga ärendemängd om ca 5 600 ärenden. Troligen kommer de nya arbetsuppgifterna att utföras av vetenskapliga sekreterare och andra föredragande, vilka arvoderas av etikprövningsnämnderna. Arvodenas storlek beslutas av nämnderna själva. Det är svårt att med exakthet beräkna hur mycket merarbete det nya regelverket kommer att innebära och hur mycket arvodena eventuellt kommer att höjas. Om arvodena för en vetenskaplig sekreterare vid var och en av de tolv medicinska avdelningarna skulle höjas med 1 000 kronor i månaden skulle den totala årliga kostnaden för höjningen bli ca 190 000 kronor inklusive arbetsgivaravgifter (12 x 12 månader x 1 000 kronor x 1,3142). Vid 260 ärenden skulle det motsvara en höjning av kostnaden per ärende om ca 730 kronor. Förslaget om möjlighet till fler vetenskapliga sekreterare bedöms inte ha några ytterligare

ekonomiska konsekvenser, utan innebär en möjlighet att fördela arbetet på flera personer.

Bedömningen att de regionala etikprövningsnämnderna inte på regelbunden basis bör få sponsorernas biverkansrapportering skickad till sig minskar etikprövningsnämndernas administration något. De ekonomiska konsekvenserna torde dock bli försumbara.

Förslagen om att ärenden om klinisk läkemedelsprövning inte ska kunna överlämnas till eller överklagas hos Centrala etikprövningsnämnden bedöms medföra en liten minskning av arbetsbördan för den nämnden. De ekonomiska konsekvenserna av dessa förslag bedöms bli marginella.

Kostnaderna för utförandet av det it-utvecklingsuppdrag som föreslås i avsnitt 6 bedöms inte överstiga en miljon kronor.

Avgiftshöjningen från 16 000 till 21 000 kronor för etisk granskning av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning som föreslås i avsnitt 5.5 beräknas ge staten ökade intäkter om ca 1,3 miljoner kronor per år (5 000 kronor x 260 ärenden). Avgiftshöjningen gällande väsentlig ändring beräknas ge ökade inkomster om ca 200 000 kronor, under antagandet att ändringsansökningar gällande kliniska läkemedelsprövningar inkommer i motsvarande utsträckning som för andra ärenden vid etikprövningsnämnderna.

I den nuvarande ordningen för etikprövning av forskning är det forskningshuvudmannen som ansöker om etikprövning till en regional etikprövningsnämnd. När det gäller klinisk läkemedelsprövning är forskningshuvudmannen normalt den som är ansvarig ledare för en grupp av personer som ansvarar för genomförandet av en klinisk läkemedelsprövning på ett prövningsställe. När den nya EU-förordningen börjar tillämpas är det i stället sponsorn som ansöker om godkännande av en klinisk läkemedelsprövning via en webbportal som tillhandahålls av Europeiska läkemedelsmyndigheten. Sponsorerna kan vara personer, företag, organisationer, landsting, lärosäten eller andra institutioner. De sponsorer som ansöker om tillstånd att utföra en klinisk läkemedelsprövning kommer med förslaget om avgiftshöjningar att få betala en högre ansökningsavgift än den avgift som i dag betalas av forskningshuvudmannen. Avgiftshöjningen innebär därmed en ökad kostnad för den som är sponsor för en studie.

8.2 Övriga konsekvenser

Förslagen bedöms inte få några konsekvenser för företagens administrativa börda, den kommunala självstyrelsen eller jämställdheten mellan män och kvinnor.

9 Författningskommentar

9.1 Lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

1 § Denna lag innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Den innehåller också bestämmelser om samtycke till sådan forskning. *Därutöver finns bestämmelser om etisk granskning av sådan forskning som består i klinisk läkemedelsprövning.*

Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning.

I paragrafen anges lagens innehåll och övergripande syfte.

I första stycket görs en ändring med anledning av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 563/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG. Enligt denna EU-förordning ska kliniska prövningar genomgå vetenskaplig och etisk granskning. Den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Ändringen innebär att bestämmelsen kompletteras med ett förtydligande om att lagen, utöver bestämmelser om etikprövning, också innehåller bestämmelser om etisk granskning av sådan forskning som består i klinisk läkemedelsprövning.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.1.3.

2 § I denna lag avses med

forskning: vetenskapligt experimentellt eller teoretiskt arbete för att inhämta ny kunskap och utvecklingsarbete på vetenskaplig grund, dock inte sådant arbete som utförs inom ramen för högskoleutbildning på grundnivå eller på avancerad nivå,

forskningshuvudman: en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs,

forskningsperson: en levande människa som forskningen avser,

klinisk läkemedelsprövning: forskning som består i klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper,

etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning: sådan etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning som en etikkommitté ska utföra enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 563/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, i den ursprungliga lydelsen, och

behandling av personuppgifter: sådan behandling som anges i 3 § personuppgiftslagen (1998:204).

I paragrafen definieras vissa grundläggande begrepp som används i lagen.

Genom ändringen definieras två nya begrepp i bestämmelsen. Det första begreppet är klinisk läkemedelsprövning, med vilket avses forskning som består i klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper. Detta begrepp definierades tidigare i 11 a §, som upphört att gälla. Begreppet klinisk läkemedelsprövning används idag också i läkemedelslagen (2015:315).

Det andra begreppet är etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning, vilket är ett nytt begrepp i lagen. Detta begrepp definieras som sådan etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning som en etikkommitté ska utföra enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 563/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, i den ursprungliga lydelsen.

Som framgår av kommentaren till 1 § ska kliniska prövningar enligt EU-förordningen genomgå bl.a. etisk granskning. Denna granskning ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Att hänvisa till EU-förordningen i en viss angiven lydelse, s.k. statisk hänvisning, innebär att om bestämmelserna i EU-förordningen ändras har lagstiftaren att överväga om någon ändring behöver göras i den nationella lagstiftningen.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.1.3.

5 a § Vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska 6-11 §§,14 § första stycket, 15, 23, 29, 30 och 36 §§ inte tillämpas.

Paragrafen är ny och reglerar att vissa bestämmelser i lagen som inte ska tillämpas vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.

De paragrafer som inte ska tillämpas gäller lagens bestämmelser om godkännande (6 §), utgångspunkter för etikprövningen (7–10 §§), vem som får utföra forskningen (11 §§), särskilda förutsättningar för godkännande (14 § första stycket och 15 §§), ansökan (23 §), beslut (30 §) och överklagande (36 §). Bestämmelser om detta finns i stället i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG och i läkemedelslagen (2015:315). Därutöver ska heller inte bestämmelsen om överlämnande (29 §) tillämpas vid etisk granskning av dessa ärenden.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.1.2, 5.1.4 och 5.1.5.

23 a § *Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av en sådan regional nämnd som anges i 24 §. Vid en sådan granskning finns, utöver vad som följer av denna lag, bestämmelser också i förordning (EU) nr 536/2014, i den ursprungliga lydelsen, och i läkemedelslagen (2015:315).*

Den etiska granskningen ska utgå från de kriterier för etikprövning som anges i 7–10 §§ och den särskilda förutsättning för godkännande som anges i 14 § första stycket. Vid granskningen får bestämmelserna i artikel 6 och 7 i förordning (EU) nr 536/2014, i den ursprungliga lydelsen, beaktas.

Resultatet av granskningen ska redovisas i ett yttrande som ska lämnas till Läkemedelsverket. Av yttrandet ska framgå om resultatet av granskningen innebär att ansökan om klinisk läkemedelsprövning bör godkännas, godkännas med vissa villkor eller inte godkännas. Om den forskning som ansökan gäller avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa, ska det också anges vilka krav som bör gälla i fråga om information och samtycke för användning av materialet. Yttrandet ska beslutas i enlighet med 26 och 27 §§.

Paragrafen är ny och behandlar de särskilda bestämmelser som gäller för etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.

I paragrafens *första stycke* anges att etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av en regional etikprövningsnämnd. I stycket införs också en upplysning om att vid sådan granskning finns bestämmelser om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning, utöver vad som anges i lagen, också förordning (EU) nr 536/2014, i den ursprungliga lydelsen, och i läkemedelslagen (2015:315).

Paragrafens *andra stycke* anger att de allmänna utgångspunkter för etikprövningen som anges i 7–10 §§, och som gäller för all övrig forskning inom lagens tillämpningsområde, också ska gälla som kriterier för den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning. Detta förtydligande görs mot bakgrund av att bestämmel-

serna i 7–10 §§ rör utgångspunkter för att forskning ska kunna godkännas vid etikprövning enligt 6 §. Den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning kommer dock inte att resultera i något sådant godkännande som anges i 6 §. Genom hänvisningen till dessa bestämmelser kommer dock samma kriterier gälla som utgångspunkter för såväl den etiska granskningen som etikprövningen. Eftersom EU-förordningen innehåller bestämmelser om lämpligheten hos de personer som deltar i genomförandet av den kliniska prövningen, kan dock den allmänna utgångspunkten i 11 § inte tillämpas vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.

I andra stycket anges vidare att den särskilda förutsättning för godkännande som anges i 14 § första stycket också ska tillämpas vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Detta förtydligande görs eftersom också 14 § första stycket rör en förutsättning för godkännande enligt 6 §. I stycket anges därutöver också att artikel 6 och 7 i EU-förordningen får beaktas vid den etiska granskningen, dvs. både del I och del II i utredningsrapporten. Bestämmelsen innebär således att den som utför den etiska granskningen får yttra sig över alla eller valda delar av de aspekter som räknas upp i artikel 6 och 7 i EU-förordningen.

Tredje stycket anger att resultatet av den etiska granskningen ska redovisas i ett yttrande som den regionala etikprövningsnämnden ska lämna till Läkemedelsverket. I dessa ärenden ska nämnden alltså inte, till skillnad från de övriga ärenden som ryms inom lagens tillämpningsområde, besluta om ett godkännande. Av yttrandet till Läkemedelsverket ska framgå om den regionala etikprövningsnämnden anser att ansökan om klinisk läkemedelsprövning bör godkännas, godkännas med vissa villkor eller inte godkännas. Om den forskning som ansökan gäller avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa, ska det också anges vilka krav som bör gälla i fråga om information och samtycke för användning av materialet. Denna bestämmelse motsvarar 15 §, med den enda skillnaden att sådana krav ska anges i yttrandet och inte i ett beslut om godkännande. Efter att en regional etikprövningsnämnd har lämnat sitt yttrande till Läkemedelsverket är det därefter Läkemedelsverket som, enligt förslag i Ds 2016:11, fattar det beslut i ärendet som gäller för Sverige.

Paragrafen upplyser också om att bestämmelserna om en regional etikprövningsnämnds beslutsförhet i 26 och 27 §§ gäller vid nämndens beslut om ett sådant yttrande.

De ansökningar om klinisk läkemedelsprövning som avses i paragrafen omfattar både det förfarande som avser en ansökan om en ny läkemedelprövning, en ansökan om att utvidga en klinisk prövning till ytterligare ett land (artikel 14 i EU-förordningen) och en ansökan om väsentlig ändring rörande en klinisk prövning (artikel 15–24 i EU-förordningen).

Vidare innehåller bestämmelsen statsiska hänvisningar till EU-förordningen, se kommentaren till 1 §.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.1.1 och 5.1.2. och 5.2.3.

24 § Det *ska* finnas regionala nämnder med uppgift att pröva *sådana* ansökningar som *anges* i 23 § *och lämna sådana yttranden som anges i 23 a §.*

Nämnderna har till uppgift också att pröva vissa frågor i samband med inrättande av biobanker enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

I paragrafen anges att det ska finnas regionala etikprövningsnämnder och deras uppgifter specificeras.

Ett tillägg har gjorts *i första stycket* som upplyser om att de regionala etikprövningsnämnderna, utöver att pröva ansökningar om etikprövning av forskning, också har i uppgift att efter etisk granskning yttra sig över ansökningar om klinisk läkemedelsprövning till Läkemedelsverket. En bestämmelse om yttrandet finns i 23 a §. Därutöver innehåller stycket språkliga justeringar.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.1.1.

25 § En regional nämnd *ska* vara indelad i två eller flera avdelningar. En avdelning *ska* pröva ärenden inom vissa forskningsområden.

En avdelning *ska* bestå av ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna *ska* tio ha vetenskaplig kompetens och fem företräda allmänna intressen. *Vid de avdelningar som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska patientorganisationer vara representerade bland de ledamöter som företräder allmänna intressen.* Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden *ska* vara eller ha varit ordinarie domare.

Alla ledamöter och ersättare *ska* utses av regeringen för en bestämd tid.

I paragrafen anges hur de regionala nämnderna är indelade och vilka ledamöter avdelningarna består av. Det anges också hur ledamöter och ersättare utses.

Första och *tredje stycket* innehåller språkliga justeringar.

I paragrafens *andra stycke* har det lagts till en bestämmelse om att patientorganisationer ska vara representerade bland de ledamöter som företräder allmänna intressen vid de avdelningar som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Därigenom får de regionala etikprövningsnämnderna en sådan sammansättning som överensstämmer med EU-förordningens definition av en etikkommitté. Därutöver görs en språklig justering.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.2.1.

Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

Lagen träder enligt bestämmelsen i *punkt 1* i kraft den dag regeringen bestämmer. Skälet till att något datum ännu inte kan anges är att EU-förordningen ska börja tillämpas sex månader efter det att kommissionen offentliggjort ett meddelande om att EU-portalen och EU-databasen bedömts vara fullt funktionsdugliga (jfr artikel 99 i EU-förordningen).

Regeringen får enligt *punkt 2* meddela de övergångsbestämmelser som behövs gällande lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor. Därmed kan övergångsbestämmelsen i artikel 98 i EU-förordningen beaktas vid regleringen.

Bestämmelserna behandlas i avsnitt 7.

9.2 Lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

24 kap.

3 § Sekretess gäller i verksamhet som består i etikprövning, *etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning* och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

1. för uppgift om en enskilds personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon närstående till denne lider men, och

2. för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden, om det kan antas att den enskilde lider ekonomisk skada om uppgiften röjs.

Sekretessen gäller inte beslut i *andra ärenden än sådana som avser yttrande om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.*

För uppgift i en allmän handling gäller sekretessen enligt första stycket 1 i högst sjuttio år och enligt första stycket 2 i högst tjugo år *i verksamhet som består i etikprövning och i högst fyrtio år i verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning.*

I paragrafen anges vilka uppgifter i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) som omfattas av sekretess.

I *första stycket* görs ett tillägg som innebär att sekretess enligt punkt 1 och 2 också gäller för verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning enligt etikprövningslagen. Med detta avses sådan etisk granskning av klinisk undersökning på människor av ett läkemedels egenskaper som en etikkommitté ska utföra enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 563/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, i den ursprungliga lydelsen.

Enligt första stycket gäller ett omvänt skaderekvisit (presumtion för sekretess) för uppgift om en enskilds personliga förhållanden. Begreppet personliga förhållanden innefattar bl.a. namn och kontaktuppgifter avseende enskilda fysiska personer (se prop. 1979/80:2 Del A s. 84 och prop. 2003/04:93 s. 45). I ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning kan det förekomma känsliga personuppgifter som rör en försökspersons hälsa. För att en enskild ska lida skada eller men om uppgifter lämnas ut krävs dock att uppgifterna kan kopplas till en viss individ. Det innebär att man i allmänhet kan lämna ut avidentifierade uppgifter utan risk för

att skada eller men uppkommer. I enstaka fall kan det dock tänkas att en avidentifiering inte är tillräcklig för att hindra att sambandet mellan uppgiften och individen spåras. Huruvida en sådan risk föreligger får bedömas efter omständigheterna i det enskilda fallet (se prop. 1979/80:2 Del A s. 84).

Det gäller vidare ett rakt skaderekvist (presumtion för offentlighet) för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden. Bestämmelsen avser att skydda sådana affärshemligheter som enligt nämnda EU-förordning inte ska vara offentliga. Enligt EU-förordningens ingresspunkt 68 bör vid tillämpningen av förordningen de data som ingår i de kliniska studierapporterna generellt sett inte betraktas som affärshemligheter efter det att godkännande för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja godkännande för försäljning slutförts eller en ansökan om godkännande för försäljning återkallats. Generellt sett bör inte heller den kliniska prövningens huvuddrag, slutsatsen om del I i utredningsrapporten för tillståndet för en klinisk prövning och beslutet om tillståndet för den kliniska prövningen, en väsentlig ändring av den kliniska prövningen eller resultaten av den kliniska prövningen, inbegripet orsakerna till att den tillfälligt avbrutits eller avslutats i förtid, betraktas som affärshemligheter.

I paragrafens *andra stycke* görs ett tillägg om att sekretess inte gäller beslut i andra ärenden än sådana som avser yttrande om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. För ett sådant yttrande kommer i stället sekretessen enligt första stycket att gälla.

I paragrafens *tredje stycke* regleras sekretesstiden. Där görs ett tillägg som innebär att sekretesstiden för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden ska vara högst fyrtio år i verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. För uppgift om en enskilds personliga förhållanden görs ingen ändring, utan samma reglering av sekretesstiden som i verksamhet som består i etikprövning ska gälla. Sekretess ska endast omfatta uppgifter där det verkligen medför en skaderisk att röja uppgiften. Denna risk minskar normalt med tiden (se prop. 1979/80:2 Del A s. 86). En bedömning av skaderisken över tid, dvs. innan Läkemedelsverkets beslut har fattats, efter att beslutet har fattats, efter att ett läkemedel har godkänts för försäljning osv., får därför göras i varje enskilt fall.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.6.3 och 5.6.4.

3 a § *Får en myndighet en uppgift som är sekretessreglerad i 3 § första stycket från en regional etikprövningsnämnd, för att bistå i den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, blir sekretessbestämmelsen tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten.*

Paragrafen är ny och innehåller en bestämmelse om överföring av sekretess.

I paragrafen anges att om en myndighet får en uppgift som är sekretessreglerad i 3 § första stycket från en regional etikprövningsnämnd, för att bistå i den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning enligt etikprövningslagen, blir sekretessbestämmelsen tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten. Om en regional etikprövningsnämnd för sin bedömning enligt 28 § behöver skicka ett ärende på remiss till en annan myndighet kommer därigenom 24 kap. 3 § också att vara tillämplig.

Paragrafen behandlas i avsnitt 5.6.3 och 5.6.4.

Ikraftträdandebestämmelse

Lagen träder enligt bestämmelsen i kraft den dag regeringen bestämmer. Skälet till att något datum ännu inte kan anges är att EU-förordningen ska börja tillämpas sex månader efter det att kommissionen offentliggjort ett meddelande om att EU-portalen och EU-databasen bedömts vara fullt funktionsdugliga (jfr. artikel 99 i EU-förordningen).

Bestämmelsen behandlas i avsnitt 7.

27.5.2014 SV Europeiska unionens officiella tidning L 158/1

I

(Lagstiftningsakter)

FÖRORDNINGAR

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) nr 536/2014

av den 16 april 2014

om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

med beaktande av fördraget om Europeiska unionens funktionssätt, särskilt artiklarna 114 och 168.4 c,

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ([1]),

efter att ha hört Regionkommittén,

i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet ([2]), och

av följande skäl:

(1) Vid kliniska prövningar bör försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande skyddas, och de data som genereras bör vara tillförlitliga och robusta. Försökspersonernas intressen bör alltid ha företräde framför andra intressen.

(2) För att möjliggöra en oberoende kontroll av att dessa principer följs bör tillstånd för kliniska prövningar ges på förhand.

(3) Den definition av kliniska prövningar som finns i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG ([3]) bör förtydligas. Begreppet klinisk prövning bör definieras mer precist genom att man inför det mer övergripande begreppet klinisk studie, där kliniska prövningar ingår som en kategori. Denna kategori bör definieras på grundval av specifika kriterier. Ett sådant förhållningssätt tar hänsyn till internationella riktlinjer och är i linje med unionsrätten som reglerar läkemedel, där man skiljer mellan begreppen ”klinisk prövning” och ”icke-interventionsstudie”.

(4) Syftet med direktiv 2001/20/EG är att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar i unionen. Det har dock visat sig att regelverket om kliniska prövningar bara har harmoniserats delvis. Detta försvårar särskilt genomförandet av en viss klinisk prövning i flera medlemsstater. Den vetenskapliga

([1]) EUT C 44, 15.2.2013, s. 99.
([2]) Europaparlamentets ståndpunkt av den 3 april 2014 (ännu ej offentliggjord i EUT) och rådets beslut av den 14 april 2014.
([3]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGT L 121, 1.5.2001, s. 34).

utvecklingen tyder dock på att kliniska prövningar i framtiden kommer att målinriktas på specifika patientpopulationer, till exempel undergrupper som identifierats med hjälp av geninformation. För att dessa kliniska prövningar ska omfatta tillräckligt många patienter kan det bli nödvändigt att involvera flera, eller alla, medlemsstater. De nya förfarandena för beviljande av tillstånd för kliniska prövningar bör uppmuntra till att så många medlemsstater som möjligt ingår. För att förenkla förfarandena för inlämnande av en ansökan om tillstånd för klinisk prövning bör inlämning av flera ansökningar med i stort sett samma information undvikas och ersättas med att en enda ansökan lämnas in till alla de berörda medlemsstaterna via en webbportal som skapas för detta ändamål. Eftersom kliniska prövningar som genomförs i enbart en medlemsstat är lika viktiga för den europeiska kliniska forskningen bör ansökan om sådana kliniska prövningar också lämnas in via den gemensamma portalen.

(5) Vad gäller direktiv 2001/20/EG visar erfarenheterna också att en förordning som regleringsform skulle ge fördelar för sponsorerna och prövarna, till exempel i samband med kliniska prövningar som genomförs i fler än en medlemsstat, eftersom de kommer att kunna förlita sig direkt på förordningens bestämmelser, men också i samband med säkerhetsrapporteringen om och märkningen av prövningsläkemedel. På detta sätt kommer tillvägagångssätten i de olika medlemsstaterna att skilja sig mycket lite åt.

(6) De berörda medlemsstaterna bör samarbeta vid bedömningen av ansökningar om tillstånd för klinisk prövning. Samarbetet bör dock inte omfatta rent nationella frågeställningar, såsom informerat samtycke.

(7) För att undvika att kliniska prövningars start fördröjs av administrativa skäl, bör förfarandet vara flexibelt och effektivt utan att man ger avkall på patientsäkerheten eller folkhälsan.

(8) Tidsfristerna för bedömning av ansökningar som gäller kliniska prövningar bör vara så långa att dokumentationen hinner granskas, samtidigt som det är viktigt att se till att nya, innovativa behandlingar snabbt kan tas i bruk och att unionen förblir en attraktiv plats för genomförande av kliniska prövningar. Mot bakgrund av detta infördes begreppet tyst godkännande i direktiv 2001/20/EG. För att säkerställa att tidsfristerna hålls bör detta begrepp bibehållas. Vid ett eventuellt hot mot folkhälsan bör det vara möjligt för medlemsstaterna att snabbt bedöma och godkänna en ansökan om klinisk prövning. Därför bör inga minimitidsfrister för godkännande beviljas.

(9) Klinisk prövning för framtagande av särläkemedel enligt definitionen i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000 ([1]) och läkemedel för försökspersoner som lider av allvarliga, försvagande och ofta livshotande sjukdomar som drabbar högst 1 av 50 000 personer i unionen (mycket sällsynta sjukdomar) bör främjas.

(10) Medlemsstaterna bör på ett effektivt sätt bedöma alla ansökningar om kliniska prövningar inom de fastställda tidsfristerna. En snabb men ändå djupgående bedömning är av särskild vikt för kliniska prövningar avseende medicinska tillstånd som är allvarligt försvagande och/eller livshotande och för vilka det finns endast begränsade behandlingsalternativ eller inga behandlingsalternativ alls, som i fallet med sällsynta och mycket sällsynta sjukdomar.

(11) Riskerna för försökspersonernas säkerhet vid kliniska prövningar har sin grund i två källor, nämligen prövningsläkemedlet och interventionen. Många kliniska prövningar innebär dock endast en minimal ytterligare risk för försökspersonens säkerhet jämfört med normal klinisk praxis. Detta är särskilt fallet när prövningsläkemedlet redan godkänts för försäljning, nämligen dess kvalitet, säkerhet och effekt har redan bedömts i samband med att godkännandet för försäljning beviljades, eller, om den produkten inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, den användningen är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för den produktens säkerhet och effektivitet och interventionen bara innebär en mycket begränsad ytterligare risk för försökspersonen jämfört med normal klinisk praxis. Dessa ”låginterventionsprövningar” har ofta stor betydelse för bedömningen av standardbehandlingar och standarddiagnoser, vilket optimerar användningen av läkemedel och därmed bidrar till en hög nivå på folkhälsan. Dessa kliniska prövningar bör vara föremål för mindre stränga bestämmelser avseende övervakningen, kraven på innehållet i prövningspärmen och prövningsläkemedels spårbarhet. För att försökspersonernas säkerhet ska kunna garanteras bör de emellertid omfattas av samma ansökningsförfarande som alla andra kliniska prövningar. De publicerade vetenskapliga beläggen för säkerheten och effekten hos ett prövningsläkemedel som inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning kan inbegripa högkvalitativa data som publicerats i artiklar i vetenskapliga tidskrifter samt nationella, regionala eller institutionella behandlingsprotokoll, utvärderingsrapporter om hälsoteknik eller andra lämpliga belägg.

([1]) Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om särläkemedel (EGT L 18, 22.1.2000, s. 1).

(12) I den rekommendation om hantering av kliniska prövningar som Organisationen för ekonomiskt samarbete och utvecklings (OECD) råd antog den 10 december 2012 infördes olika riskkategorier för kliniska prövningar. De kategorierna stämmer överens med de kategorier för kliniska prövningar som fastställs i denna förordning, eftersom OECD:s kategorier A och B(1) motsvarar definitionen i denna förordning av låginterventionsprövning och OECD:s kategorier B(2) och C motsvarar förordningens definition av klinisk prövning.

(13) Vid bedömning av ansökningar om kliniska prövningar bör man särskilt beakta den förväntade terapeutiska nyttan och nyttan för folkhälsan (relevans) samt vilka risker och olägenheter de innebär för försökspersonen. När det gäller relevans bör olika aspekter beaktas, bland annat om den kliniska prövningen har rekommenderats eller föreskrivits av de myndigheter som ansvarar för bedömningen av läkemedel och som beslutar om de får släppas ut på marknaden och huruvida surrogatmarkörerna, när sådana används, är motiverade.

(14) Om inte annat motiveras i prövningsprotokollet bör de försökspersoner som deltar i en klinisk prövning representera de populationsgrupper, sett till exempelvis kön och ålder, som troligen kommer att använda det läkemedel som undersöks i den kliniska prövningen.

(15) För att förbättra de tillgängliga behandlingarna för sårbara grupper, t.ex. personer med svag hälsa eller äldre personer, personer som lider av flera olika kroniska tillstånd och personer med psykiska sjukdomar eller besvär, bör läkemedel som sannolikt är av stort kliniskt värde utgöra föremål för en fullständig och adekvat prövning i syfte att utröna deras effekter inom dessa specifika grupper, bland annat i fråga om krav kopplade till dessa gruppers särdrag och skyddet av hälsa och välbefinnande för personer som tillhör dessa grupper.

(16) Tillståndsförfarandet bör göra det möjligt att förlänga tidsgränserna för bedömningen så att sponsorn kan besvara frågor eller synpunkter som uppkommit under bedömningen av ansökan. Dessutom bör det säkerställas att det alltid finns tillräckligt med tid att bedöma de ytterligare uppgifter som lämnats in inom den förlängda perioden.

(17) När tillstånd att genomföra kliniska prövningar beviljas bör alla aspekter av försökspersonernas skydd och datans tillförlitlighet och robusthet beaktas. Det tillståndet bör därför ges genom ett enda administrativt beslut från den berörda medlemsstaten.

(18) Den berörda medlemsstaten bör tillåtas fastställa vilket eller vilka organ som lämpligen bör delta i bedömningen av en ansökan om att få genomföra kliniska prövningar samt organisera etikkommitténs medverkan inom de tidsfrister för tillståndet för den kliniska prövningen som anges i denna förordning. Dessa beslut rör den interna organisationen inom varje enskild medlemsstat. När medlemsstaterna fastställer det eller de lämpliga organen bör de se till att lekmän, särskilt patienter eller patientorganisationer, bereds möjlighet att delta. De bör också se till att nödvändig expertis är tillgänglig. I enlighet med internationella riktlinjer bör bedömningen göras gemensamt av ett rimligt antal personer som tillsammans har de kvalifikationer och den erfarenhet som krävs. De personer som bedömer ansökan bör vara oberoende av sponsorn, prövningsstället och prövarna samt av eventuell annan otillbörlig påverkan.

(19) Bedömningen av ansökningar om tillstånd för kliniska prövningar bör grundas på lämplig sakkunskap. Hänsyn bör tas till specifik sakkunskap vid utvärderingen av kliniska prövningar som inbegriper försökspersoner som befinner sig i nödsituationer, underåriga, försökspersoner som inte är beslutskompetenta samt gravida och ammande kvinnor och, i lämpliga fall, andra givna specifika populationsgrupper, till exempel äldre personer eller personer som lider av sällsynta eller mycket sällsynta sjukdomar.

(20) I praktiken har sponsorer inte alltid all information som krävs för att lämna in en fullständig ansökan om tillstånd för klinisk prövning i alla medlemsstater där en klinisk prövning slutligen kommer att genomföras. Det bör vara möjligt för sponsorer att lämna in en ansökan uteslutande på grundval av handlingar som bedömts gemensamt av de medlemsstater där den kliniska prövningen kanske kommer att genomföras.

(21) Sponsorn bör ha rätt att dra tillbaka ansökan om tillstånd för klinisk prövning. För att garantera att bedömningsförfarandet är tillförlitligt bör det emellertid bara vara möjligt att dra tillbaka tillståndsansökan för den kliniska prövningen i sin helhet. Sponsorn bör kunna lämna in en ny ansökan om tillstånd för klinisk prövning efter det att en ansökan har dragits tillbaka.

(22) För att rekryteringsmålet ska nås eller av andra skäl kan det hända att sponsorerna vill utvidga den kliniska prövningen till ytterligare en medlemsstat efter det att det ursprungliga tillståndet för prövningen gavs. Det bör finnas en särskild tillståndsmekanism som möjliggör denna utvidgning utan att alla berörda medlemsstater som var med och beslutade om det ursprungliga tillståndet för den kliniska prövningen måste göra en ny bedömning av ansökan.

(23) Det är vanligt att det görs många ändringar i de kliniska prövningarna efter det att de har beviljats tillstånd. Ändringarna kan gälla genomförandet, utformningen, metoderna, prövningsläkemedlet eller tilläggsläkemedlet, prövaren eller prövningsstället. Om ändringarna väsentligt påverkar försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten när det gäller de data som genereras vid den kliniska prövningen bör de godkännas genom ett förfarande som liknar det ursprungliga tillståndsförfarandet.

(24) Innehållet i ansökan om tillstånd för klinisk prövning bör harmoniseras för att säkerställa att alla medlemsstater har tillgång till samma information och för att förenkla ansökningsförfarandet för kliniska prövningar.

(25) För att öka insynen i kliniska prövningar bör data från en klinisk prövning endast lämnas in som stöd för en ansökan om klinisk prövning om den kliniska prövningen har registrerats i en offentlig och kostnadsfri databas som är ett primärregister eller partnerregister i, eller tillhandahållare av data till, Världshälsoorganisationens (WHO) internationella registerplattform för kliniska prövningar (WHO ICTRP). Tillhandahållare av data till WHO ICTRP upprättar och förvaltar register på ett sätt som är förenligt med WHO:s registerkriterier. Särskilda bestämmelser bör införas för data från kliniska prövningar som inleddes före denna förordnings tillämpningsdatum.

(26) Medlemsstaterna bör tillåtas fastställa vilka språkkrav som gäller för ansökan. För att säkerställa att bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning sker smidigt bör medlemsstaterna överväga att godta att handlingar som inte är avsedda för försökspersonen kan vara på ett språk som allmänt förstås inom det medicinska området.

(27) I Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna (nedan kallad *stadgan*) erkänns respekten för människans värdighet och rätten till personlig integritet. I stadgan föreskrivs att den berörda personens fria och informerade samtycke krävs för alla interventioner på det biologiska och medicinska området. Direktiv 2001/20/EG innehåller omfattande bestämmelser om skydd av försökspersonerna. Dessa bestämmelser bör finnas kvar. Bestämmelserna om fastställande av lagligen utsedda ställföreträdare för personer som inte är beslutskompetenta och för underåriga varierar mellan medlemsstaterna. Medlemsstaterna bör därför själva få fastställa den lagligen utsedda ställföreträdaren för personer som inte är beslutskompetenta och för underåriga. Det behövs särskilda skyddsåtgärder för försökspersoner som inte är beslutskompetenta, underåriga samt gravida kvinnor och ammande kvinnor.

(28) En läkare med lämplig behörighet eller, i tillämpliga fall, en behörig tandläkare bör ansvara för all läkarvård som ges till försökspersonen, inbegripet den vård som ges av annan vårdpersonal.

(29) Universitet och andra forskningsinstitutioner bör under vissa omständigheter som är förenliga med gällande rätt avseende uppgiftsskydd kunna samla in data från kliniska prövningar för användning i framtida vetenskaplig forskning, till exempel för medicinska, naturvetenskapliga eller samhällsvetenskapliga forskningsändamål. För insamlingen av data för sådana ändamål är det nödvändigt att försökspersonen ger sitt samtycke till användningen av hans eller hennes data utanför protokollet för den kliniska prövningen och har rätt att när som helst dra tillbaka sitt samtycke. Dessutom måste forskningsprojekt som grundas på sådana data kunna göras till föremål för granskningar som är relevanta för forskning om humandata, till exempel etiska aspekter, innan de genomförs.

(30) I enlighet med internationella riktlinjer bör försökspersonens informerade samtycke vara skriftligt. Om försökspersonen inte kan skriva kan detta samtycke registreras på annat lämpligt sätt (till exempel genom en röst- eller videoinspelning). Innan informerat samtycke inhämtas bör den potentiella försökspersonen få information under en föregående intervju på ett språk som han eller hon har lätt att förstå. Försökspersonen bör när som helst kunna ställa frågor. Försökspersonen bör ges tillräckligt med tid att överväga sitt beslut. Eftersom det enligt nationell rätt i vissa medlemsstater föreskrivs att enbart läkare har rätt att genomföra en intervju med en potentiell försöksperson, medan sådana intervjuer i andra medlemsstater genomförs av andra yrkeskategorier, bör det föreskrivas att den föregående intervjun ska genomföras av en medlem av prövningsgruppen som är behörig för denna uppgift enligt nationell rätt i den medlemsstat där rekryteringen sker.

(31) I syfte att förvissa sig om att informerat samtycke ges frivilligt bör prövaren beakta alla relevanta omständigheter som skulle kunna påverka den potentiella försökspersonens beslut att delta i en klinisk prövning, särskilt huruvida den potentiella försökspersonen tillhör en ekonomiskt eller socialt missgynnad grupp eller befinner sig i en institutionell eller hierarkisk beroendeställning som på ett olämpligt sätt skulle kunna påverka hans eller hennes beslut att delta.

(32) Denna förordning bör inte påverka nationell rätt enligt vilken en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information han eller hon får, utöver den lagligen utsedda ställföreträdarens informerade samtycke, också själv bör godkänna att delta i en klinisk prövning.

(33) Det är lämpligt att tillåta att informerat samtycke inhämtas genom förenklade förfaranden i samband med vissa kliniska prövningar där prövningens metod kräver att grupper av försökspersoner utses för att motta olika prövningsläkemedel, snarare än enskilda försökspersoner. Vid sådana kliniska prövningar används prövningsläkemedlen i enlighet med godkännandena för försäljning, och den enskilda försökspersonen får en standardbehandling oavsett om han eller hon godtar eller vägrar att delta i den kliniska prövningen eller avslutar sitt deltagande, så att den enda konsekvensen av icke-deltagande är att data rörande den berörda personen inte används inom ramen för den kliniska prövningen. Sådana kliniska prövningar, som tjänar till att jämföra etablerade behandlingsmetoder, bör alltid genomföras inom en och samma medlemsstat.

(34) Det bör införas särskilda bestämmelser om skydd för gravida och ammande kvinnor som deltar i kliniska prövningar, i synnerhet när den kliniska prövningen inte har potential att ge resultat som är till direkt nytta för kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln.

(35) Personer som gör obligatorisk militärtjänst, frihetsberövade personer, personer som på grund av ett rättsligt beslut inte får delta i kliniska prövningar och personer som på grund av sin ålder, funktionsnedsättning eller hälsa är omsorgsberoende och därför är bosatta i vård- och omsorgsboenden, det vill säga bostäder där det finns stöd dygnet runt för personer som behöver sådant stöd, befinner sig i en situation av underordnande eller en faktisk beroendeställning och kan därför behöva särskilda skyddsåtgärder. Medlemsstaterna bör ha rätt att upprätthålla sådana ytterligare åtgärder.

(36) Denna förordning bör innehålla närmare bestämmelser om informerat samtycke i nödsituationer. Det gäller till exempel fall där patienten drabbats av ett plötsligt livshotande medicinskt tillstånd på grund av multitrauma, stroke eller hjärtattack och behöver omedelbar medicinsk intervention. I fall av detta slag kan intervention inom ramen för en klinisk prövning som redan beviljats tillstånd vara lämplig. I vissa nödsituationer är det dock inte möjligt att inhämta informerat samtycke före interventionen. I förordningen bör det därför tydligt föreskrivas att sådana patienter på mycket stränga villkor får tas med i en klinisk prövning. Den kliniska prövningen bör ha ett direkt samband med det medicinska tillstånd på grund av vilket det är omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare. Eventuella invändningar som patienten tidigare haft bör respekteras och försökspersonens eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdares informerade samtycke bör inhämtas så fort som möjligt.

(37) För att patienterna ska kunna bedöma möjligheten att delta i en klinisk prövning och för att de berörda medlemsstaterna ska kunna utöva tillsyn över den kliniska prövningen effektivt bör det anmälas när den kliniska prövningen startar, när rekryteringen till den kliniska prövningen avslutas och när den kliniska prövningen slutar. I enlighet med internationella standarder bör resultaten av den kliniska prövningen rapporteras inom ett år från prövningens slut.

(38) Dagen då rekryteringen av potentiella försökspersoner inleds är den dag då det första steget tas enligt den rekryteringsstrategi som anges i prövningsprotokollet, till exempel den dag då kontakt tas med en potentiell försöksperson eller då en annons om en given klinisk prövning offentliggörs.

(39) Sponsorn bör lägga fram en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen tillsammans med en sammanfattning som kan förstås av lekmän och, i förekommande fall, den kliniska studierapporten inom de fastställda tidsfristerna. Om det inte är möjligt att lägga fram sammanfattningen av resultaten inom de fastställda tidsfristerna av vetenskapliga skäl (till exempel när den kliniska prövningen fortfarande pågår i tredjeländer och data från den delen av prövningen inte finns tillgängliga, varför en statistisk analys blir irrelevant) bör sponsorn ge en motivering till detta i prövningsprotokollet och ange när resultaten kommer att läggas fram.

(40) För att sponsorn ska kunna bedöma all potentiellt relevant säkerhetsinformation bör prövaren, som regel, rapportera alla allvarliga incidenter till denne.

(41) Sponsorn bör bedöma den information som prövaren lämnat och rapportera säkerhetsinformation om allvarliga incidenter som kan utgöra misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar till Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*).

(42) Läkemedelsmyndigheten bör vidarebefordra den informationen till medlemsstaterna så att de kan bedöma den.

(43) Medlemmarna i *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (nedan kallad *ICH*) har enats om detaljerade riktlinjer för god klinisk sed, vilka numera utgör en internationellt vedertagen standard för utformning, genomförande, registrering och rapportering av kliniska prövningar, i linje med principerna i Helsingforsdeklarationen som fastställts av World Medical Association. När kliniska prövningar utformas, genomförs, registreras och rapporteras kan detaljerade frågor om lämplig kvalitetsstandard uppstå. I sådana fall bör vederbörlig hänsyn tas till ICH:s riktlinjer för god klinisk sed för tillämpningen av bestämmelserna i denna förordning, förutsatt att kommissionen inte har gett någon annan särskild vägledning och att riktlinjerna är förenliga med denna förordning.

(44) Den kliniska prövningen bör övervakas på ett adekvat sätt av sponsorn för att säkerställa att resultaten är tillförlitliga och robusta. Med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika och respekten för försökspersonens grundläggande rättigheter kan övervakningen även bidra till försökspersonens säkerhet. När omfattningen av övervakningen fastställs bör den kliniska prövningens karakteristiska beaktas.

(45) De personer som deltar i genomförandet av en klinisk prövning, särskilt prövare och andra yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården, bör ha tillräcklig kompetens för att utföra sina arbetsuppgifter och den anläggning där en klinisk prövning kommer att genomföras bör vara lämplig för den kliniska prövningen.

(46) För att garantera försökspersonernas säkerhet och tillförlitligheten och robustheten hos data från kliniska prövningar bör det finnas arrangemang för spårbarhet, lagring, återlämnande och destruktion av prövningsläkemedel, beroende på den kliniska prövningens karaktär. Av samma skäl bör det finnas sådana arrangemang även för tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning.

(47) Under en klinisk prövning kan det hända att sponsorn upptäcker en allvarlig överträdelse av bestämmelserna om genomförandet av den kliniska prövningen. Detta bör rapporteras till de berörda medlemsstaterna så att de vid behov kan vidta åtgärder.

(48) Utöver rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar kan det finnas andra händelser som är relevanta med hänsyn till nytta/riskförhållandet och som utan dröjsmål bör rapporteras till de berörda medlemsstaterna. Det är viktigt för försökspersonens säkerhet att de berörda medlemsstaterna underrättas inte bara om allvarliga incidenter och allvarliga biverkningar, utan även om alla oförutsedda händelser som avsevärt kan påverka bedömningen av läkemedlets nytta/riskförhållande eller som skulle medföra förändrad administrering av ett läkemedel eller förändra det övergripande genomförandet av en klinisk prövning. Exempel på sådana oförutsedda händelser är en ökning av frekvensen av förväntade allvarliga biverkningar som kan vara kliniskt viktiga, en väsentlig fara för patientgruppen, till exempel ett läkemedels bristande effekt eller starkt vägande resultat från ett nyligen slutfört djurförsök (exempelvis cancerogenitet).

(49) Om en oförutsedd händelse kräver att en klinisk prövning omgående ändras bör det vara möjligt för sponsorn och prövaren att vidta brådskande säkerhetsåtgärder utan att vänta på förhandstillstånd. Om åtgärden innebär att den kliniska prövningen tillfälligt avbryts bör sponsorn ansöka om en väsentlig ändring innan prövningen återupptas.

(50) För att säkerställa att en klinisk prövning genomförs i överensstämmelse med prövningsprotokollet och för att prövarna ska ha tillräcklig information om de prövningsläkemedel de administrerar, bör sponsorn förse prövaren med en prövarhandbok.

(51) De data som genereras vid en klinisk prövning bör registreras, behandlas och lagras på lämpligt sätt så att man säkerställer att försökspersonens rättigheter och säkerhet tryggas, att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta och att de rapporteras och tolkas korrekt samt att sponsorns övervakning och medlemsstaternas inspektioner blir effektiva.

(52) För att kunna visa att prövningsprotokollet och denna förordning har iakttagits bör sponsorn och prövaren samla all relevant dokumentation i en prövningspärm för att möjliggöra en effektiv tillsyn (övervakning utförd av sponsorn och inspektion utförd av medlemsstaterna). Prövningspärmen bör arkiveras på lämpligt sätt för att möjliggöra tillsyn efter den kliniska prövningens slut.

(53) Om det finns problem med tillgången till tilläggsläkemedel som är godkända för försäljning kan tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning i motiverade fall användas i en klinisk prövning. Priset på det för försäljning godkända tilläggsläkemedlet bör inte anses påverka tillgången till sådana läkemedel.

(54) Läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling omfattas inte av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG ([1]). Bland sådana läkemedel finns läkemedel som används vid kliniska prövningar. De bör omfattas av särskilda bestämmelser som tar hänsyn till deras karakteristika. När dessa bestämmelser fastställs bör man skilja mellan prövningsläkemedel (det läkemedel som testas och dess referensläkemedel, inbegripet placebo) och tilläggsläkemedel (läkemedel som används vid en klinisk prövning men inte som prövningsläkemedel), såsom bakgrundsläkemedel, provokationsläkemedel, undsättningsläkemedel eller läkemedel som används i utvärderingen av prövningens utfallsmått. Samtidig läkemedelsbehandling, dvs. läkemedel som inte har något samband med den kliniska prövningen och som inte är relevanta för hur prövningen är utformad, bör inte räknas till tilläggsläkemedel.

