

## I.

(Zakonodavni akti)

## UREDBE

**UREDBA (EU) br. 536/2014 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA**

**od 16. travnja 2014.**

**o kliničkim ispitivanjima lijekova za primjenu kod ljudi te o stavljanju izvan snage Direktive 2001/20/EZ**

(Tekst značajan za EGP)

EUROPSKI PARLAMENT I VIJEĆE EUROPSKE UNIJE,

uzimajući u obzir Ugovor o funkcioniranju Europske unije, a posebno njegov članak 114. i članak 168. stavak 4. točku (c),

uzimajući u obzir prijedlog Europske komisije,

nakon prosljeđivanja nacrtu zakonodavnog akta nacionalnim parlamentima,

uzimajući u obzir mišljenje Europskog gospodarskog i socijalnog odbora <sup>(1)</sup>,

nakon savjetovanja s Odborom regija,

u skladu s redovnim zakonodavnim postupkom <sup>(2)</sup>,

budući da:

- (1) Tijekom provođenja kliničkog ispitivanja trebaju se zaštititi prava, zdravlje, dostojanstvo i dobrobit ispitanika, a dobiveni podaci trebaju biti pouzdani i konzistentni. Interesi ispitanika uvijek trebaju imati prednost pred svim drugim interesima.
- (2) Kako bi se osigurala nezavisna kontrola pridržavanja tih načela, za kliničko ispitivanje potrebno je prethodno odobrenje.
- (3) Postojeća definicija kliničkog ispitivanja sadržana u Direktivi 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(3)</sup> treba se pojasniti. U tu svrhu koncept kliničkog ispitivanja treba se preciznije definirati uvođenjem šireg koncepta „kliničke studije”, pri čemu je kliničko ispitivanje jedna od njezinih kategorija. Ta se kategorija treba definirati na temelju određenih kriterija. Ovaj pristup uzima u obzir međunarodne smjernice i u skladu je s pravom Unije o lijekovima, koje se temelji na razlikovanju „kliničkog ispitivanja” i „neintervencijske studije”.
- (4) Cilj je Direktive 2001/20/EZ pojednostavljenje i usklađivanje administrativnih odredaba o kliničkim ispitivanjima u Uniji. Međutim, iskustvo pokazuje da je usklađeni pristup uređivanju kliničkih ispitivanja samo djelomično postignut. Zbog toga je posebno teško izvesti dotično kliničko ispitivanje u nekoliko država članica. Na temelju

<sup>(1)</sup> SL C 44, 15.2.2013., str. 99.

<sup>(2)</sup> Stajalište Europskog parlamenta od 3. travnja 2014. (još nije objavljeno u Službenom listu) i Odluka Vijeća od 14. travnja 2014.

<sup>(3)</sup> Direktiva 2001/20/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 4. travnja 2001. o usklađivanju zakonodavstava i drugih propisa država članica koji se odnose na provedbu dobre kliničke prakse prilikom provođenja kliničkih ispitivanja lijekova za humanu uporabu (SL L 121, 1.5.2001., str. 34.).

razvoja znanosti moguće je, međutim, zaključiti da će buduća klinička ispitivanja biti usmjerena na populaciju pacijenata koja je specifičnija, kao što su podskupine određene s pomoću genomskih informacija. Kako bi se uključio dovoljan broj pacijenata za takva klinička ispitivanja, trebalo bi uključiti mnoge, ili sve, države članice. Novi postupci za odobravanje kliničkih ispitivanja trebali bi stimulirati uključivanje najvećeg mogućeg broja država članica. Stoga, kako bi se pojednostavnili postupci za podnošenje dokumentacije u vezi sa zahtjevom za odobrenje kliničkog ispitivanja treba izbjeći mnogostruko podnošenje uglavnom identičnih informacija i zamijeniti ga podnošenjem jednog dosjea s dokumentacijom u vezi sa zahtjevom svim dotičnim državama članicama kojih se to tiče preko jedinstvenog portala. S obzirom na to da su klinička ispitivanja provedena u pojedinoj državi članici jednako važna za europska klinička istraživanja, dokumentacija u vezi sa zahtjevom za takva klinička ispitivanja također bi trebala biti podnesena preko tog jedinstvenog portala.

- (5) Što se tiče Direktive 2001/20/EZ, iskustvo također ukazuje na to da bi pravni oblik Uredbe predstavljao prednost naručiteljima ispitivanja i ispitivačima, na primjer u kontekstu kliničkih ispitivanja koja se odvijaju u više od jedne države članice, s obzirom na to da će se moći oslanjati izravno na njezine odredbe, ali i u kontekstu izvješćivanja o sigurnosti i označavanja ispitivanih lijekova. Stoga će razlike u pristupu među različitim državama članicama biti svedene na minimum.
- (6) Dotične države članice trebaju surađivati u ocjenjivanju zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja. Ta suradnja ne treba uključivati aspekte intrinzično nacionalne prirode, kao što je informirani pristanak.
- (7) Kako bi se izbjegla administrativna kašnjenja na početku kliničkog ispitivanja, postupak koji se koristi treba biti fleksibilan i učinkovit, bez ugrožavanja sigurnosti pacijenta ili javnog zdravlja.
- (8) Rokovi za ocjenjivanje dokumentacije u vezi sa zahtjevom za odobravanje kliničkih ispitivanja trebaju biti dostatni kako bi se ocijenila dokumentacija te, u isto vrijeme, trebaju osigurati brz pristup novim, inovativnim postupcima liječenja i osigurati da Unija ostane atraktivno mjesto za provođenje kliničkih ispitivanja. U kontekstu toga Direktivom 2001/20/EZ uveo se koncept prešutnog odobrenja. Taj se koncept treba očuvati kako bi se osiguralo pridržavanje rokova. U slučaju javne zdravstvene krize države članice trebaju imati mogućnost brzo ocijeniti i odobriti kliničko ispitivanje. Stoga ne treba odrediti minimalne rokove za odobrenje.
- (9) Trebalo bi se poticati klinička ispitivanja za razvoj lijekova za rijetke bolesti kako je određeno Uredbom (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup> i lijekova namijenjenih ispitanicima koji pate od ozbiljne i iscrpljujuće bolesti te često opasne po život koja pogađa najviše jednu osobu na 50 000 u Uniji (izrazito rijetke bolesti).
- (10) Države članice trebaju učinkovito i u zadanom roku ocijeniti sve zahtjeve za klinička ispitivanja. Brza i detaljna ocjena od posebne je važnosti za klinička ispitivanja koja se odnose na medicinska stanja koja su izrazito iscrpljujuća i/ili opasna po život i za koja su terapijske mogućnosti ograničene ili nepostojeće, kao u slučaju rijetkih i izrazito rijetkih bolesti.
- (11) Rizik za sigurnost ispitanika u kliničkom ispitivanju uglavnom proizlazi iz dvaju izvora: ispitivanog lijeka i intervencije. Međutim, mnoga klinička ispitivanja predstavljaju samo minimalni dodatni rizik za sigurnost ispitanika u usporedbi s uobičajenom kliničkom praksom. To pogotovo vrijedi za ispitivani lijek koji ima odobrenje za stavljanje u promet, odnosno kvaliteta, sigurnost i učinkovitost već su ocijenjene prilikom postupka odobravanja za stavljanje u promet, ili, ako se taj ispitivani lijek ne koristi u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet, ta se upotreba temelji na dokazima i podupiru je objavljeni znanstveni dokazi o sigurnosti i učinkovitosti tog lijeka, i intervencija predstavlja samo minimalni dodatni rizik za sigurnost ispitanika u usporedbi s uobičajenom kliničkom praksom. Ta „klinička ispitivanja niskog rizika” često su presudna za ocjenjivanje uobičajenog liječenja i dijagnoza, čime se optimizira upotreba lijekova i time pridonosi visokoj razini javnog zdravlja. Ta bi klinička ispitivanja trebala podlijegati manje strogim pravilima u pogledu praćenja, zahtjeva za sadržaj glavne datoteke i sljedivosti ispitivanih lijekova. Kako bi se osigurala sigurnost ispitanika, za njih bi trebao vrijediti isti postupak prijave kao i za svako drugo kliničko ispitivanje. Objavljeni znanstveni dokazi kojima se podupire sigurnost i učinkovitost ispitivanih lijekova koji se ne koriste u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet mogli bi obuhvaćati visokokvalitetne podatke objavljene u znanstvenim časopisima, kao i nacionalne, regionalne ili institucionalne protokole liječenja, izvješća o ocjeni zdravstvenih tehnologija ili druge prikladne dokaze.

<sup>(1)</sup> Uredba (EZ) br. 141/2000 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. prosinca 1999. o lijekovima za rijetke bolesti (SL L 18, 22.1.2000., str. 1.).