(55) För att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta samt för att möjliggöra distribution av prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel till prövningsställen i hela unionen bör det fastställas regler om tillverkning och import av både prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel. Liksom i direktiv 2001/20/EG bör dessa regler vara förenliga med de befintliga reglerna för god tillverkningssed för läkemedel som omfattas av direktiv 2001/83/EG. I vissa särskilda fall bör det vara möjligt att tillåta avsteg från dessa regler i syfte att möjliggöra en klinisk prövning. De tillämpliga reglerna bör därför medge en viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras.

(56) Kravet på innehav av ett godkännande för tillverkning eller import av prövningsläkemedel bör inte gälla för beredning av radioaktiva prövningsläkemedel från radionuklidgeneratorer, radionuklidkit eller radionuklidprekursorer som sker i enlighet med tillverkarens instruktioner för användning på sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker som deltar i en och samma kliniska prövning i en och samma medlemsstat.

(57) Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel bör märkas på lämpligt sätt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta samt för att möjliggöra distribution av dessa läkemedel till prövningsställen i hela unionen. Reglerna om märkning bör anpassas efter riskerna för försökspersonernas säkerhet och för tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid kliniska prövningar. Om prövningsläkemedlet eller tilläggsläkemedlet redan har godkänts för försäljning och släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/83/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 ([2]) bör i allmänhet ingen ytterligare märkning krävas för kliniska prövningar som inbegriper att etiketten döljs. Det finns vidare särskilda läkemedel, till exempel radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel, för vilka de allmänna reglerna om märkning är olämpliga med tanke på de ytterst kontrollerade förhållanden under vilka radioaktiva läkemedel används i kliniska prövningar.

(58) För att säkerställa en tydlig ansvarsfördelning infördes begreppet *sponsor* av en klinisk prövning genom direktiv 2001/20/EG, i enlighet med internationella riktlinjer. Detta begrepp bör finnas kvar.

(59) I praktiken kan det finnas fria, informella nätverk av forskare eller forskningsinstitutioner som gemensamt genomför gemensamma kliniska prövningar. Sådana nätverk bör kunna delta som medsponsorer i en klinisk

([1]) Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 28.11.2001, s. 67).

([2]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, s. 1).

prövning. För att inte ansvarsfrågan ska bli lidande vid kliniska prövningar som har flera sponsorer bör sponsorns skyldigheter enligt denna förordning gälla för samtliga sponsorer. Medsponsorerna bör dock kunna fördela sponsorns skyldigheter mellan sig genom avtal.

(60) I syfte att säkerställa att medlemsstaterna kan vidta verkställighetsåtgärder och att rättsliga förfaranden i lämpliga fall kan inledas bör det föreskrivas att sponsorer som inte är etablerade i unionen ska ha en rättslig företrädare i unionen. Mot bakgrund av att förhållningssättet till civil- och straffrättsligt ansvar skiljer sig åt mellan medlemsstaterna bör det dock vara upp till varje berörd medlemsstat att bestämma huruvida det ska krävas en sådan rättslig företrädare eller inte på landets territorium, förutsatt att det åtminstone finns en kontaktperson som är etablerad i unionen.

(61) Om försökspersonen vållas skada under den kliniska prövningen och prövaren eller sponsorn hålls civilrättsligt eller straffrättsligt ansvarig bör villkoren för ansvaret i sådana fall, inbegripet frågan om orsakssamband samt skadeståndets och påföljdernas storlek, regleras i nationell rätt.

(62) I kliniska prövningar bör det säkerställas att ersättning för skador som beslutats i enlighet med tillämplig rätt betalas ut. Därför bör medlemsstaterna se till att det finns system för ersättning för skador som drabbat en försöksperson, vilket måste vara förenlig med riskens karaktär och omfattning.

(63) Den berörda medlemsstaten bör ges rätt att återkalla tillståndet för en klinisk prövningen att utfärda förbud att fortsätta den kliniska prövningen eller att kräva att sponsorn ändrar en klinisk prövning.

(64) För att säkerställa att bestämmelserna i denna förordning följs bör medlemsstaterna kunna utföra inspektioner och ha tillräcklig kapacitet för detta.

(65) Kommissionen bör kunna kontrollera att medlemsstaterna övervakar efterlevnaden av denna förordning korrekt. Kommissionen bör också kunna kontrollera att regelverken i tredjeländer garanterar att de särskilda bestämmelserna om kliniska prövningar i tredjeland i denna förordning och i direktiv 2001/83/EG följs.

(66) För att rationalisera och underlätta informationsgången mellan sponsorerna och medlemsstaterna samt medlemsstaterna emellan bör läkemedelsmyndigheten i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen skapa och upprätthålla en EU-databas som kan nås via en EU-webbportal.

(67) För att säkerställa en tillräcklig nivå av insyn i de kliniska prövningarna bör EU-databasen innehålla all relevant information om den kliniska prövningen som lämnas in via EU-portalen. EU-databasen bör vara offentligt tillgänglig och data bör presenteras i ett sökvänligt format, med relaterade data och dokument länkade till varandra genom EU-prövningsnumret och hyperlänkar, till exempel så att sammanfattningen, sammanfattningen för lekmän, prövningsprotokollet och den kliniska studierapporten för en klinisk prövning länkas ihop och även länkas till data från andra kliniska prövningar där samma prövningsläkemedel använts. Alla kliniska prövningar bör registreras i EU-databasen innan de inleds. Som regel bör också inlednings- och avslutningsdatumen för rekryteringen av försökspersoner offentliggöras i EU-databasen. Inga personuppgifter om de försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen bör registreras i EU-databasen. Informationen i EU-databasen bör vara offentlig, om det inte finns särskilda skäl till att en viss uppgift inte bör offentliggöras i syfte att skydda enskilda personers rätt till respekt för privatlivet och skydd av personuppgifter i enlighet med artiklarna 7 och 8 i stadgan. Allmänt tillgänglig information i EU-databasen bör bidra till att skydda folkhälsan och främja innovationskapaciteten inom den europeiska medicinska forskningen, samtidigt som sponsorernas legitima ekonomiska intressen erkänns.

(68) Vid tillämpningen av denna förordning bör de data som ingår i de kliniska studierapporterna generellt sett inte betraktas som affärshemligheter efter det att godkännande för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja

godkännande för försäljning slutförts eller en ansökan om godkännande för försäljning återkallats. Generellt sett bör inte heller den kliniska prövningens huvuddrag, slutsatsen om del I i utredningsrapporten för tillståndet för en klinisk prövning och beslutet om tillståndet för den kliniska prövningen, en väsentlig ändring av den kliniska prövningen eller resultaten av den kliniska prövningen, inbegripet orsakerna till att den tillfälligt avbrutits eller avslutats i förtid, betraktas som affärshemligheter.

(69) Beslut om tillstånd för kliniska prövningar kan fattas av flera organ i en medlemsstat. För att samarbetet mellan medlemsstaterna ska löpa smidigt bör varje medlemsstat utse en kontaktpunkt.

(70) Tillståndsförfarandet i denna förordning kontrolleras i huvudsak av medlemsstaterna. Kommissionen och läkemedelsmyndigheten bör ändå stödja detta förfarande så att det fungerar väl, i enlighet med denna förordning.

(71) Medlemsstaterna bör ha rätt att ta ut avgifter för att kunna utföra uppgifterna enligt denna förordning. Medlemsstaterna bör dock inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som i en viss medlemsstat deltar i bedömningen av en ansökan om tillstånd för klinisk prövning.

(72) För att säkerställa enhetliga villkor för genomförandet av denna förordning bör kommissionen tilldelas genomförandebefogenheter med avseende på inrättande och ändring av regler gällande samarbete mellan medlemsstaterna vid bedömning av den information som sponsorn lämnat i Eudravigilance-databasen och rutinerna för inspektionerna. Dessa befogenheter bör utövas i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011 ([1]).

(73) I syfte att komplettera eller ändra vissa icke-väsentliga delar av denna förordning bör befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) delegeras till kommissionen med avseende på ändring av bilagorna I, II, IV and V till denna förordning för att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till den internationella utvecklingen i vilka unionen eller medlemsstaterna deltar på området regler avseende kliniska prövningar, ändring av bilaga III för att förbättra informationen om läkemedels säkerhet, anpassa de tekniska kraven till de tekniska framstegen eller beakta ändringar i det internationella regelverket om säkerhetskrav för kliniska prövningar, som stöds av organ som unionen eller medlemsstaterna deltar i, klargörande av principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed och detaljerade bestämmelser för rutinerna för inspektioner för att säkerställa kvaliteten på prövningsläkemedlen, ändring av bilaga VI för att säkerställa försökspersonernas säkerhet och tillförlitlighet och robusthet för data som genererats vid en klinisk prövning och för att beakta den tekniska utvecklingen. Det är av särskild betydelse att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå. Kommissionen bör, då den bereder och utarbetar delegerade akter, se till att relevanta handlingar översänds samtidigt till Europaparlamentet och rådet och att detta sker så snabbt som möjligt och på lämpligt sätt.

(74) I direktiv 2001/83/EG föreskrivs att det direktivet inte påverkar tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av sådana läkemedel som abortframkallande medel. I direktiv 2001/83/EG föreskrivs att nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller i princip inte påverkas av antingen det direktivet eller av någon av de förordningar som anges i det. Inte heller den här förordningen bör påverka nationell rätt som förbjuder eller begränsar användningen av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som används som abortframkallande medel. Denna förordning bör inte heller påverka nationell rätt som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller narkotika enligt definitionen i gällande relevanta internationella konventioner såsom Förenta nationernas allmänna narkotikakonvention från 1961. Medlemsstaterna bör överlämna uppgifter om sådan nationell lagstiftning till kommissionen.

(75) I direktiv 2001/20/EG föreskrivs att det inte får genomföras några genterapeutiska prövningar som resulterar i att försökspersonens könsstamcellers genetiska identitet ändras. Denna bestämmelse bör behållas.

([1]) Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011 av den 16 februari 2011 om fastställande av allmänna regler och principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter (EUT L 55, 28.2.2011, s. 13).

(76) Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG ([1]) gäller behandling av personuppgifter som, inom ramen för den här förordningen, sker i medlemsstaterna under överinseende av de behöriga myndigheterna, särskilt de myndigheter som utsetts av medlemsstaterna, och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 ([2]) gäller behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten inom ramen för denna förordning under överinseende av Europeiska datatillsynsmannen. Dessa instrument stärker skyddet av personuppgifter och omfattar rätten till tillgång, rättelse och återkallande samt specificerar de situationer då denna rätt får begränsas. I syfte att respektera de rättigheterna och samtidigt säkerställa att data från kliniska prövningar som används för vetenskapliga ändamål är robusta och tillförlitliga samt att garantera säkerheten för försökspersoner som deltar i kliniska prövningar bör det föreskrivas att ett återkallande av ett informerat samtycke inte bör påverka resultaten av verksamheter som redan utförts såsom lagring och användning av data som erhållits på grundval av ett informerat samtycke före återkallandet, utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 95/46/EG.

(77) Försökspersoner bör inte behöva betala för prövningsläkemedel, tilläggsläkemedel, medicintekniska produkter som används för administrering av dem eller förfaranden som krävs specifikt enligt prövningsprotokollet, om inte annat föreskrivs i nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

(78) Det tillståndsförfarande som införs genom denna förordning bör börja tillämpas så fort som möjligt så att sponsorerna kan utnyttja fördelarna med ett rationaliserat tillståndsförfarande. Mot bakgrund av vikten av de omfattande it-funktioner som krävs för tillståndsförfarandet bör det emellertid föreskrivas att denna förordning inte ska börja gälla förrän det har kontrollerats att EU-portalen och EU-databasen fungerar fullt ut.

(79) Direktiv 2001/20/EG bör upphävas så att det bara finns ett regelverk för kliniska prövningar i unionen. För att underlätta övergången till bestämmelserna i denna förordning bör sponsorer under en övergångsperiod tillåtas starta och genomföra kliniska prövningar i enlighet med direktiv 2001/20/EG.

(80) Denna förordning är förenlig med de viktigaste internationella vägledningarna för kliniska prövningar, till exempel 2008 års version av Helsingforsdeklarationen, fastställd av World Medical Association, och principerna för god klinisk sed som bygger på Helsingforsdeklarationen.

(81) Vad gäller direktiv 2001/20/EG har erfarenheterna även visat att en stor andel av de kliniska prövningarna genomförs av icke-kommersiella sponsorer. Icke-kommersiella sponsorer är ofta beroende av finansiering som helt eller delvis härrör från offentliga medel eller välgörenhetsorganisationer. I syfte att få ut det mesta möjliga av det värdefulla bidraget från sådana icke-kommersiella sponsorer och ytterligare stimulera deras forskning utan att äventyra de kliniska prövningarnas kvalitet, bör medlemsstaterna vidta åtgärder för att uppmuntra kliniska prövningar som genomförs av dessa sponsorer.

(82) Den rättsliga grunden för denna förordning är artiklarna 114 och 168.4 c i EUF-fördraget. Syftet med förordningen är att upprätta en inre marknad för kliniska prövningar och humanläkemedel, med utgångspunkt i ett högt skydd av hälsan. För att undanröja vanliga betänkligheter vad gäller läkemedelssäkerhet ställs det i förordningen också höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel. Båda dessa mål eftersträvas samtidigt. Dessa två mål är nära förknippade med varandra och båda är lika viktiga. När det gäller artikel 114 i EUF-fördraget harmoniseras bestämmelserna om kliniska prövningar i unionen genom denna förordning, vilket säkerställer att den inre marknaden fungerar när det gäller kliniska prövningar i flera medlemsstater, att de data som genereras vid en klinisk prövning och som ingår i en ansökan om tillstånd för en annan klinisk prövning eller om godkännande för utsläppande på marknaden av ett läkemedel godtas i hela unionen samt att den fria rörligheten för läkemedel som används i kliniska prövningar förverkligas. När det gäller artikel 168.4 c i EUF-fördraget fastställs i denna förordning höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel genom att man säkerställer att de data som genereras vid kliniska prövningar är tillförlitliga och robusta, vilket säkerställer att de behandlingar och läkemedel som är avsedda att förbättra vården av patienter bygger på tillförlitliga och robusta data. De höga krav som i denna förordning ställs på kvaliteten och säkerheten hos de läkemedel som används i kliniska prövningar garanterar också säkerheten för försökspersonerna i den kliniska prövningen.

([1]) Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter (EGT L 281, 23.11.1995, s. 31).
([2]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001/EG av den 18 december 2000 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter (EGT L 8, 12.1.2001, s. 1).

(83) Denna förordning värnar de grundläggande rättigheter och principer som erkänns bland annat i stadgan, särskilt människans värdighet, personlig integritet, barnets rättigheter, respekt för privatlivet och familjelivet, skydd av personuppgifter och frihet för konsten och vetenskapen. Dessa rättigheter och principer bör ligga till grund för medlemsstaternas tillämpning av denna förordning.

(84) Europeiska datatillsynsmannen har avgett ett yttrande ([1]) i enlighet med artikel 28.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001.

(85) Eftersom målen för denna förordning, nämligen att säkerställa att data från kliniska försök är tillförlitliga och robusta och att respekt för försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande tryggas i hela unionen, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna utan snarare på grund av dessomfattning kan uppnås bättre på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen. I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går denna förordning inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå detta mål.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

Tillämpningsområde

Denna förordning tillämpas på alla kliniska prövningar som genomförs inom unionen.

Den tillämpas inte på icke-interventionsstudier.

Artikel 2

Definitioner

1. I denna förordning ska definitionerna av *läkemedel*, *radiofarmakon* (radioaktivt läkemedel), *biverkning*, *allvarlig biverkning*, *läkemedelsbehållare* och *yttre förpackning* i artikel 1.2, 1.6, 1.11, 1.12, 1.23 och 1.24 i direktiv 2001/83/EG gälla.

2. I denna förordning gäller dessutom följande definitioner:

1. *klinisk studie*: varje undersökning avseende människor vilken genomförs med avsikten att

   a) upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekterna av ett eller flera läkemedel,

   b) identifiera eventuella biverkningar av ett eller flera läkemedel, eller

   c) studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera läkemedel,

   med syftet att säkerställa att dessa läkemedel är säkra och/eller effektiva.

2. *klinisk prövning*: klinisk studie där

   a) den behandlingsstrategi som ska tillämpas på försökspersonen fastställs i förväg och avviker från normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten,

   b) beslutet att förskriva prövningsläkemedlet fattas samtidigt som beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska studien, eller

   c) förfaranden för diagnostik eller övervakning utöver normal klinisk praxis tillämpas på försökspersonerna.

([1]) EUT C 253, 3.9.2013, s. 10.

3. *låginterventionsprövning*: klinisk prövning där

   a) prövningsläkemedlen, exklusive placebopreparat, är godkända,

   b) det framgår av prövningsprotokollet att

      i) prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, eller

      ii) användningen av prövningsläkemedlen är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för säkerhet och effektivitet hos dessa prövningsläkemedel i någon av de berörda medlemsstaterna, och

   c) de kompletterande förfarandena för diagnostik eller övervakning inte bidrar mer än minimalt till risken eller bördan i fråga om försökspersonernas säkerhet jämfört med normal klinisk praxis i någon av de berörda medlemsstaterna.

4. *icke-interventionsstudie*: annan klinisk studie än klinisk prövning.

5. *prövningsläkemedel*: läkemedel som håller på att prövas eller som används som referens, även ett placebopreparat, i en klinisk prövning.

6. *normal klinisk praxis*: den behandlingsmetod som man vanligen följer för att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom eller en störning.

7. *prövningsläkemedel för avancerad terapi*: prövningsläkemedel som är ett läkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 ([1]).

8. *tilläggsläkemedel*: läkemedel som används i samband med en klinisk prövning i enlighet med prövningsprotokollet, men inte som prövningsläkemedel.

9. *prövningsläkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, som används som prövningsläkemedel.

10. *tilläggsläkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, och som används som tilläggsläkemedel.

11. *etikkommitté*: oberoende organ i en medlemsstat vilket inrättats i enlighet med nationell rätt i den medlemsstaten och som har befogenhet att avge yttranden i samband med tillämpningen av denna förordning, med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer.

12. *berörd medlemsstat*: den medlemsstat där en ansökan om tillstånd för klinisk prövning eller en väsentlig ändring har lämnats in enligt kapitlen II respektive III i denna förordning.

13. *väsentlig ändring*: varje ändring rörande någon aspekt av den kliniska prövningen som görs efter underrättelsen om ett beslut som avses i artikel 8, 14, 19, 20 eller 23 och som sannolikt kommer att ha en betydande inverkan på försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller på tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.

14. *sponsor*: person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, leda och ordna med finansieringen av en klinisk prövning.

([1]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 10.12.2007, s. 121).

15. *prövare*: person som ansvarar för genomförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe.

16. *ansvarig prövare*: prövare som är ansvarig ledare för en grupp av prövare som genomför en klinisk prövning på ett prövningsställe.

17. *försöksperson*: person som deltar i en klinisk prövning antingen som mottagare av prövningsläkemedlet eller som kontrollperson.

18. *underårig*: försöksperson som enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten är yngre är den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke.

19. *försöksperson som inte är beslutskompetent*: försöksperson som, av andra skäl än den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke, är oförmögen att lämna sitt informerade samtycke enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

20. *lagligen utsedd ställföreträdare*: fysisk eller juridisk person, myndighet eller organ som i enlighet med den berörda medlemsstatens rätt har befogenhet att lämna informerat samtycke på en icke beslutskompetent försökspersons eller underårig försökspersons vägnar.

21. *informerat samtycke*: en försökspersons fria och frivilliga uttryck för sin vilja att delta i en viss klinisk prövning, efter att ha informerats om alla aspekter av den kliniska prövningen som är relevanta för försökspersonens beslut att delta eller, om försökspersonen är underårig eller inte är beslutskompetent, tillstånd eller samtycke från försökspersonens lagligen utsedda ställföreträdare om att personen får ingå i den kliniska prövningen.

22. *prövningsprotokoll*: dokument som beskriver vilka syften den kliniska prövningen har, hur den är utformad och vilken metod som ska användas samt vilka statistiska överväganden som gjorts och hur prövningen är upplagd. Termen prövningsprotokoll inbegriper senare versioner och ändringar av prövningsprotokollet.

23. *prövarhandbok*: sammanställning av de kliniska och icke-kliniska data om det eller de prövningsläkemedel som är relevanta för studien av detta eller dessa läkemedel på människor.

24. *tillverkning*: fullständig såväl som partiell tillverkning samt olika processer för att dela upp, förpacka och märka läkemedel (inklusive blindning).

25. *prövningens start*: första åtgärden vid rekryteringen av en potentiell försöksperson för en specifik klinisk prövning, utom om detta definieras på något annat vis i prövningsprotokollet.

26. *prövningens slut*: den sista försökspersonens sista besök, eller en senare tidpunkt som anges i prövningsprotokollet,

27. *förtida avslutande av prövningen*: när den kliniska prövningen av någon anledning avslutas i förtid innan de villkor som anges i prövningsprotokollet är uppfyllda.

28. *tillfälligt avbrott av prövningen*: när genomförandet av en klinisk prövning avbryts av sponsorn, utan att detta föreskrivs i prövningsprotokollet, men sponsorn har för avsikt att återuppta prövningen.

29. *förbud mot att fortsätta prövningen*: när en medlemsstat avbryter genomförandet av en klinisk prövning.

30. *god klinisk sed*: en uppsättning detaljerade etiska och vetenskapliga kvalitetskrav för utformning, utförande, genomförande, övervakning, granskning, registrering, analys och rapportering av kliniska prövningar som säkerställer att försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande är skyddade, och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

31. *inspektion*: den verksamhet som bedrivs av en behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, anläggningar, register, åtgärder för kvalitetssäkring och alla andra resurser som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan finnas på prövningsstället, hos sponsorn och/eller den organisation som kontrakterats för forskning eller på andra anläggningar som den behöriga myndigheten anser behöver inspekteras.

32. *incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson som fått ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.

33. *allvarlig incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som oavsett dos medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, förorsakar en medfödd anomali eller missbildning, leder till döden eller är livshotande.

34. *oförutsedd allvarlig biverkning*: allvarlig biverkning vars art, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med referenssäkerhetsinformationen.

35. *klinisk studierapport*: rapport om den kliniska prövningen, utformad i ett sökvänligt format och sammanställd i enlighet med del I modul 5 i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG samt åtföljande en ansökan om godkännande för försäljning.

3. Vid tillämpningen av denna förordning ska en försöksperson som omfattas både av definitionen för *underårig* och av definitionen för *försöksperson som inte är beslutskompetent* betraktas som en försöksperson som inte anses vara beslutskompetent.

Artikel 3

Allmän princip

En klinisk prövning får endast genomföras om

a) försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande skyddas och ges företräde framför alla andra intressen, och

b) den är utformad för att generera tillförlitliga och robusta data.

KAPITEL II

TILLSTÅNDSFÖRFARANDEN FÖR KLINISKA PRÖVNINGAR

Artikel 4

Förhandstillstånd

Kliniska prövningar ska genomgå vetenskaplig och etisk granskning och ska godkännas i enlighet med denna förordning.

Den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Etikkommitténs granskning får omfatta aspekter som behandlas i del I i den utredningsrapport för tillstånd för en klinisk prövning som avses i artikel 6 och del II i den utredningsrapport som avses i artikel 7, enligt vad som lämpar sig för respektive berörda medlemsstat.

Medlemsstaten ska säkerställa att tidsramarna och förfarandena för etikkommitténs granskning är förenliga med de tidsramar och förfaranden som anges i denna förordning för bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning.

Artikel 5

Inlämnande av ansökan

1. För att få tillstånd ska sponsorn lämna in en ansökan till den avsedda berörda medlemsstaten via den webbportal som avses i artikel 80 (nedan kallad *EU-portalen*).

Sponsorn ska föreslå en av de berörda medlemsstaterna som rapporterande medlemsstat.

Om en annan berörd medlemsstat än den föreslagna rapporterande medlemsstaten är beredd att vara rapporterande medlemsstat eller om den föreslagna medlemsstaten avböjer att vara rapporterande medlemsstat, ska detta via EU-portalen meddelas alla berörda medlemsstater senast tre dagar efter det att ansökan lämnats in.

Om endast en berörd medlemsstat är beredd att vara rapporterande medlemsstat eller om den kliniska prövningen enbart berör en medlemsstat, ska den medlemsstaten vara rapporterande medlemsstat.

Om det inte finns någon berörd medlemsstat som är beredd att vara rapporterande medlemsstat eller om det finns fler än en berörd medlemsstat som är beredd att vara rapporterande medlemsstat, ska den rapporterande medlemsstaten väljas ut genom en överenskommelse mellan de berörda medlemsstaterna, med beaktande av de rekommendationer som avses i artikel 85.2 c.

Om de berörda medlemsstaterna inte kan nå en överenskommelse ska den föreslagna medlemsstaten vara den rapporterande medlemsstaten.

Den rapporterande medlemsstaten ska underrätta sponsorn och de övriga berörda medlemsstaterna om att den är rapporterande medlemsstat via EU-portalen inom sex dagar efter det att ansökan lämnats in.

2. Sponsorn ska, när denne ansöker om en låginterventionsprövning, där prövningsläkemedlet inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, men användningen av det läkemedlet är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belägg för det läkemedlets säkerhet och effekt, föreslå en av de berörda medlemsstaterna där användningen av prövningsläkemedlet är evidensbaserad som rapporterande medlemsstat.

3. Senast tio dagar efter det att ansökan lämnats in ska den rapporterande medlemsstaten validera ansökan med beaktande av de synpunkter som inkommit från de övriga berörda medlemsstaterna samt via EU-portalen underrätta sponsorn om följande:

a) Om den kliniska prövningen omfattas av den här förordningen.

b) Om ansökan är fullständig i enlighet med bilaga I.

De berörda medlemsstaterna får underrätta den rapporterande medlemsstaten om alla eventuella synpunkter som är relevanta för valideringen av ansökan inom sju dagar efter det att ansökan lämnats in.

4. Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som avses i punkt 3 första stycket ska det anses att den kliniska prövningen omfattas av denna förordning och att ansökan är fullständig.

5. Om den rapporterande medlemsstaten med beaktande av de synpunkter som inkommit från de övriga berörda medlemsstaterna finner att ansökan inte är fullständig eller att den kliniska prövning som ansökan gäller inte omfattas av denna förordning ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och dessutom fastställa en tidsfrist på högst tio dagar inom vilken sponsorn får lämna synpunkter på ansökan eller komplettera sin ansökan via EU-portalen.

Den rapporterande medlemsstaten ska inom fem dagar efter att den mottagit kommentarer eller en kompletterad ansökan underrätta sponsorn om huruvida ansökan uppfyller de krav som anges i punkt 3 första stycket a och b.

Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som avses i andra stycket ska det anses att den kliniska prövning som ansökan gäller omfattas av denna förordning och att ansökan är fullständig.

Om sponsorn inte har lämnat några synpunkter eller kompletterat ansökan inom den period som anges i första stycket ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

6. Vid tillämpningen av detta kapitel ska den dag då sponsorn underrättas i enlighet med punkt 3 eller 5 räknas som valideringsdatum för ansökan. Om sponsorn inte underrättas ska valideringsdatumet vara den sista dagen av de respektive perioder som avses i punkterna 3 och 5.

Artikel 6

Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del I

1. Den rapporterande medlemsstaten ska bedöma ansökan med beaktande av följande aspekter:

a) Huruvida den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning, om det är vad sponsorn hävdar.

b) Överensstämmelse med kapitel V med avseende på följande:

i) Den förväntade terapeutiska nyttan och folkhälsonyttan med beaktande av

— prövningsläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem,

— en kliniska prövningens relevans, inbegripet om de grupper av försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen är representativa för den population som är avsedd att behandlas eller, om så inte är fallet, med beaktande av den förklaring och motivering som lämnats, i enlighet med punkt 17 y i bilaga I till denna förordning, och med hänsyn till det nuvarande forskningsläget och till frågan om huruvida den kliniska prövningen har rekommenderats av eller är ett krav från tillsynsmyndigheter som ansvarar för bedömning och godkännande av utsläppandet på marknaden av läkemedel samt, i förekommande fall, med beaktande av ett yttrande från den pediatriska kommittén över ett pediatriskt prövningsprogram i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 ([1]); och

— tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen, med hänsyn till statistiska metoder, den kliniska prövningens utformning och prövningsmetoder (inklusive urvalsstorlek och randomisering samt jämförelseläkemedel och utfallsmått).

ii) Risker och olägenheter för försökspersonen med beaktande av

— prövningsläkemedlens och tilläggsläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem,

— interventionens karakteristika i förhållande till normal klinisk praxis,

— säkerhetsåtgärderna, inklusive bestämmelser för riskminimeringsåtgärder, övervakning, säkerhetsrapportering och säkerhetsplan, och

— den risk för försökspersonernas hälsa som det medicinska tillstånd för vilket prövningsläkemedlet undersöks kan innebära.

c) Överensstämmelse med de krav avseende tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som anges i kapitel IX.

d) Överensstämmelser med de märkningskrav som anges i kapitel X.

e) Prövarhandbokens fullständighet och korrekthet.

2. Den rapporterande medlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport. Bedömningen av de aspekter som avses i punkt 1 ska utgöra del I i utredningsrapporten.

3. Utredningsrapporten ska innehålla någon av följande slutsatser rörande de aspekter som tas upp i del I i utredningsrapporten:

a) Den kliniska prövningen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

b) Den kliniska prövningen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning, men under förutsättning att prövningen uppfyller särskilda villkor som ska anges uttryckligen i slutsatsen.

c) Den kliniska prövningen är inte godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

4. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten, inklusive dess slutsats, via EU-portalen till sponsorn och till övriga berörda medlemsstater inom 45 dagar från valideringsdatumet.

([1]) Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 378, 27.11.2006, s. 1).

5. För kliniska prövningar som inbegriper fler än en medlemsstat ska bedömningen ske i tre etapper:

a) En inledande bedömning utförd av den rapporterande medlemsstaten inom 26 dagar från valideringsdatumet.

b) En samordnad granskning i vilken samtliga berörda medlemsstater medverkar, genomförd inom 12 dagar från det att den inledande bedömningen slutförts.

c) En konsolidering genomförd av den rapporterande medlemsstaten inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts.

Under den inledande bedömningen ska den rapporterande medlemsstaten utarbeta ett förslag till del I i utredningsrapporten och vidarebefordra det till samtliga övriga berörda medlemsstater.

Under den samordnade granskningen ska samtliga berörda medlemsstater gemensamt granska ansökan på grundval av förslaget till del I i utredningsrapporten samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan.

Under konsolideringsfasen ska den rapporterande medlemsstaten ta vederbörlig hänsyn till de berörda medlemsstaternas synpunkter vid slutförandet av del I i utredningsrapporten samt redogöra för hur alla sådana synpunkter har beaktats. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten till sponsorn och samtliga berörda medlemsstater inom den period som avses i punkt 4.

6. Vid tillämpningen av detta kapitel ska det datum då den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten lämnas av den rapporterande medlemsstaten till sponsorn och övriga berörda medlemsstater betraktas som rapporteringsdatum.

7. Den rapporterande medlemsstaten får också förlänga den period som avses i punkt 4 med ytterligare 50 dagar för kliniska prövningar som inbegriper prövningsläkemedel för avancerad terapi eller läkemedel enligt definitionen i punkt 1 i bilagan till förordning (EG) nr 726/2004, för att samråda med experter. I detta fall ska de perioder som avses i punkterna 5 och 8 i denna artikel tillämpas på motsvarande sätt.

8. Mellan valideringsdatumet och rapporteringsdatumet får endast den rapporterande medlemsstaten begära in kompletterande information från sponsorn, med beaktande av de synpunkter som avses i punkt 5.

I syfte att inhämta och granska denna kompletterande information från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde styckena får den rapporterande medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 4 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den rapporterande medlemsstaten, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

När den kompletterande informationen inkommit ska de berörda medlemsstaterna gemensamt granska all eventuell kompletterande information från sponsorn tillsammans med den ursprungliga ansökan samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan. Den samordnade granskningen ska genomföras inom högst 12 dagar från mottagandet av den kompletterande informationen, och den ytterligare konsolideringen ska genomföras inom högst sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. Vid slutförandet av del I i utredningsrapporten ska den rapporterande medlemsstaten ta vederbörlig hänsyn till de berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur dessa synpunkter har beaktats.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som den rapporterande medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket, ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 7

Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del II

1. Varje berörd medlemsstat ska för sitt eget territorium bedöma ansökan med avseende på följande aspekter:

a) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om informerat samtycke.

b) Överensstämmelsen med de kraven i fråga om belöning eller ersättning till försökspersoner. som framgår av kapitel V samt till prövare.

c) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om formerna för rekrytering av försökspersoner.

d) Överensstämmelsen med direktiv 95/46/EG.

e) Överensstämmelsen med artikel 49.

f) Överensstämmelsen med artikel 50.

g) Överensstämmelsen med artikel 76.

h) Överensstämmelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonen.

Bedömningen av de aspekter som avses i första stycket ska utgöra del II i utredningsrapporten.

2. Varje berörd medlemsstat ska slutföra sin bedömning inom 45 dagar från valideringsdatumet och lämna, via EU-portalen, del II i utredningsrapporten, inklusive slutsatsen, till sponsorn.

Varje berörd medlemsstat får av motiverade skäl och endast inom den period som avses i första stycket begära in kompletterande information från sponsorn rörande de aspekter som avses i punkt 1.

3. För att erhålla och granska den kompletterande information som avses i punkt 2 andra stycket från sponsorn i enlighet med andra och tredje styckena, får den berörda medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 2 första stycket med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av de berörda medlemsstaterna, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar från det att den kompletterande informationen mottogs.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som fastställs av den berörda medlemsstaten i enlighet med andra stycket ska ansökan anses ha förfallit i den berörda medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 8

Beslut om den kliniska prövningen

1. Varje berörd medlemsstat ska underrätta sponsorn via EU-portalen om huruvida den kliniska prövningen har beviljats tillstånd, om den har beviljats tillstånd på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut inom fem dagar från rapporteringsdatumet eller den sista dagen av den bedömning som avses i artikel 7, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast.

Ett tillstånd för klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

2. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen kan godtas eller kan godtas om vissa villkor uppfylls, ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I i utredningsrapporten, dock endast på följande grunder:

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten.

b) Vid överträdelse av den nationella rätt som avses i artikel 90.

c) överväganden avseende försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka avgetts i enlighet med artikel 6.5 eller 6.8.

Om en berörd medlemsstat motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla berörda medlemsstater och sponsorn.

3. Om, vad gäller de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten, den kliniska prövningen är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls, ska den berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om del II i utredningsrapporten.

4. En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om tillstånd för klinisk prövning om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I i utredningsrapporten på någon av de grunder som avses i punkt 2 andra stycket i denna artikel eller om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagandeförfarande för det avslagsbeslutet.

5. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen inte är godtagbar, ska denna slutsats betraktas som alla berörda medlemsstaters slutsats.

6. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de relevanta perioder som avses i punkt 1, ska slutsatsen om del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen.

7. De berörda medlemsstaterna ska inte begära kompletterande information från sponsorn avseende de aspekter som behandlas i del I i utredningsrapporten efter rapporteringsdatumet.

8. Vid tillämpningen av detta kapitel ska underrättelsedatumet vara den dag då sponsorn underrättas om det beslut som avses i punkt 1. Om sponsorn inte har underrättats i enlighet med punkt 1 ska underrättelsedatumet anses vara den sista dagen av den period som föreskrivs i punkt 1.

9. Om ingen försöksperson har inkluderats i den kliniska prövningen i en berörd medlemsstat inom två år efter underrättelsedatumet ska tillståndet upphöra att gälla i den berörda medlemsstaten, om inte en förlängning har beviljats på begäran av sponsorn i enlighet med det förfarande som anges i kapitel III.

Artikel 9

Personer som bedömer ansökan

1. Medlemsstaterna ska se till att de personer som validerar och bedömer ansökan inte berörs av intressekonflikter och är oberoende av sponsorn, prövningsstället, de prövare som deltar och personer som finansierar den kliniska prövningen samt är fria från varje annan otillbörlig påverkan.

I syfte att garantera oberoende och insyn ska medlemsstaterna se till att de personer som bedömer om ansökan kan beviljas tillstånd och bedömer den med avseende på de aspekter som behandlas i delarna I och II i utredningsrapporten inte har några ekonomiska eller personliga intressen som skulle kunna påverka deras opartiskhet. Dessa personer ska varje år avge en förklaring om sina ekonomiska intressen.

2. Medlemsstaterna ska se till att bedömningen görs gemensamt av ett rimligt antal personer vilka tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet.

3. Minst en lekman ska delta i bedömningen.

Artikel 10

Särskilda hänsyn när det gäller sårbara personer

1. Om försökspersonerna är underåriga ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn till pediatrisk sakkunskap eller till råd som inhämtats om kliniska, etiska och psykosociala frågor inom pediatriken.

2. Om försökspersonerna inte är beslutskompetenta försökspersoner ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn till sakkunskap om den aktuella sjukdomen och berörda patientgruppen eller till råd som inhämtats om kliniska, etiska och psykosociala frågor på det område som den aktuella sjukdomen tillhör och om den berörda patientgruppen.

3. Om försökspersonerna är gravida eller ammande kvinnor ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn på grundval av sakkunskaper om det relevanta tillståndet och den population som företräds av den berörda försökspersonen.

4. Om det framgår av prövningsprotokollet att specifika grupper eller undergrupper av försökspersoner ska delta i den kliniska prövningen ska, när det är lämpligt, särskild hänsyn tas till bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning på grundval av sakkunskaper om den population som de berörda försökspersonerna representerar.

5. I alla ansökningar om tillstånd för klinisk prövning som avses i artikel 35 ska särskild hänsyn tas till de förhållanden under vilka den kliniska prövningen genomförs.

Artikel 11

Inlämning och bedömning av ansökningar begränsat till aspekter som omfattas av del I eller del II i utredningsrapporten

Om sponsorn begär detta ska ansökan om tillstånd för klinisk prövning samt bedömningen och slutsatsen begränsas till de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten.

Efter underrättelsen om slutsatsen om de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten får sponsorn inom två år ansöka om ett tillstånd som begränsas till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten. I denna ansökan ska sponsorn avge en förklaring om att han inte har kännedom om någon ny väsentlig vetenskaplig information som skulle ändra giltigheten hos någon del av ansökan avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten. I detta fall ska den ansökan bedömas i enlighet med artikel 7 och den berörda medlemsstaten ska meddela sitt beslut om den kliniska prövningen i enlighet med artikel 8. I de medlemsstater där sponsorn inte inom två år ansöker om ett tillstånd som begränsar sig till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten ska ansökan avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten anses ha förfallit.

Artikel 12

Återkallelse

Sponsorn får återkalla sin ansökan när som helst fram till rapporteringsdatumet. I ett sådant fall ska ansökan återkallas med avseende på alla berörda medlemsstater. Skälen till återkallandet ska tillkännages via EU-portalen.

Artikel 13

Ny ansökan

Detta kapitel påverkar inte sponsorns möjligheter att efter ett avslag på en ansökan om tillstånd eller en återkallelse av en ansökan, lämna in en ansökan om tillstånd i någon annan berörd medlemsstat. Den ansökan ska betraktas som en ny ansökan om tillstånd för en annan klinisk prövning.

Artikel 14

Senare tillägg av en berörd medlemsstat

1. Om sponsorn vill utvidga en klinisk prövning som beviljats tillstånd till en annan medlemsstat (nedan kallad *ytterligare berörd medlemsstat*), ska sponsorn lämna in en ansökan till denna medlemsstat via EU-portalen.

Ansökan kan lämnas in endast efter underrättelsedatumet för det första tillståndsbeslutet.

2. Den rapporterande medlemsstaten för den ansökan som avses i punkt 1 ska vara den som var rapporterande medlemsstat för det inledande tillståndsförfarandet.

3. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska inom 52 dagar från dagen för inlämnandet av den ansökan som avses i punkt 1 genom ett enda beslut underrätta sponsorn via EU-portalen om huruvida den kliniska prövningen har beviljats tillstånd, om den har godkänts på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits.

Ett tillstånd för klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

4. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen kan godtas eller kan godtas om vissa villkor uppfylls, ska denna slutsats betraktas som den ytterligare berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en ytterligare berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsatser avseende del I i utredningsrapporten, dock endast på följande grunder:

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten.

b) Vid överträdelse av dess nationella rätt såsom avses i artikel 90.

c) överväganden avseende försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka lämnats i enlighet med punkt 5 eller 6.

Om en ytterligare berörd medlemsstat motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn.

5. Mellan inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 och fem dagar före den dag då den period som avses i punkt 3 löper ut får den ytterligare berörda medlemsstaten via EU-portalen underrätta den rapporterande medlemsstaten och de övriga berörda medlemsstater om eventuella överväganden rörande ansökan.

6. Mellan inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 och den dag då den period som avses i punkt 3 löper ut får endast den rapporterande medlemsstaten begära in kompletterande information från sponsorn rörande de aspekter som behandlas i del I i utredningsrapporten, med hänsyn till de överväganden som avses i punkt 5.

I syfte att erhålla och granska denna kompletterande information från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde stycket, får den rapporterande medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 3 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den rapporterande medlemsstaten, vilken inte får överskrida 12 dagar från och med det att begäran mottogs.

När den kompletterande informationen inkommer ska den ytterligare berörda medlemsstaten tillsammans med samtliga övriga berörda medlemsstater och den rapporterande medlemsstaten gemensamt granska all eventuell kompletterande information från sponsorn tillsammans med den ursprungliga ansökan samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan. Den samordnade granskningen ska genomföras inom högst 12 dagar från det att den kompletterande informationen inkommit, och den ytterligare konsolideringen ska genomföras inom högst sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. Den rapporterande medlemsstaten ska ta vederbörlig hänsyn till de berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur alla dessa synpunkter har beaktats.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som den rapporterande medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket ska ansökan anses ha förfallit i den ytterligare berörda medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

7. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska för sitt territorium bedöma de aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten inom den period som avses i punkt 3 och via EU-portalen lämna del II i utredningsrapporten, inklusive dess slutsatser, till sponsorn. Om dess territorium berörs får den inom denna period av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande information avseende aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten.

8. För att erhålla och granska den kompletterande information som avses i punkt 7 från sponsorn i enlighet med andra och tredje stycket får den ytterligare berörda medlemsstaten förlänga den period som anges i punkt 7 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den ytterligare berörda medlemsstaten, vilken inte får överskrida 12 dagar från att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar efter det att den kompletterande informationen mottogs.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som fastställs av den ytterligare berörda medlemsstaten i enlighet med andra stycket ska ansökan anses ha förfallit i den ytterligare berörda medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

9. Om genomförandet av den kliniska prövningen vad gäller de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas om vissa villkor uppfylls, ska den ytterligare berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om del II i utredningsrapporten.

10. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska avslå ansökan om klinisk prövning om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsatser avseende del I i utredningsrapporten på någon av de grunder som anges i punkt 4 andra stycket eller om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som behandlas i del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den ytterligare berörda medlemsstaten gäller för hela den berörda ytterligare medlemsstaten. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska erbjuda ett överklagansförfarande för det avslagsbeslutet.

11. Om den ytterligare berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom den period som avses i punkt 3, eller ifall den perioden har förlängts i enlighet med punkt 6 eller 8 och den ytterligare berörda medlemsstaten inte har meddelat sponsorn sitt beslut inom den förlängda perioden, ska slutsatsen om del I i utredningsrapporten betraktas som den ytterligare berörda medlemsstatens beslut om ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen.

12. En sponsor får inte lämna in en ansökan i enlighet med denna artikel medan ett förfarande enligt kapitel III som gäller den kliniska prövningen pågår.

Kapitel III

TILLSTÅNDSFÖRFARANDE FÖR EN VÄSENTLIG ÄNDRING RÖRANDE EN KLINISK PRÖVNING

Artikel 15

Allmänna principer

En väsentlig ändring, inbegripet tillägg av ett prövningsställe eller byte av ansvarig prövare på prövningsstället, får endast genomföras om den har beviljats tillstånd i enlighet med det förfarande som föreskrivs i detta kapitel.

Artikel 16

Inlämnande av ansökan

För att få ett tillstånd ska sponsorn lämna in en ansökan till de berörda medlemsstaterna via EU-portalen.

Artikel 17

Validering av en ansökan om tillstånd för en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten

1. Den rapporterande medlemsstaten för tillståndet för en väsentlig ändring ska vara den rapporterande medlemsstat som hade hand om det ursprungliga tillståndsförfarandet.

De berörda medlemsstaterna får underrätta den rapporterande medlemsstaten inom fem dagar från det att ansökan om en väsentlig ändring inkommit om de synpunkter som är relevanta för valideringen av ansökan.