- (12) Preporukama o provođenju kliničkih ispitivanja Vijeća Organizacije za gospodarsku suradnju i razvoj (OECD) od 10. prosinca 2012. uvedene su različite kategorije rizika za klinička ispitivanja. One su u skladu s kategorijama kliničkih ispitivanja definiranih u ovoj Uredbi s obzirom na to da kategorije A i B(1) koje je OECD odredio odgovaraju definiciji kliničkog ispitivanja niskog rizika kako je određeno u ovoj Uredbi, a njegove kategorije B(2) i C odgovaraju definiciji kliničkog ispitivanja kako je utvrđeno ovom Uredbom.
- (13) Ocjena zahtjeva za kliničko ispitivanje treba se posebno odnositi na predviđenu terapijsku korist i korist za javno zdravlje („relevantnost“) te na rizike i smetnje za ispitanika. U vezi s relevantnošću u obzir se trebaju uzeti razni aspekti, uključujući to jesu li regulatorna tijela zadužena za ocjenu i odobrenje lijekova te za njihovo stavljanje u promet kliničko ispitivanje preporučila ili su ga nametnula te jesu li zamjenske krajnje točke opravdane kad ih se koristi.
- (14) Osim ako u planu kliničkog ispitivanja nije drukčije opravdano, ispitanici koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju trebali bi predstavljati populacijske skupine, na primjer, dobne i spolne skupine, za koje postoji vjerojatnost da će koristiti lijek koji se ispituje u kliničkom ispitivanju.
- (15) Kako bi se poboljšali postupci liječenja koji su dostupni osjetljivim skupinama kao što su neotporni ili stariji ljudi, ljudi koji imaju višestruke kronične bolesti te ljudi s poremećajima mentalnog zdravlja, treba u potpunosti i na odgovarajući način proučiti kakve učinke imaju lijekovi koji bi mogli biti od značajne kliničke vrijednosti u tim specifičnim skupinama, također što se tiče zahtjeva koji se odnose na njihove specifične značajke i zaštitu zdravlja i dobrobiti subjekata koji pripadaju tim skupinama.
- (16) Postupak odobravanja treba osigurati mogućnost produljenja rokova za ocjenjivanje kako bi se naručitelju ispitivanja omogućilo da riješi pitanja ili komentare koji su se pojavili tijekom ocjenjivanja dokumentacije u vezi sa zahtjevom. Štoviše, trebalo bi osigurati da u produljenom roku uvijek ima dovoljno vremena za ocjenjivanje dodatnih predanih informacija.
- (17) Odobrenje za provođenje kliničkog ispitivanja treba se odnositi na sve aspekte zaštite ispitanika te pouzdanosti i konzistentnosti podataka. To bi odobrenje stoga trebalo biti sadržano u pojedinačnoj administrativnoj odluci dotične države članice.
- (18) Treba prepustiti dotičnoj državi članici da odredi odgovarajuće tijelo ili tijela koji će sudjelovati u ocjeni zahtjeva za provođenje kliničkog ispitivanja te da organizira sudjelovanje etičkih odbora u okviru roka za odobrenje tog kliničkog ispitivanja navedenog u ovoj Uredbi. Takve su odluke pitanje interne organizacije za svaku državu članicu. Prilikom određivanja odgovarajućeg tijela ili odgovarajućih tijela, države članice trebaju osigurati sudjelovanje laika, a posebice pacijenata ili organizacija pacijenata. Također trebaju osigurati dostupnost potrebnih stručnjaka. U skladu s međunarodnim smjernicama, ocjenu zajedno treba donijeti prihvatljiv broj osoba koje zajedno imaju potrebne kvalifikacije i iskustvo. Osobe koje ocjenjuju zahtjev trebaju biti neovisne o naručitelju ispitivanja, ispitivačkom mjestu te ispitivačima koji u ispitivanju sudjeluju, te ne smiju biti ni pod kakvim drugim protuzakonnim utjecajem.
- (19) Ocjena zahtjeva za odobrenje kliničkih ispitivanja trebala bi se provoditi na temelju odgovarajuće stručnosti. Prilikom ocjenjivanja kliničkih ispitivanja koja uključuju ispitanike u izvanrednim situacijama, maloljetnike, onesposobljene ispitanike, trudnice i dojilje te, ako je primjereno, druge utvrđene specifične populacijske skupine, kao što su starije osobe ili osobe koje boluju od rijetkih i izrazito rijetkih bolesti, potrebno je uključiti stručnjake koji imaju potrebna specifična znanja.
- (20) U praksi, naručitelji ispitivanja nemaju uvijek sve informacije potrebne za podnošenje potpune prijave za odobrenje kliničkog ispitivanja u svim državama članicama u kojima će se kliničko ispitivanje na kraju provoditi. Naručiteljima ispitivanja treba omogućiti da podnesu zahtjev samo na temelju dokumenata koje su zajednički ocijenile one države članice u kojima bi se kliničko ispitivanje moglo provoditi.
- (21) Naručitelju ispitivanja treba biti dopušteno povlačenje zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja. Međutim, kako bi se osigurala pouzdanost postupka ocjenjivanja, zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja trebao bi se moći povući samo za cjelokupno kliničko ispitivanje. Naručitelju ispitivanja treba omogućiti da podnese novi zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja nakon povlačenja zahtjeva.

- (22) U praksi, kako bi se dosegnuli ciljevi za pronalaženje ispitanika ili iz drugih razloga, naručiteljima ispitivanja može biti u interesu proširiti kliničko ispitivanje na dodatne države članice nakon prvotnog odobrenja kliničkog ispitivanja. Kako bi se omogućilo takvo proširenje, treba se osigurati mehanizam za odobravanje, pri čemu dotične države članice koje su sudjelovale u prvotnom odobravanju kliničkog ispitivanja ne bi trebale ponovno ocjenjivati zahtjev.
- (23) Klinička ispitivanja nakon odobrenja obično podliježu brojnim promjenama. Te se promjene mogu odnositi na provođenje, plan, metodologiju, ispitivani lijek ili lijek usporedbe ili na ispitivača ili mjesto kliničkog ispitivanja u pitanju. Ako te promjene imaju znatan utjecaj na sigurnost ili prava ispitanika ili na pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, one trebaju biti podložne postupku odobravanja koji je sličan prvotnom postupku odobravanja.
- (24) Sadržaj dokumentacije u vezi sa zahtjevom za odobrenje kliničkog ispitivanja treba se uskladiti kako bi se osiguralo da su svim državama članicama dostupne iste informacije te kako bi se pojednostavio postupak za podnošenje zahtjeva za klinička ispitivanja.
- (25) Kako bi se povećala transparentnost u području kliničkog ispitivanja, podaci u vezi s kliničkim ispitivanjem trebali bi biti podneseni samo kao potpora zahtjevu za kliničko ispitivanje, ako je to kliničko ispitivanje zabilježeno u bazi podataka koja je javna i besplatna, koja je primarni ili partnerski registar, ili pružatelj podataka, sustava međunarodnog registra kliničkih ispitivanja Svjetske zdravstvene organizacije (WHO ICTRP). Pružatelji podataka WHO ICTRP-u uspostavljaju i vode evidenciju kliničkih ispitivanja na način koji je usklađen s kriterijima evidencije WHO-a. Posebna odredba trebala bi se odnositi na podatke iz kliničkih ispitivanja započelih prije datuma primjene ove Uredbe.
- (26) Određivanje jezičnih uvjeta za dokumentaciju u vezi sa zahtjevom treba prepustiti državama članicama. Kako bi se osiguralo neometano ocjenjivanje zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja, države članice trebaju razmisliti o prihvaćanju jezika koji je općenito razumljiv u području medicine kao jezika za dokumentaciju koja nije namijenjena ispitaniku.
- (27) U Povelji Europske unije o temeljnim pravima („Povelja”) priznati su ljudsko dostojanstvo i pravo na cjelovitost osobe. Poveljom se posebno određuje da se nijedna intervencija na području biologije i medicine ne smiju obavljati bez dobrovoljnog informiranog pristanka dotične osobe. Direktiva 2001/20/EZ sadrži opsežan niz pravila za zaštitu ispitanika. Ta se pravila trebaju poštovati. Pravila o određivanju zakonito imenovanih zastupnika onesposobljenih osoba i maloljetnika razlikuju se u državama članicama. Stoga treba prepustiti državama članicama da odrede zakonito imenovane zastupnike onesposobljenih osoba i maloljetnika. Onesposobljene osobe, maloljetnici, trudnice i dojilje zahtijevaju posebne zaštitne mjere.
- (28) Doktor medicine s odgovarajućom kvalifikacijom ili, ako je potrebno, kvalificirani doktor dentalne medicine trebao bi biti odgovoran za svu zdravstvenu skrb pruženu ispitaniku, uključujući zdravstvenu skrb koju pruža drugo zdravstveno osoblje.
- (29) Primjereno je da sveučilišta i druge znanstvenoistraživačke institucije, u određenim okolnostima, koje su u skladu s mjerodavnim zakonima o zaštiti podataka, mogu prikupljati podatke iz kliničkih ispitivanja koji će se koristiti u budućim znanstvenim istraživanjima, na primjer u svrhu istraživanja u medicinskim, prirodoslovnim i društvenim znanostima. Da bi se prikupili podaci u te svrhe, nužno je da ispitanik pristane da se njegovi podaci koriste izvan plana kliničkog ispitivanja te da ima pravo povući pristanak u svakom trenutku. Također je nužno omogućiti da istraživački projekti koji se temelje na takvim podacima budu podvrgnuti pregledima koji su prikladni za istraživanje podataka dobivenih na ljudima, na primjer o etičkim aspektima prije provođenja ispitivanja.
- (30) U skladu s međunarodnim smjernicama ispitanik informirani pristanak treba dati u pisanom obliku. Ako ispitanik ne zna pisati, može ga se snimiti drugim odgovarajućim sredstvima, na primjer, preko audio ili videosnimača. Prije dobivanja informiranog pristanka, potencijalni ispitanik trebao bi dobiti informacije u prethodnom razgovoru na jeziku koji mu je lako razumljiv. Ispitanik treba u svakom trenutku imati mogućnost postavljanja pitanja. Ispitanik treba imati na raspolaganju odgovarajuće vrijeme da razmisli o svojoj odluci. S obzirom na to da je u određenim državama članicama prema nacionalnom pravu jedina osoba ovlaštena za obavljanje razgovora s potencijalnim ispitanikom doktor medicine, dok u drugim državama članicama to čine drugi stručnjaci, primjereno je omogućiti da prethodni razgovor s potencijalnim ispitanikom obavi član ispitivačkog tima koji je prema nacionalnom pravu države članice u kojoj se pronalaženje ispitanika odvija ovlašten za tu zadaću.

- (31) Kako bi se uvjerio da je informirani pristanak dan slobodno, ispitivač bi trebao uzeti u obzir sve relevantne okolnosti koje bi mogle utjecati na odluku potencijalnog ispitanika da sudjeluje u kliničkom ispitivanju, posebno pripada li potencijalni ispitanik ekonomski ili socijalno ugroženim skupinama ili je institucionalno ili hijerarhijski ovisan, što bi moglo na neodgovarajući način utjecati na njegovu odluku o sudjelovanju.
- (32) Ovom Uredbom ne bi se smjelo dovesti u pitanje nacionalno pravo kojim se, uz informirani pristanak koji je dao zakonito imenovani zastupnik, zahtijeva i da bi se maloljetnik koji je sposoban stvoriti mišljenje i procijeniti informaciju koja mu je dana također trebao složiti se sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju.
- (33) Primjereno je omogućiti da se informirani pristanak za određena klinička ispitivanja u kojima se metodologijom ispitivanja zahtijeva da se skupinama ispitanika, a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti ispitivani lijekovi, dobije na pojednostavljen način. U tim se kliničkim ispitivanjima ispitivani lijekovi koriste u skladu s odobrenjima za stavljanje u promet, a pojedinačni ispitanici dobivaju standardni tretman neovisno o tome prihvaćaju li ili odbijaju sudjelovati u kliničkom ispitivanju, i jesu li se povukli iz njega, tako da je jedina posljedica nesudjelovanja ta da se podaci s njima u vezi ne koriste za kliničko ispitivanje. Takva klinička ispitivanja, koja služe za usporedbu utvrđenih liječenja, trebala bi se uvijek provoditi u određenoj državi članici.
- (34) Posebne odredbe trebale bi se utvrditi za zaštitu trudnica i dojilja koje sudjeluju u kliničkim ispitivanjima, a posebno kada kliničko ispitivanje nema potencijal za izazivanje rezultata koji bi bili od izravne koristi za ispitanice, njihov zametak, plod ili dijete nakon rođenja.
- (35) Osobe koje služe obvezni vojni rok, osobe lišene slobode, osobe koje zbog sudske odluke ne mogu sudjelovati u kliničkim ispitivanjima i osobe koje su zbog svoje dobi, invaliditeta ili zdravstvenog stanja ovisne o njezi te su zbog toga smještene u ustanove za zdravstvenu njegu, odnosno usluga neprekidne pomoći osobama kojima je takva pomoć potrebna, nalaze se u situaciji podređenosti ili potvrđene ovisnosti te stoga mogu zahtijevati određene zaštitne mjere. Državama članicama trebalo bi omogućiti da zadrže takve dodatne mjere.
- (36) Ovom se Uredbom trebaju odrediti jasna pravila o informiranom pristanku u hitnim situacijama. Te se situacije odnose na slučajeve kad pacijent, na primjer, dobije iznenadnu bolest koja je opasna po život i koja je posljedica višestrukih ozljeda, moždanih udara ili infarkta te mu je potrebna hitna medicinska intervencija. U takvim je slučajevima možda primjerena intervencija u okviru pokrenutog kliničkog ispitivanja, koje je već odobreno. Međutim, u određenim izvanrednim situacijama nije moguće prije intervencije pravodobno dobiti informirani pristanak. Ovom se Uredbom stoga trebaju odrediti jasna pravila prema kojima se takvi pacijenti mogu uključiti u kliničko ispitivanje pod izuzetno strogim uvjetima. Osim toga, dotično kliničko ispitivanje treba biti izravno povezano sa zdravstvenim stanjem zbog kojega nije moguće u okviru terapijskog prozora dobiti prethodni informirani pristanak od ispitanika ili od njegova zakonito imenovanog zastupnika. Trebalo bi poštovati svako prethodno pacijentovo izraženo protivljenje, te informirani pristanak treba što prije tražiti od ispitanika ili od njegova ili njezina zakonito imenovanog zastupnika.
- (37) Kako bi se pacijentima omogućila procjena mogućnosti sudjelovanja u kliničkom ispitivanju te kako bi se osigurao djelotvorni nadzor dotične države članice nad kliničkim ispitivanjem, treba se objaviti početak kliničkog ispitivanja, završetak uključivanja ispitanika u kliničko ispitivanje te završetak kliničkog ispitivanja. U skladu s međunarodnim standardima, o rezultatima kliničkog ispitivanja treba se izvijestiti u roku od jedne godine od završetka kliničkog ispitivanja.
- (38) Datum prvog dokumenta u vezi s pronalaženjem potencijalnih ispitanika jest datum kada je prvi postupak, sukladno planu ispitivanja i načinu pronalaženja ispitanika obavljen, na primjer, datum kontakta s potencijalnim ispitanikom ili datum objave oglasa za određeno kliničko ispitivanje.
- (39) Naručitelj ispitivanja trebao bi podnijeti sažetak rezultata kliničkog ispitivanja zajedno sa sažetkom koji je razumljiv laiku te izvješće o kliničkom ispitivanju, ako je potrebno, u određenom roku. Kad nije moguće podnijeti sažetak rezultata u određenom roku iz znanstvenih razloga, na primjer, ako kliničko ispitivanje i dalje traje u trećim zemljama, a podaci iz tog dijela ispitivanja nisu dostupni što statističku analizu čini irelevantnom, naručitelj ispitivanja trebao bi to opravdati u planu kliničkog ispitivanja te odrediti kad će rezultati biti predani.

- (40) Kako bi naručitelj ispitivanja mogao ocijeniti sve potencijalno relevantne informacije o sigurnosti, ispitivač ga, u pravilu, treba izvijestiti o svim ozbiljnim štetnim događajima.
- (41) Naručitelj ispitivanja treba ocijeniti informacije koje dobije od ispitivača te treba izvijestiti Europsku agenciju za lijekove („Agencija”) o sigurnosnim informacijama o ozbiljnim štetnim događajima koji su sumnjive neočekivane ozbiljne nuspojave.
- (42) Agencija treba te informacije proslijediti državama članicama kako bi ih ocijenile.
- (43) Članovi Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za prijavu lijekova za primjenu kod ljudi (ICH) dogovorili su detaljan skup smjernica za dobru kliničku praksu koji je sada međunarodno priznati standard za planiranje i provedbu kliničkih ispitivanja te vođenje evidencije i izvješćivanje o njima, u skladu s načelima koja potječu iz Deklaracije iz Helsinkija Svjetske medicinske udruge. Prilikom planiranja i provedbe kliničkih ispitivanja te vođenja evidencije i izvješćivanja o njima mogu se pojaviti opsežna pitanja u vezi s odgovarajućim standardom kvalitete. U tom slučaju, ako nema drugih konkretnih smjernica Komisije i ako su te smjernice sukladne ovoj Uredbi, smjernice ICH-a za dobru kliničku praksu trebalo bi primjereno uzeti u obzir za primjenu pravila utvrđenih u ovoj Uredbi.
- (44) Naručitelj ispitivanja treba na odgovarajući način nadzirati provedbu kliničkog ispitivanja kako bi se osigurala pouzdanost i konzistentnost rezultata. Nadzor također može doprinijeti sigurnosti ispitanika, uzimajući u obzir karakteristike kliničkog ispitivanja i poštovanje temeljnih prava ispitanika. Prilikom određivanja opsega nadzora u obzir treba uzeti karakteristike kliničkog ispitivanja.
- (45) Osobe koje sudjeluju u provedbi kliničkog ispitivanja, posebno ispitivači i drugi zdravstveni stručnjaci, trebaju biti dovoljno kvalificirani za obavljanje svojih zadataka, a prostori u kojima se klinička ispitivanja provode moraju biti primjereni tom kliničkom ispitivanju.
- (46) Kako bi se jamčila sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka iz kliničkih ispitivanja, primjereno je omogućiti mehanizme za sljedivost, pohranjivanje, vraćanje i uništenje ispitivanih lijekova, ovisno o vrsti kliničkog ispitivanja. Iz istih razloga trebaju postojati takvi mehanizmi za neodobrene dodatne lijekove.
- (47) Tijekom kliničkog ispitivanja naručitelj ispitivanja može primijetiti ozbiljna kršenja pravila za provedbu tog kliničkog ispitivanja. O tome treba izvijestiti dotične države članice kako bi po potrebi poduzele radnje.
- (48) Osim izvješćivanja o sumnjivim neočekivanim ozbiljnim nuspojavama, dotične države članice treba pravodobno izvijestiti o drugim događajima koji su važni u pogledu odnosa između koristi i rizika. Važno je da se zbog sigurnosti ispitanika, pored ozbiljnih štetnih događaja i nuspojava, o svim drugim neočekivanim događajima koji bi znatno mogli utjecati na ocjenjivanje koristi i rizika lijeka ili koji bi mogli izazvati promjene u propisivanju lijeka ili općenito provođenju kliničkog ispitivanja obavijeste dotične države članice. Primjeri takvih neočekivanih događaja obuhvaćaju povećanje stope pojave ozbiljnih štetnih nuspojava koje bi mogle biti klinički važne, znatnu opasnost za populaciju pacijenata, poput nedostatka učinkovitosti lijekova ili veliko otkriće povezano sa sigurnošću iz nedavno završene studije na životinjama (kao što je kancerogenost).
- (49) Ako neočekivani događaji zahtijevaju hitnu promjenu kliničkog ispitivanja, naručitelju ispitivanja i ispitivaču treba biti omogućeno poduzimanje hitnih sigurnosnih mjera bez prethodnog odobrenja. Ako takve mjere predstavljaju privremenu obustavu kliničkog ispitivanja, naručitelj ispitivanja treba podnijeti zahtjev za znatnu izmjenu prije ponovnog pokretanja kliničkog ispitivanja.
- (50) Kako bi se osigurala sukladnost provedbe kliničkog ispitivanja s njegovim planom te kako bi ispitivači bili obaviješteni o ispitivanim lijekovima koje daju ispitanicima, naručitelj ispitivanja treba ispitivače opskrbiti uputama za ispitivače.