2. Senast sex dagar från det att ansökan lämnats in ska den rapporterande medlemsstaten validera ansökan med beaktande av de synpunkter som inkommit från övriga berörda medlemsstater samt via EU-portalen underrätta sponsorn om huruvida

a) den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten, och

b) ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.

3. Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som anges i punkt 2 ska det anses att den väsentliga ändring som ansökan gäller rör en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten och ansökan ska anses vara fullständig.

4. Om den rapporterande medlemsstaten med beaktande av de synpunkter som inkommit från övriga berörda medlemsstater konstaterar att ansökan inte avser en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten eller att ansökan inte är fullständig ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och fastställa en period på högst tio dagar inom vilken sponsorn kan lämna synpunkter eller komplettera ansökan via EU-portalen.

Inom fem dagar från det att kommentarer eller en kompletterad ansökan inkommit ska den rapporterande medlemsstaten underrätta sponsorn om huruvida ansökan uppfyller villkoren i punkt 2 a och 2 b.

Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som anges i andra stycket ska den väsentliga ändring som ansökan gäller anses röra en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten och ansökan ska anses vara fullständig.

Om sponsorn inte har lämnat några kommentarer eller kompletterat ansökan inom den period som anges i första stycket ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

5. Vid tillämpning av artiklarna 18, 19 och 22 ska den dag då sponsorn har underrättats i enlighet med punkt 2 eller 4 räknas som valideringsdatum för ansökan. Om sponsorn inte underrättas ska valideringsdatum vara den sista dagen av de respektive perioder som avses i punkterna 2 och 4.

Artikel 18

Bedömning av en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten

1. Den rapporterande medlemsstaten ska bedöma ansökan med beaktande av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten, inbegripet om den kliniska prövningen kommer att förbli en låginterventionsprövning efter den väsentliga ändringen av den, samt utarbeta en utredningsrapport.

2. Utredningsrapporten ska innehålla någon av följande slutsatser rörande de aspekter som tas upp i del I i utredningsrapporten:

a) Den väsentliga ändringen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

b) Den väsentliga ändringen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i den här förordningen, under förutsättning att den överensstämmer med särskilda villkor som uttryckligen ska anges i slutsatsen.

c) Den väsentliga ändringen är inte godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.

3. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga utredningsrapporten via EU-portalen, inklusive dess slutsats, till sponsorn och till de andra berörda medlemsstaterna senast 38 dagar från valideringsdatumet.

Vid tillämpningen av denna artikel och artiklarna 19 och 23 ska rapporteringsdatumet vara den dag då den slutliga utredningsrapporten lämnas till sponsorn och till de övriga berörda medlemsstaterna.

4. För kliniska prövningar som inbegriper fler än en medlemsstat ska bedömningen av en väsentlig ändring ske i tre etapper:

a) En inledande bedömning utförd av den rapporterande medlemsstaten inom 19 dagar från valideringsdatumet.

b) En samordnad granskning i vilken samtliga berörda medlemsstater medverkar, genomförd inom 12 dagar från det att den inledande bedömningen slutförts.

c) En konsolideringsfas genomförd av den rapporterande medlemsstaten inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts.

Under den inledande bedömningen ska den rapporterande medlemsstaten utarbeta ett förslag till utredningsrapport och vidarebefordra det till samtliga berörda medlemsstater.

Under den samordnade granskningen ska samtliga berörda medlemsstater gemensamt granska ansökan på grundval av förslaget till utredningsrapport samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan.

Under konsolideringsfasen ska den rapporterande medlemsstaten ta vederbörlig hänsyn till övriga berörda medlemsstaters synpunkter vid slutförandet av utredningsrapporten samt redogöra för hur alla synpunkter har beaktats. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga utredningsrapporten till sponsorn och samtliga övriga berörda medlemsstater före rapporteringsdatumet.

5. Den rapporterande medlemsstaten får förlänga den period som avses i punkt 3 med ytterligare 50 dagar för kliniska prövningar som inbegriper prövningsläkemedel för avancerad terapi eller läkemedel som anges i punkt 1 i bilagan till förordning (EG) nr 726/2004, för att samråda med experter. I detta fall ska de perioder som avses i punkterna 4 och 6 i denna artikel tillämpas på motsvarande sätt.

6. Den rapporterande medlemsstaten, får mellan valideringsdatumet och rapporteringsdatumet begära in kompletterande information från sponsorn, med beaktande av de synpunkter som avses i punkt 4.

För att kunna erhålla och granska denna kompletterande information från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde styckena, får den rapporterande medlemsstaten förlänga den period som avses i punkt 3 första stycket med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den rapporterande medlemsstaten, vilken inte ska överskrida 12 dagar från och med det att begäran mottogs.

När den kompletterande informationen inkommit ska de berörda medlemsstaterna gemensamt granska all kompletterande information från sponsorn tillsammans med den ursprungliga ansökan samt utbyta eventuella synpunkter avseende ansökan. Den samordnade granskningen ska genomföras inom högst 12 dagar från det att den kompletterande informationen inkommit, och den ytterligare konsolideringen ska genomföras inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts. När den rapporterande medlemsstaten slutför utredningsrapporten ska den ta vederbörlig hänsyn till de övriga berörda medlemsstaternas synpunkter samt redogöra för hur alla synpunkter har beaktats.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande information inom den period som den rapporterande medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket, ska ansökan anses ha förfallit i samtliga berörda medlemsstater.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 19

Beslut om en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten

1. Varje berörd medlemsstat ska via EU-portalen underrätta sponsorn om huruvida den väsentliga ändringen har beviljats tillstånd, huruvida den har beviljats tillstånd på vissa villkor eller huruvida ansökan har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast fem dagar från rapporteringsdatumet.

Ett tillstånd för en väsentlig ändring av en klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

2. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats är att den väsentliga ändringen är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls, ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats, dock endast på följande grunder:

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten skulle följas.

b) Vid överträdelse av dess nationella rätt som avses i artikel 90.

c) Överväganden avseende försökspersonens säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka avgetts i enlighet med artikel 18.4 eller 18.6.

Om den berörda medlemsstaten motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, samtliga berörda medlemsstater och sponsorn.

En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om godkännande av en väsentlig ändring om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsats avseende del I i utredningsrapporten på någon av de grunder som avses i andra stycket, om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som, i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten, gäller för hela den medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagansförfarande för det avslagsbeslutet.

3. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är att den väsentliga ändringen inte kan godtas ska denna slutsats betraktas som samtliga berörda medlemsstaters slutsats.

4. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom den period som anges i punkt 1, ska slutsatsen i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen.

Artikel 20

Validering, bedömning och beslut avseende en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten

1. Senast sex dagar från det att ansökan lämnats in ska den berörda medlemsstaten underrätta sponsorn via EU-portalen om följande:

a) Huruvida den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten.

b) Huruvida ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.

2. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den period som anges i punkt 1 ska den väsentliga ändring som ansökan gäller anses röra en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten och ansökan ska anses vara fullständig.

3. Om den berörda medlemsstaten finner att den väsentliga ändringen inte rör en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten eller att ansökan inte är fullständig, ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och dessutom fastställa en period på högst tio dagar inom vilken sponsorn får yttra sig över ansökan eller komplettera den via EU-portalen.

Inom fem dagar från det att ett yttrande eller en kompletterad ansökan inkommit ska den rapporterande medlemsstaten underrätta sponsorn om huruvida ansökan uppfyller kraven i punkt 1 a och 1 b.

Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom den period som anges i andra stycket ska den väsentliga ändringen anses utgöra en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten och ansökan ska betraktas som fullständig.

Om sponsorn inte har lämnat några kommentarer eller kompletterat ansökan inom den period som anges i första stycket ska ansökan anses ha förfallit i den berörda medlemsstaten.

4. Vid tillämpningen av denna artikel ska den dag då sponsorn underrättas i enlighet med punkt 1 eller 3 räknas som valideringsdatum för ansökan. Om sponsorn inte underrättas ska valideringsdatum vara den sista dagen av de respektive perioder som avses i punkterna 1 och 3.

5. Den berörda medlemsstaten ska bedöma ansökan och till sponsorn, via EU-portalen, lämna del II i utredningsrapporten, inklusive dess slutsats, och beslutet om huruvida den väsentliga ändringen har beviljats tillstånd, den beviljats tillstånd på vissa villkor eller ansökan har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast 38 dagar från valideringsdatum.

Ett tillstånd för en väsentlig ändring av en klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

6. Om den berörda medlemsstatens territorium berörs får denna medlemsstat inom den period som anges i punkt 5 andra stycket av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande information avseende den väsentliga ändringen.

För att erhålla och granska denna kompletterande information får den berörda medlemsstaten förlänga den period som anges i punkt 5 andra stycket med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som den berörda medlemsstaten fastställt, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar efter det att den kompletterande informationen mottogs.

Om sponsorn inte lämnar in kompletterande information inom den period som den berörda medlemsstaten fastställt i enlighet med tredje stycket ska ansökan anses ha förfallit i den medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

7. En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om en väsentlig ändring om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som, i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten, gäller för hela den medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagansförfarande för det avslagsbeslutet.

8. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de perioder som anges i punkterna 5 och 6 ska den väsentliga ändringen anses vara godkänd i den medlemsstaten.

Artikel 21

Väsentliga ändringar av aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten

1. Om en väsentlig ändring gäller aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten, ska ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen valideras i enlighet med artikel 17.

2. De aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten ska bedömas i enlighet med artikel 18 och de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten ska bedömas i enlighet med artikel 22.

Artikel 22

Bedömning av en väsentlig ändring av aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten – Bedömning av de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten

1. Varje berörd medlemsstat ska för sitt eget territorium bedöma de aspekter av den väsentliga ändringen som omfattas av del II i utredningsrapporten och, via EU-portalen, lämna den rapporten, inklusive dess slutsats, till sponsorn senast 38 dagar från valideringsdatumet.

2. Om den berörda medlemsstatens territorium berörs får denna medlemsstat inom den period som anges i punkt 1 av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande information avseende den väsentliga ändringen.

3. För att erhålla och granska den kompletterande information som avses i punkt 2 från sponsorn i enlighet med tredje och fjärde styckena, får den berörda medlemsstaten förlänga den period som anges i punkt 1 med högst 31 dagar.

Sponsorn ska lämna in den begärda kompletterande informationen inom den period som den berörda medlemsstaten fastställt, vilken inte ska överskrida 12 dagar från det att begäran mottogs.

Den berörda medlemsstaten ska slutföra sin bedömning inom högst 19 dagar efter det att den kompletterande informationen mottogs

Om sponsorn inte lämnar den begärda kompletterande informationen inom den period som fastställs av den berörda medlemsstaten i enlighet med andra stycket ska ansökan anses har förfallit i den medlemsstaten.

Både begäran om kompletterande information och den kompletterande informationen ska lämnas via EU-portalen.

Artikel 23

Beslut om väsentliga ändringar av de aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten

1. Varje berörd medlemsstat ska via EU-portalen underrätta sponsorn om huruvida den väsentliga ändringen har beviljats tillstånd, den har beviljats tillstånd på vissa villkor eller ansökan har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut inom fem dagar från rapporteringsdatumet eller från den sista dagen av den bedömningsperiod som avses i artikel 22, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast.

Ett tillstånd för en väsentlig ändring av en klinisk prövning som beviljas på vissa villkor ska begränsas till villkor som på grund av sin karaktär inte kan uppfyllas vid tidpunkten för det tillståndsbeslutet.

2. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats är att den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.

Trots vad som sägs i första stycket får en berörd medlemsstat invända mot den rapporterande medlemsstatens slutsats, dock endast på följande grunder:

a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om normal klinisk praxis i denna medlemsstat skulle följas.

b) Vid överträdelse av dess nationella rätt som avses i artikel 90.

c) Överväganden avseende försökspersoners säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka lämnats i enlighet med artikel 18.4 eller 18.6.

Om den berörda medlemsstaten motsätter sig slutsatsen rörande den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten på grundval av andra stycket ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla berörda medlemsstater och sponsorn.

3. Om en väsentlig ändring avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls, ska den berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten.

4. En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om en väsentlig ändring om den invänder mot den rapporterande medlemsstatens slutsatser beträffande den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I på någon av de grunder som anges i punkt 2 andra stycket eller om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela den medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagandeförfarande för det avslagsbeslutet.

5. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats rörande den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är att den väsentliga ändringen inte är godtagbar ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.

6. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de perioder som avses i punkt 1, ska slutsatsen om den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen.

Artikel 24

Personer som bedömer ansökan om en väsentlig ändring

Artikel 9 gäller för de bedömningar som görs enligt detta kapitel.

Kapitel IV

ANSÖKNINGSHANDLINGAR

Artikel 25

Uppgifter som lämnas in i ansökan

1. En ansökan om tillstånd för klinisk prövning ska innehålla all den nödvändiga dokumentation och information som krävs för validering och bedömning enligt kapitel II och som avser

a) den kliniska prövningen, inklusive det vetenskapliga sammanhanget och de åtgärder som vidtagits,

b) sponsor, prövare, potentiella försökspersoner, försökspersoner och ställen för den kliniska prövningen,

c) prövningsläkemedlen och vid behov tilläggsläkemedlen, i synnerhet deras karakteristika samt märkning, tillverkning och kontroll av dem,

d) åtgärder för att skydda försökspersonerna,

e) skälen för att den kliniska prövningen ska betraktas som en låginterventionsprövning, om det är vad sponsorn hävdar.

Förteckningen över erforderlig dokumentation och information finns i bilaga I.

2. En ansökan om tillstånd för en väsentlig ändring ska innehålla all dokumentation och information som krävs för den validering och bedömning som avses i kapitel III:

a) En hänvisning till den kliniska prövning eller de kliniska prövningar som berörs av den väsentliga ändringen, med användning av det EU-prövningsnummer som avses i artikel 81.1 tredje stycket (nedan kallat *EU-prövningsnummer*).

b) En tydlig beskrivning av den väsentliga ändringen, i synnerhet dess karaktär och skälen till den.

c) En presentation av data och ytterligare information som stöder den väsentliga ändringen, vid behov.

d) En tydlig beskrivning av följderna av den väsentliga ändringen vad gäller försökspersonernas rättigheter och säkerhet samt vad gäller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genererats vid den kliniska prövningen.

Förteckningen över erforderlig dokumentation och uppgifter finns i bilaga II.

3. Icke-klinisk information som lämnats i en ansökan ska baseras på data från studier som överensstämmer med unionsrätten om principer för god laboratoriesed som gällde vid tidpunkten för genomförandet av dessa studier.

4. När hänvisning görs i ansökan till data som genererats vid en klinisk prövning, ska den kliniska prövningen ha genomförts i enlighet med denna förordning eller, om den genomförts före det datum som avses i artikel 99 andra stycket, i enlighet med direktiv 2001/20/EG.

5. Om en klinisk prövning som avses i punkt 4 har genomförts utanför unionen ska den ha genomförts i enlighet med principer som motsvarar de som fastställs i denna förordning för försökspersoners rättigheter och säkerhet samt tillförlitligheten och robustheten hos de data som genererats vid den kliniska prövningen.

6. Data från en klinisk prövning som inleddes från det datum som anges i artikel 99 andra stycket ska endast uppges i en ansökan om den kliniska prövningen innan den inleds har registrerats i ett offentligt register som är ett primärregister eller partnerregister, eller tillhandahållare av data till, i WHO ICTRP för kliniska prövningar.

Data från kliniska prövningar som inleddes före det datum som avses i artikel 99 andra stycket och vilka uppges i en ansökan om den kliniska prövningen är registrerad i ett offentligt register som är ett primärregister eller partnerregister i, eller tillhandahållare av data till, WHO ICTRP eller resultat av sådana kliniska prövningar har publicerats i en oberoende expertgranskad vetenskaplig publikation.

7. Data som lämnats i en ansökan och som inte uppfyller bestämmelserna i punkterna 3–6 ska inte beaktas vid bedömningen av en ansökan om tillstånd för klinisk prövning eller en väsentlig ändring.

Artikel 26

Språkkrav

Språket i ansökan, eller delar av den, ska fastställas av den berörda medlemsstaten.

Medlemsstaterna ska vid tillämpningen av första stycket överväga att för den dokumentation som inte riktar sig till försökspersonen, godta ett språk som förstås allmänt på det medicinska området.

Artikel 27

Uppdatering genom delegerade akter

Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 85 för att ändra bilagorna I och II för att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till den internationella utvecklingen på regelområdet i vilken unionen eller medlemsstaterna deltar, vad gäller kliniska prövningar.

KAPITEL V

SKYDD AV FÖRSÖKSPERSONER OCH INFORMERAT SAMTYCKE

Artikel 28

Allmänna bestämmelser

1. En klinisk prövning får genomföras endast om alla villkor nedan är uppfyllda:

a) Den förväntade nyttan för försökspersonen eller för folkhälsan motiverar de förutsebara riskerna och olägenheterna, och det övervakas ständigt att detta villkor uppfylls.

b) Försökspersonen, eller om en försöksperson inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har informerats i enlighet med artikel 29.2–29.6.

c) Försökspersonen, eller om en försöksperson inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har gett ett informerat samtycke i enlighet med artikel 29.1, 29.7 och 29.8.

d) Försökspersonernas rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör dem i enlighet med bestämmelserna i direktiv 95/46/EG.

e) Den kliniska prövningen har utformats för att medföra minsta möjliga smärta, obehag, rädsla och andra förutsebara risker för försökspersonerna, och både risknivån och graden av lidande har särskilt definierats i protokollet och övervakas ständigt.

f) En behörig läkare eller, i tillämpliga fall, en behörig tandläkare har ansvaret för den medicinska vården av försökspersonerna.

g) Försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har fått kontaktuppgifterna till en enhet som vid behov kan tillhandahålla ytterligare information.

h) Försökspersonerna har inte utsatts för någon otillbörlig påverkan, inte heller av ekonomisk karaktär, för att delta i den kliniska prövningen.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 95/46/EG får sponsorn fråga försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, när försökspersonen eller den lagligen utsedda ställföreträdaren ger sitt informerade samtycke till att delta i den kliniska prövningen, om denne samtycker till att hans eller hennes data används uteslutande för vetenskapliga ändamål utanför prövningsprotokollet för den kliniska prövningen. Försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare får när som helst återkalla sitt samtycke.

Data som används i vetenskaplig forskning utanför protokollet för den kliniska prövningen ska bedrivas i enlighet med gällande rätt avseendeuppgiftsskydd.

3. Försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, får när som helst utan negativa följder och utan att behöva motivera sitt beslut avsluta sitt deltagande i en klinisk prövning genom att återkalla sitt informerade samtycke. Utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 95/46/EG ska återkallandet inte påverka den verksamhet för vilken informerat samtycke redan lämnats eller användningen av data som erhållits på grundval av detta informerade samtycke.

Artikel 29

Informerat samtycke

1. Ett informerat samtycke ska vara skriftligt och det ska dateras och undertecknas av den person som genomför den intervju som avses i punkt 2 c, samt försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare efter det att han eller hon har blivit vederbörligen informerad i enlighet med punkt 2. Om försökspersonen är oförmögen att skriva får samtycke ges och registreras på annat lämpligt sätt i närvaro av minst ett oberoende vittne. I det fallet ska vittnet underteckna och datera dokumentet om informerat samtycke. Försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare ska få en kopia av det dokument (eller den upptagning) genom vilket det informerade samtycket har getts. Det informerade samtycket ska dokumenteras. Försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare ska ges tillräckligt med tid att överväga sitt beslut att delta i den kliniska prövningen.

2. Den information som ges till försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare i syfte att inhämta informerat samtycke ska

a) göra det möjligt för försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare att förstå

   i) den kliniska prövningens karaktär, mål, nytta, konsekvenser, risker och olägenheter,

   ii) försökspersonens rättigheter och garantier avseende skyddet av honom eller henne, särskilt försökspersonens rätt att vägra att delta och rätten att när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen utan negativa följder och utan att behöva motivera sitt beslut,

   iii) omständigheterna kring genomförandet av den kliniska prövningen, inbegripet hur länge försökspersonen förväntas delta i den, samt

   iv) möjliga behandlingsalternativ, inbegripet uppföljning om försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen avbryts.

b) vara uttömmande, kortfattad, tydlig, relevant och begriplig för en lekman,

c) tillhandahållas under en föregående intervju med en medlem av prövningsgruppen som är behörig i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten,

d) inbegripa information om de tillämpliga ersättningssystem för skador som avses i artikel 76.1, och

e) inbegripa EU-prövningsnumret och information om prövningsresultatens tillgänglighet i enlighet med punkt 6.

3. Den information som avses i punkt 2 ska ges i skriftlig form och finnas tillgänglig för försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

4. Under den intervju som avses i punkt 2 c ska särskild uppmärksamhet ägnas åt informationsbehoven hos specifika patientgrupper och enskilda försökspersoner samt åt de metoder som används för att förmedla informationen.

5. Under den intervju som avses i punkt 2 c ska det kontrolleras att försökspersonen har förstått informationen.

6. Försökspersonen ska informeras om att sammanfattningen av resultaten av den kliniska prövningen och en sammanfattning framställd i en för lekmän begriplig form kommer att tillgängliggöras i den EU-databas som avses i artikel 81 (nedan kallad *EU-databasen*) enligt artikel 37.4 oavsett resultaten av den kliniska prövningen och, i den utsträckning det är möjligt, när sammanfattningarna blir tillgängliga.

7. Denna förordning påverkar inte tillämpningen av nationell rätt enligt vilken det kan krävas att både försökspersonen som inte är beslutskompetent och hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare undertecknar det informerade samtycket.

8. Denna förordning påverkar inte tillämpningen av nationell rätt enligt vilken det för att en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information han eller hon får ska delta i en klinisk prövning krävs att personen själv ger sitt samtycke till deltagandet, utöver den lagligen utsedda ställföreträdarens informerade samtycke.

Artikel 30

Informerat samtycke vid prövningar som genomförs i kluster

1. Om en klinisk prövning ska genomföras uteslutande i en enda medlemsstat får den medlemsstaten, utan att det påverkar tillämpningen av artikel 35 och genom undantag från artikel 28.1 b och c och 28.1 g, från artikel 29.1, 29.2 c, 29.3, 29.4 och 29.5, 31.1 a, b och c och 32.1 a, b och c, tillåta att prövaren inhämtar informerat samtycke genom det förenklade förfarande som anges i punkt 2 i den här artikeln, förutsatt att samtliga villkor i punkt 3 i den här artikeln är uppfyllda.

2. För kliniska prövningar som uppfyller villkoren som anges i punkt 3 ska informerat samtycke anses ha inhämtats om

a) den information som krävs enligt artikel 29.2 a, b, d och e, i enlighet med vad som anges i prövningsprotokollet, ges innan försökspersonen deltar i den kliniska prövningen, och det av denna information tydligt framgår i synnerhet att försökspersonen kan vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen utan några negativa följder, och

b) den potentiella försökspersonen, efter att ha blivit informerad, inte motsätter sig att delta i den kliniska prövningen.

3. Informerat samtycke får inhämtas via det förenklade förfarande som anges i punkt 2 om samtliga följande villkor är uppfyllda:

a) Det förenklade förfarandet för att inhämta informerat samtycke strider inte mot nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

b) Den kliniska prövningens metod förutsätter att grupper av enskilda försökspersoner snarare än enskilda försökspersoner utses för att motta olika prövningsläkemedel i en klinisk prövning.

c) Den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning och prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning.

d) Det finns inga andra interventioner tillgängliga än standardbehandlingen av de berörda försökspersonerna.

e) I prövningsprotokollet anges skälen till att informerat samtycke inhämtas genom det förenklade förfarandet och en beskrivning av omfattningen av informationen till försökspersonerna och av hur informationen förmedlas.

4. Prövaren ska dokumentera alla de fall då försökspersoner vägrar att delta eller avslutar sitt deltagande samt se till att inga data för den kliniska prövningen samlas in från försökspersoner som vägrar att delta eller som har avslutat sitt deltagande i den kliniska prövningen.

Artikel 31

Kliniska prövningar på försökspersoner som inte är beslutskompetenta

1. När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta och som inte har gett, eller som inte har vägrat att ge, informerat samtycke före beslutsinkompetensens inträde får kliniska prövningar genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:

a) Deras lagligen utsedda ställföreträdare har gett sitt informerade samtycke.

b) Försökspersoner som inte är beslutskompetenta har fått den information som avses i artikel 29.2 på ett sätt som är anpassat till deras förmåga att förstå den.

c) Prövaren respekterar uttryckliga önskemål från en försöksperson som inte är beslutskompetent men som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information som avses i artikel 29.2 om att vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen.

d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersoner eller deras lagligen utsedda ställföreträdare, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.

e) Den kliniska prövningen är avgörande för försökspersoner som inte är beslutskompetenta och data av motsvarande giltighet kan inte erhållas i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.

f) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som försökspersonen lider av.

g) Det finns vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen medför

i) en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för en försöksperson som inte är beslutskompetent, eller

ii) viss nytta för den population som den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent representerar när den kliniska prövningen har ett direkt samband med det livshotande eller försvagande medicinska tillstånd som försökspersonen lider av och prövningen innebär enbart minimala risker och bördor för den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent representerar jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av.

2. Punkt 1 g ii ska inte påverka tillämpningen av strängare nationella bestämmelser om förbud mot genomförande av kliniska prövningar på försökspersoner som inte är beslutskompetenta när det inte finns några vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen kommer att medföra en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för försökspersonen.

3. Försökspersonen ska i möjligaste mån delta i förfarandet för inhämtande av informerat samtycke.

Artikel 32

Klinisk prövning på underåriga

1. Kliniska prövningar på underåriga får genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:

a) Deras lagligen utsedda ställföreträdare har gett sitt informerade samtycke.

b) Prövarna eller medlemmar i prövningsgruppen som är utbildade för eller har erfarenhet av att arbeta med barn har gett underåriga den information som avses i artikel 29.2 på ett sätt som anpassats till deras ålder och mentala mognad.

c) Prövaren respekterar uttryckliga önskemål från en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information som avses i artikel 29.2 om att vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen.

d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.

e) Den kliniska prövningen syftar till att undersöka behandlingar för ett medicinskt tillstånd som endast förekommer bland underåriga eller den är för underåriga avgörande för validering av data som erhållits i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.

f) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som den berörda underåriga lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga.

g) Det finns vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen medför

i) en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för den berörda underåriga personen, eller

ii) är av viss nytta för den population som den berörda underåriga personen representerar och en sådan klinisk prövning innebär enbart minimala risker och bördor för den berörda underåriga jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av.

2. Den underåriga ska delta i processen för inhämtande av informerat samtycke på ett sätt som är anpassat till hans eller hennes ålder och mentala mognad.

3. Om den underåriga under loppet av en klinisk prövning blir juridiskt behörig att lämna sitt samtycke enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten ska hans eller hennes uttryckliga informerade samtycke inhämtas innan den försökspersonen kan fortsätta delta i den kliniska prövningen.

Artikel 33

Kliniska prövningar på gravida eller ammande kvinnor

En klinisk prövning på gravida eller ammande kvinnor får genomföras endast om villkoren nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:

a) Den kliniska prövningen kan medföra en direkt nytta för den berörda gravida eller ammande kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln som uppväger riskerna och bördorna, eller

b) om den kliniska prövningen inte medför någon direkt nytta för den berörda gravida eller ammande kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln, får den genomföras endast om

i) en klinisk prövning med motsvarande effektivitet inte kan genomföras på kvinnor som inte är gravida eller ammande,

ii) den kliniska prövningen bidrar till framtagande av resultat som kan vara till nytta för gravida eller ammande kvinnor eller kvinnor i samband med reproduktion eller för andra embryon, foster eller barn, och

iii) den kliniska prövningen innebär en minimal risk och en minimal börda för den berörda gravida eller ammande kvinnan, hennes embryo, foster eller barn efter födseln.

c) Särskild omsorg ägnas åt att förhindra all negativ påverkan på barnets hälsa vid forskning som utförs på ammande kvinnor, och

d) inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersonen, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.

Artikel 34

Ytterligare nationella åtgärder

Medlemsstaterna får upprätthålla ytterligare åtgärder för personer som gör obligatorisk militärtjänst, frihetsberövade personer, personer som på grund av ett rättsligt beslut inte får delta i kliniska prövningar eller personer som är bosatta i vård- och omsorgsboenden.

Artikel 35

Kliniska prövningar i nödsituationer

1. Genom undantag från artikel 28.1 b och c, artikel 31.1 a och b samt artikel 32.1 a och b får informerat samtycke till att delta i en klinisk prövning inhämtas, och information om den kliniska prövningen ges, efter beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska prövningen, förutsatt att detta beslut fattas vid tidpunkten för den första interventionen i enlighet med prövningsprotokollet för den kliniska prövningen på en försöksperson samt att samtliga omständigheter nedan föreligger:

a) Försökspersonen är oförmögen att på förhand ge sitt informerade samtycke och att motta information på förhand om den kliniska prövningen, på grund av att det är en brådskande situation som orsakats av ett plötsligt livshotande eller annat plötsligt allvarligt medicinskt tillstånd.

b) Det finns vetenskapliga skäl att anta att försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen kan medföra en direkt kliniskt relevant nytta för försökspersonen, som resulterar i en mätbar hälsorelaterad förbättring som minskar försökspersonens lidande och/eller förbättrar hans eller hennes hälsa eller diagnosen för dennes tillstånd.

c) Det är omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand tillhandahålla all information och inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

d) Prövaren intygar att han eller hon inte har kännedom om att försökspersonen tidigare ska ha invänt mot att delta i den kliniska prövningen.

e) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes s lagligen utsedda ställföreträdare eller att tillhandahålla information på förhand och den kliniska prövningen är av sådan karaktär att den enbart kan genomföras i nödsituationer.

f) Den kliniska prövningen innebär en minimal risk och en minimal börda för försökspersonen jämfört med standardbehandlingen av hans eller hennes tillstånd.

2. Efter en intervention i enlighet med punkt 1 ska informerat samtycke inhämtas i enlighet med artikel 29 för att försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen ska få fortsätta, och information om den kliniska prövningen ska ges i enlighet med följande krav:

a) När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta samt underåriga ska prövaren utan oskäligt dröjsmål inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, och den information som avses i artikel 29.2 ska så fort som möjligt ges till försökspersonen och hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.

b) När det gäller andra försökspersoner ska prövaren utan oskäligt dröjsmål inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, beroende på vilket som är snabbast, och den information som avses i artikel 29.2 ska ges så fort som möjligt till försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, beroende på vilket som är snabbast.

För tillämpningen av led b ska, om det informerade samtycket har inhämtats från den lagligen utsedda ställföreträdaren, informerat samtycke för att fortsätta deltagandet i den kliniska prövningen inhämtas från försökspersonen så fort han eller hon förmår ge sitt informerade samtycke.

3. Om försökspersonen eller, i förekommande fall, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare inte samtycker ska han eller hon informeras om sin rätt att motsätta sig användningen av data från den kliniska prövningen.

KAPITEL VI

DEN KLINISKA PRÖVNINGENS START OCH SLUT, TILLFÄLLIGT AVBROTT AV PRÖVNINGEN OCH FÖRTIDA AVSLUTANDE AV PRÖVNINGEN

Artikel 36

Anmälan om den kliniska prövningens start och om avslutad rekrytering av försökspersoner

1. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att en klinisk prövning som rör den medlemsstaten startar.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövning som rör medlemsstaten har startat.

2. Sponsorn ska via EU-portalen till varje medlemsstat anmäla den första försökspersonens första besök som rör den medlemsstaten.

Anmälan ska göras senast 15 dagar från den första försökspersonens första besök som rör den medlemsstaten.

3. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att rekryteringen av försökspersoner till en klinisk prövning som rör den medlemsstaten har avslutats.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att rekryteringen av försökspersoner har avslutats. Om rekryteringen återupptas ska punkt 1 tillämpas.

Artikel 37

Den kliniska prövningens slut, tillfälligt avbrott och förtida avslutande av den kliniska prövningen samt inlämnande av resultaten

1. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att en klinisk prövning som rör den medlemsstaten har avslutats.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövning som rör medlemsstaten har avslutats.

2. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att den kliniska prövningen har avslutats i samtliga medlemsstater.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen har avslutats i den sista berörda medlemsstaten.

3. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att den kliniska prövningen har avslutats i samtliga berörda medlemsstater och i samtliga berörda tredjeländer i vilka kliniska prövningar har genomförts.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen har avslutats i den sista av de berörda medlemsstater eller tredjeländer där kliniska prövningar har genomförts.

4. Inom ett år från det att den kliniska prövningen avslutats i samtliga berörda medlemsstater ska sponsorn, oavsett resultaten av prövningen, lämna in en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen till EU-databasen. Innehållet i sammanfattningen anges i bilaga IV.

Den ska åtföljas av en sammanfattning som är skriven på ett för lekmän begripligt sätt. Innehållet i sammanfattningen anges i bilaga V.

Om det av vetenskapliga skäl som anges i prövningsprotokollet inte är möjligt att lämna in en sammanfattning av resultaten inom ett år ska sammanfattningen lämnas in så fort den är tillgänglig. I detta fall ska det i prövningsprotokollet anges när resultaten kommer att lämnas in och ges en motivering.

Om avsikten med den kliniska prövningen var att använda den för att få ett godkännande för försäljning av prövningsläkemedlet ska den som ansöker om godkännande för försäljning utöver sammanfattningen av resultaten också skicka in den kliniska studierapporten till EU-databasen inom 30 dagar efter den dag godkännandet för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja godkännandet för försäljning avslutats eller den som ansökt om godkännande för försäljning återkallat ansökan.

I fall då sponsorn beslutar att på frivillig basis dela med sig av rådata ska kommissionen ta fram riktlinjer för formatering och delning av dessa data.

5. Sponsorn ska via EU-portalen till varje berörd medlemsstat anmäla om den kliniska prövningen tillfälligt avbryts i samtliga berörda medlemsstater av skäl som inte påverkar nytta/riskförhållandet.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen tillfälligt har avbrutits i samtliga berörda medlemsstater och ska innehålla uppgifter om skälen till detta.

6. Om en sådan tillfälligt avbruten klinisk prövning som avses i punkt 5 återupptas ska sponsorn via EU-portalen anmäla detta till varje berörd medlemsstat.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den tillfälligt avbrutna kliniska prövningen har återupptagits i samtliga berörda medlemsstater.

7. En klinisk prövning som tillfälligt avbrutits och som inte återupptas inom två år, anses vara slut den dag då denna period löper ut eller den dag då sponsorns beslut om att inte återuppta den kliniska prövningen är daterat, beroende på vilken tidpunkt som infaller först. Om en klinisk prövning avslutas i förtid ska det datum detta sker anses vara prövningens slutdatum.

Om den kliniska prövningen avslutas i förtid av skäl som inte påverkar nytta/riskförhållandet ska sponsorn via EU-portalen underrätta varje berörd medlemsstat om skälen till detta och, i förekommande fall, om uppföljningsåtgärderna för försökspersonerna.

8. Om det i prövningsprotokollet fastställs ett datum för en interimsanalys av datan före den kliniska prövningens slut och resultaten av prövningen är tillgängliga ska en sammanfattning av dessa resultat lämnas in till EU-databasen inom ett år från datumet för interimsanalysen av datan, utan att detta påverkar tillämpningen av punkt 4.

Artikel 38

Prövningar som sponsorn tillfälligt avbryter eller avslutar i förtid av hänsyn till försökspersonernas säkerhet

1. Om en klinisk prövning tillfälligt avbryts eller avslutas i förtid på grund av att nytta/riskförhållandet ändras ska detta för tillämpningen av denna förordning anmälas till de berörda medlemsstaterna genom EU-portalen.

Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst 15 dagar efter det att den kliniska prövningen tillfälligt avbröts eller avslutades i förtid. Det ska ange orsakerna till en sådan åtgärd samt uppföljningsåtgärder.

2. Återupptagandet av en klinisk prövning efter det att den tillfälligt avbrutits i enlighet med punkt 1 ska anses utgöra en väsentlig ändring som ska omfattas av det tillståndsförfarande som fastställs i kapitel III.

Artikel 39

Uppdatering av innehållet i sammanfattningen av resultat och sammanfattningen för lekmän

Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 för att ändra bilagorna IV och V i syfte att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till ändringar i det internationella regelverket om kliniska prövningar som involverar unionen eller medlemsstaterna.

KAPITEL VII

SÄKERHETSRAPPORTERING I SAMBAND MED KLINISKA PRÖVNINGAR

Artikel 40

Elektronisk databas för säkerhetsrapportering

1. Europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättades genom förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) ska skapa och upprätthålla en elektronisk databas för den rapportering som avses i artiklarna 42 och 43. Denna databas ska vara en modul av den databas som avses i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *Eudravigilance-databasen*).

2. Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med medlemsstaterna ta fram ett webbaserat standardformulär som sponsorerna ska använda för att rapportera misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till den databas som avses i punkt 1.

Artikel 41

Rapportering av incidenter och allvarliga incidenter från prövaren till sponsorn

1. Prövaren ska registrera och dokumentera incidenter eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen och rapportera dem till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de perioder som anges i prövningsprotokollet.

2. Prövaren ska registrera och dokumentera alla incidenter, såvida det inte anges något annat i prövningsprotokollet. Prövaren ska till sponsorn rapportera alla allvarliga incidenter som drabbar försökspersoner som prövaren behandlar inom ramen för den kliniska prövningen, såvida det inte anges något annat i prövningsprotokollet.

Prövaren ska rapportera allvarliga incidenter till sponsorn utan oskäligt dröjsmål, dock högst 24 timmar efter det att prövaren fått kännedom om incidenten, med undantag för sådana allvarliga incidenter som enligt prövningsprotokollet inte kräver någon omedelbar rapport. Om det är motiverat ska prövaren sända en uppföljande rapport till sponsorn så att denne kan bedöma om den allvarliga incidenten påverkar nytta/riskförhållandet i den kliniska prövningen.

3. Sponsorn ska föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren rapporterar till honom.

4. Om prövaren får kännedom om en allvarlig incident med ett misstänkt orsakssamband med prövningsläkemedlet som efter prövningens slut drabbar en försöksperson som prövaren behandlar ska prövaren utan oskäligt dröjsmål rapportera den allvarliga incidenten till sponsorn.

Artikel 42

Rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar från sponsorn till läkemedelsmyndigheten

1. Sponsorn av en klinisk prövning som utförs i minst en medlemsstat ska utan dröjsmål elektroniskt rapportera till den databas som avses i artikel 40.1 all relevant information om följande misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar:

a) Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar av prövningsläkemedel som inträffar under den kliniska prövningen, oavsett om den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen har uppstått på ett prövningsställe i unionen eller i ett tredjeland.

b) Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relaterade till samma aktiva substans, oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation, i prövningsläkemedel som används i den kliniska prövningen, och som uppstår vid en klinisk prövning endast genomförts i ett tredjeland, om den kliniska prövningen sponsras

   i) av den sponsorn, eller

   ii) av en annan sponsor som antingen ingår i samma moderföretag som sponsorn av den kliniska prövningen eller som utvecklar ett läkemedel tillsammans med, på grundval av ett formellt avtal, med sponsorn av den kliniska prövningen. Tillhandahållande av prövningsläkemedlet eller information rörande säkerhetsfrågor till en framtida potentiell innehavare av godkännandet för försäljning av produkten bör inte betraktas som gemensam utveckling.

c) Alla misstänkta oförutsedda biverkningar av ett prövningsläkemedel som drabbar en försöksperson i den kliniska prövningen som sponsorn upptäcker eller får kännedom om efter den kliniska prövningens slut.

2. Perioden för rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar från sponsorn till läkemedelsmyndigheten ska bero på hur allvarlig biverkningen är och vara följande:

a) I fall av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som leder till döden eller är livshotande, så fort som möjligt och under alla omständigheter högst sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om biverkningen.

b) I fall av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inte leder till döden eller är livshotande, högst 15 dagar efter det att sponsorn fått kännedom om biverkningen.

c) I fall av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som ursprungligen inte ansågs leda till döden eller vara livshotande men som visar sig leda till döden eller vara livshotande, så fort som möjligt och under alla omständigheter högst sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om att biverkningen lett till döden eller varit livshotande.

För att säkerställa snabb rapportering får sponsorn vid behov, i enlighet med avsnitt 2.4 i bilaga III, lämna in en preliminär, ofullständig rapport som sedan följs upp av en fullständig rapport.

3. Om sponsorn på grund av resursbrist inte har möjlighet att rapportera till den databas som avses i artikel 40.1 och sponsorn har den berörda medlemsstatens samtycke får denne rapportera till den medlemsstat där den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen uppstod. Den medlemsstaten ska rapportera den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen i enlighet med punkt 1 i den här artikeln.

Artikel 43

Årlig rapportering från sponsorn till läkemedelsmyndigheten

1. När det gäller andra prövningsläkemedel än placebo ska sponsorn varje år lämna in en rapport via den databas som avses i artikel 40.1 till läkemedelsmyndigheten om säkerheten hos varje prövningsläkemedel som används i en klinisk prövning som han eller hon är sponsor för.

2. Om en klinisk prövning innebär användning av fler än ett prövningsläkemedel får sponsorn, om det anges i prövningsprotokollet, lämna in en enda säkerhetsrapport om alla prövningsläkemedel som använts vid den kliniska prövningen.

3. Den årliga rapport som avses i punkt 1 ska endast innehålla aggregerade och anonymiserade data.

4. Den skyldighet som avses i punkt 1 inleds när en klinisk prövning för första gången beviljas tillstånd enligt denna förordning. Perioden slutar när den sista kliniska prövningen som sponsorn genomför med prövningsläkemedlet avslutas.

Artikel 44

Medlemsstaternas bedömning

1. Läkemedelsmyndigheten ska vidarebefordra den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 42 och 43 i elektronisk form till de berörda medlemsstaterna.

2. Medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 42 och 43. Kommissionen får anta genomförandeakter för att införa eller ändra bestämmelser om ett sådant samarbete. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 88.2.

3. Den ansvariga etikkommittén ska delta i bedömningen av den information som avses i punkterna 1 och 2 om detta följer av nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Artikel 45

Tekniska aspekter

De tekniska aspekterna på säkerhetsrapporteringen enligt artiklarna 41–44 anges i bilaga III. Kommissionen ska vid behov för att förbättra skyddsnivån för försökspersonerna ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 i syfte att ändra bilaga III av något av följande skäl:

a) För att förbättra informationen om läkemedels säkerhet.

b) För att anpassa de tekniska kraven till den tekniska utvecklingen.

c) För att ta hänsyn till ändringar i det internationella regelverket om säkerhetskrav för kliniska prövningar, som stöds av organ som unionen eller medlemsstaterna är en del av.

Artikel 46

Rapportering om tilläggsläkemedel

Säkerhetsrapportering för tilläggsläkemedel ska ske i enlighet med avdelning IX kapitel 3 i direktiv 2001/83/EG.

KAPITEL VIII

GENOMFÖRANDE AV EN KLINISK PRÖVNING, ÖVERVAKNING UTFÖRD AV SPONSORN, UTBILDNING OCH ERFARENHET, TILLÄGGSLÄKEMEDEL

Artikel 47

Överensstämmelse med prövningsprotokollet och god klinisk sed

Sponsorn och prövaren av en klinisk prövning ska se till att den kliniska prövningen genomförs i enlighet med prövningsprotokollet och principerna om god klinisk sed.

Utan att det påverkar tillämpningen av andra bestämmelser i unionsrätten eller kommissionens riktlinjer ska sponsorn och prövaren när de utformar prövningsprotokollet och när de tillämpar denna förordning och prövningsprotokollet också ta vederbörlig hänsyn till kvalitetskraven och ICH:s riktlinjer för god klinisk sed.

Kommissionen ska se till att ICH:s detaljerade riktlinjer för god klinisk sed som avses i andra stycket är allmänt tillgängliga.

Artikel 48

Övervakning

Sponsorn ska övervaka den kliniska prövningen på lämpligt sätt för att kontrollera att försökspersonens rättigheter, säkerhet och välbefinnande skyddas och att den kliniska prövningen genomförs på ett sätt som uppfyller kraven i denna förordning. Övervakningens omfattning och dess art ska fastställas av sponsorn med utgångspunkt i en bedömning som beaktar den kliniska prövningens karakteristika, bland annat följande:

a) Huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning.

b) Den kliniska prövningens mål och metoder.

c) I vilken mån interventionen avviker från normal klinisk praxis.

Artikel 49

Lämpligheten hos de personer som deltar i genomförandet av den kliniska prövningen

Prövaren ska vara läkare enligt definitionen i nationell rätt eller ska utöva ett yrke som i den berörda medlemsstaten ger behörighet att fungera som prövare på grund av den vetenskapliga bakgrund och erfarenhet av patientvård som krävs.