- (51) Informacije prikupljene kliničkim ispitivanjem treba na odgovarajući način zabilježiti, s njima na odgovarajući način postupati i na odgovarajući ih način pohranjivati u svrhu osiguravanja prava i sigurnosti ispitanika, konzistentnosti i pouzdanosti podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, preciznog izvješćivanja i tumačenja, djelotvornog nadzora koji provodi naručitelj ispitivanja te djelotvorne inspekcije koju provode države članice.
- (52) Kako bi se mogla dokazati usklađenost s planom kliničkog ispitivanja i ovom Uredbom, naručitelj ispitivanja i ispitivač trebaju voditi glavnu datoteku kliničkog ispitivanja, koja sadrži relevantnu dokumentaciju za djelotvorni nadzor (praćenje naručitelja ispitivanja te inspekcija država članica). Glavna datoteka kliničkog ispitivanja treba se pohraniti na odgovarajući način kako bi se omogućio nadzor nakon završetka kliničkog ispitivanja.
- (53) Ako postoje problemi u pogledu dostupnosti odobrenih dodatnih lijekova, neodobreni dodatni lijekovi mogu se koristiti u kliničkom ispitivanju u opravdanim slučajevima. Cijena odobrenog dodatnog lijeka ne bi trebala utjecati na dostupnost takvih lijekova.
- (54) Lijekovi namijenjeni ispitivanjima povezanim s istraživanjem i razvojem nisu obuhvaćeni Direktivom 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup>. Takvi lijekovi obuhvaćaju lijekove koji se upotrebljavaju u okviru kliničkog ispitivanja. Njih trebaju obuhvatiti konkretna pravila kojima se uzimaju u obzir njihove osobitosti. Prilikom utvrđivanja tih pravila treba razlikovati ispitivane lijekove (testirani proizvod i njegovi referentni proizvodi, uključujući placebo) i dodatne lijekove (lijekovi koji se koriste u okviru kliničkog ispitivanja, ali ne kao ispitivani lijekovi), kao što su lijekovi koji se koriste za osnovno liječenje, sredstva za test provokacije, lijekovi s brzim djelovanjem ili lijekovi koji se upotrebljavaju za ocjenjivanje krajnjih pokazatelja u kliničkom ispitivanju. Dodatni lijekovi ne trebaju obuhvaćati istodobnu primjenu drugih lijekova, odnosno lijekove koji nisu povezani s kliničkim ispitivanjem i koji nisu važni za njegovo planiranje.
- (55) Kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem te kako bi se omogućila distribucija ispitivanih i dodatnih lijekova ispitivačkim mjestima u cijeloj Uniji, trebaju se odrediti pravila za proizvodnju i uvoz ispitivanih i dodatnih lijekova. Kao što je to već slučaj s Direktivom 2001/20/EZ, ta pravila trebaju odražavati postojeća pravila dobre proizvođačke prakse za proizvode obuhvaćene Direktivom 2001/83/EZ. Kako bi se olakšala provedba kliničkog ispitivanja, u određenim slučajevima treba se omogućiti odstupanje od tih pravila. Stoga, primjenjiva pravila trebaju omogućiti određeni stupanj fleksibilnosti, sve dok se ne ugrožavaju sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.
- (56) Zahtjev za obustavu odobrenja za proizvodnju ili uvoz ispitivanih lijekova ne bi se trebao odnositi na pripremu ispitivanih radiofarmaceutika iz generatora radionuklida, setova ili prekursora radionuklida u skladu s uputama proizvođača za upotrebu u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koji sudjeluju u istim kliničkim ispitivanjima u istoj državi članici.
- (57) Ispitivani i dodatni lijekovi trebaju biti označeni na odgovarajući način kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem te kako bi se omogućila distribucija tih lijekova ispitivačkim mjestima u cijeloj Uniji. Pravila za označivanje trebaju biti prilagođena rizicima za sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima. Ako je ispitivani ili dodatni lijek već stavljen u promet kao odobreni lijek u skladu s Direktivom 2001/83/EZ i Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(2)</sup>, za klinička ispitivanja koja ne uključuju maskiranje oznake u pravilu nije potrebno dodatno označivanje. Štoviše, postoje određeni proizvodi, kao što su radiofarmaceutici koji se upotrebljavaju kao dijagnostički ispitivani lijekovi, za koje opća pravila za označivanje nisu prikladna s obzirom na vrlo kontrolirano okruženje upotrebe radiofarmaceutika u kliničkim ispitivanjima.
- (58) Kako bi se osigurala jasne odgovornosti, u skladu s međunarodnim smjernicama, Direktivom 2001/20/EZ uveo se koncept „naručitelja” kliničkog ispitivanja. Tog se koncepta treba pridržavati.
- (59) U praksi mogu postojati nepostojane, neformalne mreže istraživača ili istraživačkih ustanova koje zajedno provode kliničko ispitivanje. Tim se mrežama treba omogućiti da budu sunaručiteljice kliničkog ispitivanja. Kako

<sup>(1)</sup> Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL L 311, 28.11.2001., str. 67.).

<sup>(2)</sup> Uredba (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka Zajednice za odobravanje i nadzor lijekova za ljudsku i veterinarsku uporabu i o osnivanju Europske agencije za lijekove (SL L 136, 30.4.2004., str. 1.).

se ne bi oslabio koncept odgovornosti u kliničkom ispitivanju, ako kliničko ispitivanje ima više naručitelja, svi bi trebali biti podložni obvezama naručitelja ispitivanja u skladu s ovom Uredbom. Međutim, sunaručiteljima ispitivanja treba se omogućiti da ugovornim sporazumom podijele odgovornosti naručitelja ispitivanja.

- (60) Kako bi se osigurala mogućnost država članica da provedu mjere te pokretanje sudskih postupaka u odgovarajućim slučajevima, primjereno je omogućiti da naručitelje ispitivanja bez nastana u Uniji zastupa pravni zastupnik u Uniji. Međutim, s obzirom na različite pristupe država članica u pogledu građanske i kaznene odgovornosti, primjereno je prepustiti svakoj državi članici, u odnosu na svoje državno područje, izbor u vezi s tim treba li zahtijevati takvog pravnog zastupnika, uz uvjet da barem jedna osoba za kontakt ima poslovni nastan u Uniji.
- (61) Ako tijekom kliničkog ispitivanja šteta nanescena ispitaniku dovede do građanskopravne ili kaznenopravne odgovornosti ispitivača ili naručitelja ispitivanja, uvjeti za odgovornost u takvim slučajevima, uključujući pitanja uzročnosti te razine štete i sankcija, i dalje se trebaju uređivati nacionalnim pravom.
- (62) U kliničkim ispitivanjima treba se osigurati naknada štete koja je dokazana u skladu s mjerodavnim zakonima. Stoga države članice trebaju osigurati da su uspostavljeni sustavi za naknadu štete koju je pretrpio ispitanik te da odgovaraju vrsti i opsegu rizika.
- (63) Dotičnoj državi članici treba dati ovlast da povuče odobrenje za kliničko ispitivanje, suspendira kliničko ispitivanje ili traži od naručitelja da izmijeni kliničko ispitivanje.
- (64) Kako bi osigurale usklađenost s ovom Uredbom, države članice trebaju moći provoditi inspekcije i trebaju imati odgovarajuće kapacitete za inspekciju.
- (65) Komisija treba moći kontrolirati nadziru li države članice usklađenost s ovom Uredbom na ispravan način. Štoviše, Komisija treba moći kontrolirati osiguravaju li regulatorni sustavi trećih zemalja usklađenost s konkretnim odredbama ove Uredbe i Direktive 2001/83/EZ koje se odnose na klinička ispitivanja provedena u trećim zemljama.
- (66) Radi pojednostavljenja i lakšeg protoka informacija između naručitelja ispitivanja i država članica, kao i između država članica, Agencija treba, u suradnji s državama članicama i Komisijom, uspostaviti i održavati bazu podataka EU-a, dostupnu putem portala EU-a.
- (67) Kako bi se osigurala dovoljna razina transparentnosti kliničkih ispitivanja, baza podataka EU-a treba sadržavati sve relevantne informacije u vezi s kliničkim ispitivanjem koje je podneseno putem portala EU-a. Baza podataka EU-a treba biti javno dostupna, a podaci trebaju biti predstavljeni u lako pretraživom obliku s podacima i dokumentima povezanim preko broja ispitivanja EU-a i s poveznicama, na primjer povezivanjem sažetka, sažetka za laike, plana ispitivanja i izvješća o kliničkom ispitivanju jednog kliničkog ispitivanja, kao i povezivanjem na podatke iz drugih kliničkih ispitivanja u kojima se koristio isti ispitanik lijek. Sva klinička ispitivanja trebaju se prije početka zabilježiti u bazi podataka EU-a. U pravilu, u bazi podataka EU-a također treba zabilježiti datume početka i kraja uključivanja ispitanika. U bazi podataka EU-a ne smiju se zabilježiti nikakvi osobni podaci ispitanika koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju. Informacije iz baze podataka EU-a trebaju biti javne, osim ako ne postoje određeni razlozi za neobjavlivanje nekih informacija kako bi se zaštitilo pravo pojedinca na privatni život i pravo na zaštitu osobnih podataka, koji su utvrđeni člancima 7. i 8. Povelje. Javno dostupne informacije koje se nalaze u bazi podataka EU-a trebaju doprinijeti zaštiti javnog zdravlja i poticanju inovacijskog kapaciteta europskog medicinskog istraživanja istodobno prepoznajući legitimne ekonomske interese naručitelja ispitivanja.
- (68) Za potrebe ove Uredbe, podatke uključene u iz izvješća o kliničkim ispitivanjima u načelu ne bi trebalo smatrati poslovno povjerljivima nakon što se dobije odobrenje za stavljanje u promet, nakon što je dovršen postupak



donošenja odluke o zahtjevu za odobrenje za stavljanje u promet ili nakon što je zahtjev za odobrenje za stavljanje u promet povučen. Osim toga, glavne značajke kliničkog ispitivanja, zaključak o dijelu I. izvješća o ocjenjivanju za odobrenje kliničkog ispitivanja i odluka o odobrenju kliničkog ispitivanja, znatna izmjena kliničkog ispitivanja te rezultati kliničkog ispitivanja koji obuhvaćaju razloge privremene obustave i prijevremenog završetka, općenito, ne bi se trebali smatrati povjerljivima.

- (69) Unutar pojedine države članice nekoliko tijela može sudjelovati u odobravanju kliničkih ispitivanja. Kako bi se osigurala djelotvorna i učinkovita suradnja između država članica, svaka država članica treba odrediti jednu kontaktnu točku.
- (70) Postupak odobravanja uspostavljen u ovoj Uredbi u velikoj mjeri kontroliraju države članice. Međutim, Komisija i Agencija trebaju podržavati dobro funkcioniranje tog postupka u skladu s ovom Uredbom.
- (71) Za provedbu aktivnosti iz ove Uredbe, državama članicama treba dopustiti naplatu naknade. Međutim, države članice ne bi smjele zahtijevati višestruka plaćanja različitim tijelima uključenim u ocjenjivanje, koja u dotičnoj državi članici ocjenjuju zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja.
- (72) Radi osiguranja jedinstvenih uvjeta za provedbu ove Uredbe, provedbene ovlasti trebalo bi dodijeliti Komisiji u vezi s uspostavom i izmjenom pravila o suradnji između država članica prilikom ocjene informacija pruženih od strane naručitelja istraživanja u bazi podataka Eudravigilance i određivanja detaljnih aranžmana za postupke inspekcije. Navedene ovlasti trebalo bi izvršavati u skladu s Uredbom (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup>.
- (73) S ciljem nadopune ili izmjene određenih elemenata ove Uredbe koji nisu ključni, ovlast za donošenje akata u skladu s člankom 290. Ugovora o funkcioniranju Europske unije (UFEU) trebalo bi delegirati Komisiji u vezi s: izmjenama priloga I., II., IV. i V. ovoj Uredbi kako bi ih prilagodila tehničkom napretku ili kako bi uzela u obzir međunarodne regulatorne razvoje u koje su uključene Unija ili države članice, u području kliničkih ispitivanja; izmjenama Priloga III. radi poboljšanja informacija o sigurnosti lijekova, prilagođavanja tehničkim zahtjevima tehničkom napretku ili uzimanja u obzir međunarodnih regulatornih razvoja na području sigurnosnih zahtjeva u kliničkim ispitivanjima koje podupiru tijela u kojima sudjeluju Unija ili države članice; određivanja načela i smjernica dobre proizvođačke prakse i detaljnih aranžmana za inspekcije radi osiguravanja kvalitete ispitivanih lijekova; izmjenama Priloga VI. kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem ili uzeo u obzir tehnički napredak. Posebno je važno da Komisija tijekom svog pripremnog rada provede odgovarajuća savjetovanja, uključujući i ona na stručnoj razini. Prilikom pripreme i sastavljanja delegiranih akata Komisija bi trebala osigurati da se relevantni dokumenti istodobno, pravovremeno i na primjeren način dostave Europskom parlamentu i Vijeću.
- (74) Člankom 4. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ osigurava se da ova Direktiva ne utječe na primjenu nacionalnog zakonodavstva kojim se zabranjuje ili ograničava prodaja, opskrba ili upotreba lijekova koji izazivaju abortus. Člankom 4. stavkom 5. Direktive 2001/83/EZ osigurava se da ni ta Direktiva ni bilo koja uredba na koju se u njoj upućuje u načelu ne utječu na nacionalno zakonodavstvo kojim se brani ili ograničava upotreba svake specifične vrste ljudskih ili životinjskih stanica. Isto tako, ova Uredba ne bi trebala utjecati na nacionalno zakonodavstvo kojim se brani ili ograničava upotreba svake specifične vrste ljudskih ili životinjskih stanica, ili prodaja, opskrba ili upotreba lijekova koji izazivaju abortus, kao i lijekova koji sadrže opojne tvari u smislu relevantnih međunarodnih konvencija na snazi, poput Jedinstvene konvencije Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961. Kao što je to slučaj s Direktivom 2001/83/EZ, države članice trebaju obavijestiti Komisiju o tim nacionalnim odredbama.
- (75) Člankom 9. stavkom 6. Direktive 2001/20/EZ osigurava se da se ne smiju provoditi genske terapije koje rezultiraju promjenama genoma reproduktivnih stanica ispitanika. Takve je odredbe primjereno zadržati.

<sup>(1)</sup> Uredba (EU) br. 182/2011 Europskog parlamenta i Vijeća od 16. veljače 2011. o utvrđivanju pravila i općih načela u vezi s mehanizmima nadzora država članica nad izvršavanjem provedbenih ovlasti Komisije (SL L 55, 28.2.2011., str. 13.).

- (76) Direktiva 95/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup> primjenjuje se na obradu osobnih podataka provedenu u državama članicama pod nadzorom nadležnih tijela država članica u okviru ove Uredbe, posebno nezavisnih javnih tijela koja imenuju države članice i Uredbe (EZ) br. 45/2001 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(2)</sup>, koja se primjenjuje na obradu osobnih podataka koju provode Komisija i Agencija u okviru ove Uredbe pod nadzorom Europskog nadzornika za zaštitu podataka. Ti instrumenti jačaju prava na zaštitu osobnih podataka te obuhvaćaju pravo na pristup, ispravak i povlačenje, kao i određivanje situacija kada se može nametnuti ograničenje na ta prava. S ciljem poštovanja prava na zaštitu osobnih podataka, istodobno štiteći konzistentnost i pouzdanost podataka iz kliničkih ispitivanja koji se koriste u znanstvene svrhe te sigurnost ispitanika koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima, primjereno je osigurati da povlačenje informiranog pristanka, ne dovodeći u pitanje Direktivu 95/46/EZ, ne utječe na rezultate aktivnosti koje se provode, poput pohrane i upotrebe podataka dobivenih na temelju informiranog pristanka prije povlačenja.
- (77) Ispitanici ne smiju plaćati ispitivane lijekove, dodatne lijekove, medicinske proizvode koji se koriste za njihovo propisivanje i postupke koji se posebno traže u planu kliničkog ispitivanja, osim ako pravom dotične države članice nije predviđeno drukčije.
- (78) Postupak odobravanja uspostavljen u ovoj Uredbi treba se primijeniti što prije kako bi naručitelji ispitivanja mogli iskoristiti prednosti pojednostavljenog postupka odobravanja. Međutim, s obzirom na važnost opsežnih funkcionalnosti informacijske tehnologije koje su potrebne za postupak odobravanja, primjereno je osigurati da ova Uredba postane mjerodavna onda kada se utvrdi da su portal EU-a i baza podataka EU-a u potpunosti funkcionalni.
- (79) Direktiva 2001/20/EZ treba se staviti izvan snage kako bi se osiguralo da se na provedbu kliničkih ispitivanja u Uniji primjenjuje samo jedan skup pravila. Kako bi se olakšao prijelaz na pravila utvrđena u ovoj Uredbi, tijekom prijelaznog razdoblja naručiteljima ispitivanja treba biti dopušteno da započnu i provedu kliničko ispitivanje u skladu s Direktivom 2001/20/EZ.
- (80) Ova je Uredba u skladu s glavnim međunarodnim dokumentima sa smjernicama za klinička ispitivanja, kao što su inačica Deklaracije iz Helsinkija Svjetske liječničke udruge iz 2008. te dobra klinička praksa, koja potječe iz Deklaracije iz Helsinkija.
- (81) Što se tiče Direktive 2001/20/EZ, iskustvo također pokazuje da veliki dio kliničkih ispitivanja provode nekomercijalni naručitelji. Nekomercijalni naručitelji često se oslanjaju na financiranje koje dolazi djelomično ili u potpunosti iz javnih fondova ili dobrotvornih udruga. Kako bi se maksimiziralo vrijedan doprinos takvih nekomercijalnih naručitelja i poticalo njihovo daljnje istraživanje, a da se ne ugrozi kvaliteta kliničkih ispitivanja, države članice trebaju donijeti mjere za poticanje kliničkih ispitivanja koja provode nekomercijalni naručitelji.
- (82) Ova Uredba temelji se na dvostrukoj pravnoj osnovi članka 114. i članka 168. stavka 4. točke (c) UFEU-a. Cilj joj je ostvarenje unutarnjeg tržišta u vezi s kliničkim ispitivanjima i lijekovima za primjenu kod ljudi, a temelji se na visokoj razini zaštite zdravlja. Istodobno, ovom se Uredbom određuju visoki standardi kvalitete i sigurnosti lijekova kako bi se ispunili uobičajeni sigurnosni zahtjevi u vezi s tim proizvodima. Oba se cilja postižu istodobno. Oba su cilja neodvojivo povezana i ni jedan nije drugome podređen. U pogledu članka 114. UFEU-a, ovom Uredbom usklađuju se pravila za provedbu kliničkih ispitivanja u Uniji te se na taj način osigurava funkcioniranje unutarnjeg tržišta s obzirom na provođenje kliničkog ispitivanja u nekoliko država članica, prihvatljivost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem i podnesenih u zahtjevu za odobrenje drugog kliničkog ispitivanja ili za stavljanje lijeka u promet u cijeloj Uniji te slobodno kretanje lijekova koji se upotrebljavaju u okviru kliničkog ispitivanja. U pogledu članka 168. stavka 4. točke (c) UFEU-a, ovom Uredbom postavljaju se visoki standardi kvalitete i sigurnosti za lijekove tako što se osigurava da su podaci dobiveni kliničkim ispitivanjima pouzdani i konzistentni. Na taj se način osigurava da su načini liječenja i lijekovi koji bi trebali značiti napredak u odnosu na postojeće, temelje na pouzdanim i konzistentnim podacima. Štoviše, ovom se Uredbom određuju visoki standardi kvalitete i sigurnosti lijekova koji se upotrebljavaju u okviru kliničkog ispitivanja te se na taj način osigurava sigurnost ispitanika u kliničkom ispitivanju.

<sup>(1)</sup> Direktiva 95/46/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 24. listopada 1995. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i slobodnom protoku takvih podataka (SL L 281, 23.11.1995., str. 31.).

<sup>(2)</sup> Uredba (EZ) br. 45/2001 Europskog parlamenta i Vijeća od 18. prosinca 2000. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka u institucijama i tijelima Zajednice i o slobodnom kretanju takvih podataka (SL L 8, 12.1.2001., str. 1.).

- (83) Ovom Uredbom poštuju se temeljna prava i uzimaju u obzir načela koja su posebno priznata Poveljom, posebno ljudsko dostojanstvo, integritet osobe, prava djeteta, poštovanje privatnog i obiteljskog života, zaštita osobnih podataka te umjetnička i znanstvena sloboda. Ova Uredba trebala bi se primjenjivati u državama članicama u skladu s tim pravima i načelima.
- (84) Europski nadzornik za zaštitu podataka dao je mišljenje <sup>(1)</sup> u skladu s člankom 28. stavkom 2. Uredbe (EZ) br. 45/2001.
- (85) S obzirom na to da ciljeve ove Uredbe, posebice osiguravanje u cijeloj Uniji pouzdanosti i konzistentnosti podataka iz kliničkog ispitivanja i istodobno osiguravanje poštovanja prava, sigurnosti, dostojanstva i dobrobiti ispitanika, ne mogu dostatno ostvariti države članice, nego se zbog njihova opsega oni na bolji način mogu ostvariti na razini Unije, Unija može donijeti mjere u skladu s načelom supsidijarnosti utvrđenim člankom 5. Ugovora o Europskoj uniji. U skladu s načelom proporcionalnosti utvrđenim u tom članku, ova Uredba ne prelazi ono što je potrebno za ostvarivanje tih ciljeva,

DONIJELI SU OVU UREDBU:

Poglavlje I.

### Opće odredbe

Članak 1.

### Područje primjene

Ova se Uredba primjenjuje na sva klinička ispitivanja koja se provode u Uniji.

Ona se ne primjenjuje na neintervencijske studije.

Članak 2.

### Definicije

1. Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se definicije termina „lijek”, „radiofarmaceutik”, „nuspojava”, „ozbiljna nuspojava”, „unutarnje pakiranje” i „vanjsko pakiranje” utvrđene u članku 1. točkama 2., 6., 11., 12., 23. i 24. Direktive 2001/83/EZ.
2. Za potrebe ove Uredbe primjenjuju se i sljedeće definicije:
  1. „klinička studija” znači svako istraživanje u vezi s ljudima namijenjeno:
    - (a) otkrivanju ili potvrđivanju kliničkih, farmakoloških ili drugih farmakodinamičkih učinaka jednog ili više lijekova;
    - (b) utvrđivanju bilo kakvih nuspojava na jedan ili više lijekova; ili
    - (c) proučavanju apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja jednog lijeka ili više njih;s ciljem utvrđivanja sigurnosti i učinkovitosti tih lijekova;
  2. „kliničko ispitivanje” znači klinička studija koja ispunjava bilo koji od sljedećih uvjeta:
    - (a) o raspoređivanju ispitanika u određeni terapijski protokol odlučuje se unaprijed i nije obuhvaćeno uobičajenom kliničkom praksom dotične države članice;
    - (b) odluka o propisivanju ispitivanih lijekova donosi se zajedno s odlukom o uključivanju ispitanika u kliničku studiju; ili
    - (c) dijagnostički postupci ili postupci praćenja uz uobičajenu kliničku praksu primjenjuju se na ispitanike;

<sup>(1)</sup> SL C 253, 3.9.2013., str. 10.