Övriga personer som deltar i genomförandet av en klinisk prövning ska ha den utbildning och den erfarenhet som krävs för att utföra sina respektive uppgifter.

Artikel 50

Lämpligheten hos anläggningar för kliniska prövningar

Lokalerna där den kliniska prövningen ska genomföras bör vara lämplig för genomförandet av den kliniska prövningen i enlighet med kraven i denna förordning.

Artikel 51

Spårbarhet, förvaring, returnering och destruktion av prövningsläkemedel

1. Prövningsläkemedel ska vara spårbara. De ska förvaras, returneras och/eller destrueras på ett sätt som är lämpligt och proportionerligt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, särskilt med beaktande av om prövningsläkemedlet är ett godkänt prövningsläkemedel och om den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning.

Första stycket ska även gälla för tilläggsläkemedel som inte godkänts för försäljning.

2. Den relevanta informationen om den spårbarhet, förvaring, returnering och destruktion av läkemedel som avses i punkt 1 ska ingå i ansökan.

Artikel 52

Rapportering av allvarliga överträdelser

1. Sponsorn ska underrätta den berörda medlemsstaten om en allvarlig överträdelse av denna förordning eller av den version av prövningsprotokollet som gäller vid tidpunkten för överträdelsen via EU-portalen utan oskäligt dröjsmål, dock högst sju dagar från det att han har fått vetskap om överträdelsen.

2. För tillämpningen av denna artikel avses med allvarlig överträdelse en sådan överträdelse som sannolikt i betydande grad kommer att påverka försökspersonens säkerhet och rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.

Artikel 53

Övriga rapporteringsskyldigheter av vikt för försökspersonernas säkerhet

1. Sponsorn ska underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om alla oförutsedda händelser som kan påverka nytta/riskförhållandet i den kliniska prövningen men som inte är sådana misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som avses i artikel 42. Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst 15 dagar efter det att sponsorn fick kännedom om händelsen.

2. Sponsorn ska för de berörda medlemsstaterna via EU-portalen tillhandahålla alla inspektionsrapporter från myndigheter i tredjeländer om den kliniska prövningen. På begäran av den berörda medlemsstaten ska sponsorn tillhandahålla en översättning av rapporten eller av sammanfattningen av den på det officiella EU-språk som anges i begäran.

Artikel 54

Brådskande säkerhetsåtgärder

1. Om en oförutsedd händelse sannolikt kommer att påverka nytta/riskförhållandet allvarligt ska sponsorn och prövaren vidta lämpliga brådskande säkerhetsåtgärder för att skydda försökspersonerna.

2. Sponsorn ska underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om händelsen och de åtgärder som vidtagits.

Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst sju dagar efter det att åtgärderna har vidtagits.

3. Denna artikel påverkar inte tillämpningen av kapitlen III och VII.

Artikel 55

Prövarhandboken

1. Sponsorn ska förse prövaren med en prövarhandbok.

2. Prövarhandboken ska uppdateras när ny och relevant säkerhetsinformation blir tillgänglig, och ska granskas av sponsorn minst en gång per år.

Artikel 56

Registrering, behandling, hantering och lagring av information

1. All information som rör den kliniska prövningen ska registreras, behandlas, hanteras och lagras av sponsorn eller prövaren om tillämpligt, så att den kan rapporteras, tolkas och kontrolleras på ett korrekt sätt, samtidigt som försökspersonernas journaler och personuppgifter skyddas i enlighet med gällande rätt avseende skydd av personuppgifter.

2. Lämpliga tekniska och organisatoriska åtgärder ska vidtas för att skydda de personuppgifter och den information som behandlas från obehörig åtkomst, obehörigt röjande, obehörig spridning, ändring eller förstöring samt från förlust genom olyckshändelse, särskilt om behandlingen innefattar överföring av uppgifter i ett nätverk.

Artikel 57

Prövningspärm

Sponsorn och prövaren ska förvara en prövningspärm. Prövningspärmen ska innehålla de viktiga dokument som rör den kliniska prövningen och som gör det möjligt att kontrollera genomförandet av den kliniska prövningen och kvaliteten på de data som genereras, med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika, bland annat huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning. Den ska finnas lätt tillgänglig för medlemsstaterna, och de ska ges direkt tillgång till den på begäran.

Prövarens prövningspärm och sponsorns prövningspärm kan ha olika innehåll om detta är motiverat med hänsyn till att prövarens och sponsorns skyldigheter är av olika art.

Artikel 58

Arkivering av prövningspärmen

Sponsorn och prövaren ska arkivera innehållet i prövningspärmen i minst 25 år efter den kliniska prövningens slut, såvida inte en längre arkiveringsperiod följer av andra delar av unionsrätten. Försökspersonernas patientjournaler ska dock arkiveras i enlighet med nationell rätt.

Innehållet i prövningspärmen ska arkiveras på ett sådant sätt att uppgifterna lätt kan tillhandahållas och tillgängliggöras på begäran av de behöriga myndigheterna.

Alla eventuella överlåtelser av äganderätten till innehållet i prövningspärmen ska dokumenteras. Den nya ägaren ska överta de skyldigheter som fastställs i denna artikel.

Sponsorn ska inom sin organisation utse personer som ska ansvara för arkiven. Endast dessa personer ska ha tillgång till arkiven.

Innehållet i prövningspärmen ska arkiveras på ett sådant medium att det är fullständigt och läsbart under hela den period som avses i första stycket.

Alla ändringar av innehållet i prövningspärmen ska vara spårbara.

Artikel 59

Tilläggsläkemedel

1. Endast tilläggsläkemedel som har godkänts för försäljning får användas i kliniska prövningar.

2. Punkt 1 ska inte tillämpas om det inte finns några tilläggsläkemedel som godkänts för försäljning i unionen eller om sponsorn inte rimligen kan förväntas använda ett tilläggsläkemedel som godkänts för försäljning. Grunderna för detta ska anges i prövningsprotokollet.

3. Medlemsstaterna ska se till att icke godkända tilläggsläkemedel får släppas in på deras territorium för att användas i en klinisk prövning i enlighet med punkt 2.

KAPITEL IX

TILLVERKNING OCH IMPORT AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL OCH TILLÄGGSLÄKEMEDEL

Artikel 60

Tillämpningsområde för detta kapitel

Detta kapitel tillämpas på tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel.

Artikel 61

Tillstånd för tillverkning och import

1. Tillverkning och import av prövningsläkemedel i unionen kräver tillstånd.

2. För att få det tillstånd som anges i punkt 1 ska sökanden uppfylla följande krav:

a) Sökanden ska för tillverkningen eller importen förfoga över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen, teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de krav som fastställs i denna förordning.

b) Sökanden ska stadigvarande och fortlöpande ha tillgång till minst en sakkunnig person som uppfyller de krav på kompetens som anges i artikel 49.2 och 49.3 i direktiv 2001/83/EG (nedan kallad *sakkunnig person*).

3. Sökanden ska i tillståndsansökan ange vilka typer av prövningsläkemedel och läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras, hur tillverkningen eller importen ska ske, hur tillverkningsprocessen går till, om det är relevant, och på vilken plats prövningsläkemedlen ska tillverkas eller till vilket ställe i unionen som de ska importeras samt ge närmare uppgifter om den sakkunniga personen.

4. Artiklarna 42–45 och artikel 46 e i direktiv 2001/83/EG ska i tillämpliga delar även tillämpas på det tillstånd som avses i punkt 1.

5. Punkt 1 ska inte tillämpas på någon av följande processer:

a) Ommärkning eller ompackning, när dessa processer utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra detta, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.

b) Beredning av radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel, när denna process utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra en sådan process, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.

c) Beredning av läkemedel i enlighet med artikel 3.1 och 3.2 i direktiv 2001/83/EG för användning som prövningsläkemedel, när denna process utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra sådana processer, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.

6. Medlemsstaterna ska ställa lämpliga och proportionerliga krav på de processer som anges i punkt 5 för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. Processerna ska inspekteras regelbundet.

Artikel 62

Skyldigheter för sakkunniga personer

1. Sakkunniga personer ska se till att varje sats av prövningsläkemedlet som tillverkas i eller importeras till unionen uppfyller kraven i artikel 63 och ska intyga att dessa krav är uppfyllda.

2. Det intyg som avses i punkt 1 ska läggas fram av sponsorn på begäran av den berörda medlemsstaten.

Artikel 63

Tillverkning och import

1. Prövningsläkemedel ska tillverkas enligt tillverkningssed som garanterar läkemedlets kvalitet i syfte att garantera försökspersonernas säkerhet och att de kliniska data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta (nedan kallad *god tillverkningssed*). Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 i syfte att fastställa principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed och de detaljerade förfarandena för inspektioner för att säkerställa kvaliteten på prövningsläkemedlen, med beaktande av försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet, den tekniska utveckling och det internationella regelverkets utveckling i vilka unionen och medlemsstaterna deltar.

Dessutom ska kommissionen även anta och offentliggöra detaljerade riktlinjer i linje med dessa principer för god tillverkningssed och granska dem vid behov för att ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

2. Punkt 1 ska inte tillämpas på de processer som anges i artikel 61.5.

3. Prövningsläkemedel som importeras till unionen ska tillverkas enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställts enligt punkt 1.

4. Medlemsstaterna ska med hjälp av inspektioner se till att kraven i denna artikel uppfylls.

Artikel 64

Ändring av prövningsläkemedel som godkänts för försäljning

Artiklarna 61, 62 och 63 ska tillämpas på prövningsläkemedel som godkänts för försäljning endast när det gäller eventuella ändringar av sådana läkemedel som inte omfattas av godkännandet för försäljning.

Artikel 65

Tillverkning av tilläggsläkemedel

Om tilläggsläkemedlet inte är godkänt för försäljning eller om ett tilläggsläkemedel som har godkänts för försäljning ändras, men denna ändring inte omfattas av godkännandet för försäljning, ska det tillverkas i enlighet med sådan god tillverkningssed som avses i artikel 63.1 eller minst motsvarande krav för att säkerställa att det är av tillräckligt hög kvalitet.

KAPITEL X

MÄRKNING

Artikel 66

Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning

1. Följande uppgifter ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren för prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning:

a) Uppgifter för att identifiera kontaktpersoner eller andra personer som är involverade i den kliniska prövningen.

b) Uppgifter för att identifiera den kliniska prövningen.

c) Uppgifter för att identifiera läkemedlet.

d) Uppgifter om användningen av läkemedlet.

2. De uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren ska garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, samtidigt som den kliniska prövningens utformning beaktas, oavsett om läkemedlen är prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel och oberoende av om de är läkemedel med särskilda egenskaper.

De uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren ska vara tydligt läsbara.

En förteckning över de uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren finns i bilaga VI.

Artikel 67

Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som är godkända för försäljning

1. Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som är godkända för försäljning ska vara märkta

a) i enlighet med artikel 66.1, eller

b) i enlighet med avdelning V i direktiv 2001/83/EG.

2. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 b ska ytterligare uppgifter för identifiering av den kliniska prövningen och kontaktpersonen finnas på ytter- och innerförpackningen för prövningsläkemedel som är godkända för försäljning, om det på grund av särskilda omständigheter, som anges i prövningsprotokollet, vid den kliniska prövningen är nödvändigt för att garantera försökspersonernas säkerhet eller att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. En förteckning över dessa ytterligare uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren finns i bilaga VI avsnitt C.

Artikel 68

Radioaktiva läkemedel som används som prövningsläkemedel eller som tilläggsläkemedel för medicinsk diagnos

Artiklarna 66 och 67 ska inte tillämpas på radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel eller som diagnostiska tilläggsläkemedel.

De läkemedel som avses i första stycket ska märkas på lämpligt sätt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

Artikel 69

Språk

Den berörda medlemsstaten ska fastställa vilket språk som ska användas för uppgifterna på märkningen. Läkemedlet får märkas på flera språk.

Artikel 70

Delegerad akt

Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter enligt artikel 89 i syfte att ändra bilaga VI för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta eller för att beakta den tekniska utvecklingen.

KAPITEL XI

SPONSOR OCH PRÖVARE

Artikel 71

Sponsor

En klinisk prövning kan ha en eller flera sponsorer.

En sponsor får, i ett skriftligt avtal, överlåta någon eller alla sina arbetsuppgifter till en enskild person, ett företag, en institution eller en organisation. Överlåtelsen ska inte påverka sponsorns ansvar, särskilt när det gäller försökspersonernas säkerhet och att se till att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

Prövaren och sponsorn får vara en och samma person.

Artikel 72

Medsponsorer

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 74 och om den kliniska prövningen har fler än en sponsor, ska samtliga sponsorer omfattas av en sponsors ansvar enligt denna förordning, om de inte kommer överens om annat genom ett skriftligt avtal där deras respektive skyldigheter fastställs. Om det i avtalet inte särskilt anges vilken sponsor som har en viss skyldighet ska denna skyldighet gälla samtliga sponsorer.

2. Genom undantag från punkt 1 ska sponsorerna gemensamt vara skyldiga att utse:

a) En ansvarig sponsor för att se till att sponsorns skyldigheter enligt tillståndsförfarandena i kapitlen II och III efterlevs.

b) En ansvarig sponsor för att vara en kontaktpunkt för alla frågor från försökspersonerna, prövarna eller de berörda medlemsstaterna om den kliniska prövningen och att besvara frågorna.

c) En ansvarig sponsor för att genomföra åtgärderna enligt artikel 77.

Artikel 73

Ansvarig prövare

En ansvarig prövare ska se till att en klinisk prövning på ett prövningsställe uppfyller kraven i denna förordning.

Den ansvariga prövaren ska fördela uppgifter bland medlemmarna i prövningsgruppen på ett sätt som inte äventyrar försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras i den kliniska prövningen på det prövningsstället.

Artikel 74

Sponsorns rättsliga företrädare i unionen

1. Om sponsorn för en klinisk prövning inte är etablerad i unionen ska denna sponsor se till att det finns en fysisk eller juridisk person som är etablerad i unionen som dess rättsliga företrädare. Den rättsliga företrädaren ska vara ansvarig för att se till att sponsorns skyldigheter fullgörs i enlighet med denna förordning, och alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas till den rättsliga företrädaren. Alla meddelanden till den rättsliga företrädaren ska anses som meddelanden till sponsorn.

2. Medlemsstaterna får välja att inte tillämpa punkt 1 i fråga om kliniska prövningar som ska genomföras enbart på deras territorium, eller på deras territorium och ett tredjelands territorium, under förutsättning att de ser till att sponsorn utser minst en kontaktperson på deras territorium för den kliniska prövningen, till vilken alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas.

3. När det gäller kliniska prövningar som ska genomföras i fler än en medlemsstat, får dessa medlemsstater välja att inte tillämpa punkt 1, under förutsättning att de ser till att sponsorn utser minst en kontaktperson i unionen för den kliniska prövningen, till vilken alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas.

Artikel 75

Ansvar

Detta kapitel påverkar inte det civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar som innehas av sponsorn, prövaren eller den person till vilken sponsorn har överlåtit arbetsuppgifter.

KAPITEL XII

ERSÄTTNING FÖR SKADOR

Artikel 76

Ersättning för skador

1. Medlemsstaterna ska se till att det finns ersättningssystem för skador som drabbat en försöksperson till följd av deltagandet i en klinisk prövning som genomförts på deras territorium i form av en försäkring, en garanti eller ett liknande arrangemang som har motsvarande syfte och som är förenligt med riskens karaktär och omfattning.

2. Sponsorn och prövaren ska använda det system som avses i punkt 1 i den form som lämpar sig för den berörda medlemsstaten där den kliniska prövningen genomförs.

3. Medlemsstaterna ska inte kräva att sponsorn för låginterventionsprövningar använder ytterligare ett sådant system som avses i punkt 1 i de fall möjliga skador som skulle kunna drabba en försöksperson till följd av användningen av prövningsläkemedlet i enlighet med prövningsprotokollet för den specifika kliniska prövningen på den medlemsstatens territorium täcks av det redan gällande ersättningssystemet.

KAPITEL XIII

MEDLEMSSTATERNAS TILLSYN OCH UNIONENS INSPEKTIONER OCH KONTROLLER

Artikel 77

Korrigerande åtgärder som ska vidtas av medlemsstaterna

1. Om en berörd medlemsstat på motiverade grunder anser att kraven i denna förordning inte längre uppfylls får den vidta följande åtgärder på sitt territorium:

a) Återkalla tillståndet för den kliniska prövningen.

b) Utfärda förbud att fortsätta den kliniska prövningen.

c) Kräva att sponsorn ändrar någon aspekt av den kliniska prövningen.

2. Innan den berörda medlemsstaten vidtar någon av de åtgärder som avses i punkt 1 ska sponsorn och/eller prövaren bereda tillfälle att yttra sig, utom i de fall då omedelbara åtgärder krävs. Detta yttrande ska lämnas inom sju dagar.

3. Den berörda medlemsstaten ska omedelbart efter att ha vidtagit åtgärderna i punkt 1 underrätta alla berörda medlemsstater via EU-portalen.

4. Alla berörda medlemsstater får samråda med andra berörda medlemsstater innan de vidtar de åtgärder som avses i punkt 1.

Artikel 78

Inspektioner som utförs av medlemsstaterna

1. Medlemsstaterna ska utse inspektörer som ska utföra inspektioner för att övervaka efterlevnaden av denna förordning. De ska se till att inspektörerna är tillräckligt kvalificerade och får ändamålsenlig utbildning.

2. Den medlemsstat där inspektionen utförs ska ansvara för inspektionen.

3. Om en berörd medlemsstat har för avsikt att på sitt territorium eller i ett tredjeland utföra en inspektion som gäller en eller flera kliniska prövningar som genomförs i fler än en berörd medlemsstat ska den via EU-portalen underrätta de övriga berörda medlemsstaterna om sina avsikter och även underrätta dem om de slutsatser som dragits efter inspektionen.

4. Om inspektionsavgifter förekommer får icke-kommersiella sponsorer undantas från skyldigheten att betala dessa avgifter.

5. För att utnyttja tillgängliga resurser på ett effektivt sätt och undvika dubbelarbete ska läkemedelsmyndigheten samordna samarbetet mellan de berörda medlemsstaterna vid inspektioner som utförs i medlemsstaterna, i tredjeländer och vid inspektioner som utförs inom ramen för en ansökan om godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004.

6. Efter inspektionen ska den medlemsstat under vars ansvar inspektionen har utförts utarbeta en inspektionsrapport. Medlemsstaten ska se till att den inspekterade enheten och sponsorn för den kliniska prövningen i fråga har tillgång till inspektionsrapporten och ska även skicka den via EU-portalen.

7. Kommissionen ska, genom genomförandeakter, fastställa detaljerade bestämmelser om rutinerna för inspektionerna, inbegripet krav på inspektörernas kompetens och utbildning, genom genomförandeakter. Genomförandeakterna ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 88.2.

Artikel 79

Unionskontroller

1. Kommissionen får göra kontroller för att verifiera

a) att medlemsstaterna korrekt utövar tillsyn över efterlevnaden av denna förordning,

b) att regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen säkerställer att punkt 8 under Inledning och allmänna principer i bilaga I till direktiv 2001/83/EG efterlevs, och

c) om regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen säkerställer att artikel 25.5 i förordningen efterlevs.

2. Unionskontroller som avses i punkt 1 a ska anordnas i samarbete med de berörda medlemsstaterna.

Kommissionen ska i samarbete med medlemsstaterna utarbeta ett program för de unionskontroller som anges i punkt 1 b och c.

Kommissionen ska rapportera om resultatet av varje genomförd unionskontroll. Dessa rapporter ska om så är lämpligt innehålla rekommendationer. Kommissionen ska skicka dessa rapporter via EU-portalen.

KAPITEL XIV

IT-INFRASTRUKTUR

Artikel 80

EU-portal

Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen, skapa och upprätthålla en webbportal som fungerar som en gemensam ingång på unionsnivå för inlämning av data och information om kliniska prövningar i enlighet med denna förordning. EU-portalen ska vara tekniskt avancerad och användarvänlig, så att onödigt arbete kan undvikas.

De data och den information som lämnas in via EU-portalen ska lagras i EU-databasen.

Artikel 81

EU-databas

1. Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen, skapa och upprätthålla en EU-databas på unionsnivå. Läkemedelsmyndigheten ska vara registeransvarig för EU-databasen och ansvara för att onödiga överlappningar undviks mellan EU-databasen och databaserna EudraCT och Eudravigilance.

EU-databasen ska innehålla de data och den information som lämnats in i enlighet med denna förordning.

EU-databasen ska identifiera alla kliniska prövningar med hjälp av ett unikt EU-prövningsnummer. Sponsorn ska hänvisa till detta EU-prövningsnummer i alla efterföljande inlämnanden som avser eller hänvisar till den kliniska prövningen.

2. EU-databasen ska upprättas för att de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter ska kunna samarbeta när det är nödvändigt för tillämpningen av denna förordning och för att de ska kunna söka efter specifika kliniska prövningar. Den ska också underlätta kommunikationen mellan sponsorerna och de berörda medlemsstaterna och göra det möjligt för sponsorer att hänvisa till tidigare ansökningar om tillstånd för klinisk prövning eller för en väsentlig ändring. Den ska också ge EU-medborgare tillgång till klinisk information om läkemedel. För detta ändamål ska alla data i EU-databasen vara i ett sökvänligt format, all anknytande data ska sammanföras med hjälp av EU-prövningsnumret, och hyperlänkar ska tillhandahållas för att länka samman anknytande data och dokument som finns i EU-databasen och andra databaser som upprätthålls av läkemedelsmyndigheten.

3. EU-databasen ska stödja registreringen och inlämningen till *Medicinal Product Dictionary*, i Eudravigilance-databasen, av alla data om läkemedel som inte är godkända för försäljning på unionsmarknaden och substanser som inte är godkända som del av ett läkemedel i unionen som krävs för underhållet av den ordboken. För detta ändamål och även för att sponsorn ska kunna korshänvisa till tidigare ansökningar ska det utfärdas ett EU-läkemedelsnummer för varje läkemedel som inte godkänts för försäljning, och en EU-kod för aktiva substanser ska utfärdas för varje ny substans som inte tidigare godkänts som en del av ett läkemedel i unionen. Detta ska göras före eller under den ansökan om tillstånd för den första kliniska prövningen med det läkemedlet eller den aktiva substans som skickats in i enlighet med denna förordning. Dessa nummer ska nämnas i alla eventuella kommande ansökningar om kliniska prövningar och väsentliga ändringar av dem.

De data som skickats in i enlighet med första stycket och som beskriver de läkemedel och substanser ska vara förenliga med unionsnormer och internationella normer för identifiering av läkemedel och aktiva substanser. När ett prövningsläkemedel som redan har godkänts för försäljning i unionen och/eller en aktiv substans som ingår i ett läkemedel som har godkänts för försäljning i unionen används i en klinisk prövning ska relevant läkemedelsnummer och nummer för den aktiva substansen nämnas i ansökan för den kliniska prövningen.

4. EU-databasen ska vara offentlig, förutom om skäl föreligger att hålla all, eller delar av, den data och den information som ingår hemlig på någon av följande grunder:

a) Skydd av personuppgifter i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001.

b) Skydd av information som rör affärshemligheter, särskilt genom hänsynstagande till statusen för läkemedlets godkännande för försäljning, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av att röja den.

c) Skydd av konfidentiell kommunikation mellan medlemsstater i fråga om utarbetandet av utredningsrapporten.

d) Säkerställande av att medlemsstaterna effektivt kan utöva tillsyn vid genomförandet av en klinisk prövning.

5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 4 och såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande, ska uppgifterna i ansökan inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats.

6. EU-databasen ska bara innehålla personuppgifter om detta är nödvändigt för tillämpningen av punkt 2.

7. Försökspersonernas personuppgifter ska inte vara allmänt tillgängliga.

8. Användargränssnittet i EU-databasen ska vara tillgängligt på alla unionens officiella språk.

9. Sponsorn ska ständigt uppdatera den information som finns i EU-databasen om eventuella ändringar av kliniska prövningar som inte utgör väsentliga ändringar men som är relevanta för de berörda medlemsstaternas tillsyn över den kliniska prövningen.

10. Läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna ska se till att den registrerade kan utnyttja sin rättighet att bli informerad om att behandling sker, att få tillgång till uppgifterna, begära rättelse och att göra invändningar mot behandlingen i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001 eller nationell lagstiftning om uppgiftsskydd som genomför direktiv 95/46/EG. De ska se till att den registrerade kan utöva rätten att få tillgång till uppgifter som gäller honom eller henne och rätten att få ofullständiga eller inkorrekta uppgifter korrigerade eller raderade. Inom ramen för sina respektive skyldigheter ska läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna se till att inkorrekt och olagligt behandlade uppgifter raderas, i enlighet med tillämplig lagstiftning. Uppgifterna ska korrigeras eller raderas så fort som möjligt, men senast 60 dagar efter den registrerades begäran.

Artikel 82

EU-portalens och EU-databasens funktionsduglighet

1. Läkemedelsmyndigheten ska tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen utarbeta de funktionella kraven för EU-portalen och EU-databasen samt tidsperioden för deras genomförande.

2. Läkemedelsmyndighetens styrelse ska på grundval av en oberoende revisionsrapport underrätta kommissionen när den har kontrollerat att EU-portalen och EU-databasen har blivit fullt funktionsdugliga och systemen uppfyller de funktionella krav som utarbetats i enlighet med punkt 1.

3. Kommissionen ska, när den anser att de villkor som avses i punkt 2 är uppfyllda, offentliggöra ett meddelande om detta i *Europeiska unionens officiella tidning*.

KAPITEL XV

SAMARBETE MELLAN MEDLEMSSTATERNA

Artikel 83

Nationella kontaktpunkter

1. Varje medlemsstat ska utse en nationell kontaktpunkt för att underlätta de förfaranden som fastställs i kapitlen II och III.

2. Varje medlemsstat ska lämna uppgift om den kontaktpunkt som avses i punkt 1 till kommissionen. Kommissionen ska offentliggöra en förteckning över de nationella kontaktpunkterna.

Artikel 84

Stöd från läkemedelsmyndigheten och kommissionen

Läkemedelsmyndigheten ska stödja medlemsstaternas samarbete inom ramen för de tillståndsförfaranden som anges i kapitlen II och III i denna förordning genom att upprätthålla och uppdatera EU-portalen och EU-databasen i enlighet med de erfarenheter som görs vid genomförandet av denna förordning.

Kommissionen ska stödja medlemsstaternas samarbete som avses i artikel 44.2.

Artikel 85

Samordnande och rådgivande grupp för kliniska prövningar

1. Härmed inrättas en särskild grupp för samordning och rådgivning när det gäller kliniska prövningar, bestående av de nationella kontaktpunkter som avses i artikel 83.

2. Gruppen ska ha följande uppgifter:

a) Stödja medlemsstaternas och kommissionens utbyte av information om erfarenheterna av genomförandet av denna förordning.

b) Bistå kommissionen i samband med det stöd som avses i artikel 84 andra stycket.

c) Utarbeta rekommendationer om kriterier för valet av en rapporterande medlemsstat.

3. En företrädare för kommissionen ska vara ordförande för gruppen.

4. Gruppen ska sammanträda regelbundet och vid behov, på begäran av kommissionen eller en medlemsstat. Punkterna på sammanträdets dagordning ska föras upp på begäran av kommissionen eller en medlemsstat.

5. Kommissionen ska tillhandahålla ett sekretariat.

6. Gruppen ska själv fastställa sin arbetsordning. Denna arbetsordning ska offentliggöras.

KAPITEL XVI

AVGIFTER

Artikel 86

Allmän princip

Denna förordning påverkar inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter för de verksamheter som fastställs i denna förordning, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning. Medlemsstaterna får införa reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar.

Artikel 87

En avgift per verksamhet per medlemsstat

När det gäller bedömning enligt kapitlen II och III ska medlemsstaterna inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i denna bedömning.

KAPITEL XVII

GENOMFÖRANDEAKTER OCH DELEGERADE AKTER

Artikel 88

Kommittéförfarande

1. Kommissionen ska biträdas av ständiga kommittén för humanläkemedel som inrättats genom direktiv 2001/83/EG. Kommittén ska vara en kommitté i den mening som avses i förordning (EU) nr 182/2011.

2. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5 i förordning (EU) nr 182/2011 tillämpas.

Om kommittén inte avger något yttrande ska kommissionen inte anta utkastet till genomförandeakt, och artikel 5.4 tredje stycket i förordning (EU) nr 182/2011 ska tillämpas.

Artikel 89

Utövande av delegeringen

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.

2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 ska ges till kommissionen för en period av fem år från och med det datum som anges i artikel 99 andra stycket. Kommissionen ska utarbeta en rapport om delegeringen av befogenhet senast sex månader före utgången av perioden av fem år. Delegeringen av befogenhet ska genom tyst medgivande förlängas med perioder av samma längd, såvida inte Europaparlamentet eller rådet motsätter sig en sådan förlängning senast tre månader för utgången av perioden i fråga.

3. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.

4. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.

5. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

KAPITEL XVIII

ÖVRIGA BESTÄMMELSER

Artikel 90

Specifika krav för särskilda grupper av läkemedel

Denna förordning ska inte påverka tillämpningen av nationell rätt som förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler eller läkemedel som används som abortframkallande medel eller läkemedel som innehåller narkotika enligt definitionen i relevanta gällande internationella konventioner såsom Förenta nationernas allmänna narkotikakonvention från 1961. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna uppgifter om relevant nationell rätt.

Inga genterapeutiska kliniska prövningar får genomföras som resulterar i att könsstamcellers genetiska identitet hos försökspersonen förändras.

Artikel 91

Förhållande till andra delar av unionsrätten

Denna förordning påverkar inte tillämpningen av rådets direktiv 97/43/Euratom [1], rådets direktiv 96/29/Euratom [2], Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG [3], Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG [4], Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG [5], Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EG [6], och Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG [7].

[1] Rådets direktiv 97/43/Euratom av den 30 juni 1997 om skydd för personers hälsa mot faror vid joniserande strålning i samband med medicinsk bestrålning och om upphävande av direktiv 84/466/Euratom (EGT L 180, 9.7.1997, s. 22).
[2] Rådets direktiv 96/29/Euratom av den 13 maj 1996 om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd av arbetstagarnas och allmänhetens hälsa mot de faror som uppstår till följd av joniserande strålning (EGT L 159, 29.6.1996, s. 1).
[3] Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG (EGT L 106, 17.4.2001, s. 1).
[4] Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG av den 31 mars 2004 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler (EUT L 102, 7.4.2004, s. 48).
[5] Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och blodkomponenter och om ändring av direktiv 2001/83/EG (EUT L 33, 8.2.2003, s. 30).
[6] Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU av den 7 juli 2010 om kvalitets- och säkerhetsnormer för mänskliga organ avsedda för transplantation (EUT L 207, 6.8.2010, s. 14).
[7] Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG av den 6 maj 2009 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer (EUT L 125, 21.5.2009, s. 75).

Artikel 92

Prövningsläkemedel, andra produkter och förfaranden som är gratis för försökspersonen

Utan att det påverkar tillämpningen av medlemsstaternas ansvar för att besluta om sin hälso- och sjukvårdspolitik samt för att organisera och ge hälso- och sjukvård ska kostnaderna för prövningsläkemedel, tilläggsläkemedel, medicintekniska produkter som används för administrering av dem eller förfaranden som krävs specifikt enligt prövningsprotokollet inte bäras av försökspersonen, såvida detta inte strider mot nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Artikel 93

Uppgiftsskydd

1. Medlemsstaterna ska tillämpa direktiv 95/46/EG vid behandling av personuppgifter som utförs i medlemsstaterna i enlighet med denna förordning.

2. Förordning (EG) nr 45/2001 ska tillämpas vid behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten i enlighet med denna förordning.

Artikel 94

Sanktioner

1. Medlemsstaterna ska fastställa bestämmelser om vilka tillämpliga sanktioner som ska gälla vid överträdelse av denna förordning och vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att de efterlevs. Sanktionerna ska vara effektiva, proportionella och avskräckande.

2. De regler som avses i punkt 1 ska bland annat inriktas på följande:

a) Bristande efterlevnad av bestämmelserna i denna förordning om inlämnande av information som är avsedd att offentliggöras i EU-databasen.

b) Bristande efterlevnad av bestämmelserna i denna förordning om försökspersonernas säkerhet.

Artikel 95

Civilrättsligt eller straffrättsligt ansvar

Denna förordning påverkar inte nationell rätt och unionsrätten beträffande sponsorns eller prövarnas civilrättsliga och straffrättsliga ansvar.

KAPITEL XIX

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 96

Upphävande

1. Direktiv 2001/20/EG ska upphöra att gälla från och med det datum som avses i artikel 99 andra stycket.

2. Hänvisningar till direktiv 2001/20/EG ska anses som hänvisningar till denna förordning och ska läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga VII.

Artikel 97

Översyn

Fem år efter det datum som avses i artikel 99 andra stycket och vart femte år därefter ska kommissionen överlämna en rapport om tillämpningen av förordningen till Europaparlamentet och rådet. Denna rapport ska innehålla en bedömning av hur förordningen påverkat den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, tillsammans med utförlig information om de olika kliniska prövningar som godkänts i enlighet med denna förordning och vilka åtgärder som krävs för att upprätthålla den europeiska kliniska forskningens konkurrenskraft. Kommissionen ska, om så är lämpligt, lägga fram ett lagstiftningsförslag utifrån rapporten, för att uppdatera bestämmelserna i denna förordning.

Artikel 98

Övergångsbestämmelse

1. Genom undantag från artikel 96.1 i denna förordning ska kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in före det datum som avses i artikel 99 andra stycket i denna förordning i enlighet med direktiv 2001/20/EG fortsätta att regleras av det direktivet till och med det datum som infaller tre år därefter.

2. Genom undantag från artikel 96.1 i denna förordning får de kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in mellan sex månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 i denna förordning och 18 månader efter offentliggörandet av det meddelandet eller, om offentliggörandet av det meddelandet sker tidigare än den 28 november 2015, i de fall ansökan har lämnats in mellan den 28 maj 2016 och den 28 maj 2017, startas i enlighet med artiklarna 6, 7 och 9 i direktiv 2001/20/EG. Sådana kliniska prövningar ska fortsätta att regleras av det direktivet till och med 42 månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 i denna förordning, eller, om offentliggörandet sker tidigare än 28 november 2015, till och med den 28 maj 2019.

Artikel 99

Ikraftträdande

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med sex månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 men under inga omständigheter tidigare än den 28 maj 2016.

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Strasbourg den 16 april 2014.

På Europaparlamentets vägnar	*På rådets vägnar*
M. SCHULZ	D. KOURKOULAS
Ordförande	*Ordförande*

BILAGA I

ANSÖKNINGSHANDLINGAR FÖR DEN FÖRSTA ANSÖKAN

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. Sponsorn ska i tillämpliga fall hänvisa till eventuella tidigare ansökningar. Om dessa ansökningar har lämnats in av en annan sponsor ska det skriftliga avtalet från den sponsorn lämnas in.

2. Om en klinisk prövning har mer än en sponsor ska detaljerad information om varje sponsorers ansvar 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 dokumenten 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 i denna bilaga.

5. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 26 ska ansökningshandlingarna för en ansökan som är begränsad till del II i den utredningsrapport som avses i artikel 11 och ansökningshandlingarna för en ansökan som avses i artikel 14 begränsas till avsnitten K–R i denna bilaga.

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, underåriga 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 avgivit ett vetenskapligt yttrande angående den kliniska prövningen eller prövningsläkemedlet.

   d) Om den kliniska prövningen ingår i eller ska ingå i ett pediatriskt prövningsprogram enligt avsnitt 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 prövningsläkemedlet består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer.

   g) Om sponsorn har erhållit en klassificering som särläkemedel för prövningsläkemedlet 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 prövningsläkemedlet samt en förklaring om huruvida de medicintekniska produkterna är CE-märkta för det avsedda ändamålet.

8. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den information som anges i punkt 7 finns.

9. I följebrevet ska anges om sponsorn betraktar den kliniska prövningen som en klinisk låginterventionsprövning, och det ska innehålla en ingående motivering till detta.

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

11. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den nödvändiga informationen finns så att det kan bedömas om en biverkning är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (dvs. referenssäkerhetsinformationen).

12. Om en ansökan lämnas in på nytt ska det i följebrevet anges EU-prövningsnumret för den tidigare ansökan om kliniska prövningar, särskilt markeras vilka ändringar som gjorts jämfört med den tidigare inlämnade ansökan och, om tillämpligt, ange hur eventuella kvarstående frågor i den första ansökan har lösts.

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 följande:

a) Den kliniska prövningens titel.

b) EU-prövningsnumret.

c) Sponsorns specifika kodnummer för prövningsprotokollet, vilket är specifikt för alla versioner av prövningsprotokollet (om relevant).

d) Ett datum och versionsnummer som uppdateras vid ändringar.

e) En kort titel eller ett kort namn på prövningsprotokollet.

f) Sponsorns namn och adress samt namn på och de uppgifter som åligger sponsorns företrädare, som är behörig 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 samt, 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, i tillämpliga fall, 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 vilken typ av klinisk prövning som ska genomföras och en analys av prövningens utformning (inbegripet ett schematiskt diagram av prövningens utformning, förfaranden och steg, om det är motiverat).

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 försökspersonens deltagande och en beskrivning av ordningsföljden för och varaktigheten av alla perioder i den kliniska prövningen, inbegripet uppföljning, om tillämpligt.

o) En klar och entydig angivelse av vad som utgör den berörda prövningens slut och, om det inte är det datum den sista försökspersonen gör sitt sista besök, en specificering av det beräknade slutdatum för prövningen.

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 mot koderna, om tillämpligt.

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

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 den statistiska metod som ska användas, inbegripet, om tillämpligt,

— tidpunkten för eventuella planerade delanalyser och antalet anmälda försökspersoner,

— skälen till valet av urvalsstorlek,

— beräkningar av den kliniska prövningens statistiska värde och kliniska relevans,

— den signifikansnivå som ska tillämpas,

— kriterier för den kliniska prövningens avslutande,

— förfaranden för att redovisa saknade, oanvända och falska 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 uteslutnings- och urvalskriterier för försökspersoner, däribland kriterier för att avsluta enskilda försökspersoners behandling eller deltagande i den kliniska prövningen.

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

x) En motivering till att man inkluderat försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke till att delta i prövningen eller andra specifika populationsgrupper, till exempel underåriga.

y) En motivering till köns- och åldersfördelningen bland försökspersonerna, om ett visst kön eller en viss åldersgrupp inte deltar i eller är underrepresenterade i den kliniska prövningen, en förklaring av orsakerna och en motivering till dessa uteslutningskriterier.

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 övervakning av försökspersonernas följsamhet, om tillämpligt.

ad) En beskrivning av hur övervakningen 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 tidpunkt 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) där det fastslås att prövarna och de institutioner som är involverade i den kliniska prövningen båda kommer att tillåta övervakning, granskning och myndighetstillsyn med anknytning till den kliniska prövning, däribland tillhandahållande av direkt tillgång till källuppgifter och dokument.

ai) En beskrivning av riktlinjerna för publicering.

aj) En väl underbyggd motivering till att en sammanfattning av resultaten av de kliniska prövningarna ska få lämnas in efter mer än ett år.

ak) En beskrivning av de åtgärder man vidtagit 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 försökspersonernas journaler och personuppgifter vid kliniska prövningar bevaras.

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

18. Om en klinisk prövning genomförs med en aktiv substans som finns tillgänglig i unionen under olika varumärken, får behandlingen i prövningsprotokollet definieras endast med avseende på den aktiva substansen eller den anatomiska, terapeutiska och kemiska koden (ATC-kod) (nivå 3–5) och varumärket behöver inte anges för varje produkt.

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 den europeiska databasen Eudravigilance.

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

21. Om sponsorn avser att lämna in en enda säkerhetsrapport om 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 ett prövningsläkemedel ska i tillämpliga fall tas upp i prövningsprotokollet.

23. Prövningsprotokollet ska om tillämpligt åtföljas av arbetsordningen för säkerhetskommittén.

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 möjligheter att uppfylla kraven i centrala punkter i prövningsprotokollet, t.ex. dosering, doseringsintervall, administreringsmetoder och förfaranden för övervakning av säkerheten.

27. Informationen i prövarhandboken ska presenteras i en kortfattad, enkel, objektiv, välavvägd och saklig stil som en kliniker eller prövare kan förstå och som gör att denne opartiskt kan bedöma nytta och risk 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; den ska presenteras i form av sammanfattningar.

28. Om prövningsläkemedlet godkänns 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 där de kliniska prövningarna genomförts.

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

30. Om prövarhandboken inte är en produktresumé ska den innehålla ett lätt identifierbart avsnitt kallat referenssäkerhetsinformation. I enlighet med punkterna 10–11 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 person i unionen med särskild kompetens som ansvarar för att tillverkningen är förenlig med 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 det lämnas in dokumentation som visar överensstämmelse med de krav som avses i artikel 61.6.

G. Dokumentation Rörande Prövningsläkemedlet

36. I dokumentationen rörande prövningsläkemedlet ska det finnas information om kvaliteten på berörda prövningsläkemedel, tillverkning och kontroll av prövningsläkemedlet samt data från icke-kliniska prövningar och från dess kliniska bruk.

1.1 **Data rörande prövningsläkemedlet**

Inledning

37. Beträffande uppgifter 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 så kallade 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. Uppgifterna bör helst lämnas i tabellform med kortfattade beskrivningar av de viktigaste punkterna.

Kvalitetsdata

40. Uppgifterna om kvaliteten ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 3 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet).

Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data

41. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska också innehålla sammanfattningar av icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data om 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 uppgifterna lämnas in i tabellform med kortfattade beskrivningar där de viktigaste punkterna tas upp. 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 ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 4 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet).

43. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en kritisk analys av data, däribland en motivering till att vissa data kan ha utelämnats och en bedömning av produktens säkerhet i samband med den föreslagna kliniska prövningen, snarare än en rent faktamässig sammanfattning av de genomförda studierna.

44. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en redogörelse för 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 garantera detta och därmed stödja studiens giltighet.

Data från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor

46. Data från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 5 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet).

47. Detta avsnitt ska innehålla sammanfattningar av alla tillgängliga uppgifter från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor med prövningsläkemedlen.

Avsnittet ska innehålla ett uttalande om huruvida dessa tidigare kliniska prövningar är förenliga med god klinisk sed och en hänvisning till det införande 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 underåriga eller vuxna som inte har beslutskompetens ska de särskilda bestämmelser som fastställs i denna förordning beaktas.

49. I förekommande fall 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 (Cmax), 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 övervakning 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 kan 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 eventuella 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. Sökanden kan lämna in den version av produktresumén som gäller vid tidpunkten för ansökan som dokumentation om prövningsläkemedlet i sådana fall då prövningsläkemedlet är godkänt för försäljning. De exakta kraven anges i tabell 1. Om ny data tillhandahålls bör det anges tydligt.

Tabell 1: Innehållet 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			
— enligt villkoren i produktresumén,	Produktresumé		
— utan hänsyn till villkoren i produktresumén,	Produktresumé	Om tillämpligt	Om tillämpligt
— efter ändring (exempelvis blindning)	P+A	Produktresumé	Produktresumé
En annan beredningsform eller styrka av prövningsläkemedlet är godkänd eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land, och prövningsläkemedlet distribueras av innehavaren av godkännandet för försäljning	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 läkemedel som är godkänt för försäljning och			
— distribueras av samma tillverkare,	Produktresumé +P+A	Ja	Ja
— distribueras av en annan tillverkare	Produktresumé +S+P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet har varit föremål för en tidigare ansökan om klinisk prövning och har beviljats tillstånd i den berörda medlemsstaten samt har inte ändrats och			
— inga nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning,	Hänvisning till den tidigare inlämnade ansökan		
— nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning,	Nya uppgifter	Nya uppgifter	Nya uppgifter
— används under andra omständigheter	Om tillämpligt	Om tillämpligt	Om tillämpligt

(S: Uppgifter om den aktiva substansen; P: Uppgifter om prövningsläkemedlet; A: Ytterligare information om anläggning och utrustning, utvärdering av främmande agens säkerhet, nya hjälpämnen och lösningsmedel för rekonstituering samt spädningsmedel)

53. Om prövningsläkemedlet definieras i protokollet med avseende på den aktiva substansen eller ATC-koden (se punkt 18) kan sökanden ersätta dokumentationen om prövningsläkemedlet med en representativ produktresumé för varje aktiv substans/aktiv substans som rör denna ATC-grupp. Sökanden kan 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 uppgifter om kvaliteten. 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.

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.

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 OM 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 ställföreträdare) innan de beslutar sig för att delta eller avstå från att delta ska lämnas in tillsammans med blanketten för skriftligt informerat samtycke, eller på annat lämpligt sätt att registrera informerat samtycke enligt artikel 29.1.

62. En beskrivning av förfarandena rörande informerat samtycke ska lämnas in för alla försökspersoner och i synnerhet vid följande tillfällen:

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

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

c) När det rör sig om kliniska prövningar i nödsituationer enligt artikel 35 ska det beskrivas vilket förfarande som ska användas för att inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare för att fortsätta den kliniska prövningen.

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

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

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

M. PRÖVARENS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

64. En förteckning ska lämnas över de prövningsställen man planerar att använda för den kliniska prövningen, 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. PRÖVNINGSSTÄLLENAS 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 eller skadeersättningsgaranti 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/EEG ska tillhandahållas.

BILAGA II

ANSÖKNINGSHANDLINGAR FÖR VÄSENTLIG ÄNDRING

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. Om en väsentlig ändring avser mer än en klinisk prövning med samma sponsor och samma prövningsläkemedel, får sponsorn lämna in en enda tillståndsansökan för den väsentliga ändringen. Följebrevet ska innehålla en förteckning över alla kliniska prövningar som berörs av ansökan om väsentlig ändring, med officiella ID-nummer och respektive EU-prövningsnummer för var och en av dessa kliniska prövningar.

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

   a) den information som tillhandahålls är fullständig,

   b) de bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse för den tillgängliga informationen och

   c) den kliniska prövningen kommer att genomföras i enlighet med den ändrade dokumentationen.

B. FÖLJEBREV

3. Ett följebrev med följande information:

   a) I ärenderaden anges EU-prövningsnumret med den kliniska prövningens beteckning och den väsentliga ändringens kodnummer, vilket möjliggör en unik identifikation av den väsentliga ändringen och vilket ska användas genomgående i hela ansökan.

   b) Identifiering av sökanden.

   c) Identifiering av den väsentliga ändringen (sponsorns ändringskodnummer och datum), varvid ändringen kan hänföra sig till flera ändringar i prövningsprotokollet eller det vetenskapliga underlaget.

   d) Angivande, framhävt genom en särskild markering, av eventuella särskilda frågor avseende ändringen; där ska också anges var den berörda informationen eller texten finns i de ursprungliga ansökningshandlingarna.

   e) Angivande av eventuell information som inte finns i ansökningsformuläret för ändringar och som kan påverka risken för försökspersonerna.

   f) I tillämpliga fall en förteckning över alla kliniska prövningar som ändrats väsentligt, med deras EU-prövningsnummer och respektive ändringskodnummer.

C. ANSÖKNINGSFORMULÄR FÖR ÄNDRINGAR

4. Ansökningsformuläret, korrekt ifyllt.

D. BESKRIVNING AV ÄNDRINGEN

5. Ändringen ska presenteras och beskrivas på följande sätt:

   a) Genom ett utdrag från de dokument som ska ändras, med de tidigare och nya ordalydelserna, försedda med ändringsmarkeringar, liksom ett utdrag som endast visar den nya ordalydelsen, samt en förklaring till ändringarna.

   b) Utan att det påverkar tillämpningen av led a, en ny version av hela dokumentet om ändringarna är så omfattande eller långtgående att de motiverar detta (i sådana fall ska i en kompletterande tabell anges vilka ändringar som dokumenten har genomgått, varvid identiska ändringar kan grupperas tillsammans).

6. Den nya versionen av dokumentet ska identifieras med hjälp av datum och ett uppdaterat versionsnummer.

E. STÖDJANDE uppgifter

7. Om tillämpligt ska kompletterande stödjande uppgifter åtminstone inkludera

   a) sammanfattningar av uppgifter,

   b) en uppdaterad övergripande risk-/nyttobedömning,

c) möjliga konsekvenser för försökspersoner som redan deltar i den kliniska prövningen,

d) möjliga konsekvenser för utvärderingen av resultatet,

e) dokument med anknytning till eventuella ändringar av den information som ges till försökspersonerna eller deras lagligen utsedda företrädare, förfarandet för informerat samtycke, blanketterna för informerat samtycke, informationsblad eller inbjudan och

f) en motivering till planerade ändringarna i ansökan om väsentliga ändringar.

F. UPPDATERING AV EU-ANSÖKNINGSFORMULÄRET

8. Om en väsentlig ändring innebär att uppgifter i det EU-ansökningsformulär som avses i bilaga I ändras ska en reviderad version av formuläret lämnas in. De områden som berörs av den väsentliga ändringen ska framhävas genom en särskild markering i det reviderade formuläret.

G. BETALNINGSBEVIS (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

9. Betalningsbevis ska lämnas in, om tillämpligt.

BILAGA III

SÄKERHETSRAPPORTERING

1. PRÖVARENS RAPPORTERING AV ALLVARLIGA INCIDENTER TILL SPONSORN

1. Prövaren behöver inte aktivt övervaka de försökspersoner som han eller hon behandlat med tanke på incidenter sedan den kliniska prövningen har avslutats för deras del, förutom om något annat anges i prövningsprotokollet.

2. SPONSORNS RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA OFÖRUTSEDDA ALLVARLIGA BIVERKNINGAR TILL LÄKEMEDELSMYNDIGHETEN I ENLIGHET MED ARTIKEL 42

2.1 **Incidenter och orsakssamband**

2. Medicineringsfel, graviditet och användningar utöver vad som anges i prövningsprotokollet, inklusive felanvändning och missbruk av läkemedlet, ska omfattas av samma rapporteringsskyldighet som biverkningar.

3. För att avgöra om en incident är en biverkning ska beaktas om det finns en skälig möjlighet att fastställa ett orsakssamband mellan incidenten och prövningsläkemedlet utifrån analysen av tillgängliga bevis.

4. Om den rapporterande prövaren inte lämnar någon information om orsakssamband ska sponsorn samråda med den rapporterande prövaren och uppmuntra till att uttrycka en ståndpunkt i denna fråga. Den bedömning om orsakssamband som prövaren ger måste beaktas av sponsorn. Om sponsorn inte samtycker med prövarens bedömning av orsakssamband, ska både prövarens och sponsorns synpunkt tas med i rapporten.

2.2 **Förutsedd/Oförutsedd och referenssäkerhetsinformation**

5. För att avgöra om en incident är oförutsedd ska man beakta om incidenten tillför ny signifikant information om specificitet, ökning av förekomst eller allvarlighet hos en tidigare dokumenterad känd allvarlig biverkning.

6. Sponsorn anger sannolikheten för biverkningar i referenssäkerhetsinformationen. Sannolikheten ska bedömas utifrån tidigare observerade incidenter med den aktiva substansen, inte på grundval av läkemedlets förväntade farmakologiska egenskaper eller incidenter med anknytning till försökspersonens sjukdom.

7. Referenssäkerhetsinformationen ska finnas i produktresumén eller i prövarhandboken. I följebrevet ska det finnas en hänvisning till var i ansökningshandlingarna referenssäkerhetsinformationen finns. Om prövningsläkemedlet har godkänts för försäljning i flera berörda medlemsstater och därmed har olika produktresuméer, ska sponsorn utgå från försökspersonernas säkerhet vid valet av den lämpligaste produktresumén för referenssäkerhetsinformationen.

8. Referenssäkerhetsinformationen kan ändras medan en klinisk prövning pågår. Vid rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar gäller den version av referenssäkerhetsinformationen som är i kraft när den berörda biverkningen inträffar. En ändring av referenssäkerhetsinformationen påverkar således antalet biverkningar som ska rapporteras som misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar. När det gäller den referenssäkerhetsinformation som ska användas för den årliga säkerhetsrapporten, se avsnitt 3 i denna bilaga.

9. Om den rapporterande prövaren har tillhandahållit information om sannolikhet ska sponsorn beakta denna information.

2.3 **Information vid rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar**

10. Denna information ska omfatta minst

a) giltigt EU-prövningsnummer,

b) sponsorns studienummer,

c) en identifierbar kodad försöksperson,

d) en identifierbar rapportör,

e) en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning,

f) ett misstänkt prövningsläkemedel (inklusive den aktiva substansens namnkod),

g) en bedömning av orsakssamband.

11. För att kunna behandla rapporten elektroniskt på ett korrekt sätt ska dessutom följande administrativ information ges:

    a) Unikt ID för avsändarens (fallets) säkerhetsrapport.

    b) Datumet då de första uppgifterna mottogs från den primära källan.

    c) Mottagningsdatumet för den senaste informationen.

    d) Fallets världsunika ID-nummer.

    e) Avsändarens ID.

2.4 **Uppföljningsrapporter om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar**

12. Om den första rapporten av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som avses i artikel 42.2 a (som leder till döden eller är livshotande) är ofullständig, exempelvis om sponsorn inte har tillhandahållit alla uppgifter inom sju dagar, ska sponsorn lämna en fullständig rapport baserad på de första uppgifterna inom ytterligare åtta dagar.

13. Tidsfristen för den första rapporteringen (dag 0 = Di 0) börjar löpa när sponsorn har mottagit informationen om minimirapporteringskriterierna.

14. Om sponsorn mottar väsentliga nya uppgifter om ett fall som redan har rapporterats, börjar tidsfristen om igen på dag noll, som är det datum då nya uppgifter har mottagits. Dessa uppgifter ska rapporteras i form av en uppföljningsrapport inom 15 dagar.

15. Om den första rapporten av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som avses i artikel 42.2 c (som till en början inte ansågs leda till döden eller vara livshotande men som visar sig leda till döden eller vara livshotande) är ofullständig ska en uppföljningsrapport göras så snart som möjligt, dock högst sju dagar efter det att biverkningens natur först blev känd. Sponsorn ska lämna in en fullständig rapport inom ytterligare åtta dagar.

16. I fall där en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning visat sig leda till döden eller vara livshotande, trots att den till en början inte ansågs vara av sådan natur, och den första rapporten ännu inte har lämnats in, ska en kombinerad rapport lämnas in.

2.5 **Avblindning av behandlingstilldelning**

17. Prövaren ska endast avblinda behandlingstilldelningen för en försöksperson om avblindningen är relevant för försökspersonens säkerhet.

18. Sponsorn ska när den rapporterar en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning till läkemedelsmyndigheten endast avblinda behandlingstilldelningen för den försöksperson som drabbats av den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen.

19. Om en incident potentiellt är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning ska sponsorn avblinda läkemedlet endast för den försökspersonen. Blindningen ska bibehållas för andra personer som har ansvaret för den kliniska prövningens fortlöpande genomförande (t.ex. ledningen, övervakare och prövare) och personer med ansvar för analys av data och tolkning av resultaten efter avslutad klinisk prövning, t.ex. biometripersonal.

20. Avblindade uppgifter ska vara tillgängliga endast för personer som behöver delta i säkerhetsrapporteringen till myndigheten och säkerhetskommittéerna (*Data Safety Monitoring Boards*, DSMB) eller för personer som utför pågående säkerhetsutvärderingar under den kliniska prövningen.

21. För kliniska prövningar rörande sjukdomar med hög sjuklighet eller dödlighet, där effektmått också skulle kunna vara misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar eller där dödlighet eller någon annan allvarlig följd (som potentiellt kan rapporteras som en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning) utgör effektmåttet vid en klinisk prövning, kan dock den kliniska prövningens trovärdighet skadas om det förekommer systematisk avblindning. Under sådana och liknande omständigheter ska sponsorn i prövningsprotokollet särskilt markera vilka allvarliga incidenter som ska anses vara sjukdomsrelaterade och därför inte ska medföra systematisk avblindning och skyndsam rapportering.

22. Om en incident efter avblindningen visar sig vara en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning, tillämpas rapporteringsreglerna för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som anges i artikel 42 och avsnitt 2 i denna bilaga.

3. ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORTERING FRÅN SPONSORN

23. Rapportens bilaga ska innehålla den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början.

24. Den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början ska gälla under hela rapporteringsperioden.

25. Om referenssäkerhetsinformationen blir föremål för väsentliga ändringar under rapporteringsperioden, ska dessa ändringar förtecknas i den årliga säkerhetsrapporten. Då ska också den reviderade referenssäkerhetsinformationen lämnas in som en bilaga till rapporten som ett tillägg till den referenssäkerhetsinformation som gällde i början av rapporteringsperioden. Även om referenssäkerhetsinformationen ändras, ska den referenssäkerhetsinformation som gällde i början av rapporteringsperioden gälla under hela rapporteringsperioden.

BILAGA IV

INNEHÅLLET I SAMMANFATTNINGEN AV RESULTATEN AV DEN KLINISKA PRÖVNINGEN

Sammanfattningen av resultaten av den kliniska prövningen ska innehålla information om följande:

A. INFORMATION OM DEN KLINISKA PRÖVNINGEN:

1. Den kliniska prövningens identifikation (inbegripet prövningens beteckning och prövningsprotokollnummer).

2. Identitetsbeteckning (inbegripet EU-prövningsnummer, annan identitetsbeteckning).

3. Uppgifter om sponsorn (inbegripet vetenskapliga och offentliga kontaktpunkter).

4. Uppgifter om föreskrifter för pediatrisk användning (inbegripet information om huruvida den kliniska prövningen ingår i ett pediatriskt prövningsprogram).

5. Resultatanalysstadiet (inbegripet information om datum för en interimsanalys av datan, interimstadiet eller slutstadiet av analysen, den kliniska prövningens globala slutdatum). När det gäller kliniska prövningar med replikerande studier om prövningsläkemedel som redan är godkända och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning bör sammanfattningen av resultaten även ange problem som upptäckts i den kliniska prövningens övergripande resultat med anknytning till relevanta aspekter om effekten hos det anknytande läkemedlet.

6. Allmän information om den kliniska prövningen (inbegripet information om prövningens huvudsyften, prövningens utformning, vetenskaplig bakgrund och förklaring av den logiska grunden för prövningen; prövningens startdatum, vidtagna åtgärder för skydd av försökspersonerna, bakgrundsbehandling; vilka statistiska metoder som använts).

7. Population av försökspersoner (inbegripet information om det faktiska antalet försökspersoner som medverkar vid den kliniska prövningen i den berörda medlemsstaten, i unionen och i tredjeländer; fördelning i åldersgrupper, könsfördelning).

B. BESKRIVNING AV FÖRSÖKSPOPULATIONEN

1. Rekrytering (inbegripet information om antalet försökspersoner som granskats, rekryterats och avslutat sitt deltagande; urvals- och uteslutningskriterier; information om randomisering och blindning; använda prövningsläkemedel).

2. Perioden före prövningsdeltagandet.

3. Perioder efter prövningsdeltagandet.

C. UTGÅNGSVÄRDEN:

1. Utgångsvärden: (obligatoriskt) ålder.

2. Utgångsvärden: (obligatoriskt) kön.

3. Utgångsvärden: (frivilligt) studiespecifika egenskaper.

D. UTFALLSMÅTT:

1. Definitioner av utfallsmåtten. (*)

2. Utfallsmått #1.

   Statistiska analyser.

3. Utfallsmått #2.

   Statistiska analyser.

(*) Information ska ges om så många utfallsmått som definierats i protokollet.

E. INCIDENTER:

1. Information om incidenter.
2. Rapporteringsgrupp för incidenter.
3. Allvarlig incident.
4. Icke allvarlig incident.

F. YTTERLIGARE INFORMATION:

1. Globala väsentliga ändringar.
2. Globala avbrott och återupptaganden.
3. Begränsningar, med angivande av källor för eventuell partiskhet och brist på precision samt förbehåll.
4. En förklaring från den uppgiftslämnande parten om att informationen är korrekt.

BILAGA V

INNEHÅLLET I SAMMANFATTNINGEN FÖR LEKMÄN AV RESULTATEN AV DEN KLINISKA PRÖVNINGEN

Sammanfattningen för lekmän av resultaten av den kliniska prövningen ska innehålla information om följande:

1. Den kliniska prövningens identifikation (inbegripet prövningens beteckning, prövningsprotokollnummer, EU-prövningsnummer och annan identitetsbeteckning).
2. Sponsorns namn och kontaktuppgifter.
3. Allmän information om prövningen (inbegripet var och när den prövningen genomfördes, prövningens huvudsyften och en redogörelse för skälen för att genomföra den).
4. Population av försökspersoner (inbegripet information om antalet försökspersoner som medverkar vid prövningen i den berörda medlemsstaten, i unionen och i tredjeländer; fördelning i åldersgrupper och könsfördelning; urvals- och uteslutningskriterier).
5. Använda prövningsläkemedel.
6. Beskrivning av biverkningar och deras frekvens.
7. Den kliniska prövningens övergripande resultat.
8. Kommentarer om den kliniska prövningens resultat.
9. Angivande av eventuella planerade uppföljningsprövningar.
10. Angivande av var det finns ytterligare information.

BILAGA VI

MÄRKNING AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL OCH TILLÄGGSLÄKEMEDEL

A. PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

A.1 **Allmänna regler**

1. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

   a) Namn, adress och telefonnummer till den huvudkontakt som kan tillhandahålla information om produkten, den kliniska prövningen och avblindning av prövningsläkemedlet i nödfall. Det kan röra sig om sponsorn, den organisation som kontrakterats för forskningen eller prövaren (i denna bilaga kallad *huvudkontakt*).

   b) Namnet på substansen och dess styrka eller effekt, och när det gäller blindade kliniska prövningar ska substansens namn anges med namnet på jämförelseläkemedlet eller placebopreparatet på förpackningen till både det icke godkända läkemedlet och jämförelseläkemedlet eller placebopreparatet.

   c) läkemedelsform, administreringssätt, antal doseringsenheter.

   d) Tillverkningssatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

   e) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.

   f) Försökspersonens identifikationsnummer och/eller behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.

   g) Namnet på prövaren (om detta inte redan angetts i enlighet med leden a eller e).

   h) Användningsanvisningar (hänvisning får ges till en broschyr eller andra förklarande dokument avsedda för försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet).

   i) Påskriften "Får endast användas vid klinisk prövning" eller liknande ordalydelse.

   j) Förvaringsanvisningar.

   k) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

   l) Påskriften "Förvaras oåtkomligt för barn", utom när produkten är avsedd att användas i prövningar där försökspersonerna inte tar med sig läkemedlet hem.

2. Symboler eller bildframställningar får användas för att förtydliga viss information som avses ovan. Kompletterande information, varningar eller kompletterande användningsanvisningar får visas.

3. Adress och telefonnummer till huvudkontakten ska inte krävas på etiketten om försökspersonerna har fått en broschyr eller ett kort där dessa uppgifter tillhandahålls och har fått instruktioner att alltid ha denna information med sig.

A.2 **Begränsad märkning av läkemedelsbehållaren**

A.2.1 *Läkemedelsbehållare och ytterförpackning som tillhandahålls tillsammans*

4. När produkten tillhandahålls försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet i en läkemedelsbehållare och ytterförpackning som inte är avsedda att avskiljas från varandra och ytterförpackningen är märkt med de uppgifter som förtecknas i avsnitt A.1, ska följande uppgifter finnas på läkemedelsbehållaren (eller på en förseglad doseringsanordning som innesluter läkemedelsbehållaren):

   a) Namn på huvudkontakten.

   b) Läkemedelsform, administreringssätt (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer), antal doseringsenheter och om det gäller kliniska prövningar som inte inbegriper att etiketten döljs, namn/identitetsbeteckning och styrka/effekt.

   c) Tillverkningssatsens nummer och/eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

d) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.

e) Försökspersonens identifikationsnummer och/eller behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.

f) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

A.2.2 *Små läkemedelsbehållare*

5. Om läkemedelsbehållaren har formen av tablettkartor eller små enheter såsom ampuller på vilka de uppgifter som krävs enligt avsnitt A.1. inte kan anges, ska ytterförpackningen vara försedd med en etikett med dessa uppgifter. Läkemedelsbehållaren ska innehålla följande:

a) Namn på huvudkontakten.

b) Administreringsväg (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer) och om det gäller kliniska prövningar som inte inbegriper att etiketten döljs, namn/identitetsbeteckning och styrka/effekt.

c) Tillverkningssatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

d) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.

e) Försökspersonens identifikationsnummer/behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.

f) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

B. TILLÄGGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

6. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

a) Namn på huvudkontakten.

b) Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.

c) Förteckning över de aktiva substanserna med angivande av såväl deras art som mängd per doseringsenhet.

d) Tillverkningssatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

e) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren och försökspersonen.

f) Användningsanvisningar (hänvisning får ges till en broschyr eller andra förklarande dokument avsedda för försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet).

g) Påskriften "Får endast användas vid klinisk prövning" eller liknande ordalydelse.

h) Förvaringsanvisningar.

i) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt).

C. KOMPLETTERANDE MÄRKNING FÖR PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

7. I enlighet med artikel 67.2 ska följande uppgifter anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

a) Namn på huvudkontakten.

b) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren, sponsorn och försökspersonen.

c) Påskriften "Får endast användas vid klinisk prövning" eller liknande ordalydelse.

D. ERSÄTTNING AV INFORMATION

8. De uppgifter som anges i avsnitten A, B och C, förutom de som anges i punkt 9, kan uteslutas från märkningen av en produkt och tillhandahållas genom något annat system (exempelvis genom ett centraliserat elektroniskt randomiseringssystem eller ett centraliserat informationssystem), förutsatt att man även fortsättningsvis kan garantera försökspersonens säkerhet och tillförlitliga och robusta uppgifter. Detta ska motiveras i prövningsprotokollet.

9. De uppgifter som avses i följande punkter får inte uteslutas från märkningen av en produkt:

a) punkt 1 b, c, d, f, j och k,

b) punkt 4 b, c, e och f,

c) punkt 5 b, c, e och f,

d) punkt 6 b, d, e, h och i.

BILAGA VII

JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 2001/20/EG	Denna förordning
Artikel 1.1	Artiklarna 1, 2.1 och 2.2 leden 1, 2 och 4
Artikel 1.2	Artikel 2.2, led 30
Artikel 1.3, första stycket	—
Artikel 1.3, andra stycket	Artikel 47, tredje stycket
Artikel 1.4	Artikel 47, andra stycket
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3.1	—
Artikel 3.2	Artiklarna 4, 28, 29 och 76
Artikel 3.3	Artikel 28.1 f
Artikel 3.4	Artikel 28.1 g
Artikel 4	Artiklarna 10.1, 28, 29 och 32
Artikel 5	Artiklarna 10.2, 28, 29 och 31
Artikel 6	Artiklarna 4–14
Artikel 7	Artiklarna 4–14
Artikel 8	—
Artikel 9	Artiklarna 4–14
Artikel 10 a	Artiklarna 15–24
Artikel 10 b	Artikel 54
Artikel 10 c	Artiklarna 37 och 38
Artikel 11	Artikel 81
Artikel 12	Artikel 77
Artikel 13.1	Artikel 61.1–61.4
Artikel 13.2	Artikel 61.2
Artikel 13.3, första stycket	Artiklarna 62.1 och 63.1 och 63.3
Artikel 13.3, andra stycket	Artikel 63.1
Artikel 13.3, tredje stycket	—
Artikel 13.4	Artikel 62
Artikel 13.5	—
Artikel 14	Artiklarna 66 –70
Artikel 15.1	Artikel 78.1, 78.2 och 78.5
Artikel 15.2	Artikel 78.6

Direktiv 2001/20/EG	Denna förordning
Artikel 15.3	—
Artikel 15.4	—
Artikel 15.5	Artiklarna 57, 58 och 78.7
Artikel 16	Artikel 41
Artikel 17.1 a – 17.1 c	Artikel 42
Artikel 17.1 d	—
Artikel 17.2	Artikel 43
Artikel 17.3 a	—
Artikel 17.3 b	Artikel 44.1
Artikel 18	—
Artikel 19, första stycket, första meningen	Artikel 75
Artikel 19, första stycket, andra meningen	Artikel 74
Artikel 19, andra stycket	Artikel 92
Artikel 19, tredje stycket	—
Artikel 20	—
Artikel 21	Artikel 88
Artikel 22	—
Artikel 23	—
Artikel 24	—

25.2.2015 SV Europeiska unionens officiella tidning L 53/31

RÄTTELSER

Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

(Europeiska unionens officiella tidning L 158 av den 27 maj 2014)

På sidan 19, artikel 8.2, sista stycket, ska det

i stället för: ”… tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla berörda medlemsstater och sponsorn.”

vara: ”… tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn.”

L 317/42 SV Europeiska unionens officiella tidning 3.12.2015

RÄTTELSER

Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

(Europeiska unionens officiella tidning L 158 av den 27 maj 2014)

På sidan 7, skäl 55 sista meningen, ska det

i stället för: "De tillämpliga reglerna bör därför medge en viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras."

vara: "De tillämpliga reglerna bör därför medge en viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras."

På sidan 9, skäl 73 första meningen, ska det

i stället för: "I syfte att komplettera eller ändra vissa icke-väsentliga delar av denna förordning bör befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) delegeras till kommissionen med avseende på ändring av bilagorna I, II, IV and V till denna förordning […]"

vara: "I syfte att komplettera eller ändra vissa icke-väsentliga delar av denna förordning bör befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) delegeras till kommissionen med avseende på ändring av bilagorna I, II, IV och V till denna förordning […]".

RÄTTELSER

Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

(Europeiska unionens officiella tidning L 158 av den 27 maj 2014)

Sidan 29, artikel 25.6 andra stycket

I stället för: "Data från kliniska prövningar som inleddes före det datum som avses i artikel 99 andra stycket och vilka uppges i en ansökan om den kliniska prövningen […]"

ska det stå: "Data från kliniska prövningar som inleddes före det datum som avses i artikel 99 andra stycket ska endast uppges i en ansökan om den kliniska prövningen […]".

Sidan 32, artikel 31.1 g ii

I stället för: "ii) […] bördor för den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent representerar jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av."

ska det stå: "ii) […] bördor för den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av."

Sidan 34, artikel 35.1 e

I stället för: "e) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes s lagligen utsedda ställföreträdare […]"

ska det stå: "e) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare […]".

Sidan 48, artikel 81.3 andra stycket

I stället för: "De data som skickats in i enlighet med första stycket och som beskriver de läkemedel och substanser […]"

ska det stå: "De data som skickats in i enlighet med första stycket och som beskriver läkemedel och substanser […]".

27.5.2014 EN Official Journal of the European Union L 158/1

I

(Legislative acts)

REGULATIONS

REGULATION (EU) No 536/2014 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 16 April 2014

on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Articles 114 and 168(4)(c) thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee ([1]),

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the ordinary legislative procedure ([2]),

Whereas:

(1) In a clinical trial the rights, safety, dignity and well-being of subjects should be protected and the data generated should be reliable and robust. The interests of the subjects should always take priority over all other interests.

(2) In order to allow for independent control as to whether these principles are adhered to, a clinical trial should be subject to prior authorisation.

(3) The existing definition of a clinical trial as contained in Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council ([3]) should be clarified. For that purpose, the concept of clinical trial should be more precisely defined by introducing the broader concept of 'clinical study' of which the clinical trial is a category. That category should be defined on the basis of specific criteria. This approach takes due account of international guidelines, and is in line with the Union law governing medicinal products, which builds on the dichotomy of 'clinical trial' and 'non-interventional study'.

(4) Directive 2001/20/EC aims to simplify and harmonise the administrative provisions governing clinical trials in the Union. However, experience shows that a harmonised approach to the regulation of clinical trials has only been partly achieved. This makes it in particular difficult to perform a given clinical trial in several Member

([1]) OJ C 44, 15.2.2013, p. 99.
([2]) Position of the European Parliament of 3 April 2014 (not yet published in the Official Journal) and decision of the Council of 14 April 2014.
([3]) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (OJ L 121, 1.5.2001, p. 34).

States. Scientific development, however, suggests that future clinical trials will target more specific patient populations, such as subgroups identified through genomic information. In order to include a sufficient number of patients for such clinical trials it may be necessary to involve many, or all, Member States. The new procedures for the authorisation of clinical trials should stimulate the inclusion of as many Member States as possible. Therefore, in order to simplify the procedures for the submission of an application dossier for the authorisation of a clinical trial, the multiple submission of largely identical information should be avoided and replaced by the submission of one application dossier to all the Member States concerned through a single submission portal. Given that clinical trials carried out in a single Member State are equally important to European clinical research, the application dossier for such clinical trials should also be submitted through that single portal.

(5) As regards Directive 2001/20/EC, experience also indicates that the legal form of a Regulation would present advantages for sponsors and investigators, for example in the context of clinical trials taking place in more than one Member State, since they will be able to rely on its provisions directly, but also in the context of safety reporting and labelling of investigational medicinal products. Divergences of approach among different Member States will be therefore kept to a minimum.

(6) The Member States concerned should cooperate in assessing a request for authorisation of a clinical trial. This cooperation should not include aspects of an intrinsically national nature, such as informed consent.

(7) In order to avoid administrative delays for starting a clinical trial, the procedure to be used should be flexible and efficient, without compromising patient safety or public health.

(8) The timelines for assessing an application dossier for clinical trials should be sufficient to assess the file while, at the same time, ensuring quick access to new, innovative treatments and ensuring that the Union remains an attractive place for conducting clinical trials. Against this background, Directive 2001/20/EC introduced the concept of tacit authorisation. This concept should be maintained in order to ensure that timelines are adhered to. In the event of a public health crisis, Member States should have the possibility to assess and authorise a clinical trial application swiftly. No minimal timelines for approval should therefore be established.

(9) Clinical trials for the development of orphan medicinal products as defined in Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council [1] and of medicinal products addressed to subjects affected by severe, debilitating and often life-threatening diseases affecting no more than one person in 50 000 in the Union (ultra-rare diseases) should be fostered.

(10) Member States should efficiently assess all clinical trials applications within the given timelines. A rapid yet in-depth assessment is of particular importance for clinical trials concerning medical conditions which are severely debilitating and/or life threatening and for which therapeutic options are limited or non-existent, as in the case of rare and ultra-rare diseases.

(11) The risk to subject safety in a clinical trial mainly stems from two sources: the investigational medicinal product and the intervention. Many clinical trials, however, pose only a minimal additional risk to subject safety compared to normal clinical practice. This is particularly the case where the investigational medicinal product is covered by a marketing authorisation, that is the quality, safety and efficacy has already been assessed in the course of the marketing authorisation procedure" or, if that product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation, that use is evidence- based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of that product, and the intervention poses only very limited additional risk to the subject compared to normal clinical practice. Those low-intervention clinical trials are often of crucial importance for assessing standard treatments and diagnoses, thereby optimising the use of medicinal products and thus contributing to a high level of public health. Those clinical trials should be subject to less stringent rules, as regards monitoring, requirements for the contents of the master file and traceability of investigational medicinal products. In order to ensure subject safety they should however be subject to the same application procedure as any other clinical trial. The published scientific evidence supporting the safety and efficacy of an investigational medicinal product not used in accordance with the terms of the marketing authorisation could include high quality data published in scientific journal articles, as well as national, regional or institutional treatment protocols, health technology assessment reports or other appropriate evidence.

[1] Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1).

(12) The Recommendation of the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Council on the Governance of Clinical Trials of 10 December 2012 introduced different risk categories for clinical trials. Those categories are compatible with the categories of clinical trials defined in this Regulation as the OECD Categories A and B(1) correspond to the definition of a low-intervention clinical trial as set out in this Regulation, and the OECD Categories B(2) and C correspond to the definition of a clinical trial as set out in this Regulation.

(13) The assessment of the application for a clinical trial should address in particular the anticipated therapeutic and public health benefits (relevance) and the risk and inconvenience for the subject. In respect of the relevance, various aspects should be taken into account, including whether the clinical trial has been recommended or imposed by regulatory authorities in charge of the assessment of medicinal products and the authorisation of their placing on the market and whether surrogate end-points, when they are used, are justified.

(14) Unless otherwise justified in the protocol, the subjects participating in a clinical trial should represent the population groups, for example gender and age groups, that are likely to use the medicinal product investigated in the clinical trial.

(15) In order to improve treatments available for vulnerable groups such as frail or older people, people suffering from multiple chronic conditions, and people affected by mental health disorders, medicinal products which are likely to be of significant clinical value should be fully and appropriately studied for their effects in these specific groups, including as regards requirements related to their specific characteristics and the protection of the health and well-being of subjects belonging to these groups.

(16) The authorisation procedure should provide for the possibility to extend the timelines for the assessment in order to allow the sponsor to address questions or comments raised during the assessment of the application dossier. Moreover, it should be ensured that, within the extension period, there is always sufficient time for assessing the additional information submitted.

(17) The authorisation to conduct a clinical trial should address all aspects of subject protection and data reliability and robustness. That authorisation should therefore be contained in a single administrative decision by the Member State concerned.

(18) It should be left to the Member State concerned to determine the appropriate body or bodies to be involved in the assessment of the application to conduct a clinical trial and to organise the involvement of ethics committees within the timelines for the authorisation of that clinical trial as set out in this Regulation. Such decisions are a matter of internal organisation for each Member State. When determining the appropriate body or bodies, Member States should ensure the involvement of laypersons, in particular patients or patients' organisations. They should also ensure that the necessary expertise is available. In accordance with international guidelines, the assessment should be done jointly by a reasonable number of persons who collectively have the necessary qualifications and experience. The persons assessing the application should be independent of the sponsor, the clinical trial site, and the investigators involved, as well as free from any other undue influence.

(19) The assessment of applications for the authorisation of clinical trials should be conducted on the basis of appropriate expertise. Specific expertise should be considered when assessing clinical trials involving subjects in emergency situations, minors, incapacitated subjects, pregnant and breastfeeding women and, where appropriate, other identified specific population groups, such as elderly people or people suffering from rare and ultra rare diseases.

(20) In practice, sponsors do not always have all the information needed for submitting a complete application for authorisation of a clinical trial in all of the Member States where a clinical trial is eventually going to be conducted. It should be possible for sponsors to submit an application solely on the basis of documents assessed jointly by those Member States where the clinical trial might be conducted.

(21) The sponsor should be allowed to withdraw the application for authorisation of a clinical trial. To ensure the reliable functioning of the assessment procedure, however, an application for authorisation of a clinical trial should be withdrawn only for the entire clinical trial. It should be possible for the sponsor to submit a new application for authorisation of a clinical trial following the withdrawal of an application.

(22) In practice, in order to reach recruitment targets or for other reasons, sponsors may have an interest in extending the clinical trial to an additional Member States after the initial authorisation of the clinical trial. An authorisation mechanism should be provided to allow for such extension, while avoiding the re-assessment of the application by all the Member States concerned which were involved in the initial authorisation of the clinical trial.

(23) Clinical trials are usually subject to many modifications after they have been authorised. Those modifications may relate to the conduct, the design, the methodology, the investigational or auxiliary medicinal product, or the investigator or clinical trial site involved. Where those modifications have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, they should be subject to an authorisation procedure similar to the initial authorisation procedure.

(24) The content of the application dossier for authorisation of a clinical trial should be harmonised in order to ensure that all Member States have the same information available and to simplify the application process for clinical trials.

(25) In order to increase transparency in the area of clinical trials, data from a clinical trial should only be submitted in support of a clinical trial application if that clinical trial has been recorded in a publicly accessible and free of charge database which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the international clinical trials registry platform of the World Health Organization (WHO ICTRP). Data providers to the WHO ICTRP create and manage clinical trial records in a manner that is consistent with the WHO registry criteria. Specific provision should be made for data from clinical trials started before the date of application of this Regulation.

(26) It should be left to Member States to establish the language requirements for the application dossier. To ensure that the assessment of the application for authorisation of a clinical trial functions smoothly, Member States should consider accepting a commonly understood language in the medical field as the language for the documentation not destined for the subject.

(27) Human dignity and the right to the integrity of the person are recognised in the Charter of Fundamental Rights of the European Union (the 'Charter'). In particular, the Charter requires that any intervention in the field of biology and medicine cannot be performed without free and informed consent of the person concerned. Directive 2001/20/EC contains an extensive set of rules for the protection of subjects. These rules should be upheld. Regarding the rules concerning the determination of the legally designated representatives of incapacitated persons and minors, those rules diverge in Member States. It should therefore be left to Member States to determine the legally designated representatives of incapacitated persons and minors. Incapacitated subjects, minors, pregnant women and breastfeeding women require specific protection measures.

(28) An appropriately qualified medical doctor or, where appropriate, a qualified dental practitioner should be responsible for all medical care provided to the subject, including the medical care provided by other medical staff.

(29) It is appropriate that universities and other research institutions, under certain circumstances that are in accordance with the applicable law on data protection, be able to collect data from clinical trials to be used for future scientific research, for example for medical, natural or social sciences research purposes. In order to collect data for such purposes it is necessary that the subject gives consent to use his or her data outside the protocol of the clinical trial and has the right to withdraw that consent at any time. It is also necessary that research projects based on such data be made subject to reviews that are appropriate for research on human data, for example on ethical aspects, before being conducted.

(30) In accordance with international guidelines, the informed consent of a subject should be in writing. When the subject is unable to write, it may be recorded through appropriate alternative means, for instance through audio or video recorders. Prior to obtaining informed consent, the potential subject should receive information in a prior interview in a language which is easily understood by him or her. The subject should have the opportunity to ask questions at any moment. Adequate time should be provided for the subject to consider his or her decision. In view of the fact that in certain Member States the only person qualified under national law to perform an interview with a potential subject is a medical doctor while in other Member States this is done by other professionals, it is appropriate to provide that the prior interview with a potential subject should be performed by a member of the investigating team qualified for this task under the national law of the Member State where the recruitment takes place.

(31) In order to certify that informed consent is given freely, the investigator should take into account all relevant circumstances which might influence the decision of a potential subject to participate in a clinical trial, in particular whether the potential subject belongs to an economically or socially disadvantaged group or is in a situation of institutional or hierarchical dependency that could inappropriately influence her or his decision to participate.

(32) This Regulation should be without prejudice to national law requiring that, in addition to the informed consent given by the legally designated representative, a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information given to him or her, should himself or herself assent in order to participate in a clinical trial.

(33) It is appropriate to allow that informed consent be obtained by simplified means for certain clinical trials where the methodology of the trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products. In those clinical trials the investigational medicinal products are used in accordance with the marketing authorisations, and the individual subject receives a standard treatment regardless of whether he or she accepts or refuses to participate in the clinical trial, or withdraws from it, so that the only consequence of non-participation is that data relating to him or her are not used for the clinical trial. Such clinical trials, which serve to compare established treatments, should always be conducted within a single Member State.

(34) Specific provisions should be defined for the protection of pregnant and breastfeeding women participating in clinical trials and in particular when the clinical trial does not have the potential to produce results of direct benefit to her or to her embryo, foetus or child after birth.

(35) Persons performing mandatory military service, persons deprived of liberty, persons who, due to a judicial decision, cannot take part in clinical trials, and persons, who due to their age, disability or state of health are reliant on care and for that reason accommodated in residential care institutions, that is accommodations providing an uninterrupted assistance for persons who necessitate such assistance, are in a situation of subordination or factual dependency and therefore may require specific protective measures. Member States should be allowed to maintain such additional measures.

(36) This Regulation should provide for clear rules concerning informed consent in emergency situations. Such situations relate to cases where for example a patient has suffered a sudden life-threatening medical condition due to multiple traumas, strokes or heart attacks, necessitating immediate medical intervention. For such cases, intervention within an ongoing clinical trial, which has already been approved, may be pertinent. However, in certain emergency situations, it is not possible to obtain informed consent prior to the intervention. This Regulation should therefore set clear rules whereby such patients may be enrolled in the clinical trial under very strict conditions. In addition, the said clinical trial should relate directly to the medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative. Any previously expressed objection by the patient should be respected, and informed consent from the subject or from his or her legally designated representative should be sought as soon as possible.

(37) In order to allow patients to assess possibilities to participate in a clinical trial, and to allow for effective supervision of a clinical trial by the Member State concerned, the start of the clinical trial, the end of the recruitment of subjects for the clinical trial and the end of the clinical trial should be notified. In accordance with international standards, the results of the clinical trial should be reported within one year from the end of the clinical trial.

(38) The date of the first act of recruitment of a potential subject is the date on which the first act of the recruitment strategy described in the protocol was performed, e. g. the date of a contact with a potential subject or the date of the publication of an advertisement for a particular clinical trial.

(39) The sponsor should submit a summary of the results of the clinical trial together with a summary that is understandable to a layperson, and the clinical study report, where applicable, within the defined timelines. Where it is not possible to submit the summary of the results within the defined timelines for scientific reasons, for example when the clinical trial is still ongoing in third countries and data from that part of the trial are not available, which makes a statistical analysis not relevant, the sponsor should justify this in the protocol and specify when the results are going to be submitted.

(40) In order for the sponsor to assess all potentially relevant safety information, the investigator should, as a rule, report to him all serious adverse events.

(41) The sponsor should assess the information received from the investigator, and report safety information on serious adverse events which are suspected unexpected serious adverse reactions to the European Medicines Agency ('the Agency').

(42) The Agency should forward that information to the Member States for them to assess it.

(43) The members of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) have agreed on a detailed set of guidelines on good clinical practice which is an internationally accepted standard for designing, conducting, recording and reporting clinical trials, consistent with principles that have their origin in the World Medical Association's Declaration of Helsinki. When designing, conducting, recording and reporting clinical trials, detailed questions may arise as to the appropriate quality standard. In such a case, the ICH guidelines on good clinical practice should be taken appropriately into account for the application of the rules set out in this Regulation, provided that there is no other specific guidance issued by the Commission and that those guidelines are compatible with this Regulation.

(44) The conduct of a clinical trial should be adequately monitored by the sponsor in order to ensure the reliability and robustness of the results. Monitoring may also contribute to subject safety, taking into account the characteristics of the clinical trial and respect for fundamental rights of subjects. When establishing the extent of monitoring, the characteristics of the clinical trial should be taken into account.

(45) The individuals involved in conducting a clinical trial, in particular investigators and other healthcare professionals, should be sufficiently qualified to perform their tasks, and the facilities where a clinical trial is to be conducted should be suitable for that clinical trial.

(46) In order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data from clinical trials, it is appropriate to provide that there should be arrangements for traceability, storage, return and destruction of investigational medicinal products, depending on the nature of the clinical trial. For the same reasons, there should also be such arrangements for unauthorised auxiliary medicinal products.

(47) During a clinical trial, a sponsor may become aware of serious breaches of the rules for the conduct of that clinical trial. This should be reported to the Member States concerned in order for action to be taken by those Member States, where necessary.

(48) Apart from the reporting of suspected unexpected serious adverse reactions, there may be other events which are relevant in terms of benefit-risk balance and which should be reported in a timely manner to the Member States concerned. It is important for subject safety that, in addition to serious adverse events and reactions, all unexpected events that might materially influence the benefit-risk assessment of the medicinal product or that would lead to changes in the administration of a medicinal product or in overall conduct of a clinical trial are notified to the Member States concerned. Examples of such unexpected events include an increase in the rate of occurrence of expected serious adverse reactions which may be clinically important, a significant hazard to the patient population, such as lack of efficacy of a medicinal product, or a major safety finding from a newly completed animal study (such as carcinogenicity).

(49) Where unexpected events require an urgent modification of a clinical trial, it should be possible for the sponsor and the investigator to take urgent safety measures without awaiting prior authorisation. If such measures constitute a temporary halt of the clinical trial, the sponsor should apply for a substantial modification before restarting the clinical trial.

(50) In order to ensure compliance of the conduct of a clinical trial with the protocol, and in order for investigators to be informed about the investigational medicinal products they administer, the sponsor should supply the investigators with an investigator's brochure.

(51) The information generated in a clinical trial should be recorded, handled and stored adequately for the purpose of ensuring subject rights and safety, the robustness and reliability of the data generated in the clinical trial, accurate reporting and interpretation, effective monitoring by the sponsor and effective inspection by Member States.

(52) In order to be able to demonstrate compliance with the protocol and with this Regulation, a clinical trial master file, containing relevant documentation to allow effective supervision (monitoring by the sponsor and inspection by Member States), should be kept by the sponsor and by the investigator. The clinical trial master file should be archived appropriately to allow for supervision after the clinical trial has ended.

(53) Where there are problems with respect to the availability of authorised auxiliary medicinal products, unauthorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial in justified cases. The price of the authorised auxiliary medicinal product should not be considered as having an effect on the availability of such medicinal products.

(54) Medicinal products intended for research and development trials fall outside the scope of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council [1]. Such medicinal products include medicinal products used in the context of a clinical trial. They should be covered by specific rules taking account of their peculiarities. In establishing these rules, a distinction should be made between investigational medicinal products (the tested product and its reference products, including placebos) and auxiliary medicinal products (medicinal products used in the context of a clinical trial but not as investigational medicinal products), such as medicinal products used for background treatment, challenge agents, rescue medication, or used to assess end-points in a clinical trial. Auxiliary medicinal products should not include concomitant medications, that is medications unrelated to the clinical trial and not relevant for the design of the clinical trial.

(55) In order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, and in order to allow for the distribution of investigational and auxiliary medicinal products to clinical trial sites throughout the Union, rules on the manufacturing and import of both investigational and auxiliary medicinal products should be established. As is already the case for Directive 2001/20/EC, those rules should reflect the existing rules of good manufacturing practices for products covered by Directive 2001/83/EC. In some specific cases, it should be possible to allow deviations from those rules in order to facilitate the conduct of a clinical trial. Therefore, the applicable rules should allow for some flexibility, provided that subject safety, as well as reliability and robustness of the data generated in the clinical trial are not compromised.