3. „kliničko ispitivanje niskog rizika” znači kliničko ispitivanje koje ispunjava sve sljedeće uvjete:
  - (a) ispitivani lijekovi, isključujući placebo, odobreni su;
  - (b) prema planu kliničkog ispitivanja,
    - i. ispitivani lijekovi koriste se u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet; ili
    - ii. upotreba ispitivanih lijekova temelji se na dokazima i podupiru je objavljeni znanstveni dokazi o sigurnosti i djelotvornosti tih ispitivanih lijekova u svakoj državi članici; i
  - (c) dodatni dijagnostički postupci ili postupci praćenja predstavljaju samo minimalni dodatni rizik ili teret za sigurnost ispitanika u usporedbi s uobičajenom kliničkom praksom u svim dotičnim državama članicama;
4. „neintervencijska studija” znači klinička studija koja nije kliničko ispitivanje;
5. „ispitivani lijek” znači lijek koji se u kliničkom ispitivanju ispituje ili upotrebljava kao referenca, uključujući i kao placebo;
6. „uobičajena klinička praksa” znači način liječenja koji se obično slijedi prilikom liječenja, prevencije ili dijagnoze bolesti ili poremećaja;
7. „ispitivani lijek za naprednu terapiju” znači ispitivani lijek koji je lijek za naprednu terapiju kao što je određeno u članku 2. stavku 1. točki (a) Uredbe (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup>;
8. „dodatni lijek” znači lijek koji se koristi za potrebe kliničkog ispitivanja kako je opisano u planu kliničkog ispitivanja, ali ne kao ispitivani lijek;
9. „odobreni ispitivani lijek” znači lijek koji je odobren u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća ili u skladu s Direktivom 2001/83/EZ u bilo kojoj dotičnoj državi članici, bez obzira na promjene u označavanju lijeka, koji se upotrebljava kao ispitivani lijek;
10. „odobreni dodatni lijek” znači lijek koji je odobren u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 ili u skladu s Direktivom 2001/83/EZ u bilo kojoj dotičnoj državi članici, bez obzira na promjene u označavanju lijeka, koji se upotrebljava kao dodatni lijek;
11. „etički odbor” znači neovisno tijelo uspostavljeno u državi članici u skladu s pravom te države članice te je ovlašteno davati mišljenja za potrebe ove Uredbe, uzimajući u obzir stajališta laika, posebno pacijenata ili udruga pacijenata;
12. „dotična država članica” znači država članica u kojoj je zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja ili znatne promjene podnesen u skladu s poglavljima II. odnosno III. ove Uredbe;
13. „znatna promjena” znači svaka promjena u vezi s bilo kojim aspektom kliničkog ispitivanja do koje dođe nakon obavješćivanja o odluci iz članaka 8., 14., 19., 20. ili 23. koja bi vjerojatno mogla imati znatni učinak na sigurnost ili prava ispitanika ili na pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem;
14. „naručitelj ispitivanja” znači pojedinac, društvo, ustanova ili organizacija koja je odgovorna za pokretanje, vođenje i financiranje kliničkog ispitivanja;

<sup>(1)</sup> Uredba (EZ) br. 1394/2007 Europskog parlamenta i Vijeća od 13. studenoga 2007. o lijekovima za naprednu terapiju i o izmjeni Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 324, 10.12.2007., str. 121.).

15. „ispitivač” znači pojedinac koji je odgovoran za provođenje kliničkog ispitivanja na ispitivačkom mjestu;
16. „glavni ispitivač” znači ispitivač odgovoran za vođenje tima ispitivača koji provodi kliničko ispitivanje na jednom ispitivačkom mjestu;
17. „ispitanik” znači pojedinac koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju, bilo da prima ispitivani lijek ili kao član kontrolne skupine;
18. „maloljetnik” znači ispitanik koji je u skladu sa zakonima dotične države članice mlađi od dobi potrebne za pravnu sposobnost za davanje informiranog pristanka;
19. „onesposobljeni ispitanik” znači ispitanik koji je, iz drugih razloga, a ne dobi potrebne za pravnu sposobnost za davanje informiranog pristanka, nesposoban dati informirani pristanak u skladu sa zakonima dotične države članice;
20. „zakonito imenovani zastupnik” znači fizička ili pravna osoba, tijelo vlasti ili tijelo koje u skladu s nacionalnim zakonom dotične države članice ima ovlast dati informirani pristanak u ime ispitanika koji je onesposobljen ispitanik ili maloljetnik;
21. „informirani pristanak” znači postupak kojim ispitanik slobodno i dobrovoljno izražava svoju spremnost da sudjeluje u određenom kliničkom ispitivanju nakon što je propisno obaviješten o svim aspektima kliničkog ispitivanja koji su važni za njegovu odluku o sudjelovanju ili, u slučaju maloljetnika i onesposobljenih ispitanika, odobrenje ili suglasnost zakonito imenovanog zastupnika da ih se uključi u kliničko ispitivanje;
22. „plan kliničkog ispitivanja” znači dokument u kojem su opisani ciljevi, plan, metodologija, statistička razmatranja i organizacija kliničkog ispitivanja. Terminom „plan kliničkog ispitivanja” obuhvaćene su naknadne verzije plana i izmjene plana kliničkog ispitivanja.
23. „upute za ispitivača” znači zbirka kliničkih i nekliničkih podataka o ispitivanom lijeku ili proizvodu koji su relevantni za istraživanje lijeka ili lijekova na ljudima;
24. „proizvodnja” znači cjelokupna i djelomična proizvodnja, kao i razni postupci raspodjele, pakiranja i označavanja (uključujući maskiranje);
25. „početak kliničkog ispitivanja” znači prvi čin pronalaženja potencijalnog ispitanika za određeno kliničko ispitivanje, osim ako planom kliničkog ispitivanja nije određeno drugačije;
26. „završetak kliničkog ispitivanja” znači zadnji posjet zadnjeg ispitanika, ili u kasnijem trenutku kako je određeno planom kliničkog ispitivanja;
27. „prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja” znači prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja uzrokovan bilo čime prije nego što se ispune uvjeti utvrđeni u planu kliničkog ispitivanja;
28. „privremena obustava kliničkog ispitivanja” znači nepredviđeni prekid u provođenju kliničkog ispitivanja koji izvršava naručitelj ispitivanja s namjerom njegova ponovnog pokretanja;
29. „suspenzija kliničkog ispitivanja” znači prekid provođenja kliničkog ispitivanja koji izvršava država članica;
30. „dobra klinička praksa” znači skup detaljnih etičkih i znanstvenih zahtjeva za kvalitetu koji se slijede pri planiranju, provođenju, izvođenju, praćenju, reviziji, bilježenju, analiziranju i izvješćivanju o kliničkim ispitivanjima te izvješćivanje o njima kako bi se osigurala zaštita prava, sigurnosti i dobrobiti ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem;
31. „inspekcija” znači provođenje službene revizije dokumenata, prostora, evidencije, mehanizama za osiguranje kvalitete i svih ostalih resursa za koje nadležno tijelo smatra da su povezani s kliničkim ispitivanjem i koji se mogu nalaziti na ispitivačkom mjestu, u prostorima naručitelja kliničkog ispitivanja i/ili ugovorne istraživačke organizacije ili u drugim ustanovama gdje nadležno tijelo smatra da se treba provesti inspekcija, a koju izvršava nadležno tijelo;

32. „štetni događaj” znači svaka nepoželjna medicinska pojava kod ispitanika kojem je dan lijek, a koja nije nužno u uzročnoj vezi s ovim liječenjem;
  33. „ozbiljni štetni događaj” znači svaka nepoželjna medicinska pojava koja pri bilo kojoj dozi dovodi do potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenjem postojećeg bolničkog liječenja, uzrokuje trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju ili manu od rođenja, opasna je po život ili izaziva smrt;
  34. „neočekivana ozbiljna nuspojava” znači ozbiljna nuspojava čija priroda, ozbiljnost ili ishod nije u skladu s referentnim sigurnosnim informacijama;
  35. „izvješće o kliničkom ispitivanju” znači izvješće o kliničkom ispitivanju u obliku koji omogućava jednostavno pretraživanje i koje je sastavljeno u skladu s Prilogom I. dijelom I. Modula 5. Direktive 2001/83/EZ i koje je podneseno zajedno sa zahtjevom za odobrenje za stavljanje u promet.
3. Ispitanik koji je obuhvaćen definicijama „maloljetnik” i „onesposobljeni ispitanik” za potrebe ove Uredbe smatra se onesposobljenim ispitanikom.

### Članak 3.

#### Opće načelo

Kliničko ispitivanje može se provesti samo ako:

- (a) prava, sigurnost, dostojanstvo i dobrobit ispitanika zaštićeni su te imaju prevagu nad svim drugim interesima; i
- (b) i osmišljeno je da stvara pouzdane i konzistentne podatke.

### Poglavlje II.

#### Postupak odobravanja kliničkog ispitivanja

### Članak 4.

#### Prethodno odobravanje

Kliničko ispitivanje podliježe znanstvenoj i etičkoj reviziji i odobrava se u skladu s ovom Uredbom.

Etičku reviziju obavlja etički odbor u skladu s pravom države članice u kojoj je uspostavljen. Revizija etičkog odbora može obuhvaćati aspekte navedene u dijelu I. izvješća o ocjeni za odobravanje kliničkog ispitivanja iz članka 6. i u dijelu II. izvješća o ocjeni iz članka 7. kako je prikladno za svaku dotičnu državu članicu.

Države članice osiguravaju da su rokovi i postupci za reviziju etičkog odbora usklađeni s rokovima i postupcima utvrđenim ovom Uredbom za ocjenu zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja.

### Članak 5.

#### Podnošenje zahtjeva

1. Za dobivanje odobrenja naručitelj ispitivanja podnosi dokumentaciju u vezi sa zahtjevom dotičnoj ciljnoj državi članici preko portala iz članka 80. („portal EU-a”).

Naručitelj ispitivanja predlaže jednu od dotičnih država članica za državu članicu izvjestiteljicu.

Ako dotična država članica osim one koja je predložena kao država izvjestiteljica želi biti država članica izvjestiteljica ili ako predložena država članica izvjestiteljica ne želi to biti, o tome se obavješćuje sve dotične države članice putem portala EU-a najkasnije tri dana nakon podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom.

Ako samo jedna država članica želi biti država članica izvjestiteljica ili ako kliničko ispitivanje uključuje samo jednu državu članicu, ta je država država članica izvjestiteljica.

Ako nema dotične države članice koja želi biti država članica izvjestiteljica ili ako postoji više njih koje to žele biti, država članica izvjestiteljica bira se dogovorom među dotičnim državama članicama uzimajući u obzir preporuke iz članka 85. stavka 2. točke (c).

Ako nema dogovora među dotičnim državama članicama, predložena država članica izvjestiteljica bit će država članica izvjestiteljica.

Država članica izvjestiteljica obavješćuje naručitelja ispitivanja i dotične države članice o tome da je ona država članica izvjestiteljica, putem portala EU-a, u roku od šest dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom.

2. Kada je podnesena dokumentacija u vezi sa zahtjevom za kliničko ispitivanje s malom intervencijom u kojem ispitivani lijek nije korišten u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet, međutim upotreba tog lijeka temelji se na dokazu i poduprta je objavljenim znanstvenim dokazima o sigurnosti i djelotvornosti tog lijeka, naručitelj ispitivanja kao državu članicu izvjestiteljicu predlaže jednu od dotičnih država članica u kojima se upotreba temelji na dokazima.

3. U roku od deset dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom država članica izvjestiteljica potvrđuje zahtjev uzimajući u obzir razmatranja dotičnih država članica i obavješćuje naručitelja ispitivanja, putem portala EU-a, o sljedećem:

(a) je li kliničko ispitivanje za koje je predan zahtjev obuhvaćeno područjem primjene ove Uredbe;

(b) je li dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna u skladu s Prilogom I.

Dotične države članice mogu poslati državi članici izvjestiteljici sva razmatranja relevantna za potvrđivanje zahtjeva u roku od sedam dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom.

4. Ako država članica izvjestiteljica ne obavijesti naručitelja u roku iz prvog podstavka stavka 3., smatra se da kliničko ispitivanje za koje je podnesen zahtjev spada u područje primjene ove Uredbe i dokumentacija u vezi sa zahtjevom se smatra potpunom.

5. Ako država članica izvjestiteljica, uzimajući u obzir razmatranja dotičnih država članica, smatra da dokumentacija u vezi sa zahtjevom nije potpuna ili da kliničko ispitivanje za koje je predan zahtjev ne spada u područje primjene ove Uredbe, ona o tome obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a te naručitelju ispitivanja daje rok od najviše deset dana da podnese primjedbe na zahtjev ili popuni dokumentaciju u vezi sa zahtjevom putem portala EU-a.

U roku od pet dana od primitka primjedbi ili upotunjene dokumentacije u vezi sa zahtjevom država članica izvjestiteljica obavješćuje naručitelja ispitivanja o tome poštuje li zahtjev uvjete navedene u stavku 3. prvom podstavku točkama (a) i (b).

Ako država članica izvjestiteljica ne obavijesti naručitelja ispitivanja u roku iz drugog podstavka, smatra se da kliničko ispitivanje za koje je podnesen zahtjev spada u područje primjene ove Uredbe i da je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna.

Ako naručitelj ispitivanja nije dao primjedbe niti upotpunio dokumentaciju u vezi sa zahtjevom u roku iz prvog podstavka, smatra se da je zahtjev prestao važiti u svim dotičnim državama članicama.

6. U svrhu ovog poglavlja datum na koji naručitelj ispitivanja dobiva obavijest u skladu sa stavkom 3. ili 5. smatra se datumom potvrđivanja podnošenja zahtjeva. Ako naručitelj ispitivanja ne dobije nikakvu obavijest, datumom potvrđivanja smatra se posljednji dan rokova iz stavaka 3. odnosno 5.

## Članak 6.

**Izvješće o ocjeni – aspekti obuhvaćeni dijelom I.**

1. Država članica izvjestiteljica ocjenjuje zahtjev u pogledu sljedećih aspekata:
  - (a) je li kliničko ispitivanje kliničko ispitivanje s malom intervencijom, ako tako tvrdi naručitelj ispitivanja;
  - (b) usklađenost s poglavljem V. s obzirom na sljedeće:
    - i. očekivanu terapijsku korist i korist za javno zdravlje, uzimajući u obzir sve navedeno:
      - karakteristike ispitivanih lijekova i znanje o njima,
      - važnost kliničkog ispitivanja, uključujući predstavljaju li skupine ispitanika koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju populaciju koja se treba liječiti, ili ako nije tako, objašnjenje i obrazloženje dano u skladu sa stavkom 17. točkom (y) Priloga I. ovoj Uredbi; trenutno stanje znanstvenih spoznaja; jesu li kliničko ispitivanje preporučila ili nametnula regulatorna tijela zadužena za ocjenu i odobrenje za stavljanje lijekova u promet; te, prema potrebi, svako mišljenje Pedijatrijskog odbora o planu pedijatrijskog istraživanja u skladu s Uredbom (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(1)</sup>,
      - pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, uzimajući u obzir statističke pristupe, plan kliničkog ispitivanja i metodologiju, uključujući veličinu uzorka i postupak slučajnog odabira, lijek usporedbe i krajnje pokazatelje;
    - ii. rizike i smetnje za ispitanika uzimajući u obzir sve navedeno:
      - karakteristike ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova te znanje o njima,
      - karakteristike intervencije u usporedbi s uobičajenom kliničkom praksom,
      - sigurnosne mjere, uključujući odredbe za mjere za minimizaciju rizika, praćenje, izvješćivanje o sigurnosti, i sigurnosni plan,
      - rizik za zdravlje ispitanika koji je posljedica zdravstvenog stanja za koje se ispitivani lijek testira;
  - (c) usklađenost sa zahtjevima koji se odnose na proizvodnju i uvoz ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova utvrđenima u poglavlju IX.;
  - (d) usklađenost sa zahtjevima za označivanje utvrđenima u poglavlju X.;
  - (e) potpunost i primjerenost uputa za ispitivača.
2. Država članica izvjestiteljica sastavlja izvješće o ocjeni. Ocjena aspekata iz stavka 1. sastavni je dio dijela I. izvješća o ocjeni.
3. Izvješće o ocjeni sadrži jedan od sljedećih zaključaka u vezi s aspektima obuhvaćenima dijelom I. izvješća o ocjeni:
  - (a) provedba kliničkog ispitivanja prihvatljiva je s obzirom na zahtjeve utvrđene u ovoj Uredbi;
  - (b) provedba kliničkog ispitivanja prihvatljiva je s obzirom na zahtjeve utvrđene u ovoj Uredbi, no podliježe usklađenosti s određenim uvjetima koji se posebno navode u tom zaključku; ili
  - (c) provedba kliničkog ispitivanja nije prihvatljiva s obzirom na zahtjeve utvrđene u ovoj Uredbi.
4. Država članica izvjestiteljica podnosi, putem portala EU-a, konačni dio I. izvješća o ocjeni preko portala EU-a, zajedno sa zaključcima, naručitelju ispitivanja i ostalim dotičnim državama članicama u roku od 45 dana od datuma potvrđivanja.

<sup>(1)</sup> Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL L 378, 27.11.2006., str. 1.).



5. Za klinička ispitivanja koja uključuju više od jedne države članice postupak ocjene obuhvaća tri faze:
  - (a) početnu fazu ocjene koju obavlja država članica izvjestiteljica u roku od 26 dana od datuma potvrđivanja;
  - (b) fazu koordinirane revizije koja se obavlja u roku od 12 dana od završetka početne faze ocjene koja uključuje sve dotične države članice;
  - (c) fazu konsolidacije koju obavlja država članica izvjestiteljica u roku od sedam dana od završetka faze koordinirane revizije.

Tijekom početne faze ocjene država članica izvjestiteljica izrađuje nacrt dijela I. izvješća o ocjeni i dostavlja ga svim drugim dotičnim državama članicama.

Tijekom faze koordinirane revizije sve dotične države članice zajednički revidiraju zahtjev na temelju nacrt dijela I. izvješća o ocjeni te razmjenjuju razmatranja relevantna za zahtjev.

Tijekom faze konsolidacije, država članica izvjestiteljica na odgovarajući način uzima u obzir razmatranja drugih dotičnih država članica pri finalizaciji dijela I. izvješća o ocjeni te bilježi kako su se riješila sva ta razmatranja. Država članica izvjestiteljica podnosi konačni dio I. izvješća o ocjeni naručitelju ispitivanja i svim drugim državama članicama u pitanju u roku navedenom u stavku 4.

6. U svrhu ovog poglavlja, datum podnošenja konačnog dijela I. izvješća o ocjeni od strane države članice naručitelju ispitivanja i ostalim dotičnim državama članicama jest datum izvještavanja.

7. Država članica izvjestiteljica može produžiti rok iz stavka 4. za dodatnih 50 dana za klinička ispitivanja koja uključuju lijekove za naprednu terapiju ili ispitivani lijek ili lijekove kao što je određeno točkom 1. Priloga Uredbi (EZ) br. 726/2004, za potrebe savjetovanja sa stručnjacima. U tom slučaju, rokovi iz stavaka 5. i 8. ovog članka primjenjuju se *mutatis mutandis*.

8. U razdoblju od datuma potvrđivanja i datuma izvješćivanja, samo država članica izvjestiteljica može zatražiti dodatne informacije od naručitelja ispitivanja, uzimajući u obzir razmatranja iz stavka 5.

U svrhu dobivanja i pregledavanja tih dodatnih informacija od naručitelja u skladu s trećim i četvrtim podstavkom, država članica izvjestiteljica može produžiti rok iz stavka 4. za najviše 31 dan.

Naručitelj ispitivanja podnosi tražene dodatne informacije u roku koji je odredila država članica izvjestiteljica koji ne prelazi 12 dana od primitka zahtjeva.