(56) The requirement to hold an authorisation for manufacture or import of investigational medicinal products should not apply to the preparation of investigational radiopharmaceuticals from radionuclide generators, kits or radionuclide precursors in accordance with the manufacturer's instructions for use in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State.

(57) Investigational and auxiliary medicinal products should be appropriately labelled in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in clinical trials, and in order to allow for the distribution of those products to clinical trial sites throughout the Union. The rules for labelling should be adapted to the risks to subject safety and the reliability and robustness of data generated in clinical trials. Where the investigational or auxiliary medicinal product have already been placed on the market as an authorised medicinal product in accordance with Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council [2], as a general rule no additional labelling should be required for clinical trials that do not involve the blinding of the label. Moreover, there are specific products, such as radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal product, where the general rules on labelling are inappropriate in view of the very controlled setting of the use of radiopharmaceuticals in clinical trials.

(58) In order to ensure clear responsibilities, the concept of a 'sponsor' of a clinical trial, in line with international guidelines, was introduced by Directive 2001/20/EC. This concept should be upheld.

(59) In practice, there may be loose, informal networks of researchers or research institutions which jointly conduct a clinical trial. Those networks should be able to be co-sponsors of a clinical trial. In order not to weaken the

[1] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).

[2] Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (OJ L 136, 30.4.2004, p. 1.)

concept of responsibility in a clinical trial, where a clinical trial has several sponsors, they should all be subject to the obligations of a sponsor under this Regulation. However, the co-sponsors should be able to split up the responsibilities of the sponsor by contractual agreement.

(60) In order to ensure that enforcement action may be taken by Member States and that legal proceedings may be brought in appropriate cases, it is appropriate to provide that sponsors that are not established in the Union should be represented by a legal representative in the Union. However in view of the divergent approaches of the Member States as regards civil and criminal liability, it is appropriate to leave to each Member State concerned, as regards its territory, the choice as to whether or not to require such a legal representative, provided that at least a contact person is established in the Union.

(61) Where, in the course of a clinical trial, damage caused to the subject leads to the civil or criminal liability of the investigator or the sponsor, the conditions for liability in such cases, including issues of causality and the level of damages and sanctions, should remain governed by national law.

(62) In clinical trials compensation should be ensured for damages successfully claimed in accordance with the applicable laws. Therefore Member States should ensure that systems for compensation for damages suffered by a subject are in place which are appropriate to the nature and the extent of the risk.

(63) The Member State concerned should be given the power to revoke the authorisation of a clinical trial, suspend a clinical trial or require the sponsor to modify a clinical trial.

(64) In order to ensure compliance with this Regulation, Member States should be able to conduct inspections and should have adequate inspection capacities.

(65) The Commission should be able to control whether Member States correctly supervise compliance with this Regulation. Moreover, the Commission should be able to control whether regulatory systems of third countries ensure compliance with the specific provisions of this Regulation and Directive 2001/83/EC concerning clinical trials conducted in third countries.

(66) In order to streamline and facilitate the flow of information between sponsors and Member States as well as between Member States, the Agency should, in collaboration with Member States and the Commission, set up and maintain an EU database, accessed through an EU portal.

(67) In order to ensure a sufficient level of transparency in the clinical trials, the EU database should contain all relevant information as regards the clinical trial submitted through the EU portal. The EU database should be publicly accessible and data should be presented in an easily searchable format, with related data and documents linked together by the EU trial number and with hyperlinks, for example linking together the summary, the layperson's summary, the protocol and the clinical study report of one clinical trial, as well as linking to data from other clinical trials which used the same investigational medicinal product. All clinical trials should be registered in the EU database prior to being started. As a rule, the start and end dates of the recruitment of subjects should also be published in the EU database. No personal data of data subjects participating in a clinical trial should be recorded in the EU database. The information in the EU database should be public, unless specific reasons require that a piece of information should not be published, in order to protect the right of the individual to private life and the right to the protection of personal data, recognised by Articles 7 and 8 of the Charter. Publicly available information contained in the EU database should contribute to protecting public health and fostering the innovation capacity of European medical research, while recognising the legitimate economic interests of sponsors.

(68) For the purposes of this Regulation, in general the data included in a clinical study report should not be considered commercially confidential once a marketing authorisation has been granted, the procedure for granting

themarketing authorisation has been completed, the application for marketing authorisation has been withdrawn. In addition, the main characteristics of a clinical trial, the conclusion on Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial, the decision on the authorisation of a clinical trial, the substantial modification of a clinical trial, and the clinical trial results including reasons for temporary halt and early termination, in general, should not be considered confidential.

(69) Within a Member State, there may be several bodies involved in the authorisation of clinical trials. In order to allow for effective and efficient cooperation between Member States, each Member State should designate one contact point.

(70) The authorisation procedure set out in this Regulation is largely controlled by Member States. Nevertheless, the Commission and the Agency should support the good functioning of that procedure, in accordance with this Regulation.

(71) In order to carry out the activities provided for in this Regulation, Member States should be allowed to levy fees. However, Member States should not require multiple payments to different bodies involved in the assessment, in a given Member State, of an application for authorisation of a clinical trial.

(72) In order to ensure uniform conditions for the implementation of this Regulation, implementing powers should be conferred on the Commission in respect of the establishment and modification of rules on cooperation between the Member States when assessing the information provided by the sponsor on the Eudravigilance database and the specification of detailed arrangements for inspection procedures. Those powers should be exercised in accordance with Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council [1].

(73) In order to supplement or amend certain non-essential elements of this Regulation, the power to adopt acts in accordance with Article 290 of the Treaty on the Functioning of the European Union (TFEU) should be delegated to the Commission in respect of: the amendment of Annexes I, II, IV and V to this Regulation in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials; the amendment of Annex III in order to improve the information on the safety of medicinal products, to adapt technical requirements to technical progress or to take account of international regulatory developments in the field of safety requirements in clinical trials endorsed by bodies in which the Union or the Member States participate; the specification of the principles and guidelines of good manufacturing practice and the detailed arrangements for inspection for ensuring the quality of investigational medicinal products; the amendment of Annex VI in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial or to take account of technical progress. It is of particular importance that the Commission carry out appropriate consultations during its preparatory work, including at expert level. The Commission, when preparing and drawing-up delegated acts, should ensure a simultaneous, timely and appropriate transmission of relevant documents to the European Parliament and to the Council.

(74) Directive 2001/83/EC provides that that Directive does not affect the application of national legislation prohibiting or restricting the sale, supply or use of medicinal products as abortifacients. Directive 2001/83/EC provides that national legislation prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells is not, in principle, affected by either that Directive or any of the Regulations referred to therein. Likewise, this Regulation should not affect national law prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells, or the sale, supply or use of medicinal products used as abortifacients. In addition, this Regulation should not affect national law prohibiting or restricting the sale, supply or use of medicinal products containing narcotic substances within the meaning of the relevant international conventions in force such as the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 of the United Nations. Member States should communicate those national provisions to the Commission.

(75) Directive 2001/20/EC provides that no gene therapy trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity. It is appropriate to maintain that provision.

[1] Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council of 16 February 2011 laying down the rules and general principles concerning mechanisms for control by Member States of the Commission's exercise of implementing powers (OJ L 55, 28.2.2011, p. 13).

(76) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council ([1]) applies to the processing of personal data carried out in the Member States within the framework of this Regulation, under the supervision of the Member States competent authorities, in particular the public independent authorities designated by the Member States and Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council ([2]) applies to the processing of personal data carried out by the Commission and the Agency within the framework of this Regulation, under the supervision of the European Data Protection Supervisor. Those instruments strengthen personal data protection rights, encompassing the right to access, rectification and withdrawal, as well as specify the situations when restriction on those rights may be imposed. With a view to respecting those rights, while safeguarding the robustness and reliability of data from clinical trials used for scientific purposes and the safety of subjects participating in clinical trials, it is appropriate to provide that, without prejudice to Directive 95/46/EC, the withdrawal of informed consent should not affect the results of activities already carried out, such as the storage and use of data obtained on the basis of informed consent before withdrawal.

(77) Subjects should not have to pay for investigational medicinal products, auxiliary medicinal products, medical devices used for their administration and procedures specifically required by the protocol, unless the law of the Member State concerned provides otherwise.

(78) The authorisation procedure set out in this Regulation should apply as soon as possible, in order for sponsors to reap the benefits of a streamlined authorisation procedure. However, in view of the importance of the extensive IT functionalities required for the authorisation procedure, it is appropriate to provide that this Regulation should only become applicable once it has been verified that the EU portal and the EU database are fully functional.

(79) Directive 2001/20/EC should be repealed to ensure that only one set of rules applies to the conduct of clinical trials in the Union. In order to facilitate the transition to the rules set out in this Regulation, sponsors should be allowed to start and conduct a clinical trial in accordance with Directive 2001/20/EC during a transitional period.

(80) This Regulation is in line with the major international guidance documents on clinical trials, such as the 2008 version of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and good clinical practice, which has its origins in the Declaration of Helsinki.

(81) As regards Directive 2001/20/EC, experience also shows that a large proportion of clinical trials are conducted by non-commercial sponsors. Non-commercial sponsors frequently rely on funding which comes partly or entirely from public funds or charities. In order to maximise the valuable contribution of such non-commercial sponsors and to further stimulate their research but without compromising the quality of clinical trials, measures should be taken by Member States to encourage clinical trials conducted by those sponsors.

(82) This Regulation is based on the double legal basis of Articles 114 and 168(4)(c) TFEU. It aims at achieving an internal market as regards clinical trials and medicinal products for human use, taking as a base a high level of protection of health. At the same time, this Regulation sets high standards of quality and safety for medicinal products in order to meet common safety concerns as regards these products. Both objectives are being pursued simultaneously. These two objectives are inseparably linked and one is not secondary to another. Regarding Article 114 TFEU, this Regulation harmonises the rules for the conduct of clinical trials in the Union, therefore ensuring the functioning of the internal market in view of the conduct of a clinical trial in several Member States, the acceptability throughout the Union of data generated in a clinical trial and submitted in the application for the authorisation of another clinical trial or of the placing on the market of a medicinal product, and the free movement of medicinal products used in the context of a clinical trial. Regarding Article 168(4)(c) TFEU, this Regulation sets high standards of quality and safety for medicinal products by ensuring that data generated in clinical trials are reliable and robust, thus ensuring that treatments and medicines which are intended to be an improvement of a treatment of patients build on reliable and robust data. Moreover, this Regulation sets high standards of quality and safety of medicinal products used in the context of a clinical trial, thus ensuring the safety of subjects in a clinical trial.

([1]) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (OJ L 281, 23.11.1995, p. 31).

([2]) Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2000 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data (OJ L 8, 12.1.2001, p. 1).

(83) This Regulation respects the fundamental rights and observes the principles recognised in particular by the Charter and notably human dignity, the integrity of the person, the rights of the child, respect for private and family life, the protection of personal data and the freedom of art and science. This Regulation should be applied by the Member States in accordance with those rights and principles.

(84) The European Data Protection Supervisor has given an opinion [1] pursuant to Article 28(2) of Regulation (EC) No 45/2001.

(85) Since the objective of this Regulation, namely to ensure that, throughout the Union, clinical trial data are reliable and robust while ensuring respect for the rights, safety, dignity and well-being of subjects, cannot be sufficiently achieved by the Member States but can rather, by reason of its scale, be better achieved at Union level, the Union may adopt measures, in accordance with the principle of subsidiarity as set out in Article 5 of the Treaty on European Union. In accordance with the principle of proportionality, as set out in that Article, this Regulation does not go beyond what is necessary in order to achieve that objective,

HAVE ADOPTED THIS REGULATION:

CHAPTER I

GENERAL PROVISIONS

Article 1

Scope

This Regulation applies to all clinical trials conducted in the Union.

It does not apply to non-interventional studies.

Article 2

Definitions

1. For the purposes of this Regulation, the definitions of 'medicinal product', 'radiopharmaceutical', 'adverse reaction', 'serious adverse reaction', 'immediate packaging' and 'outer packaging' set out in points (2), (6), (11), (12), (23) and (24), respectively, of Article 1 of Directive 2001/83/EC apply.

2. For the purposes of this Regulation, the following definitions also apply:

(1) 'Clinical study' means any investigation in relation to humans intended:

(a) to discover or verify the clinical, pharmacological or other pharmacodynamic effects of one or more medicinal products;

(b) to identify any adverse reactions to one or more medicinal products; or

(c) to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more medicinal products;

with the objective of ascertaining the safety and/or efficacy of those medicinal products;

(2) 'Clinical trial' means a clinical study which fulfils any of the following conditions:

(a) the assignment of the subject to a particular therapeutic strategy is decided in advance and does not fall within normal clinical practice of the Member State concerned;

(b) the decision to prescribe the investigational medicinal products is taken together with the decision to include the subject in the clinical study; or

(c) diagnostic or monitoring procedures in addition to normal clinical practice are applied to the subjects.

[1] OJ C 253, 3.9.2013, p. 10.

(3) 'Low-intervention clinical trial' means a clinical trial which fulfils all of the following conditions:

(a) the investigational medicinal products, excluding placebos, are authorised;

(b) according to the protocol of the clinical trial,

(i) the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation; or

(ii) the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned; and

(c) the additional diagnostic or monitoring procedures do not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned;

(4) 'Non-interventional study' means a clinical study other than a clinical trial;

(5) 'Investigational medicinal product' means a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial;

(6) 'Normal clinical practice' means the treatment regime typically followed to treat, prevent, or diagnose a disease or a disorder;

(7) 'Advanced therapy investigational medicinal product' means an investigational medicinal product which is an advanced therapy medicinal product as defined in point (a) of Article 2(1) of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council [1];

(8) 'Auxiliary medicinal product' means a medicinal product used for the needs of a clinical trial as described in the protocol, but not as an investigational medicinal product;

(9) 'Authorised investigational medicinal product' means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004 or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an investigational medicinal product;

(10) 'Authorised auxiliary medicinal product' means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an auxiliary medicinal product;

(11) 'Ethics committee' means an independent body established in a Member State in accordance with the law of that Member State and empowered to give opinions for the purposes of this Regulation, taking into account the views of laypersons, in particular patients or patients' organisations;

(12) 'Member State concerned' means the Member State where an application for authorisation of a clinical trial or of a substantial modification has been submitted under Chapters II or III of this Regulation respectively;

(13) 'Substantial modification' means any change to any aspect of the clinical trial which is made after notification of a decision referred to in Articles 8, 14, 19, 20 or 23 and which is likely to have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial;

(14) 'Sponsor' means an individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, for the management and for setting up the financing of the clinical trial;

[1] Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (OJ L 324, 10.12.2007, p. 121).

(15) 'Investigator' means an individual responsible for the conduct of a clinical trial at a clinical trial site;

(16) 'Principal investigator' means an investigator who is the responsible leader of a team of investigators who conduct a clinical trial at a clinical trial site;

(17) 'Subject' means an individual who participates in a clinical trial, either as recipient of an investigational medicinal product or as a control;

(18) 'Minor' means a subject who is, according to the law of the Member State concerned, under the age of legal competence to give informed consent;

(19) 'Incapacitated subject' means a subject who is, for reasons other than the age of legal competence to give informed consent, incapable of giving informed consent according to the law of the Member State concerned;

(20) 'Legally designated representative' means a natural or legal person, authority or body which, according to the law of the Member State concerned, is empowered to give informed consent on behalf of a subject who is an incapacitated subject or a minor;

(21) 'Informed consent' means a subject's free and voluntary expression of his or her willingness to participate in a particular clinical trial, after having been informed of all aspects of the clinical trial that are relevant to the subject's decision to participate or, in case of minors and of incapacitated subjects, an authorisation or agreement from their legally designated representative to include them in the clinical trial;

(22) 'Protocol' means a document that describes the objectives, design, methodology, statistical considerations and organisation of a clinical trial. The term 'protocol' encompasses successive versions of the protocol and protocol modifications;

(23) 'Investigator's brochure' means a compilation of the clinical and non-clinical data on the investigational medicinal product or products which are relevant to the study of the product or products in humans;

(24) 'Manufacturing' means total and partial manufacture, as well as the various processes of dividing up, packaging and labelling (including blinding);

(25) 'Start of a clinical trial' means the first act of recruitment of a potential subject for a specific clinical trial, unless defined differently in the protocol;

(26) 'End of a clinical trial' means the last visit of the last subject, or at a later point in time as defined in the protocol;

(27) 'Early termination of a clinical trial' means the premature end of a clinical trial due to any reason before the conditions specified in the protocol are complied with;

(28) 'Temporary halt of a clinical trial' means an interruption not provided in the protocol of the conduct of a clinical trial by the sponsor with the intention of the sponsor to resume it;

(29) 'Suspension of a clinical trial' means interruption of the conduct of a clinical trial by a Member State;

(30) 'Good clinical practice' means a set of detailed ethical and scientific quality requirements for designing, conducting, performing, monitoring, auditing, recording, analysing and reporting clinical trials ensuring that the rights, safety and well-being of subjects are protected, and that the data generated in the clinical trial are reliable and robust;

(31) 'Inspection' means the act by a competent authority of conducting an official review of documents, facilities, records, quality assurance arrangements, and any other resources that are deemed by the competent authority to be related to the clinical trial and that may be located at the clinical trial site, at the sponsor's and/or contract research organisation's facilities, or at other establishments which the competent authority sees fit to inspect;

(32) 'Adverse event' means any untoward medical occurrence in a subject to whom a medicinal product is administered and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment;

(33) 'Serious adverse event' means any untoward medical occurrence that at any dose requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, results in a congenital anomaly or birth defect, is life-threatening, or results in death;

(34) 'Unexpected serious adverse reaction' means a serious adverse reaction, the nature, severity or outcome of which is not consistent with the reference safety information;

(35) 'Clinical study report' means a report on the clinical trial presented in an easily searchable format, prepared in accordance with Annex I, Part I, Module 5 of Directive 2001/83/EC and accompanying an application for marketing authorisation.

3. For the purposes of this Regulation, a subject who falls under the definition of both 'minor' and 'incapacitated subject' shall be deemed to be an incapacitated subject.

Article 3

General principle

A clinical trial may be conducted only if:

(a) the rights, safety, dignity and well-being of subjects are protected and prevail over all other interests; and

(b) it is designed to generate reliable and robust data.

CHAPTER II

AUTHORISATION PROCEDURE FOR A CLINICAL TRIAL

Article 4

Prior authorisation

A clinical trial shall be subject to scientific and ethical review and shall be authorised in accordance with this Regulation.

The ethical review shall be performed by an ethics committee in accordance with the law of the Member State concerned. The review by the ethics committee may encompass aspects addressed in Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial as referred to in Article 6 and in Part II of that assessment report as referred to in Article 7 as appropriate for each Member State concerned.

Member States shall ensure that the timelines and procedures for the review by the ethics committees are compatible with the timelines and procedures set out in this Regulation for the assessment of the application for authorisation of a clinical trial.

Article 5

Submission of an application

1. In order to obtain an authorisation, the sponsor shall submit an application dossier to the intended Member States concerned through the portal referred to in Article 80 (the 'EU portal').

The sponsor shall propose one of the Member States concerned as reporting Member State.

If a Member State concerned other than the proposed reporting Member State is willing to be the reporting Member State or where the proposed reporting Member State does not wish to be the reporting Member State, this shall be notified through the EU portal to all Member States concerned not later than three days after the application dossier is submitted.

If only one Member State concerned is willing to be the reporting Member State or if the clinical trial involves only one Member State, that Member State shall be the reporting Member State.

If there is no Member State concerned willing to be the reporting Member State or if there is more than one Member State concerned willing to be the reporting Member State, the reporting Member State shall be selected by agreement among the Member States concerned taking into account the recommendations referred to in point (c) of Article 85(2).

If there is no agreement among the Member States concerned, the proposed reporting Member State shall be the reporting Member State.

The reporting Member State shall notify the sponsor and the other Member States concerned that it is the reporting Member State, through the EU portal, within six days from the submission of the application dossier.

2. The sponsor shall, when applying for a low-intervention clinical trial, where the investigational medicinal product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation but the use of that product is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of that product, propose one of the Member States concerned where the use is evidence-based, as reporting Member State.

3. Within 10 days from the submission of the application dossier, the reporting Member State shall validate the application taking into account considerations expressed by the other Member States concerned and notify the sponsor, through the EU portal, of the following:

(a) whether the clinical trial applied for falls within the scope of this Regulation;

(b) whether the application dossier is complete in accordance with Annex I;

Member States concerned may communicate to the reporting Member State any considerations relevant to the validation of the application within seven days from the submission of the application dossier.

4. Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3, the clinical trial applied for shall be deemed to fall within the scope of this Regulation and the application dossier shall be considered complete.

5. Where the reporting Member State, taking into account considerations expressed by the other Member States concerned, finds that the application dossier is not complete, or that the clinical trial applied for does not fall within the scope of this Regulation, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of the first subparagraph of paragraph 3.

Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the clinical trial applied for shall be deemed to fall within the scope of this Regulation and the application dossier shall be considered complete.

Where the sponsor has not provided comments or completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

6. For the purposes of this Chapter, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 3 or 5 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 3 and 5.

Article 6

Assessment report — Aspects covered by Part I

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to the following aspects:

(a) Whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial, where claimed by the sponsor;

(b) Compliance with Chapter V with respect to the following:

(i) The anticipated therapeutic and public health benefits taking account of all of the following:

— the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products;

— the relevance of the clinical trial, including whether the groups of subjects participating in the clinical trial represent the population to be treated, or if not, the explanation and justification provided in accordance with point (y) of paragraph 17 of Annex I to this Regulation; the current state of scientific knowledge; whether the clinical trial has been recommended or imposed by regulatory authorities in charge of the assessment and authorisation of the placing on the market of medicinal products; and, where applicable, any opinion formulated by the Paediatric Committee on a paediatric investigation plan in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council [1];

— the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, taking account of statistical approaches, design of the clinical trial and methodology, including sample size and randomisation, comparator and endpoints;

(ii) The risks and inconveniences for the subject, taking account of all of the following:

— the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products and the auxiliary medicinal products;

— the characteristics of the intervention compared to normal clinical practice;

— the safety measures, including provisions for risk minimisation measures, monitoring, safety reporting, and the safety plan;

— the risk to subject health posed by the medical condition for which the investigational medicinal product is being investigated;

(c) Compliance with the requirements concerning the manufacturing and import of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products set out in Chapter IX;

(d) Compliance with the labelling requirements set out in Chapter X;

(e) The completeness and adequateness of the investigator's brochure.

2. The reporting Member State shall draw up an assessment report. The assessment of the aspects referred to in paragraph 1 shall constitute Part I of the assessment report.

3. The assessment report shall contain one of the following conclusions concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report:

(a) the conduct of the clinical trial is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation;

(b) the conduct of the clinical trial is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation, but subject to compliance with specific conditions which shall be specifically listed in that conclusion; or

(c) the conduct of the clinical trial is not acceptable in view of the requirements set out in this Regulation.

4. The reporting Member State shall submit, through the EU portal, the final Part I of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor and to the other Member States concerned within 45 days from the validation date.

[1] Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (OJ L 378, 27.11.2006, p. 1).

5. For clinical trials involving more than one Member State, the assessment process shall include three phases:

(a) an initial assessment phase performed by the reporting Member State within 26 days from the validation date;

(b) a coordinated review phase performed within 12 days from the end of the initial assessment phase involving all Member States concerned;

(c) a consolidation phase performed by the reporting Member State within seven days from the end of coordinated review phase.

During the initial assessment phase, the reporting Member State shall develop a draft Part I of the assessment report and circulate it to all other Member States concerned.

During the coordinated review phase, all Member States concerned shall jointly review the application based on the draft Part I of the assessment report and shall share any considerations relevant to the application.

During the consolidation phase, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned when finalising Part I of the assessment report and shall record how all such considerations have been dealt with. The reporting Member State shall submit the final Part I of the assessment report to the sponsor and all other Member States concerned within the period referred to in paragraph 4.

6. For the purposes of this Chapter, the date on which the final Part I of the assessment report is submitted by the reporting Member State to the sponsor and to the other Member States concerned shall be the reporting date.

7. The reporting Member State may also extend the period referred to in paragraph 4 by a further 50 days for clinical trials involving an advanced therapy investigational medicinal products or a medicinal product as defined in point 1 of the Annex to Regulation (EC) No 726/2004, for the purpose of consulting with experts. In such case, the periods referred to in paragraphs 5 and 8 of this Article shall apply *mutatis mutandis*.

8. Between the validation date and the reporting date, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor, taking into account the considerations referred to in paragraph 5.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the reporting Member State may extend the period referred to in paragraph 4 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days of the receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days of the end of coordinated review. When finalising Part I of the assessment report, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 7

Assessment report — Aspects covered by Part II

1. Each Member State concerned shall assess, for its own territory, the application with respect to the following aspects:

(a) compliance with the requirements for informed consent as set out in Chapter V;

(b) compliance of the arrangements for rewarding or compensating subjects with the requirements set out in Chapter V and investigators;

(c) compliance of the arrangements for recruitment of subjects with the requirements set out in Chapter V;

(d) compliance with Directive 95/46/EC;

(e) compliance with Article 49;

(f) compliance with Article 50;

(g) compliance with Article 76;

(h) compliance with the applicable rules for the collection, storage and future use of biological samples of the subject.

The assessment of the aspects referred to in the first subparagraph shall constitute Part II of the assessment report.

2. Each Member State concerned shall complete its assessment within 45 days from the validation date and submit, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor.

Each Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding the aspects referred to in paragraph 1 only within the period referred to in the first subparagraph.

3. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in the second subparagraph of paragraph 2 from the sponsor in accordance with the second and third subparagraph, the Member State concerned may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 2 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 8

Decision on the clinical trial

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the clinical trial is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of one single decision within five days from the reporting date or from the last day of the assessment referred to in Article 7, whichever is later.

An authorisation of a clinical trial subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 5 or 8 of Article 6.

Where a Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

3. Where, regarding the aspects covered by Part I of the assessment report, the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the Member State concerned shall include in its decision its conclusion on Part II of the assessment report.

4. A Member State concerned shall refuse to authorise a clinical trial if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in the second subparagraph of paragraph 2, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects addressed in Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which in accordance with the law of the Member State concerned is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

5. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the clinical trial is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of all Member States concerned.

6. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the relevant periods referred to in paragraph 1, the conclusion on Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the clinical trial.

7. The Member States concerned shall not request additional information regarding the aspects addressed in Part I of the assessment report from the sponsor after the reporting date.

8. For the purposes of this Chapter, the notification date shall be the date on which the decision referred to in paragraph 1 is notified to the sponsor. Where the sponsor has not been notified in accordance with paragraph 1, the notification date shall be deemed to be the last day of the period provided for in paragraph 1.

9. If no subject has been included in the clinical trial in a Member State concerned within two years from the notification date of the authorisation, the authorisation shall expire in that Member State concerned unless an extension, on request of the sponsor, has been approved following the procedure set out in Chapter III.

Article 9

Persons assessing the application

1. Member States shall ensure that the persons validating and assessing the application do not have conflicts of interest, are independent of the sponsor, of the clinical trial site and the investigators involved and of persons financing the clinical trial, as well as free of any other undue influence.

In order to guarantee independence and transparency, the Member States shall ensure that persons admitting and assessing the application as regards the aspects addressed in Parts I and II of the assessment report have no financial or personal interests which could affect their impartiality. These persons shall make an annual declaration of their financial interests.

2. Member States shall ensure that the assessment is done jointly by a reasonable number of persons who collectively have the necessary qualifications and experience.

3. At least one layperson shall participate in the assessment.

Article 10

Specific considerations for vulnerable populations

1. Where the subjects are minors, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of paediatric expertise or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial problems in the field of paediatrics.

2. Where the subjects are incapacitated subjects, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and the patient population concerned.

3. Where the subjects are pregnant or breastfeeding women, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant condition and the population represented by the subject concerned.

4. If according to the protocol a clinical trial provides for the participation of specific groups or subgroups of subjects, where appropriate, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of that clinical trial on the basis of expertise in the population represented by the subjects concerned.

5. In any application for authorisation of a clinical trial referred to in Article 35, specific consideration shall be given to the circumstances of the conduct of the clinical trial.

Article 11

Submission and assessment of applications limited to aspects covered by Part I or Part II of the assessment report

Where the sponsor so requests, the application for authorisation of a clinical trial, its assessment and the conclusion shall be limited to the aspects covered by Part I of the assessment report.

After the notification of the conclusion on the aspects covered by Part I of the assessment report, the sponsor may within two years apply for an authorisation limited to aspects covered by Part II of the assessment report. In that application the sponsor shall declare that he is not aware of any new substantial scientific information that would change the validity of any item submitted in the application on the aspects covered by Part I of the assessment report. In this case, that application shall be assessed in accordance with Article 7 and the Member State concerned shall notify its decision on the clinical trial in accordance with Article 8. In those Member States where the sponsor does not apply for an authorisation limited to aspects covered by Part II of the assessment report within two years, the application on the aspects covered by Part I of the assessment report shall be deemed to have lapsed.

Article 12

Withdrawal

The sponsor may withdraw the application at any time until the reporting date. In such a case, the application may only be withdrawn with respect to all Member States concerned. The reasons for the withdrawal shall be communicated through the EU portal.

Article 13

Resubmission

This Chapter is without prejudice to the possibility for the sponsor to resubmit, following the refusal to grant an authorisation or the withdrawal of an application, an application for authorisation to any intended Member State concerned. That application shall be deemed to be a new application for authorisation of another clinical trial.

Article 14

Subsequent addition of a Member State concerned

1. Where the sponsor wishes to extend an authorised clinical trial to another Member State ('additional Member State concerned'), the sponsor shall submit an application dossier to that Member State through the EU portal.

The application dossier may be submitted only after the notification date of the initial authorisation decision.

2. The reporting Member State for the application dossier referred to in paragraph 1 shall be the reporting Member State for the initial authorisation procedure.

3. The additional Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal, within 52 days from the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1, by way of one single decision as to whether the clinical trial is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether the authorisation is refused.

An authorisation of a clinical trial subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

4. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the additional Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, an additional Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 5 or 6.

Where an additional Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

5. Between the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1 and five days before the expiry of the period referred to in paragraph 3, the additional Member State concerned may communicate to the reporting Member State and the other Member States concerned any considerations relevant to the application through the EU portal.

6. Between the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1 and the expiry of the period referred to in paragraph 3, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report, taking into account the considerations referred to in paragraph 5.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraphs, the reporting Member State may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the additional Member State concerned together with all other Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days from the receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days from the end of the coordinated review. The reporting Member State shall take due account of the considerations of the Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the additional Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

7. The additional Member State concerned shall assess, for its territory, the aspects addressed in Part II of the assessment report within the period referred to in paragraph 3 and submit, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor. Within that period it may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding aspects addressed in Part II of the assessment report as far as its territory is concerned.

8. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in paragraph 7 from the sponsor in accordance with the second and third subparagraphs, the additional Member State concerned may extend the period referred to in paragraph 7 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the additional Member State concerned which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the additional Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the additional Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

9. Where, regarding the aspects covered by Part I of the assessment report, the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the additional Member State concerned shall include in its decision its conclusion on Part II of the assessment report.

10. The additional Member State concerned shall refuse to authorise the clinical trial if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in second subparagraph of paragraph 4, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects addressed in Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of the additional Member State concerned, is valid for that entire additional Member State. That additional Member State concerned shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

11. Where the additional Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the period referred to in paragraph 3, or in case that period has been extended in accordance with paragraph 6 or 8 where that additional Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the extended period, the conclusion on Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of that additional Member State concerned on the application for authorisation of the clinical trial.

12. A sponsor shall not submit an application dossier in accordance with this Article where a procedure set out in Chapter III is pending as regards that clinical trial.

CHAPTER III

AUTHORISATION PROCEDURE FOR A SUBSTANTIAL MODIFICATION OF A CLINICAL TRIAL

Article 15

General principles

A substantial modification, including the addition of a clinical trial site or the change of a principal investigator in the clinical trial site, may only be implemented if it has been approved in accordance with the procedure set out in this Chapter.

Article 16

Submission of application

In order to obtain an authorisation, the sponsor shall submit an application dossier to the Member States concerned through the EU portal.

Article 17

Validation of an application for the authorisation of a substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. The reporting Member State for the authorisation of a substantial modification shall be the reporting Member State for the initial authorisation procedure.

Member States concerned may communicate to the reporting Member State any considerations relevant to the validation of the application of a substantial modification within five days from the submission of the application dossier.

2. Within six days from the submission of the application dossier, the reporting Member State shall validate the application taking into account considerations expressed by the other Member States concerned and notify the sponsor through the EU portal as to whether:

(a) the substantial modification concerns an aspect covered by Part I of the assessment report; and

(b) the application dossier is complete in accordance with Annex II.

3. Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in paragraph 2, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part I of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

4. Where the reporting Member State, taking into account considerations expressed by the other Member States concerned, finds that the application does not concern an aspect covered by Part I of the assessment report or that the application dossier is not complete, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of paragraph 2.

Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part I of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

Where the sponsor has not provided comments or completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

5. For the purposes of Articles 18, 19 and 22, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 2 or 4 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 2 and 4.

Article 18

Assessment of a substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to an aspect covered by Part I of the assessment report, including whether the clinical trial will remain a low-intervention clinical trial after its substantial modification, and draw up an assessment report.

2. The assessment report shall contain one of the following conclusions concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report:

(a) the substantial modification is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation;

(b) the substantial modification is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation, but subject to compliance with specific conditions which shall be specifically listed in that conclusion; or

(c) the substantial modification is not acceptable in view of the requirements set out in this Regulation.

3. The reporting Member State shall submit, through the EU portal, the final assessment report including its conclusion, to the sponsor and to the other Member States concerned within 38 days from the validation date.

For the purposes of this Article and Articles 19 and 23, the reporting date shall be the date on which the final assessment report is submitted to the sponsor and to the other Member States concerned.

4. For clinical trials involving more than one Member State the assessment process of substantial modification shall include three phases:

(a) an initial assessment phase performed by the reporting Member State within 19 days from the validation date;

(b) a coordinated review phase performed within 12 days from the end of the initial assessment phase involving all Member States concerned; and

(c) a consolidation phase performed by the reporting Member State within seven days from the end of coordinated review phase.

During the initial assessment phase, the reporting Member State shall develop a draft assessment report and circulate it to all Member States concerned.

During the coordinated review phase, all Member States concerned shall jointly review the application based on the draft assessment report and shall share any considerations relevant to the application.

During the consolidation phase, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned when finalising the assessment report and shall record how all such considerations have been dealt with. The reporting Member State shall submit the final assessment report to the sponsor and all other Member States concerned by the reporting date.

5. The reporting Member State may extend the period referred to in paragraph 3 by a further 50 days for clinical trials involving an advanced therapy investigational medicinal product or a medicinal product as set out in point 1 of the Annex to Regulation (EC) No 726/2004, for the purpose of consulting with experts. In such case, the periods referred to in paragraphs 4 and 6 of this Article shall apply *mutatis mutandis*.

6. Between the validation date and the reporting date, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor, taking into account the considerations referred to in paragraph 4.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the reporting Member State may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days from receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days from the end of the coordinated review. When finalising the assessment report, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period determined by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 19

Decision on the substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within five days from the reporting date.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State is that the substantial modification is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with that conclusion of the reporting Member State only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 4 or 6 of Article 18.

Where the Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States and to the sponsor.

A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in the second subparagraph, or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of that Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

3. Where the conclusion of the reporting Member State, as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report, is that the substantial modification is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of all Member States concerned.

4. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the period referred to in paragraph 1, the conclusion of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the substantial modification.

Article 20

Validation, assessment and decision regarding a substantial modification of an aspect covered by Part II of the assessment report

1. Within six days from the submission of the application dossier, the Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal of the following:

(a) whether the substantial modification concerns an aspect covered by Part II of the assessment report; and

(b) whether the application dossier is complete in accordance with Annex II.

2. Where the Member State concerned has not notified the sponsor within the period referred to in paragraph 1, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part II of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

3. Where the Member State concerned finds that the substantial modification does not concern an aspect covered by Part II of the assessment report or that the application dossier is not complete, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of paragraph 1.

Where the Member State concerned has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the substantial modification shall be deemed to concern an aspect covered by Part II of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

Where the sponsor has not provided comments nor completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the Member State concerned.

4. For the purpose of this Article, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 1 or 3 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 1 and 3.

5. The Member State concerned shall assess the application and shall submit to the sponsor, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, and the decision as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within 38 days from the validation date.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

6. During the period referred to in the second subparagraph of paragraph 5, the Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding the substantial modification as far as its territory is concerned.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor, the Member State concerned may extend the period referred to in the second subparagraph of paragraph 5 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

7. A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it finds, on duly justified grounds, that the aspects covered by Part II of the assessment report are not complied with or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of that Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

8. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the periods set out in paragraphs 5 and 6, the substantial modification shall be deemed to be authorised in that Member State.

Article 21

Substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report

1. Where a substantial modification relates to aspects covered by Parts I and II of the assessment report, the application for authorisation of that substantial modification shall be validated in accordance with Article 17.

2. The aspects covered by Part I of the assessment report shall be assessed in accordance with Article 18 and the aspects covered by Part II of the assessment report shall be assessed in accordance with Article 22.

Article 22

Assessment of a substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report — Assessment of the aspects covered by Part II of the assessment report

1. Each Member State concerned shall assess, for its own territory, the aspects of the substantial modification which are covered by Part II of the assessment report and submit, through the EU portal, that report, including its conclusion, to the sponsor within 38 days from the validation date.

2. During the period referred to in paragraph 1, the Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding this substantial modification as far as its territory is concerned.

3. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in paragraph 2 from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the Member State concerned may extend the period referred to paragraph 1 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide the requested additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 23

Decision on the substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within five days from the reporting date or from the last day of the assessment period referred to in Article 22, whichever is later.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State is that the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards suject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 4 or 6 of Article 18.

Where the Member State concerned disagrees with the conclusion regarding the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification through the EU portal to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

3. Where, regarding the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report, the substantial modification is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the Member State concerned shall include in its decision its conclusion on the substantial modification of aspects covered by Part II of the assessment report.

4. A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in second subparagraph of paragraph 2, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects covered by Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which in accordance with the law of the Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State concerned shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

5. Where the conclusion of the reporting Member State as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report is that the substantial modification is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

6. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the periods referred to in paragraph 1, the conclusion on the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the substantial modification.

Article 24

Persons assessing the application for a substantial modification

Article 9 applies to assessments made under this Chapter.

CHAPTER IV

APPLICATION DOSSIER

Article 25

Data submitted in the application dossier

1. The application dossier for the authorisation of a clinical trial shall contain all required documentation and information necessary for the validation and assessment referred to in Chapter II and relating to:

(a) the conduct of the clinical trial, including the scientific context and arrangements taken,

(b) the sponsor, investigators, potential subjects, subjects, and clinical trial sites;

(c) the investigational medicinal products and, where necessary, the auxiliary medicinal products, in particular their properties, labelling, manufacturing and control;

(d) measures to protect subjects;

(e) justification as to why the clinical trial is a low-intervention clinical trial, in cases where this is claimed by the sponsor.

The list of required documentation and information is set out in Annex I.

2. The application dossier for the authorisation of a substantial modification shall contain all required documentation and information necessary for the validation and assessment referred to in Chapter III:

(a) a reference to the clinical trial or clinical trials which are substantially modified using the EU trial number referred to in the third subparagraph of Article 81(1) (the 'EU trial number');

(b) a clear description of the substantial modification, in particular, the nature of and the reasons for substantial modification;

(c) a presentation of data and additional information in support of the substantial modification, where necessary;

(d) a clear description of the consequences of the substantial modification as regards the rights and safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

The list of required documentation and information is set out in Annex II.

3. Non-clinical information submitted in an application dossier shall be based on data derived from studies complying with Union law on the principles of good laboratory practice, as applicable at the time of performance of those studies.

4. Where reference is made in the application dossier to data generated in a clinical trial, that clinical trial shall have been conducted in accordance with this Regulation or, if conducted prior to the date referred to in the second paragraph of Article 99, in accordance with Directive 2001/20/EC.

5. Where the clinical trial referred to in paragraph 4 has been conducted outside the Union, it shall have been conducted in accordance with principles equivalent to those of this Regulation as regards the rights and safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

6. Data from a clinical trial started as from the date referred to in the second paragraph of Article 99 shall only be submitted in an application dossier if that clinical trial has been registered prior to its start in a public register which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the WHO ICTRP.

Data from a clinical trial started before the date referred to in the second paragraph of Article 99 shall only be submitted in an application dossier if that clinical trial is registered in a public register which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the WHO ICTRP or if the results of that clinical trial have been published in an independent peer-reviewed scientific publication.

7. Data submitted in an application dossier which do not comply with paragraphs 3 to 6 shall not be considered in the assessment of an application for authorisation of a clinical trial or of a substantial modification.

Article 26

Language requirements

The language of the application dossier, or parts thereof, shall be determined by the Member State concerned.

Member States, in applying the first paragraph, shall consider accepting, for the documentation not addressed to the subject, a commonly understood language in the medical field.

Article 27

Update by way of delegated acts

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 85 in respect of amending Annexes I and II in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials.

CHAPTER V

PROTECTION OF SUBJECTS AND INFORMED CONSENT

Article 28

General rules

1. A clinical trial may be conducted only where all of the following conditions are met:

(a) the anticipated benefits to the subjects or to public health justify the foreseeable risks and inconveniences and compliance with this condition is constantly monitored;

(b) the subjects, or where a subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, have been informed in accordance with Article 29(2) to (6);

(c) the subjects, or where a subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, have given informed consent in accordance with Article 29(1), (7) and (8);

(d) the rights of the subjects to physical and mental integrity, to privacy and to the protection of the data concerning them in accordance with Directive 95/46/EC are safeguarded;

(e) the clinical trial has been designed to involve as little pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk as possible for the subjects and both the risk threshold and the degree of distress are specifically defined in the protocol and constantly monitored;

(f) the medical care provided to the subjects is the responsibility of an appropriately qualified medical doctor or, where appropriate, a qualified dental practitioner;

(g) the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative has been provided with the contact details of an entity where further information can be received in case of need;

(h) no undue influence, including that of a financial nature, is exerted on subjects to participate in the clinical trial.

2. Without prejudice to Directive 95/46/EC, the sponsor may ask the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative at the time when the subject or the legally designated representative gives his or her informed consent to participate in the clinical trial to consent to the use of his or her data outside the protocol of the clinical trial exclusively for scientific purposes. That consent may be withdrawn at any time by the subject or his or her legally designated representative.

The scientific research making use of the data outside the protocol of the clinical trial shall be conducted in accordance with the applicable law on data protection.

3. Any subject, or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, may, without any resulting detriment and without having to provide any justification, withdraw from the clinical trial at any time by revoking his or her informed consent. Without prejudice to Directive 95/46/EC, the withdrawal of the informed consent shall not affect the activities already carried out and the use of data obtained based on informed consent before its withdrawal.

Article 29

Informed consent

1. Informed consent shall be written, dated and signed by the person performing the interview referred to in point (c) of paragraph 2, and by the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative after having been duly informed in accordance with paragraph 2. Where the subject is unable to write, consent may be given and recorded through appropriate alternative means in the presence of at least one impartial witness. In that case, the witness shall sign and date the informed consent document. The subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative shall be provided with a copy of the document (or the record) by which informed consent has been given. The informed consent shall be documented. Adequate time shall be given for the subject or his or her legally designated representative to consider his or her decision to participate in the clinical trial.

2. Information given to the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative for the purposes of obtaining his or her informed consent shall:

(a) enable the subject or his or her legally designated representative to understand:

(i) the nature, objectives, benefits, implications, risks and inconveniences of the clinical trial;

(ii) the subject's rights and guarantees regarding his or her protection, in particular his or her right to refuse to participate and the right to withdraw from the clinical trial at any time without any resulting detriment and without having to provide any justification;

(iii) the conditions under which the clinical trial is to be conducted, including the expected duration of the subject's participation in the clinical trial; and

(iv) the possible treatment alternatives, including the follow-up measures if the participation of the subject in the clinical trial is discontinued;

(b) be kept comprehensive, concise, clear, relevant, and understandable to a layperson;

(c) be provided in a prior interview with a member of the investigating team who is appropriately qualified according to the law of the Member State concerned;

(d) include information about the applicable damage compensation system referred to in Article 76(1); and

(e) include the EU trial number and information about the availability of the clinical trial results in accordance with paragraph 6.

3. The information referred to in paragraph 2 shall be prepared in writing and be available to the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative.

4. In the interview referred to in point (c) of paragraph 2, special attention shall be paid to the information needs of specific patient populations and of individual subjects, as well as to the methods used to give the information.

5. In the interview referred to in point (c) of paragraph 2, it shall be verified that the subject has understood the information.

6. The subject shall be informed that the summary of the results of the clinical trial and a summary presented in terms understandable to a layperson will be made available in the EU database, referred to in Article 81 (the 'EU database'), pursuant to Article 37(4), irrespective of the outcome of the clinical trial, and, to the extent possible, when the summaries become available.

7. This Regulation is without prejudice to national law requiring that both the signature of the incapacitated person and the signature of his or her legally designated representative may be required on the informed consent form.

8. This Regulation is without prejudice to national law requiring that, in addition to the informed consent given by the legally designated representative, a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information given to him or her, shall also assent in order to participate in a clinical trial.

Article 30

Informed consent in cluster trials

1. Where a clinical trial is to be conducted exclusively in one Member State, that Member State may, without prejudice to Article 35, and by way of derogation from points (b), (c), and (g) of Article 28(1), Article 29(1), point (c) of Article 29(2), Article 29(3), (4) and (5), points (a), (b) and (c) of Article 31(1) and points (a), (b) and (c) of Article 32(1), allow the investigator to obtain informed consent by the simplified means set out in paragraph 2 of this Article, provided that all of the conditions set out in paragraph 3 of this Article are fulfilled.

2. For clinical trials that fulfil the conditions set out in paragraph 3, informed consent shall be deemed to have been obtained if:

(a) the information required under points (a), (b), (d) and (e) of Article 29(2) is given, in accordance with what is laid down in the protocol, prior to the inclusion of the subject in the clinical trial, and this information makes clear, in particular, that the subject can refuse to participate in, or withdraw at any time from, the clinical trial without any resulting detriment; and

(b) the potential subject, after being informed, does not object to participating in the clinical trial.

3. Informed consent may be obtained by the simplified means set out in paragraph 2, if all the following conditions are fulfilled:

(a) the simplified means for obtaining informed consent do not contradict national law in the Member State concerned;

(b) the methodology of the clinical trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products in a clinical trial;

(c) the clinical trial is a low-intervention clinical trial and the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation;

(d) there are no interventions other than the standard treatment of the subjects concerned;

(e) the protocol justifies the reasons for obtaining informed consent with simplified means and describes the scope of information provided to the subjects, as well as the ways of providing information.

4. The investigator shall document all refusals and withdrawals and shall ensure that no data for the clinical trial are collected from subjects that refuse to participate in or have withdrawn from the clinical trial.

Article 31

Clinical trials on incapacitated subjects

1. In the case of incapacitated subjects who have not given, or have not refused to give, informed consent before the onset of their incapacity, a clinical trial may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are met:

(a) the informed consent of their legally designated representative has been obtained;

(b) the incapacitated subjects have received the information referred to in Article 29(2) in a way that is adequate in view of their capacity to understand it;

(c) the explicit wish of an incapacitated subject who is capable of forming an opinion and assessing the information referred to in Article 29(2) to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator;

(d) no incentives or financial inducements are given to the subjects or their legally designated representatives, except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial;

(e) the clinical trial is essential with respect to incapacitated subjects and data of comparable validity cannot be obtained in clinical trials on persons able to give informed consent, or by other research methods;

(f) the clinical trial relates directly to a medical condition from which the subject suffers;

(g) there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce:

(i) a direct benefit to the incapacitated subject outweighing the risks and burdens involved; or

(ii) some benefit for the population represented by the incapacitated subject concerned when the clinical trial relates directly to the life-threatening or debilitating medical condition from which the subject suffers and such trial will pose only minimal risk to, and will impose minimal burden on, the incapacitated subject concerned in comparison with the standard treatment of the incapacitated subject's condition.

2. Point (g)(ii) of paragraph 1 shall be without prejudice to more stringent national rules prohibiting the conduct of those clinical trials on incapacitated subjects, where there are no scientific grounds to expect that participation in the clinical trial will produce a direct benefit to the subject outweighing the risks and burdens involved.

3. The subject shall as far as possible take part in the informed consent procedure.

Article 32

Clinical trials on minors

1. A clinical trial on minors may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are met:

(a) the informed consent of their legally designated representative has been obtained;

(b) the minors have received the information referred to in Article 29(2) in a way adapted to their age and mental maturity and from investigators or members of the investigating team who are trained or experienced in working with children;

(c) the explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information referred to in Article 29(2) to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator;

(d) no incentives or financial inducements are given to the subject or his or her legally designated representative except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial;

(e) the clinical trial is intended to investigate treatments for a medical condition that only occurs in minors or the clinical trial is essential with respect to minors to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods;

(f) the clinical trial either relates directly to a medical condition from which the minor concerned suffers or is of such a nature that it can only be carried out on minors;

(g) there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce:

(i) a direct benefit for the minor concerned outweighing the risks and burdens involved; or

(ii) some benefit for the population represented by the minor concerned and such a clinical trial will pose only minimal risk to, and will impose minimal burden on, the minor concerned in comparison with the standard treatment of the minor's condition.

2. The minor shall take part in the informed consent procedure in a way adapted to his or her age and mental maturity.

3. If during a clinical trial the minor reaches the age of legal competence to give informed consent as defined in the law of the Member State concerned, his or her express informed consent shall be obtained before that subject can continue to participate in the clinical trial.

Article 33

Clinical trials on pregnant or breastfeeding women

A clinical trial on pregnant or breastfeeding women may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, the following conditions are met:

(a) the clinical trial has the potential to produce a direct benefit for the pregnant or breastfeeding woman concerned, or her embryo, foetus or child after birth, outweighing the risks and burdens involved; or

(b) if such clinical trial has no direct benefit for the pregnant or breastfeeding woman concerned, or her embryo, foetus or child after birth, it can be conducted only if:

(i) a clinical trial of comparable effectiveness cannot be carried out on women who are not pregnant or breastfeeding;

(ii) the clinical trial contributes to the attainment of results capable of benefitting pregnant or breastfeeding women or other women in relation to reproduction or other embryos, foetuses or children; and

(iii) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the pregnant or breastfeeding woman concerned, her embryo, foetus or child after birth;

(c) where research is undertaken on breastfeeding women, particular care is taken to avoid any adverse impact on the health of the child; and

(d) no incentives or financial inducements are given to the subject except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial.

Article 34

Additional national measures

Member States may maintain additional measures regarding persons performing mandatory military service, persons deprived of liberty, persons who, due to a judicial decision, cannot take part in clinical trials, or persons in residential care institutions.

Article 35

Clinical trials in emergency situations

1. By way of derogation from points (b) and (c) of Article 28(1), from points (a) and (b) of Article 31(1) and from points (a) and (b) of Article 32(1), informed consent to participate in a clinical trial may be obtained, and information on the clinical trial may be given, after the decision to include the subject in the clinical trial, provided that this decision is taken at the time of the first intervention on the subject, in accordance with the protocol for that clinical trial" and that all of the following conditions are fulfilled:

(a) due to the urgency of the situation, caused by a sudden life-threatening or other sudden serious medical condition, the subject is unable to provide prior informed consent and to receive prior information on the clinical trial;

(b) there are scientific grounds to expect that participation of the subject in the clinical trial will have the potential to produce a direct clinically relevant benefit for the subject resulting in a measurable health-related improvement alleviating the suffering and/or improving the health of the subject, or in the diagnosis of its condition;

(c) it is not possible within the therapeutic window to supply all prior information to and obtain prior informed consent from his or her legally designated representative;

(d) the investigator certifies that he or she is not aware of any objections to participate in the clinical trial previously expressed by the subject;

(e) the clinical trial relates directly to the subject's medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative and to supply prior information, and the clinical trial is of such a nature that it may be conducted exclusively in emergency situations;

(f) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject in comparison with the standard treatment of the subject's condition.

2. Following an intervention pursuant to paragraph 1, informed consent in accordance with Article 29 shall be sought to continue the participation of the subject in the clinical trial, and information on the clinical trial shall be given, in accordance with the following requirements:

(a) regarding incapacitated subjects and minors, the informed consent shall be sought by the investigator from his or her legally designated representative without undue delay and the information referred to in Article 29(2) shall be given as soon as possible to the subject and to his or her legally designated representative;

(b) regarding other subjects, the informed consent shall be sought by the investigator without undue delay from the subject or his or her legally designated representative, whichever is sooner and the information referred to in Article 29(2) shall be given as soon as possible to the the subject or his or her legally designated representative, whichever is sooner.

For the purposes of point (b), where informed consent has been obtained from the legally designated representative, informed consent to continue the participation in the clinical trial shall be obtained from the subject as soon as he or she is capable of giving informed consent.

3. If the subject or, where applicable, his or her legally designated representative does not give consent, he or she shall be informed of the right to object to the use of data obtained from the clinical trial.

CHAPTER VI

START, END, TEMPORARY HALT, AND EARLY TERMINATION OF A CLINICAL TRIAL

Article 36

Notification of the start of a clinical trial and of the end of the recruitment of subjects

1. The sponsor shall notify each Member State concerned of the start of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the start of the clinical trial in relation to that Member State.

2. The sponsor shall notify each Member State concerned of the first visit of the first subject in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the first visit of the first subject in relation to that Member State.

3. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of the recruitment of subjects for a clinical trial in that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the recruitment of subjects. In case of re-start of recruitment, paragraph 1 shall apply.

Article 37

End of a clinical trial, temporary halt and early termination of a clinical trial and submission of the results

1. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in relation to that Member State.

2. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last Member State concerned.

3. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned and in all third countries in which the clinical trial has been conducted through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last of the Member States concerned and third countries in which the clinical trial has been conducted.

4. Irrespective of the outcome of a clinical trial, within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, the sponsor shall submit to the EU database a summary of the results of the clinical trial. The content of that summary is set out in Annex IV.

It shall be accompanied by a summary written in a manner that is understandable to laypersons. The content of that summary is set out in Annex V.

However, where, for scientific reasons detailed in the protocol, it is not possible to submit a summary of the results within one year, the summary of results shall be submitted as soon as it is available. In this case, the protocol shall specify when the results are going to be submitted, together with a justification.

In addition to the summary of the results, where the clinical trial was intended to be used for obtaining a marketing authorisation for the investigational medicinal product, the applicant for marketing authorisation shall submit to the EU database the clinical study report within 30 days after the day the marketing authorisation has been granted, the procedure for granting the marketing authorisation has been completed, or the applicant for marketing authorisation has withdrawn the application.

For cases where the sponsor decides to share raw data on a voluntary basis, the Commission shall produce guidelines for the formatting and sharing of those data.

5. The sponsor shall notify each Member State concerned of a temporary halt of a clinical trial in all Member States concerned for reasons not affecting the benefit-risk balance through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the temporary halt of the clinical trial in all Member States concerned and shall include the reasons for such action.

6. When a temporarily halted clinical trial referred to in paragraph 5 is resumed the sponsor shall notify each Member State concerned through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the restart of the temporarily halted clinical trial in all Member States concerned.

7. If a temporarily halted clinical trial is not resumed within two years, the expiry date of this period or the date of the decision of the sponsor not to resume the clinical trial, whichever is earlier, shall be deemed to be the date of the end of the clinical trial. In the case of early termination of the clinical trial, the date of the early termination shall be deemed to be the date of the end of the clinical trial.

In the case of early termination of the clinical trial for reasons not affecting the benefit-risk balance, the sponsor shall notify each Member State concerned through the EU portal of the reasons for such action and, when appropriate, follow-up measures for the subjects.

8. Without prejudice to paragraph 4, where the clinical trial protocol provides for an intermediate data analysis date prior to the end of the clinical trial, and the respective results of the clinical trial are available, a summary of those results shall be submitted to the EU database within one year of the intermediate data analysis date.

Article 38

Temporary halt or early termination by the sponsor for reasons of subject safety

1. For the purposes of this Regulation, the temporary halt or early termination of a clinical trial for reasons of a change of the benefit-risk balance shall be notified to the Member States concerned through the EU portal.

That notification shall be made without undue delay but not later than in 15 days of the date of the temporary halt or early termination. It shall include the reasons for such action and specify follow-up measures.

2. The restart of the clinical trial following a temporary halt as referred to in paragraph 1 shall be deemed to be a substantial modification subject to the authorisation procedure laid down in Chapter III.

Article 39

Update of the contents of the summary of results and summary for laypersons

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to amend Annexes IV and V, in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments, in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials.

CHAPTER VII

SAFETY REPORTING IN THE CONTEXT OF A CLINICAL TRIAL

Article 40

Electronic database for safety reporting

1. The European Medicines Agency established by Regulation (EC) No 726/2004 (the 'Agency') shall set up and maintain an electronic database for the reporting provided for in Articles 42 and 43. That database shall be a module of the database referred to in Article 24 of Regulation (EC) No 726/2004 (the 'Eudravigilance database').

2. The Agency shall, in collaboration with Member States, develop a standard web-based structured form for the reporting by sponsors to the database referred to in paragraph 1 of suspected unexpected serious adverse reactions.

Article 41

Reporting of adverse events and serious adverse events by the investigator to the sponsor

1. The investigator shall record and document adverse events or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to the safety evaluation and report them to the sponsor in accordance with the reporting requirements and within the periods specified in the protocol.

2. The investigator shall record and document all adverse events, unless the protocol provides differently. The investigator shall report to the sponsor all serious adverse events occurring to subjects treated by him or her in the clinical trial, unless the protocol provides differently.

The investigator shall report serious adverse events to the sponsor without undue delay but not later than within 24 hours of obtaining knowledge of the events, unless, for certain serious adverse events, the protocol provides that no immediate reporting is required. Where relevant, the investigator shall send a follow-up report to the sponsor to allow the sponsor to assess whether the serious adverse event has an impact on the benefit-risk balance of the clinical trial.

3. The sponsor shall keep detailed records of all adverse events reported to it by the investigator.

4. If the investigator becomes aware of a serious adverse event with a suspected causal relationship to the investigational medicinal product that occurs after the end of the clinical trial in a subject treated by him or her, the investigator shall, without undue delay, report the serious adverse event to the sponsor.

Article 42

Reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Agency

1. The sponsor of a clinical trial performed in at least one Member State shall report electronically and without delay to the database referred to in Article 40(1) all relevant information about the following suspected unexpected serious adverse reactions.:

(a) all suspected unexpected serious adverse reactions to investigational medicinal products occurring in that clinical trial, irrespective of whether the suspected unexpected serious adverse reaction has occurred at a clinical trial site in the Union or in a third country;

(b) all suspected unexpected serious adverse reactions related to the same active substance, regardless of pharmaceutical form and strength or indication investigated, in investigational medicinal products used in the clinical trial, occurring in a clinical trial performed exclusively in a third country, if that clinical trial is sponsored:

  (i) by that sponsor, or

  (ii) by another sponsor who is either part of the same parent company as the sponsor of the clinical trial, or who develops a medicinal product jointly, on the basis of a formal agreement, with the sponsor of the clinical trial. For this purpose, provision of the investigational medicinal product or information to a future potential marketing authorisation holder on safety matters shall not be considered a joint development; and

(c) all suspected unexpected serious adverse reactions to investigational medicinal products occurring in any of the subjects of the clinical trial, which are identified by or come to the attention of the sponsor after the end of the clinical trial.

2. The period for the reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Agency shall take account of the seriousness of the reaction and shall be as follows:

(a) in the case of fatal or life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions, as soon as possible and in any event not later than seven days after the sponsor became aware of the reaction;

(b) in the case of non-fatal or non-life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions, not later than 15 days after the sponsor became aware of the reaction;

(c) in the case of a suspected unexpected serious adverse reaction which was initially considered to be non-fatal or non-life threatening but which turns out to be fatal or life-threatening, as soon as possible and in any event not later than seven days after the sponsor became aware of the reaction being fatal or life-threatening.

Where necessary to ensure timely reporting, the sponsor may, in accordance with section 2.4 of Annex III, submit an initial incomplete report followed up by a complete report.

3. Where a sponsor, due to a lack of resources, does not have the possibility to report to the database referred to in Article 40(1) and the sponsor has the agreement of the Member State concerned, it may report to the Member State where the suspected unexpected serious adverse reaction occurred. That Member State shall report the suspected unexpected serious adverse reaction in accordance with paragraph 1 of this Article.

Article 43

Annual reporting by the sponsor to the Agency

1. Regarding investigational medicinal products other than placebo, the sponsor shall submit annually through the database referred to in Article 40(1) to the Agency a report on the safety of each investigational medicinal product used in a clinical trial for which it is the sponsor.

2. In the case of a clinical trial involving the use of more than one investigational medicinal product, the sponsor may, if provided for in the protocol, submit a single safety report on all investigational medicinal products used in that clinical trial.

3. The annual report referred to in paragraph 1 shall only contain aggregate and anonymised data.

4. The obligation referred to in paragraph 1 starts with the first authorisation of a clinical trial in accordance with this Regulation. It ends with the end of the last clinical trial conducted by the sponsor with the investigational medicinal product.

Article 44

Assessment by Member States

1. The Agency shall, by electronic means, forward to the Member States concerned the information reported in accordance with Article 42 and 43.

2. Member States shall cooperate in assessing the information reported in accordance with Articles 42and 43. The Commission may, by means of implementing acts, set up and modify the rules on such cooperation. Those implementing acts shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 88(2).

3. The responsible ethics committee shall be involved in the assessment of the information referred to in paragraphs 1 and 2, if it has been provided for in the law of the Member State concerned.

Article 45

Technical aspects

Technical aspects for safety reporting in accordance with Articles 41 to 44 are contained in Annex III. Where necessary in order to improve the level of protection of subjects, the Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to amend Annex III for any of the following purposes:

(a) improving the information on the safety of medicinal products;

(b) adapting technical requirements to technical progress;

(c) taking account of international regulatory developments in the field of safety requirements in clinical trials, endorsed by bodies in which the Union or the Member States participate.

Article 46

Reporting with regard to auxiliary medicinal products

Safety reporting with regard to auxiliary medicinal products shall be made in accordance with Chapter 3 of Title IX of Directive 2001/83/EC.

CHAPTER VIII

CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL, SUPERVISION BY THE SPONSOR, TRAINING AND EXPERIENCE, AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

Article 47

Compliance with the protocol and good clinical practice

The sponsor of a clinical trial and the investigator shall ensure that the clinical trial is conducted in accordance with the protocol and with the principles of good clinical practice.

Without prejudice to any other provision of Union law or Commission guidelines, the sponsor and the investigator, when drawing up the protocol and when applying this Regulation and the protocol, shall also take appropriate account of the quality standards and the ICH guidelines on good clinical practice.

The Commission shall make publicly available the detailed ICH guidelines on good clinical practice referred to in the second paragraph.

Article 48

Monitoring

In order to verify that the rights, safety and well-being of subjects are protected, that the reported data are reliable and robust, and that the conduct of the clinical trial is in compliance with the requirements of this Regulation, the sponsor shall adequately monitor the conduct of a clinical trial. The extent and nature of the monitoring shall be determined by the sponsor on the basis of an assessment that takes into consideration all characteristics of the clinical trial, including the following characteristics:

(a) whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial;

(b) the objective and methodology of the clinical trial; and

(c) the degree of deviation of the intervention from normal clinical practice.

Article 49

Suitability of individuals involved in conducting the clinical trial

The investigator shall be a medical doctor as defined in national law, or a person following a profession which is recognised in the Member State concerned as qualifying for an investigator because of the necessary scientific knowledge and experience in patient care.

Other individuals involved in conducting a clinical trial shall be suitably qualified by education, training and experience to perform their tasks.

Article 50

Suitability of clinical trial sites

The facilities where the clinical trial is to be conducted shall be suitable for the conduct of the clinical trial in compliance with the requirements of this Regulation.

Article 51

Traceability, storage, return and destruction of investigational medicinal products

1. Investigational medicinal products shall be traceable. They shall be stored, returned and/or destroyed as appropriate and proportionate to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, in particular, taking into account whether the investigational medicinal product is an authorised investigational medicinal product, and whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial.

The first subparagraph shall also apply to unauthorised auxiliary medicinal products.

2. The relevant information regarding the traceability, storage, return and destruction of medicinal products referred to in paragraph 1 shall be contained in the application dossier.

Article 52

Reporting of serious breaches

1. The sponsor shall notify the Member States concerned about a serious breach of this Regulation or of the version of the protocol applicable at the time of the breach through the EU portal without undue delay but not later than seven days of becoming aware of that breach.

2. For the purposes of this Article, a 'serious breach' means a breach likely to affect to a significant degree the safety and rights of a subject or the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

Article 53

Other reporting obligations relevant for subject safety

1. The sponsor shall notify the Member States concerned through the EU portal of all unexpected events which affect the benefit-risk balance of the clinical trial, but are not suspected unexpected serious adverse reactions as referred to in Article 42. That notification shall be made without undue delay but no later than 15 days from the date the sponsor became aware of this event.

2. The sponsor shall submit to the Member States concerned, through the EU portal, all inspection reports of third country authorities concerning the clinical trial. When requested by a Member State concerned, the sponsor shall submit a translation of the report or of its summary in an official language of the Union indicated in the request.

Article 54

Urgent safety measures

1. Where an unexpected event is likely to seriously affect the benefit-risk balance, the sponsor and the investigator shall take appropriate urgent safety measures to protect the subjects.

2. The sponsor shall notify the Member States concerned, through the EU portal, of the event and the measures taken.

That notification shall be made without undue delay but no later than seven days from the date the measures have been taken.

3. This Article is without prejudice to Chapters III and VII.

Article 55

Investigator's brochure

1. The sponsor shall provide the investigator with the investigator's brochure.

2. The investigator's brochure shall be updated where new and relevant safety information becomes available, and shall be reviewed by the sponsor at least once per year.

Article 56

Recording, processing, handling and storage of information

1. All clinical trial information shall be recorded, processed, handled, and stored by the sponsor or investigator, as applicable, in such a way that it can be accurately reported, interpreted and verified while the confidentiality of records and the personal data of the subjects remain protected in accordance with the applicable law on personal data protection.

2. Appropriate technical and organisational measures shall be implemented to protect information and personal data processed against unauthorised or unlawful access, disclosure, dissemination, alteration, or destruction or accidental loss, in particular where the processing involves the transmission over a network.

Article 57

Clinical trial master file

The sponsor and the investigator shall keep a clinical trial master file. The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to that clinical trial which allow verification of the conduct of a clinical trial and the quality of the data generated, taking into account all characteristics of the clinical trial, including in particular whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial. It shall be readily available, and directly accessible upon request, to the Member States.

The clinical trial master file kept by the investigator and that kept by the sponsor may have a different content if this is justified by the different nature of the responsibilities of the investigator and the sponsor.

Article 58

Archiving of the clinical trial master file

Unless other Union law requires archiving for a longer period, the sponsor and the investigator shall archive the content of the clinical trial master file for at least 25 years after the end of the clinical trial. However, the medical files of subjects shall be archived in accordance with national law.

The content of the clinical trial master file shall be archived in a way that ensures that it is readily available and accessible, upon request, to the competent authorities.

Any transfer of ownership of the content of the clinical trial master file shall be documented. The new owner shall assume the responsibilities set out in this Article.

The sponsor shall appoint individuals within its organisation to be responsible for archives. Access to archives shall be restricted to those individuals.

The media used to archive the content of the clinical trial master file shall be such that the content remains complete and legible throughout the period referred to in the first paragraph.

Any alteration to the content of the clinical trial master file shall be traceable.

Article 59

Auxiliary medicinal products

1. Only authorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial.

2. Paragraph 1 shall not apply where no authorised auxiliary medicinal product is available in the Union or where the sponsor cannot reasonably be expected to use an authorised auxiliary medicinal product. A justification to this effect shall be included in the protocol.

3. Member States shall ensure that unauthorised auxiliary medicinal products may enter their territories for the purpose of their use in a clinical trial in accordance with paragraph 2.

CHAPTER IX

MANUFACTURING AND IMPORT OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

Article 60

Scope of this Chapter

This Chapter shall apply to the manufacture and import of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products.

Article 61

Authorisation of manufacturing and import

1. The manufacturing and import of investigational medicinal products in the Union shall be subject to the holding of an authorisation.

2. In order to obtain the authorisation referred to in paragraph 1, the applicant shall meet the following requirements:

(a) it shall have at its disposal, for manufacture or import, suitable and sufficient premises, technical equipment and control facilities complying with the requirements set out in this Regulation;

(b) it shall have permanently and continuously at its disposal the services of at least one qualified person who fulfils the conditions of qualification set out in Article 49(2) and (3) of Directive 2001/83/EC ('qualified person').

3. The applicant shall specify, in the application for authorisation, the types and pharmaceutical forms of the investigational medicinal product manufactured or imported, the manufacturing or import operations, the manufacturing process where relevant, the site where the investigational medicinal products are to be manufactured or the site in the Union to which they are to be imported, and detailed information concerning the qualified person.

4. Articles 42 to 45, and point (e) of Article 46 of Directive 2001/83/EC shall apply *mutatis mutandis* to the authorisation referred to in paragraph 1.

5. Paragraph 1 shall not apply to any of the following processes:

(a) re-labelling or re-packaging, where those processes are carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member State concerned to carry out such processes, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State;

(b) preparation of radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member State concerned to carry out such process, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State;

(c) the preparation of medicinal products referred to in points (1) and (2) of Article 3 of Directive 2001/83/EC for use as investigational medicinal products, where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics legally authorised in the Member State concerned to carry out such process and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State.

6. Member States shall make the processes set out in paragraph 5 subject to appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial. They shall subject the processes to regular inspections.

Article 62

Responsibilities of the qualified person

1. The qualified person shall ensure that each batch of investigational medicinal products manufactured in or imported into the Union complies with the requirements set out in Article 63 and shall certify that those requirements are fulfilled.

2. The certification referred to in paragraph 1 shall be made available by the sponsor at the request of the Member State concerned.

Article 63

Manufacturing and import

1. Investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practice which ensures the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of clinical data generated in the clinical trial ('good manufacturing practice'). The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to specify the principles and guidelines of good manufacturing practice and the detailed arrangements for inspection for ensuring the quality of investigational medicinal products, taking account of subject safety or data reliability and robustness, technical progress and global regulatory developments in which the Union or the Member States are involved.

In addition, the Commission shall also adopt and publish detailed guidelines in line with those principles of good manufacturing practice and revise them when necessary in order to take account of technical and scientific progress.

2. Paragraph 1 shall not apply to the processes referred to in Article 61(5).

3. Investigational medicinal products imported into the Union shall be manufactured by applying quality standards at least equivalent to those laid down pursuant to paragraph 1.

4. The Member States shall ensure compliance with the requirements of this Article by means of inspections.

Article 64

Modification of authorised investigational medicinal products

Articles 61, 62 and 63 shall apply to authorised investigational medicinal products only as regards any modification of such products not covered by a marketing authorisation.

Article 65

Manufacturing of auxiliary medicinal products

Where the auxiliary medicinal product is not authorised, or where an authorised auxiliary medicinal product is modified while such modification is not covered by a marketing authorisation, it shall be manufactured according to the good manufacturing practice referred to in Article 63(1) orto at least an equivalent standard, in order to ensure appropriate quality.

CHAPTER X

LABELLING

Article 66

Unauthorised investigational and unauthorised auxiliary medicinal products

1. The following information shall appear on the outer packaging and on the immediate packaging of unauthorised investigational medicinal products and unauthorised auxiliary medicinal products:

(a) information to identify contact persons or persons involved in the clinical trial;

(b) information to identify the clinical trial;

(c) information to identify the medicinal product;

(d) information related to the use of the medicinal product.

2. The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, while taking account of the design of the clinical trial, whether the products are investigational or auxiliary medicinal product, and whether they are products with particular characteristics.

The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall be clearly legible.

A list of information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging is set out in Annex VI.

Article 67

Authorised investigational and authorised auxiliary medicinal products

1. Authorised investigational medicinal products and authorised auxiliary medicinal products shall be labelled:

(a) in accordance with Article 66(1); or

(b) in accordance with Title V of Directive 2001/83/EC.

2. Notwithstanding point (b) of paragraph 1, where the specific circumstances, provided for in the protocol, of a clinical trial so require in order to ensure the safety of the subject or the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, additional particulars relating to the identification of the clinical trial and of the contact person shall appear on the outer packaging and the immediate packaging of authorised investigational medicinal products. A list of these additional particulars appearing on the outer packaging and immediate packaging is set out in section C of Annex VI.

Article 68

Radiopharmaceuticals used as investigational medicinal products or as auxiliary medicinal products for a medical diagnosis

Articles 66 and 67 shall not apply to radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products or as diagnostic auxiliary medicinal products.

The products referred to in the first paragraph shall be labelled appropriately in order to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of data generated in the clinical trial.

Article 69

Language

The language of the information on the label shall be determined by the Member State concerned. The medicinal product may be labelled in several languages.

Article 70

Delegated act

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in respect of amending Annex VI in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial or to take account of technical progress.

CHAPTER XI

SPONSOR AND INVESTIGATOR

Article 71

Sponsor

A clinical trial may have one or several sponsors.

Any sponsor may delegate, in a written contract, any or all of its tasks to an individual, a company, an institution or an organisation. Such delegation shall be without prejudice to the responsibility of the sponsor, in particular regarding the safety of subjects and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

The investigator and the sponsor may be the same person.

Article 72

Co-sponsorship

1. Without prejudice to Article 74, where a clinical trial has more than one sponsor, all sponsors shall have the responsibilities of a sponsor set out in this Regulation, unless the sponsors decide otherwise in a written contract setting out their respective responsibilities. Where the contract does not specify to which sponsor a given responsibility is attributed, that responsibility shall lie with all sponsors.

2. By way of derogation from paragraph 1, the sponsors shall be jointly responsible for establishing:

(a) a sponsor responsible for compliance with the obligations of a sponsor in the authorisation procedures set out in Chapters II and III;

(b) a sponsor responsible for being a contact point for receiving all questions from subjects, investigators or any Member State concerned regarding the clinical trial and providing answers to them;

(c) a sponsor responsible for implementing the measures taken in accordance with Article 77.

Article 73

Principal investigator

A principal investigator shall ensure compliance of a clinical trial at a clinical trial site with the requirements of this Regulation.

The principal investigator shall assign tasks among the members of the team of investigators in a way which is not compromising the safety of subjects and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial at that clinical trial site.

Article 74

Legal representative of the sponsor in the Union

1. Where the sponsor of a clinical trial is not established in the Union, that sponsor shall ensure that a natural or legal person is established in the Union as its legal representative. Such legal representative shall be responsible for ensuring compliance with the sponsor's obligations pursuant to this Regulation, and shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation. Any communication to that legal representative shall be deemed to be a communication to the sponsor.

2. Member States may choose not to apply paragraph 1 as regards clinical trials to be conducted solely on their territory, or on their territory and the territory of a third country, provided that they ensure that the sponsor establishes at least a contact person on their territory in respect of that clinical trial who shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation.

3. As regards clinical trials to be conducted in more than one Member State, all those Member States may choose not to apply paragraph 1 provided that they ensure that the sponsor establishes at least a contact person in the Union in respect of that clinical trial who shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation.

Article 75

Liability

This Chapter shall not affect the civil and criminal liability of the sponsor, investigator, or persons to whom the sponsor has delegated tasks.

CHAPTER XII

DAMAGE COMPENSATION

Article 76

Damage compensation

1. Member States shall ensure that systems for compensation for any damage suffered by a subject resulting from participation in a clinical trial conducted on their territory are in place in the form of insurance, a guarantee, or a similar arrangement that is equivalent as regards its purpose and which is appropriate to the nature and the extent of the risk.

2. The sponsor and the investigator shall make use of the system referred to in paragraph 1 in the form appropriate for the Member State concerned where the clinical trial is conducted.

3. Member States shall not require any additional use of the system referred to in paragraph 1 from the sponsor for low-intervention clinical trials, if any possible damage that could be suffered by a subject resulting from the use of the investigational medicinal product in accordance with the protocol of that specific clinical trial on the territory of that Member State is covered by the applicable compensation system already in place.

CHAPTER XIII

SUPERVISION BY MEMBER STATES, UNION INSPECTIONS AND CONTROLS

Article 77

Corrective measures to be taken by Member States

1. Where a Member State concerned has justified grounds for considering that the requirements set out in this Regulation are no longer met, it may take the following measures on its territory:

(a) revoke the authorisation of a clinical trial;

(b) suspend a clinical trial;

(c) require the sponsor to modify any aspect of the clinical trial.

2. Before the Member State concerned takes any of the measures referred to in paragraph 1 it shall, except where immediate action is required, ask the sponsor and/or the investigator for their opinion. That opinion shall be delivered within seven days.

3. The Member State concerned shall immediately after taking a measure referred to in paragraph 1 inform all Member States concerned through the EU portal.

4. Each Member State concerned may consult the other Member States concerned before taking any of the measures referred to in paragraph 1.

Article 78

Member State inspections

1. Member States shall appoint inspectors to perform inspections in order to supervise compliance with this Regulation. They shall ensure that those inspectors are adequately qualified and trained.

2. Inspections shall be conducted under the responsibility of the Member State where the inspection takes place.

3. Where a Member State concerned intends to carry out an inspection on its territory or in a third country with regard to one or several clinical trials which are conducted in more than one Member State concerned, it shall notify its intention to the other Member States concerned, the Commission and the Agency, through the EU portal, and shall inform them of its findings after the inspection.

4. Inspections fees, if any, may be waived for non-commercial sponsors.

5. In order to efficiently use the resources available and to avoid duplications, the Agency shall coordinate the cooperation between Member States concerned on inspections conducted in Member States, in third countries, and inspections conducted in the framework of an application for a marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004.

6. Following an inspection, the Member State under whose responsibility the inspection has been conducted shall draw up an inspection report. That Member State shall make the inspection report available to the inspected entity and the sponsor of the relevant clinical trial and shall submit the inspection report through the EU portal.

7. The Commission shall specify, by means of implementing acts, the detailed arrangements for the inspection procedures including the qualification and training requirements for inspectors. Those implementing acts shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 88(2).

Article 79

Union controls

1. The Commission may conduct controls in order to verify:

(a) whether Member States correctly supervise compliance with this Regulation;

(b) whether the regulatory system applicable to clinical trials conducted outside the Union ensures that point 8 of the Introduction and general principles contained in Annex I to Directive 2001/83/EC is complied with;

(c) whether the regulatory system applicable to clinical trials conducted outside the Union ensures that Article 25(5) of this Regulation is complied with.

2. The Union controls referred to in point (a) of paragraph 1 shall be organised in cooperation with the Member States concerned.

The Commission shall prepare in cooperation with the Member States a programme for the Union controls referred to in points (b) and (c) of paragraph 1.

The Commission shall report on the findings of each Union control carried out. Those reports shall, if appropriate, contain recommendations. The Commission shall submit those reports through the EU portal.

CHAPTER XIV

IT INFRASTRUCTURE

Article 80

EU portal

The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a portal at Union level as a single entry point for the submission of data and information relating to clinical trials in accordance with this Regulation. The EU portal shall be technically advanced and user-friendly so as to avoid unnecessary work.

Data and information submitted through the EU portal shall be stored in the EU database.

Article 81

EU database

1. The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a EU database at Union level. The Agency shall be considered to be the controller of the EU database and shall be responsible for avoiding unnecessary duplication between the EU database and the EudraCT and Eudravigilance databases.

The EU database shall contain the data and information submitted in accordance with this Regulation.

The EU database shall identify each clinical trial by a unique EU trial number. The sponsor shall refer to this EU trial number in any subsequent submission relating or referring to that clinical trial.

2. The EU database shall be established to enable cooperation between the competent authorities of the Member States concerned to the extent that it is necessary for the application of this Regulation and to search for specific clinical trials. It shall also facilitate the communication between sponsors and Member States concerned and enable sponsors to refer to previous submissions of an application for authorisation of a clinical trial or a substantial modification. It shall also enable citizens of the Union to have access to clinical information about medicinal products. To this end all data held in the EU database shall be in an easily searchable format, all related data shall be grouped together by way of the EU trial number, and hyperlinks shall be provided to link together related data and documents held on the EU database and other databases managed by the Agency.

3. The EU database shall support the recording and submission to the Medicinal Product Dictionary, contained in the Eudravigilance database, of all the data on medicinal products without a marketing authorisation in the Union and substances not authorised as part of a medicinal product in the Union, that are necessary for the maintenance of that dictionary. To this effect and also with the purpose of enabling the sponsor to cross-refer to prior applications, an EU medicinal product number shall be issued for every medicinal product without a marketing authorisation and an EU active substances code shall be issued for each new active substance not previously authorised as part of a medicinal product in the Union. This shall be done before or during the application for authorisation of the first clinical trial with that product or active substance submitted in accordance with this Regulation. Those numbers shall be mentioned in all subsequent applications for clinical trials and for substantial modifications.

The data submitted, in accordance with the first subparagraph, describing medicinal products and substances shall comply with Union and international standards for the identification of medicinal products and active substances. When an investigational medicinal product which already has a marketing authorisation in the Union and/or an active substance which is part of a medicinal product with a marketing authorisation in the Union, is to be used in a clinical trial, the relevant product and active substance numbers shall be referred to in the application for that clinical trial.

4. The EU database shall be publicly accessible unless, for all or part of the data and information contained therein, confidentiality is justified on any of the following grounds:

(a) protecting personal data in accordance with Regulation (EC) No 45/2001;

(b) protecting commercially confidential information, in particular through taking into account the status of the marketing authorisation for the medicinal product, unless there is an overriding public interest in disclosure;

(c) protecting confidential communication between Member States in relation to the preparation of the assessment report;

(d) ensuring effective supervision of the conduct of a clinical trial by Member States.

5. Without prejudice to paragraph 4, unless there is an overriding public interest in disclosure, data contained in the application dossier shall not be publicly accessible before the decision on the clinical trial has been made.

6. The EU database shall contain personal data only insofar as this is necessary for the purposes of paragraph 2.

7. No personal data of subjects shall be publicly accessible.

8. The user interface of the EU database shall be available in all official languages of the Union.

9. The sponsor shall permanently update in the EU database information on any changes to the clinical trials which are not substantial modifications but are relevant for the supervision of the clinical trial by the Member States concerned.

10. The Agency, the Commission and Member States shall ensure that the data subject may effectively exercise his or her rights to information, to access, to rectify and to object in accordance with Regulation (EC) No 45/2001 and national data protection legislation implementing Directive 95/46/EC, respectively. They shall ensure that the data subject may effectively exercise the right of access to data relating to him or her, and the right to have inaccurate or incomplete data corrected or erased. Within their respective responsibilities, the Agency, the Commission and Member States shall ensure that inaccurate and unlawfully processed data are deleted, in accordance with the applicable law. Corrections and deletions shall be carried out as soon as possible, but no later than 60 days of a request being made by a data subject.

Article 82

Functionality of the EU portal and the EU database

1. The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, draw up the functional specifications for the EU portal and the EU database, together with the time frame for their implementation.

2. The Management Board of the Agency shall, on the basis of an independent audit report, inform the Commission when it has verified that the EU portal and the EU database have achieved full functionality and the systems meet the functional specifications drawn up pursuant to paragraph 1.

3. The Commission shall, when it is satisfied that the conditions referred to in paragraph 2 have been fulfilled, publish a notice to that effect in the *Official Journal of the European Union*.

CHAPTER XV

COOPERATION BETWEEN MEMBER STATES

Article 83

National contact points

1. Each Member State shall designate one national contact point in order to facilitate the functioning of the procedures set out in Chapters II and III.

2. Each Member State shall communicate the contact point referred to in paragraph 1 to the Commission. The Commission shall publish a list of the national contact points.

Article 84

Support by the Agency and the Commission

The Agency shall support the functioning of the cooperation of the Member States in the framework of the authorisation procedures set out in Chapters II and III of this Regulation by maintaining and updating the EU portal and the EU database in accordance with the experience acquired during the implementation of this Regulation.

The Commission shall support the functioning of the cooperation of the Member States referred to in Article 44(2).

Article 85

Clinical Trials Coordination and Advisory Group

1. A Clinical Trials Coordination and Advisory Group (CTAG), composed of the national contact points referred to in Article 83 is hereby established.

2. The CTAG shall have the following tasks:

(a) to support the exchange of information between the Member States and the Commission on the experience acquired with regard to the implementation of this Regulation;

(b) to assist the Commission in providing the support referred to in the second paragraph of Article 84;

(c) to prepare recommendations on criteria regarding the selection of a reporting Member State.

3. The CTAG shall be chaired by a representative of the Commission.

4. The CTAG shall meet at regular intervals and whenever the situation requires, on a request from the Commission or a Member State. Any item of the agenda of the meeting shall be placed at the request of the Commission or a Member State.

5. The secretariat shall be provided by the Commission.

6. The CTAG shall draw up its rules of procedure. The rules of procedure shall be made public.

CHAPTER XVI

FEES

Article 86

General principle

This Regulation shall be without prejudice to the possibility for Member States to levy a fee for the activities set out in this Regulation, provided that the level of the fee is set in a transparent manner and on the basis of cost recovery principles. Member States may establish reduced fees for non-commercial clinical trials.

Article 87

One payment per activity per Member State

A Member State shall not require, for an assessment as referred to in Chapters II and III, multiple payments to different bodies involved in this assessment.

CHAPTER XVII

IMPLEMENTING ACTS AND DELEGATED ACTS

Article 88

Committee procedure

1. The Commission shall be assisted by the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use established by Directive 2001/83/EC. That committee shall be a committee within the meaning of Regulation (EU) No 182/2011.

2. Where reference is made to this paragraph, Article 5 of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.

Where the committee delivers no opinion, the Commission shall not adopt the draft implementing act and the third subparagraph of Article 5(4) of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.

Article 89

Exercise of the delegation

1. The power to adopt delegated acts is conferred on the Commission subject to the conditions laid down in this Article.

2. The power to adopt delegated acts referred to in Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 shall be conferred on the Commission for a period of five years from the date referred to in the second paragraph of Article 99. The Commission shall draw up a report in respect of the delegated powers not later than six months before the end of the five year period. The delegation of powers shall be tacitly extended for periods of an identical duration, unless the European Parliament or the Council opposes such extension not later than three months before the end of each period.

3. The delegation of power referred to in Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 may be revoked at any time by the European Parliament or by the Council. A decision of revocation shall put an end to the delegation of the power specified in that decision. It shall take effect the day following the publication of the decision in the *Official Journal of the European Union* or at a later date specified therein. It shall not affect the validity of any delegated acts already in force.

4. As soon as it adopts a delegated act, the Commission shall notify it simultaneously to the European Parliament and to the Council.

5. A delegated act adopted pursuant to Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 shall enter into force only if no objection has been expressed either by the European Parliament or the Council within a period of two months from notification of that act to the European Parliament and the Council or if, before the expiry of that period, the European Parliament and the Council have both informed the Commission that they will not object. That period shall be extended by two months at the initiative of the European Parliament or the Council.

CHAPTER XVIII

MISCELLANEOUS PROVISIONS

Article 90

Specific requirements for special groups of medicinal products

This Regulation shall not affect the application of national law prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells, or the sale, supply or use of medicinal products containing, consisting of or derived from those cells, or of medicinal products used as abortifacients or of medicinal products containing narcotic substances within the meaning of the relevant international conventions in force such as the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 of the United Nations. The Member States shall communicate that national law to the Commission.

No gene therapy clinical trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity.

Article 91

Relation with other Union legislation

This Regulation shall be without prejudice to Council Directive 97/43/Euratom ([1]), Council Directive 96/29/Euratom ([2]), Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council ([3]), Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council ([4]), Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council ([5]), Directive 2010/53/EC of the European Parliament and of the Council ([6]), and Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council. ([7])

([1]) Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466/Euratom (OJ L 180, 9.7.1997, p. 22).
([2]) Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionizing radiation (OJ L 159, 29.6.1996, p. 1).
([3]) Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC (OJ L 106, 17.4.2001, p. 1).
([4]) Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (OJ L 102, 7.4.2004, p. 48).
([5]) Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30).
([6]) Directive 2010/53/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation (OJ L 207, 6.8.2010, p. 14).
([7]) Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms (OJ L 125, 21.5.2009, p. 75).

Article 92

Investigational medicinal products, other products and procedures, free of charge for the subject

Without prejudice to the Member States' competence for the definition of their health policy and for the organisation and delivery of health services and medical care, the costs for investigational medicinal products, auxiliary medicinal products, medical devices used for their administration and procedures specifically required by the protocol shall not be borne by the subject, unless the law of the Member State concerned provides otherwise.

Article 93

Data protection

1. Member States shall apply Directive 95/46/EC to the processing of personal data carried out in the Member States pursuant to this Regulation.

2. Regulation (EC) No 45/2001 shall apply to the processing of personal data carried out by the Commission and the Agency pursuant to this Regulation.

Article 94

Penalties

1. Member States shall lay down rules on penalties applicable to infringements of this Regulation and shall take all measures necessary to ensure that they are implemented. The penalties provided for shall be effective, proportionate and dissuasive.

2. The rules referred to in paragraph 1 shall address, inter alia, the following:

(a) non-compliance with the provisions laid down in this Regulation on submission of information intended to be made publicly available to the EU database;

(b) non-compliance with the provisions laid down in this Regulation on subject safety.

Article 95

Civil and criminal liability

This Regulation is without prejudice to national and Union law on the civil and criminal liability of a sponsor or an investigator.

CHAPTER XIX

FINAL PROVISIONS

Article 96

Repeal

1. Directive 2001/20/EC is repealed as from the date referred to in the second paragraph of Article 99.

2. References to Directive 2001/20/EC shall be construed as references to this Regulation and shall be read in accordance with the correlation table laid down in Annex VII.

Article 97

Review

Five years after the date referred to in the second paragraph of Article 99, and every five years thereafter, the Commission shall present a report to the European Parliament and to the Council on the application of this Regulation. That report shall include an assessment of the impact that the Regulation has had on scientific and technological progress, comprehensive information on the different types of clinical trials authorised pursuant to this Regulation, and the measures required in order to maintain the competitiveness of European clinical research. The Commission shall, if appropriate, present a legislative proposal based on that report in order to update the provisions set out in this Regulation.

Article 98

Transitional provision

1. By way of derogation from Article 96(1) of this Regulation, where the request for authorisation of a clinical trial has been submitted before the date referred to in the second paragraph of Article 99 of this Regulation pursuant to Directive 2001/20/EC, that clinical trial shall continue to be governed by that Directive until three years from that date.

2. By way of derogation from Article 96(1) of this Regulation, where the request for authorisation of a clinical trial is submitted between six months after the date of publication of the notice referred to in Article 82(3) of this Regulation and 18 months after the date of publication of that notice, or, if the publication of that notice occurs earlier than 28 November 2015, where that request is submitted between 28 May 2016 and 28 May 2017, that clinical trial may be started in accordance with Articles 6, 7 and 9 of Directive 2001/20/EC. That clinical trial shall continue to be governed by that Directive until 42 months after the date of publication of the notice referred to in Article 82(3) of this Regulation, or, if that publication occurs earlier than 28 November 2015, until 28 May 2019.

Article 99

Entry into force

This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the *Official Journal of the European Union*.

It shall apply as from six months after the publication of the notice referred to in Article 82(3), but in any event no earlier than 28 May 2016.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Strasbourg, 16 April 2014.

For the European Parliament	*For the Council*
The President	*The President*
M. SCHULZ	D. KOURKOULAS

ANNEX I

APPLICATION DOSSIER FOR THE INITIAL APPLICATION

A. INTRODUCTION AND GENERAL PRINCIPLES

1. The sponsor shall, where appropriate, refer to any previous applications. If these applications have been submitted by another sponsor, the written agreement from that sponsor shall be submitted.

2. Where a clinical trial has more than one sponsor, detailed information of the responsibilities of each of the sponsors shall be submitted in the application dossier.

3. The application shall be signed by the sponsor or a representative of the sponsor. This signature confirms that the sponsor is satisfied that:

   (a) the information provided is complete;

   (b) the attached documents contain an accurate account of the information available;

   (c) the clinical trial is to be conducted in accordance with the protocol; and

   (d) the clinical trial is to be conducted in accordance with this Regulation.

4. The application dossier for an application limited to Part I of the assessment report referred to in Article 11 shall be limited to sections B to J and Q of this Annex.

5. Without prejudice to Article 26, the application dossier for an application limited to Part II of the assessment report referred to in Article 11 and the application dossier for an application referred to in Article 14 shall be limited to sections K to R of this Annex.

B. COVER LETTER

6. The cover letter shall specify the EU trial number and the universal trial number and shall draw attention to any features which are particular to the clinical trial.

7. However, in the cover letter it is not necessary to reproduce information already contained in the EU application form, with the following exceptions:

   (a) specific features of the clinical trial population, such as subjects not able to give informed consent, minors and pregnant or breastfeeding women;

   (b) whether the clinical trial involves the first administration of a new active substance to humans;

   (c) whether scientific advice relating to the clinical trial or the investigational medicinal product has been given by the Agency, a Member State or a third country;

   (d) whether the clinical trial is part or is intended to be part of a Paediatric Investigation Plan (PIP) as referred to in Title II, Chapter 3, of Regulation (EC) No 1901/2006 (if the Agency has already issued a decision on the PIP, the cover letter contains the link to the decision of the Agency on its website);

   (e) whether investigational medicinal products or auxiliary medicinal products are a narcotic, psychotropic or radiopharmaceutical;

   (f) whether the investigational medicinal products consist of or contain a genetically-modified organism or organisms;

   (g) whether the sponsor has obtained an orphan designation for the investigational medicinal product for an orphan condition;

   (h) a comprehensive list, including the regulatory status, of all investigational medicinal products and a list of all auxiliary medicinal products; and

(i) a list of medical devices which are to be investigated in the clinical trial but which are not part of the investigational medicinal product or products, together with a statement as to whether the medical devices are CE-marked for the intended use.

8. The cover letter shall indicate where the information listed in paragraph 7 is contained in the application dossier.

9. The cover letter shall indicate if the clinical trial is considered by the sponsor to be a low-intervention clinical trial and shall contain a detailed justification thereof.

10. The cover letter shall indicate if the methodology of the clinical trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products in a clinical trial, and as a consequence whether informed consent will be obtained by simplified means.

11. The cover letter shall indicate the location in the application dossier of the information necessary for assessing whether an adverse reaction is a suspected unexpected serious adverse reaction, that is the reference safety information.

12. In the case of a resubmission, the cover letter shall specify the EU trial number for the previous clinical trial application, highlight the changes as compared to the previous submission and, if applicable, specify how any unresolved issues in the first submission have been addressed.

C. EU APPLICATION FORM

13. The EU application form, duly completed.

D. PROTOCOL

14. The protocol shall describe the objective, design, methodology, statistical considerations, purpose and organisation of the clinical trial.

15. The protocol shall be identified by:

(a) the title of the clinical trial;

(b) the EU trial number;

(c) the sponsor's protocol code number specific for all versions of it (if relevant);

(d) the date and number of the version, to be updated when it is amended;

(e) a short title or name assigned to the protocol; and

(f) the name and address of the sponsor, as well as the name and function of the representative or representatives of the sponsor authorised to sign the protocol or any substantial modification to the protocol.

16. The protocol shall, when possible, be written in an easily accessible and searchable format, rather than scanned images.

17. The protocol shall at least include:

(a) a statement that the clinical trial is to be conducted in compliance with the protocol, with this Regulation and with the principles of good clinical practice;

(b) a comprehensive list of all investigational medicinal products and of all auxiliary medicinal products;

(c) a summary of findings from non-clinical studies that potentially have clinical significance and from other clinical trials that are relevant to the clinical trial;

(d) a summary of the known and potential risks and benefits including an evaluation of the anticipated benefits and risks to allow assessment in accordance with Article 6; for subjects in a clinical trial in an emergency situation, the scientific grounds for expecting that the participation of the subjects has the potential to produce a direct clinically relevant benefit shall be documented;

(e) where patients were involved in the design of the clinical trial, a description of their involvement;

(f) a description of, and justification for, the dosage, the dosage regime, the route and mode of administration, and the treatment period for all investigational medicinal products and auxiliary medicinal products;

(g) a statement of whether the investigational medicinal products and auxiliary medicinal products used in the clinical trial are authorised; if authorised, whether they are to be used in the clinical trial in accordance with the terms of their marketing authorisations, and, if not authorised, a justification for the use of non-authorised auxiliary medicinal products in the clinical trial;

(h) a description of the groups and subgroups of the subjects participating in the clinical trial, including, where relevant, groups of subjects with specific needs, for example. age, gender, participation of healthy volunteers, subjects with rare and ultra rare diseases;

(i) references to literature and data that are relevant to the clinical trial, and that provide background for the clinical trial;

(j) a discussion of the relevance of the clinical trial in order to allow assessment in accordance with Article 6;

(k) a description of the type of clinical trial to be conducted and a discussion of the trial design (including a schematic diagram of trial design, procedures and stages, if relevant);

(l) a specification of the primary end-points and the secondary end-points, if any, to be measured during the clinical trial;

(m) a description of the measures taken to minimise bias, including, if applicable, randomisation and blinding;

(n) a description of the expected duration of subject participation and a description of the sequence and duration of all clinical trial periods, including follow-up, if relevant;

(o) a clear and unambiguous definition of the end of the clinical trial in question and, if it is not the date of the last visit of the last subject, a specification of the estimated end date and a justification thereof;

(p) a description of the criteria for discontinuing parts of the clinical trial or the entire clinical trial;

(q) arrangements for the maintenance of clinical trial treatment randomisation codes and procedures for breaking codes, if relevant;

(r) a description of procedures for the identification of data to be recorded directly on the Case Report Forms considered as source data;

(s) a description of the arrangements to comply with the applicable rules for the collection, storage and future use of biological samples from clinical trial subjects, where applicable, unless contained in a separate document;

(t) a description of the arrangements for tracing, storing, destroying and returning the investigational medicinal product and unauthorised auxiliary medicinal product in accordance with Article 51;

(u) a description of the statistical methods to be employed, including, if relevant:

— timing of any planned interim analysis and the number of subjects planned to be enrolled;

— reasons for choice of sample size;

— calculations of the power of the clinical trial and clinical relevance;

— the level of significance to be used;

— criteria for the termination of the clinical trial;

— procedures for accounting for missing, unused, and spurious data and for reporting any deviation from the original statistical plan; and

— the selection of subjects to be included in the analyses;

(v) a description of the subject inclusion and exclusion criteria, including criteria for withdrawing individual subjects from treatment or from the clinical trial;

(w) a description of procedures relating to the withdrawal of subjects from treatment or from the clinical trial including procedures for the collection of data regarding withdrawn subjects, procedures for replacement of subjects and the follow-up of subjects that have withdrawn from treatment or from the clinical trial;

(x) a justification for including subjects who are incapable of giving informed consent or other special populations, such as minors;

(y) a justification for the gender and age allocation of subjects and, if a specific gender or age group is excluded from or underrepresented in the clinical trials, an explanation of the reasons and justification for these exclusion criteria;

(z) a detailed description of the recruitment and informed consent procedure, especially when subjects are incapable of giving informed consent;

(aa) a description of the treatments, including medicinal products, which are permitted or not permitted, before or during the clinical trial;

(ab) a description of the accountability procedures for the supply and administration of medicinal products to subjects including the maintenance of blinding, if applicable;

(ac) a description of procedures for monitoring subject compliance, if applicable;

(ad) a description of arrangements for monitoring the conduct of the clinical trial;

(ae) a description of the arrangements for taking care of the subjects after their participation in the clinical trial has ended, where such additional care is necessary because of the subjects' participation in the clinical trial and where it differs from that normally expected for the medical condition in question;

(af) a specification of the efficacy and safety parameters as well as the methods and timing for assessing, recording, and analysing these parameters;

(ag) a description of ethical considerations relating to the clinical trial if those have not been described elsewhere;

(ah) a statement from the sponsor (either in the protocol or in a separate document) confirming that the investigators and institutions involved in the clinical trial are to permit clinical trial-related monitoring, audits and regulatory inspections, including provision of direct access to source data and documents;

(ai) a description of the publication policy;

(aj) duly substantiated reasons for the submission of the summary of the results of the clinical trials after more than one year;

(ak) a description of the arrangements to comply with the applicable rules on the protection of personal data; in particular organisational and technical arrangements that will be implemented to avoid unauthorised access, disclosure, dissemination, alteration or loss of information and personal data processed;

(al) a description of measures that will be implemented to ensure confidentiality of records and personal data of subjects;

(am) a description of measures that will be implemented in case of data security breach in order to mitigate the possible adverse effects.

18. If a clinical trial is conducted with an active substance available in the Union under different trade names in a number of authorised medicinal products, the protocol may define the treatment in terms of the active substance or Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code (level 3-5) only and not specify the trade name of each product.

19. With regard to the notification of adverse events, the protocol shall identify the categories of:

(a) adverse events or laboratory anomalies that are critical to safety evaluations and must be reported by the investigator to the sponsor, and

(b) serious adverse events which do not require immediate reporting by the investigator to the sponsor.

20. The protocol shall describe the procedures for:

(a) eliciting and recording adverse events by the investigator, and the reporting of relevant adverse events by the investigator to the sponsor;

(b) reporting by the investigator to the sponsor of those serious adverse events which have been identified in the protocol as not requiring immediate reporting;

(c) reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Eudravigilance database; and

(d) follow-up of subjects after adverse reactions including the type and duration of follow-up.

21. In case the sponsor intends to submit a single safety report on all investigational medicinal products used in the clinical trial in accordance with Article 43(2), the protocol shall indicate the reasons thereof.

22. Issues regarding labelling and the unblinding of investigational medicinal products shall be addressed in the protocol, where necessary.

23. The protocol shall be accompanied by the Charter of the Data Safety Monitoring Committee, if applicable.

24. The protocol shall be accompanied by a synopsis of the protocol.

E. INVESTIGATOR'S BROCHURE (IB)

25. An IB, which has been prepared in accordance with the state of scientific knowledge and international guidance, shall be submitted.

26. The purpose of the IB is to provide the investigators and others involved in the clinical trial with information to facilitate their understanding of the rationale for, and their compliance with, key features of the protocol, such as the dose, dose frequency/interval, methods of administration, and safety monitoring procedures.

27. The information in the IB shall be presented in a concise, simple, objective, balanced and non-promotional form that enables a clinician or investigator to understand it and make an unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed clinical trial. It shall be prepared from all available information and evidence that supports the rationale for the proposed clinical trial and the safe use of the investigational medicinal product in the clinical trial and be presented in the form of summaries.

28. If the investigational medicinal product is authorised, and is used in accordance with the terms of the marketing authorisation, the approved summary of product characteristics (SmPC) shall be the IB. If the conditions of use in the clinical trial differ from those authorised, the SmPC shall be supplemented with a summary of relevant non-clinical and clinical data that support the use of the investigational medicinal product in the clinical trial. Where the investigational medicinal product is identified in the protocol only by its active substance, the sponsor shall select one SmPC as equivalent to the IB for all medicinal products that contain that active substance and are used at any clinical trial site.

29. For a multinational clinical trial where the medicinal product to be used in each Member State concerned is authorised at national level, and the SmPC varies among Member States concerned, the sponsor shall choose one SmPC for the whole clinical trial. This SmPC shall be the one best suited to ensure patient safety.

30. If the IB is not an SmPC, it shall contain a clearly identifiable section called the 'Reference Safety Information' (RSI). In accordance with paragraphs 10 and 11 of Annex III, the RSI shall contain product information on the investigational medicinal product and on how to determine what adverse reactions are to be considered as expected adverse reactions, and on the frequency and nature of those adverse reactions.

F. DOCUMENTATION RELATING TO COMPLIANCE WITH GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) FOR THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

31. As regards documentation relating to GMP compliance, the following shall apply.

32. No documentation needs to be submitted where the investigational medicinal product is authorised and is not modified, whether or not it is manufactured in the Union.

33. If the investigational medicinal product is not authorised, and does not have a marketing authorisation from a third country that is party to the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and is not manufactured in the Union, the following documentation shall be submitted:

    (a) a copy of the authorisation referred to in Article 61; and

    (b) certification by the qualified person in the Union that the manufacturing complies with GMP at least equivalent to the GMP in the Union, unless there are specific arrangements provided for in mutual recognition agreements between the Union and third countries.

34. In all other cases, a copy of the authorisation referred to in Article 61 shall be submitted.

35. For processes related to investigational medicinal products set out in Article 61(5), which are not subject to an authorisation in accordance with Article 61, documentation to demonstrate compliance with the requirements referred to in Article 61(6) shall be submitted.

G. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER (IMPD)

36. The IMPD shall give information on the quality of any investigational medicinal product, the manufacture and control of the investigational medicinal product, and data from non-clinical studies and from its clinical use.

1.1. **Data relating to the investigational medicinal product**

Introduction

37. Regarding data, the IMPD may be replaced by other documentation which may be submitted alone or with a simplified IMPD. The details of this 'simplified IMPD' are set out in section 1.2 'Simplified IMPD by referring to other documentation'.

38. Each section of the IMPD shall be prefaced with a detailed table of contents and a glossary of terms.

39. The information in the IMPD shall be concise. The IMPD must not be unnecessarily voluminous. It is preferable to present data in tabular form accompanied by a brief narrative highlighting the main salient points.

Quality data

40. Quality data shall be submitted in a logical structure such as that of Module 3 of the ICH Common Technical Document format.

Non-clinical pharmacology and toxicology data

41. The IMPD shall also contain summaries of non-clinical pharmacology and toxicology data for any investigational medicinal product used in the clinical trial in accordance with international guidance. It shall contain a reference list of studies conducted and appropriate literature references. Wherever appropriate, it is preferable to present data in tabular form accompanied by a brief narrative highlighting the main salient points. The summaries of the studies conducted shall allow an assessment of the adequacy of the study and whether the study has been conducted according to an acceptable protocol.

42. Non-clinical pharmacology and toxicology data shall be submitted in a logical structure, such as that of Module 4 of the ICH Common Technical Document format.

43. The IMPD shall provide a critical analysis of the data, including justification for omissions of data, and an assessment of the safety of the product in the context of the proposed clinical trial rather than a mere factual summary of the studies conducted.

44. The IMPD shall contain a statement of the good laboratory practice status or equivalent standards, as referred to in Article 25(3).

45. The test material used in toxicity studies shall be representative of that of the clinical trial use in terms of qualitative and quantitative impurity profiles. The preparation of the test material shall be subject to the controls necessary to ensure this and thus support the validity of the study.

Data from previous clinical trials and human experience

46. Data from previous clinical trials and human experience shall be submitted in a logical structure, such as that of Module 5 of the ICH Common Technical Document format.

47. This section shall provide summaries of all available data from previous clinical trials and human experience with the investigational medicinal products.

    It shall also contain a statement of the compliance with good clinical practice of those previous clinical trials, as well as a reference to the public entry referred to in Article 25(6).

Overall risk and benefit assessment

48. This section shall provide a brief integrated summary that critically analyses the non-clinical and clinical data in relation to the potential risks and benefits of the investigational medicinal product in the proposed clinical trial unless this information is already provided in the protocol. In the latter case, it shall cross-refer to the relevant section in the protocol. The text shall identify any studies that were terminated prematurely and discuss the reasons. Any evaluation of foreseeable risks and anticipated benefits for studies on minors or incapacitated adults shall take account of the specific provisions set out in this Regulation.

49. Where appropriate, safety margins shall be discussed in terms of relative systemic exposure to the investigational medicinal product, preferably based on 'area under the curve' (AUC) data, or peak concentration (C_{max}) data, whichever is considered more relevant, rather than in terms of applied dose. The clinical relevance of any findings in the non-clinical and clinical studies along with any recommendations for further monitoring of effects and safety in the clinical trials shall also be discussed.

1.2. **Simplified IMPD by referring to other documentation**

50. The applicant may refer to other documentation submitted alone or with a simplified IMPD.

Possibility of referring to the IB

51. The applicant may either provide a stand-alone IMPD or cross-refer to the IB for the reference safety information and the summaries of pre-clinical and clinical parts of the IMPD. In the latter case, the summaries of pre-clinical information and clinical information shall include data, preferably in tables, providing sufficient detail to allow assessors to reach a decision on the potential toxicity of the investigational medicinal product and the safety of its use in the proposed clinical trial. If there is some special aspect of the pre-clinical data or clinical data that requires a detailed expert explanation or discussion beyond what would usually be included in the IB, the pre-clinical and clinical information shall be submitted as part of the IMPD.

Possibility of referring to the SmPC

52. The applicant may submit the version of the SmPC valid at the time of application, as the IMPD if the investigational medicinal product is authorised. The exact requirements are detailed in Table 1. Where new data are provided, it should be clearly identified.

Table 1: Content of the simplified IMPD

Types of previous assessment	Quality data	Non-clinical data	Clinical data
The investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and is used in the clinical trial:			
— within the conditions of the SmPC	SmPC		
— outside the conditions of the SmPC	SmPC	If appropriate	If appropriate
— after modification (for example blinding)	P+A	SmPC	SmPC
Another pharmaceutical form or strength of the investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and the investigational medicinal product is supplied by the marketing authorisation holder	SmPC+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product is not authorised and has no marketing authorisation in an ICH country but the active substance is contained in an authorised medicinal product, and			
— is supplied by the same manufacturer	SmPC+P+A	Yes	Yes
— is supplied by another manufacturer	SmPC+S+P+A	Yes	Yes
The investigational medicinal product was subject to a previous clinical trial application and authorised in the Member State concerned and has not been modified, and			
— no new data are available since last amendment to the clinical trial application,	Reference to previous submission		
— new data are available since last amendment to the clinical trial application,	New data	New data	New data
— is used under different conditions	If appropriate	If appropriate	If appropriate

(S: Data relating to the active substance; P: Data relating to the investigational medicinal product; A: Additional information on Facilities and Equipment, Adventitious Agents Safety Evaluation, Novel Excipients, and Solvents for Reconstitution and Diluents)

53. If the investigational medicinal product is defined in the protocol in terms of active substance or ATC code (see above, paragraph 18), the applicant may replace the IMPD by one representative SmPC for each active substance/active substance pertaining to that ATC group. Alternatively, the applicant may provide a collated document containing information equivalent to that in the representative SmPCs for each active substance that could be used as an investigational medicinal product in the clinical trial.

1.3. **IMPD in cases of placebo**

54. If the investigational medicinal product is a placebo, the information requirements shall be limited to quality data. No additional documentation is required if the placebo has the same composition as the tested investigational medicinal product (with the exception of the active substance), is manufactured by the same manufacturer, and is not sterile.

H. AUXILIARY MEDICINAL PRODUCT DOSSIER

55. Without prejudice to Article 65, the documentation requirements set out in sections F and G shall also apply to auxiliary medicinal products. However, where the auxiliary medicinal product is authorised in the Member State concerned, no additional information is required.

I. SCIENTIFIC ADVICE AND PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (PIP)

56. If available, a copy of the summary of scientific advice of the Agency, or of any Member State or third country, with regard to the clinical trial shall be submitted.

57. If the clinical trial is part of an agreed PIP, a copy of the Agency's decision on the agreement on the PIP, and the opinion of the Paediatric Committee, unless these documents are fully accessible via the internet shall be submitted. In the latter case, a link to this documentation in the cover letter is sufficient (see section B).

J. CONTENT OF THE LABELLING OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

58. A description of the content of the labelling of the investigational medicinal product in accordance with Annex VI shall be provided.

K. RECRUITMENT ARRANGEMENTS (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

59. Unless described in the protocol, a separate document shall describe in detail the procedures for inclusion of subjects and shall provide a clear indication of what the first act of recruitment is.

60. Where the recruitment of subjects is done through advertisement, copies of the advertising material shall be submitted, including any printed materials, and audio or visual recordings. The procedures proposed for handling responses to the advertisement shall be outlined. This includes copies of communications used to invite subjects to participate in the clinical trial and arrangements for information or advice to the respondents found not to be suitable for inclusion in the clinical trial.

L. SUBJECT INFORMATION, INFORMED CONSENT FORM AND INFORMED CONSENT PROCEDURE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

61. All information given to the subjects (or, where applicable, to their legally designated representatives) before their decision to participate or abstain from participation shall be submitted together with the form for written informed consent, or other alternative means according to Article 29(1) for recording informed consent.

62. A description of procedures relating to informed consent for all subjects, and in particular:

(a) in clinical trials with minors or incapacitated subjects, the procedures to obtain informed consent from the legally designated representatives, and the involvement of the minor or incapacitated subject shall be described;

(b) if a procedure with consent witnessed by an impartial witness is to be used, relevant information on the reason for using an impartial witness, on the selection of the impartial witness and on the procedure for obtaining informed consent shall be provided;

(c) in the case of clinical trials in emergency situations as referred to in Article 35, the procedure for obtaining the informed consent of the subject or the legally designated representative to continue the clinical trial shall be described;

(d) in the case of clinical trials in emergency situations as referred to in Article 35, the description of the procedures followed to identify the urgency of the situation and to document it;

(e) in the case of clinical trials where their methodology requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products, as referred to in Article 30, and where, as a consequence, simplified means for obtaining informed consent will be used, the simplified means shall be described.

63. In the cases set out in paragraph 62, the information given to the subject and to his or her legally designated representative shall be submitted.

M. SUITABILITY OF THE INVESTIGATOR (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

64. A list of the planned clinical trial sites, the name and position of the principal investigators and the planned number of subjects at the sites shall be submitted.

65. Description of the qualification of the investigators in a current curriculum vitae and other relevant documents shall be submitted. Any previous training in the principles of good clinical practice or experience obtained from work with clinical trials and patient care shall be described.

66. Any conditions, such as economic interests and institutional affiliations, that might influence the impartiality of the investigators shall be presented.

N. SUITABILITY OF THE FACILITIES (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

67. A duly justified written statement on the suitability of the clinical trial sites adapted to the nature and use of the investigational medicinal product and including a description of the suitability of facilities, equipment, human resources and description of expertise, issued by the head of the clinic/institution at the clinical trial site or by some other responsible person, according to the system in the Member State concerned, shall be submitted.

O. PROOF OF INSURANCE COVER OR INDEMNIFICATION (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

68. Proof of insurance, a guarantee, or a similar arrangement shall be submitted, if applicable.

P. FINANCIAL AND OTHER ARRANGEMENTS (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

69. A brief description of the financing of the clinical trial.

70. Information on financial transactions and compensation paid to subjects and investigator/site for participating in the clinical trial shall be submitted.

71. Description of any other agreement between the sponsor and the site shall be submitted.

Q. PROOF OF PAYMENT OF FEE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

72. Proof of payment shall be submitted, if applicable.

R. PROOF THAT DATA WILL BE PROCESSED IN COMPLIANCE WITH UNION LAW ON DATA PROTECTION

73. A statement by the sponsor or his or her representative that data will be collected and processed in accordance with Directive 95/46/EEC shall be provided.

ANNEX II

APPLICATION DOSSIER FOR SUBSTANTIAL MODIFICATION

A. INTRODUCTION AND GENERAL PRINCIPLES

1. Where a substantial modification concerns more than one clinical trial of the same sponsor and the same investigational medicinal product, the sponsor may make a single request for authorisation of the substantial modification. The cover letter shall contain a list of all clinical trials to which the application for substantial modification relates, with the EU trial numbers and respective modification code numbers of each of those clinical trials.

2. The application shall be signed by the sponsor or a representative of the sponsor. This signature shall confirm that the sponsor is satisfied that:

   (a) the information provided is complete;

   (b) the attached documents contain an accurate account of the information available; and

   (c) the clinical trial will be conducted in accordance with the amended documentation.

B. COVER LETTER

3. A cover letter with the following information:

   (a) in its subject line, the EU trial number with the title of the clinical trial and the substantial modification code number which allows unique identification of the substantial modification, and which shall be used consistently throughout the application dossier;

   (b) identification of the applicant;

   (c) identification of the substantial modification (the sponsor's substantial modification code number and date), whereby the modification may refer to several changes in the protocol or scientific supporting documents;

   (d) a highlighted indication of any special issues relating to the modification and an indication as to where the relevant information or text is located in the original application dossier;

   (e) identification of any information not contained in the modification application form that might impact on the risk to subjects; and

   (f) where applicable, a list of all clinical trials which are substantially modified, with EU trial numbers and respective modification code numbers.

C. MODIFICATION APPLICATION FORM

4. The modification application form, duly completed.

D. DESCRIPTION OF THE MODIFICATION

5. The modification shall be presented and described as follows:

   (a) an extract from the documents to be amended showing previous and new wording in track changes, as well as an extract showing only the new wording, and a explanation of the changes; and

   (b) notwithstanding point (a), if the changes are so widespread or far-reaching that they justify an entirely new version of the document, a new version of the entire document (in such cases, an additional table lists the amendments to the documents, whereby identical changes can be grouped).

6. The new version of the document shall be identified by the date and an updated version number.

E. SUPPORTING INFORMATION

7. Where applicable, additional supporting information shall at least include:

   (a) summaries of data;

   (b) an updated overall risk/benefit assessment;

(c) possible consequences for subjects already included in the clinical trial;

(d) possible consequences for the evaluation of the results;

(e) documents which relate to any changes to the information provided to subjects or their legally designated representatives, the informed consent procedure, informed consent forms, information sheets, or to letters of invitation; and

(f) a justification for the changes sought in the application for a substantial modification.

F. UPDATE OF EU APPLICATION FORM

8. If a substantial modification involves changes to entries on the EU application form referred to in Annex I, a revised version of that form shall be submitted. The fields affected by the substantial modification shall be highlighted in the revised form.

G. PROOF OF PAYMENT OF FEE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

9. Proof of payment shall be submitted, if applicable.

ANNEX III

SAFETY REPORTING

1. REPORTING OF SERIOUS ADVERSE EVENTS BY THE INVESTIGATOR TO THE SPONSOR

1. The investigator does not need to actively monitor subjects for adverse events once the clinical trial has ended with regard to the subjects treated by him, unless otherwise provided for in the protocol.

2. REPORTING OF SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS ADVERSE REACTIONS (SUSARS) BY THE SPONSOR TO THE AGENCY IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 42

2.1. **Adverse Events and Causality**

2. Medication errors, pregnancies and uses outside what is foreseen in the protocol, including misuse and abuse of the product, shall be subject to the same obligation to report as adverse reactions.

3. In determining whether an adverse event is an adverse reaction, consideration shall be given to whether there is a reasonable possibility of establishing a causal relationship between the event and the investigational medicinal product based on an analysis of available evidence.

4. In the absence of information on causality provided by the reporting investigator, the sponsor shall consult the reporting investigator and encourage him to express an opinion on this issue. The causality assessment given by the investigator shall not be downgraded by the sponsor. If the sponsor disagrees with the investigator's causality assessment, the opinion of both the investigator and the sponsor shall be provided with the report.

2.2. **Expectedness, unexpectedness and the RSI**

5. In determining whether an adverse event is unexpected, consideration shall be given to whether the event adds significant information on the specificity, increase of occurrence, or severity of a known, already documented serious adverse reaction.

6. The expectedness of an adverse reaction shall be set out by the sponsor in the RSI. Expectedness shall be determined on the basis of events previously observed with the active substance and not on the basis of the anticipated pharmacological properties of a medicinal product or events related to the subject's disease.

7. The RSI shall be contained in the SmPC or the IB. The covering letter shall refer to the location of the RSI in the application dossier. If the investigational medicinal product is authorised in several Member States concerned with different SmPCs, the sponsor shall select the most appropriate SmPC, with reference to subject safety, as the RSI.

8. The RSI may change during the conduct of a clinical trial. For the purpose of reporting SUSARs the version of the RSI at the moment of occurrence of the SUSAR shall apply. Thus, a change of the RSI impacts on the number of adverse reactions to be reported as SUSARs. Regarding the applicable RSI for the purpose of the annual safety report, see section 3 of this Annex.

9. If information on expectedness has been provided by the reporting investigator, this shall be taken into consideration by the sponsor.

2.3. **Information for the reporting of SUSARs**

10. The information shall at least include:

(a) a valid EU trial number;

(b) a sponsor study number;

(c) an identifiable coded subject;

(d) an identifiable reporter;

(e) a SUSAR;

(f) a suspect investigational medicinal product (including active substance name-code);

(g) a causality assessment.

11. In addition, in order to properly process the report electronically, the following administrative information shall be provided:

(a) the sender's (case) safety report unique identifier;

(b) the receive date of the initial information from the primary source;

(c) the receipt date of the most recent information;

(d) the worldwide unique case identification number;

(e) the sender identifier.

2.4. **Follow-up reports of SUSARs**

12. If the initial report of a SUSAR referred to in point (a) of Article 42(2) (fatal or life-threatening) is incomplete, for example if the sponsor has not provided all the information within seven days, the sponsor shall submit a completed report based on the initial information within an additional eight days.

13. The clock for initial reporting (day 0 = Di 0) starts as soon as the information containing the minimum reporting criteria has been received by the sponsor.

14. If significant new information on an already reported case is received by the sponsor, the clock starts again at day zero, that is the date of receipt of the new information. This information shall be reported as a follow-up report within 15 days.

15. If the initial report of a SUSAR referred to in Article 42(2)(c) (initially considered to be non-fatal or non-life-threatening but which turns out to be fatal or life-threatening) is incomplete, a follow-up report shall be made as soon as possible, but within a maximum of seven days of first knowledge of the reaction being fatal or life-threatening. The sponsor shall submit a completed report within an additional eight days.

16. In cases where a SUSAR turns out to be fatal or life-threatening, whereas initially it was considered as non-fatal or not life-threatening, if the initial report has not yet been submitted, a combined report shall be created.

2.5. **Unblinding treatment allocation**

17. The investigator shall only unblind the treatment allocation of a subject in the course of a clinical trial if unblinding is relevant to the safety of the subject.

18. When reporting a SUSAR to the Agency, the sponsor shall only unblind the treatment allocation of the affected subject to whom the SUSAR relates.

19. If an event is potentially a SUSAR the blind shall be broken for that subject only by the sponsor. The blind shall be maintained for other persons responsible for the ongoing conduct of the clinical trial (such as the management, monitors, investigators) and those persons responsible for data analysis and interpretation of results at the conclusion of the clinical trial, such as biometrics personnel.

20. Unblinded information shall be accessible only to persons who need to be involved in the safety reporting to the Agency, to Data Safety Monitoring Boards ('DSMB'), or to persons performing ongoing safety evaluations during the clinical trial.

21. However, for clinial trials carried out in high morbidity or high mortality disease, where efficacy end-points could also be SUSARs or when mortality or another 'serious' outcome, that may potentially be reported as a SUSAR, is the efficacy end-point in a clinical trial, the integrity of the clinical trial may be compromised if the blind is systematically broken. Under these and similar circumstances, the sponsor shall highlight in the protocol which serious events are to be treated as disease-related and are not subject to systematic unblinding and expedited reporting.

22. If following unblinding, an event turns out to be a SUSAR the reporting rules for SUSARs set out in Article 42 and in Section 2 of this Annex shall apply.

3. ANNUAL SAFETY REPORTING BY THE SPONSOR

23. The report shall contain, in an appendix, the RSI in effect at the start of the reporting period.

24. The RSI in effect at the start of the reporting period shall serve as RSI during the reporting period.

25. If there are significant changes to the RSI during the reporting period they shall be listed in the annual safety report. Moreover, in this case the revised RSI shall be submitted as an appendix to the report, in addition to the RSI in effect at the start of the reporting period. Despite the change to the RSI, the RSI in effect at the start of the reporting period serves as RSI during the reporting period.

ANNEX IV

CONTENT OF THE SUMMARY OF THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL

The summary of the results of the clinical trial shall contain information on the following elements:

A. CLINICAL TRIAL INFORMATION:

1. Clinical trial identification (including title of the trial and protocol number);
2. Identifiers (including EU trial number, other identifiers);
3. Sponsor details (including scientific and public contact points);.
4. Paediatric regulatory details (including information whether the clinical trial is a part of a Paediatric Investigation Plan);
5. Result analysis stage (including information about intermediate data analysis date, interim or final analysis stage, date of global end of the clinical trial). For clinical trials replicating studies on already authorised investigational medicinal products and used in accordance with the terms of the marketing authorisation, the summary of the results should also indicate identified concerns in the overall results of the clinical trial relating to relevant aspects of the efficacy of the related medicinal product;
6. General information about the clinical trial (including information about main objectives of the trial, trial design, scientific background and explanation of rationale for the trial; date of the start of the trial, measures of protection of subjects taken, background therapy; and statistical methods used);
7. Population of subjects (including information with actual number of subjects included in the clinical trial in the Member State concerned, in the Union and in third countries; age group breakdown, gender breakdown).

B. SUBJECT DISPOSITION:

1. Recruitment (including information on the number of subjects screened, recruited and withdrawn; inclusion and exclusion criteria; randomisation and blinding details; investigational medicinal products used);
2. Pre-assignment Period;
3. Post Assignment Periods.

C. BASELINE CHARACTERISTICS:

1. Baseline Characteristics (Required) Age;
2. Baseline Characteristics (Required) Gender;
3. Baseline Characteristics (Optional) Study Specific Characteristic.

D. END POINTS:

1. End point definitions (*)
2. End Point #1

   Statistical Analyses
3. End Point #2

   Statistical Analyses

(*) Information shall be provided for as many end points as defined in the protocol.

E. ADVERSE EVENTS:

1. Adverse events information;
2. Adverse event reporting group;
3. Serious adverse event;
4. Non-serious adverse event.

F. ADDITIONAL INFORMATION:

1. Global Substantial Modifications;
2. Global Interruptions and re-starts;
3. Limitations, addressing sources of potential bias and imprecisions and Caveats;
4. A declaration by the submitting party on the accuracy of the submitted information.

ANNEX V

CONTENT OF THE SUMMARY OF THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL FOR LAYPERSONS

The summary of the results of the clinical trial for laypersons shall contain information on the following elements:

1. Clinical trial identification (including title of the trial, protocol number, EU trial number and other identifiers);
2. Name and contact details of the sponsor;
3. General information about the clinical trial (including where and when the trial was conducted, the main objectives of the trial and an explanation of the reasons for conducting it);
4. Population of subjects (including information on the number of subjects included in the trial in the Member State concerned, in the Union and in third countries; age group breakdown and gender breakdown; inclusion and exclusion criteria);
5. Investigational medicinal products used;
6. Description of adverse reactions and their frequency;
7. Overall results of the clinical trial;
8. Comments on the outcome of the clinical trial;
9. Indication if follow up clinical trials are foreseen;
10. Indication where additional information could be found.

ANNEX VI

LABELLING OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

A. UNAUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

A.1. **General rules**

1. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

   (a) name, address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding; this may be the sponsor, contract research organisation or investigator (for the purpose of this Annex this is referred to as the 'main contact');

   (b) the name of the substance and its strength or potency, and in the case of blind clinical trials the name of the substance is to appear with the name of the comparator or placebo on the packaging of both the unauthorised investigational medicinal product and the comparator or placebo;

   (c) pharmaceutical form, route of administration, quantity of dosage units;

   (d) the batch or code number identifying the contents and packaging operation;

   (e) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

   (f) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number;

   (g) the name of the investigator (if not included in (a) or (e));

   (h) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product);

   (i) 'For clinical trial use only' or similar wording;

   (j) the storage conditions;

   (k) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity; and

   (l) 'Keep out of reach of children', except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.

2. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings or handling instructions may be displayed.

3. The address and telephone number of the main contact shall not be required to appear on the label if subjects have been given a leaflet or card which provides these details and have been instructed to keep this in their possession at all times.

A.2. **Limited labelling of immediate packaging**

A.2.1. *Immediate and outer packaging provided together*

4. When the product is provided to the subject or the person administering the medicinal product in an immediate packaging and outer packaging intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in section A.1., the following particulars shall appear on the immediate packaging (or any sealed dosing device that contains the immediate package):

   (a) name of the main contact;

   (b) pharmaceutical form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/identifier and strength/potency;

   (c) batch and/or code number identifying the contents and packaging operation;

(d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

(e) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number; and

(f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.

A.2.2. *Small immediate packaging*

5. If the immediate packaging takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in section A.1. cannot be displayed, the outer packaging provided shall bear a label with those particulars. The immediate packaging shall contain the following:

(a) name of the main contact;

(b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/identifier and strength/potency;

(c) batch or code number identifying the contents and packaging operation;

(d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

(e) the subject identification number/treatment number and, where relevant, the visit number; and

(f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.

B. UNAUTHORISED AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

6. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

(a) name of the main contact;

(b) name of the medicinal product, followed by its strength and pharmaceutical form;

(c) statement of the active substances expressed qualitatively and quantitatively per dosage unit;

(d) batch or code number identifying the contents and packaging operation;

(e) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator and subject;

(f) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product);

(g) 'For clinical trial use only' or similar wording;

(h) the storage conditions; and

(i) period of use (expiry date or retest date as applicable).

C. ADDITIONAL LABELLING FOR AUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

7. In accordance with Article 67(2), the following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

(a) name of the main contact;

(b) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator, sponsor and subject;

(c) 'For clinical trial use only' or similar wording.

D. REPLACING OF INFORMATION

8. The particulars listed in sections A, B and C, other than those particulars listed in paragraph 9, may be omitted from the label of a product and made available by other means, for example by use of a centralised electronic randomisation system, use of a centralised information system, provided that the safety of the subject and the reliability and robustness of data are not compromised. This shall be justified in the protocol.

9. The particulars referred to in the following points shall not be omitted from the label of a product:

(a) paragraph 1, points (b), (c), (d), (f), (j) and (k);

(b) paragraph 4, points (b), (c), (e), and (f);

(c) paragraph 5, points (b), (c), (e), and (f);

(d) paragraph 6, points (b), (d), (e), (h), and (i).

ANNEX VII

CORRELATION TABLE

Directive 2001/20/EC	This Regulation
Article 1(1)	Article 1 and Article 2(1) and (2) points (1), (2) and (4)
Article 1(2)	Article 2(2) point (30)
Article 1(3), first subparagraph	—
Article 1(3), second subparagraph	Article 47, third subparagraph
Article 1(4)	Article 47, second subparagraph
Article 2	Article 2
Article 3(1)	—
Article 3(2)	Articles 4, 28, 29 and 76
Article 3(3)	Article 28(1)(f)
Article 3(4)	Article 28(1)(g)
Article 4	Articles 10(1), 28, 29 and 32
Article 5	Articles 10(2), 28, 29 and 31
Article 6	Articles 4 to 14
Article 7	Articles 4 to 14
Article 8	—
Article 9	Articles 4 to 14
Article 10(a)	Articles 15 to 24
Article 10(b)	Article 54
Article 10(c)	Articles 37 and 38
Article 11	Article 81
Article 12	Article 77
Article 13(1)	Article 61(1) to (4)
Article 13(2)	Article 61(2)
Article 13(3), first subparagraph	Articles 62(1) and 63(1) and (3)
Article 13(3), second subparagraph	Article 63(1)
Article 13(3), third subparagraph	—
Article 13(4)	Article 62
Article 13(5)	—
Article 14	Articles 66 to 70
Article 15(1)	Article 78(1), (2) and (5)
Article 15(2)	Article 78(6)

Directive 2001/20/EC	This Regulation
Article 15(3)	—
Article 15(4)	—
Article 15(5)	Articles 57, 58 and 78(7)
Article 16	Article 41
Article 17(1)(a) to (c)	Article 42
Article 17(1)(d)	—
Article 17(2)	Article 43
Article 17(3)(a)	—
Article 17(3)(b)	Article 44(1)
Article 18	—
Article 19, first paragraph, first sentence	Article 75
Article 19, first paragraph, second sentence	Article 74
Article 19, second paragraph	Article 92
Article 19, third paragraph	—
Article 20	—
Article 21	Article 88
Article 22	—
Article 23	—
Article 24	—

Departementsserien 2016

Kronologisk förteckning

1. Kontroller och inspektioner i Sverige av Europeiska byrån för bedrägeribekämpning. Fi.
2. Några frågor om offentlighet och sekretess. Ju.
3. Uppföljning av återvändandedirektivet och direktivet om varaktigt bosatta tredjelandsmedborgares ställning. Ju.
4. Effektivare hyres- och arrendenämnder. Ju.
5. Mer tydlighet och aktivitet i sjuk- och aktivitetsersättningen. S.
6. Entreprenörsansvar och svenska kollektivavtals-villkor vid utstationering. A.
7. Tolktjänst för vardagstolkning. S.
8. Hälsoväxling för aktivare rehabilitering och omställning på arbetsplatserna. S.
9. Ny lag om tilläggsavgift i kollektivtrafik. N.
10. Nya regler för europeiska småmål – lättare att pröva tvister inom EU. Ju.
11. Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar. S.
12. Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. U.

Departementsserien 2016

Systematisk förteckning

Arbetsmarknadsdepartementet

Entreprenörsansvar och svenska kollektivavtalsvillkor vid utstationering. [6]

Finansdepartementet

Kontroller och inspektioner i Sverige av Europeiska byrån för bedrägeribekämpning. [1]

Justitiedepartementet

Några frågor om offentlighet och sekretess. [2]

Uppföljning av återvändandedirektivet och direktivet om varaktigt bosatta tredjelandsmedborgares ställning. [3]

Effektivare hyres- och arrendenämnder. [4]

Nya regler för europeiska småmål – lättare att pröva tvister inom EU. [10]

Näringsdepartementet

Ny lag om tilläggsavgift i kollektivtrafik. [9]

Socialdepartementet

Mer tydlighet och aktivitet i sjuk- och aktivitetsersättningen. [5]

Tolktjänst för vardagstolkning. [7]

Hälsoväxling för aktivare rehabilitering och omställning på arbetsplatserna. [8]

Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar. [11]

Utbildningsdepartementet

Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. [12]