Nakon primitka dodatnih informacija, dotične države članice zajednički pregledavaju dodatne informacije koje je dostavio naručitelj ispitivanja zajedno s originalnim zahtjevom te razmjenjuju razmatranja relevantna za zahtjev. Koordinirane revizije obavljaju se u roku od najviše 12 dana od primanja dodatnih informacija, a dodatna konsolidacija vrši se sedam dana nakon završetka koordinirane revizije. Pri finalizaciji dijela I. izvješća o ocjeni, država članica izvjestiteljica na odgovarajući način uzima u obzir razmatranja dotičnih država članica te bilježi kako su se riješila sva takva razmatranja.

Ako naručitelj ispitivanja ne pruži dodatne informacije u roku koji je odredila država članica izvjestiteljica u skladu s trećim podstavkom, smatra se da je zahtjev u svim državama članicama prestao važiti.

Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se preko portala EU-a.

#### Članak 7.

##### Izvješće o ocjeni – aspekti obuhvaćeni dijelom II.

1. Svaka dotična država članica za vlastito državno područje ocjenjuje zahtjev u skladu sa sljedećim aspektima:
  - (a) sukladnosti sa zahtjevima za informirani pristanak iz poglavlja V.;
  - (b) sukladnosti mehanizama za nagrađivanje ili naknađivanje ispitanika sa zahtjevima iz poglavlja V. te ispitivača;

- (c) sukladnosti mehanizama za pronalaženje ispitanika sa zahtjevima iz poglavlja V.;
- (d) sukladnosti s Direktivom 95/46/EZ;
- (e) sukladnosti s člankom 49.;
- (f) sukladnosti s člankom 50.;
- (g) sukladnosti s člankom 76.;
- (h) sukladnosti s primjenjivim pravilima za prikupljanje, pohranu i buduću upotrebe bioloških uzoraka ispitanika.

Ocjena aspekata iz prvog podstavka sastavni je dio dijela II. izvješća o ocjeni.

2. Svaka dotična država članica dovršava svoju ocjenu u roku od 45 dana od datuma potvrđivanja te podnosi, putem portala EU-a, dio II. izvješća o ocjeni, zajedno sa zaključcima, naručitelju ispitivanja.

Svaka dotična država članica iz opravdanih razloga može zatražiti od naručitelja ispitivanja dodatne informacije u vezi s aspektima iz stavka 1. samo u razdoblju navedenom u prvom podstavku.

3. U svrhu dobivanja i pregledavanja dodatnih informacija iz drugog podstavka stavka 2. od naručitelja ispitivanja u skladu s drugim i trećim podstavkom, dotična država članica može produžiti rok iz prvog podstavka stavka 2. za najviše 31 dan.

Naručitelj ispitivanja podnosi tražene dodatne informacije u roku koji je odredila dotična država članica koji ne prelazi 12 dana od primitka zahtjeva.

Nakon primitka dodatnih informacija dotična država članica dovršava svoju ocjenu u roku od najviše 19 dana.

Ako naručitelj ispitivanja ne da dodatne informacije u roku koji je odredila dotična država članica u skladu s drugim podstavkom, smatra se da je zahtjev prestao važiti u dotičnoj državi članici.

Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se preko portala EU-a.

#### Članak 8.

### Odluka o kliničkom ispitivanju

1. Svaka dotična država članica obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a o tome je li kliničko ispitivanje odobreno, je li odobreno pod određenim uvjetima i je li odobrenje odbijeno.

Obavješćavanje se vrši jednom odlukom u roku od pet dana od datuma izvještavanja ili od posljednjeg dana ocjene iz članka 7., ovisno o tome koji je datum kasniji.

Odobrenje kliničkog ispitivanja podložno uvjetima ograničeno je na uvjete koji po svojoj prirodi ne mogu biti ispunjeni u trenutku tog odobrenja.

2. Ako je zaključak države članice izvjestiteljice u vezi s dijelom I. izvješća o ocjeni da je provođenje kliničkog ispitivanja prihvatljivo ili je prihvatljivo podložno usklađenosti s određenim uvjetima, taj zaključak smatra se zaključkom dotične države članice.

Neovisno o prvom podstavku, dotična država članica može ne prihvatiti zaključke države izvjestiteljice u pogledu dijela I. ocjene o izvješću samo na temelju sljedećih osnova:

- (a) kada smatra da bi sudjelovanje u kliničkom ispitivanju dovelo do lošijeg liječenja ispitanika nego u uobičajenoj kliničkoj praksi u državi članici;
- (b) kršenja njezinog nacionalnog prava iz članka 90.;
- (c) razmatranja o sigurnosti ispitanika i pouzdanosti te konzistentnosti podataka podnesenim u skladu sa stavkom 5. ili 8. članka 6.

Ako se dotična država članica ne slaže sa zaključcima na temelju drugog podstavka, o tome putem portala EU-a obavješuje Komisiju, sve dotične države članice i naručitelja ispitivanja te prilaže detaljno obrazloženje.

3. Ako je kliničko ispitivanje u pogledu aspekata obuhvaćenih dijelom I. izvješća o ocjeni prihvatljivo ili prihvatljivo podložno usklađenosti s određenim uvjetima, dotična država članica unosi u svoju odluku zaključak u vezi s dijelom II. izvješća o ocjeni.
4. Dotična država članica odbija odobriti kliničko ispitivanje ako se ne slaže sa zaključcima države izvjestiteljice u pogledu dijela I. izvješća o ocjeni države članice na nekom od temelja iz drugog podstavka stavka 2., ili ako drži, iz valjano utemeljenih razloga, da aspekti navedeni u dijelu II. izvješća o ocjeni nisu ispoštovani, ili ako je etički odbor izdao negativno mišljenje koje u skladu s pravom dotične države članice vrijedi za tu cijelu državu članicu. Ta država članica omogućava žalbeni postupak u vezi takvog odbijanja.
5. Ako je zaključak države izvjestiteljice u pogledu dijela I. izvješća o ocjeni da kliničko ispitivanje nije prihvatljivo, taj se zaključak smatra zaključkom svih dotičnih država članica.
6. Ako dotična država članica nije obavijestila naručitelja ispitivanja o svojoj odluci unutar relevantnih rokova iz stavka 1., zaključak o dijelu I. izvješća o ocjeni smatra se odlukom dotične države članice o zahtjevu za odobrenje kliničkog ispitivanja.
7. Dotične države članice ne traže dodatne informacije u vezi s aspektima iz dijela I. izvješća o ocjeni od naručitelja ispitivanja nakon datuma izvještavanja.
8. U svrhu ovog poglavlja datum obavješćivanja je datum obavješćivanja naručitelja ispitivanja o odluci iz stavka 1. Ako naručitelj ispitivanja nije bio obaviješten u skladu sa stavkom 1., datumom obavješćivanja smatra se posljednji dan roka navedenog u stavku 1.
9. Ako nijedan ispitanik nije uključen u kliničko ispitivanje u dotičnoj državi članici tijekom dvije godine od datuma odobrenja, odobrenje prestaje važiti u toj dotičnoj državi članici, osim ako nije odobreno produženje na zahtjev naručitelja ispitivanja nakon postupka određenog u Poglavlju III.

#### Članak 9.

##### **Osobe koje ocjenjuju zahtjev**

1. Države članice osiguravaju da osobe koje potvrđuju i ocjenjuju zahtjev nisu u sukobu interesa, da su neovisne od naručitelja ispitivanja, mjesta kliničkog ispitivanja, ispitivača koji u ispitivanju sudjeluju i osoba koje financiraju kliničko ispitivanje, te da nisu ni pod kakvim drugim nedopuštenim utjecajem.

Kako bi se jamčili neovisnost i transparentnost, države članice osiguravaju da osobe koje prihvaćaju i ocjenjuju zahtjev u vezi s aspektima iz dijelova I. i II. izvješća o ocjeni nemaju financijskih ili osobnih interesa koji bi mogli utjecati na njihovu nepristranost. Te osobe moraju napraviti godišnju izjavu o svojim financijskim interesima.

2. Države članice osiguravaju da ocjenu zajedno donosi prihvatljiv broj osoba koje zajedno imaju potrebne kvalifikacije i iskustvo.
3. Barem jedan laik sudjeluje u ocjeni.

#### Članak 10.

##### **Posebna razmatranja u vezi s osjetljivim populacijskim skupinama**

1. Ako su ispitanici maloljetnici, pri ocjenjivanju zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja posebno se uzima u obzir stručno pedijatrijsko mišljenje ili se savjetuje o kliničkim, etičkim i psihosocijalnim problemima na području pedijatrije.

2. Ako su ispitanici onesposobljeni ispitanici, pri ocjenjivanju zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja posebno se uzima u obzir stručno znanje o određenoj bolesti i dotičnoj populaciji pacijenata ili se savjetuje o kliničkim, etičkim i psihosocijalnim pitanjima na području određene bolesti i dotične populacije pacijenata.
3. Ako su ispitanici trudnice ili dojilje, posebno se treba razmotriti ocjena zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja na temelju stručnog znanja o relevantnom stanju i populaciji koju predstavlja dotični ispitanik.
4. Ako je prema planu kliničkog ispitivanja, po potrebi, omogućeno sudjelovanje određenih skupina ili podskupina ispitanika u kliničkom ispitivanju, posebno se razmatra ocjena zahtjeva za odobrenje tog kliničkog ispitivanja na temelju stručnog znanja o populaciji koju dotični ispitanici predstavljaju.
5. U svakom zahtjevu za odobrenje kliničkog ispitivanja iz članka 35. posebno se u obzir uzimaju okolnosti provedbe kliničkog ispitivanja.

#### Članak 11.

#### **Podnošenje i ocjenjivanje zahtjeva ograničenih na aspekte obuhvaćene dijelom I. ili dijelom II. izvješća o ocjeni**

Ako naručitelj ispitivanja to zatraži, zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja, njegovo ocjenjivanje i zaključak ograničavaju se na aspekte obuhvaćene dijelom I. izvješća o ocjeni.

Nakon obavješćivanja o zaključku o aspektima obuhvaćenima dijelom I. izvješća o ocjeni, naručitelj ispitivanja može u roku od dvije godine podnijeti zahtjev za odobrenje koji je ograničen na aspekte obuhvaćene dijelom II. izvješća o ocjeni. U tom zahtjevu naručitelj ispitivanja izjavljuje da nije svjestan postojanja novih bitnih znanstvenih informacija koje bi promijenile valjanost bilo kojeg elementa podnesenog u zahtjevu vezanog za aspekte obuhvaćene dijelom I. izvješća o ocjeni. U tom se slučaju zahtjev ocjenjuje u skladu s člankom 7., a dotična država članica obavješćuje o svojoj odluci o kliničkom ispitivanju u skladu s člankom 8. U onim državama članicama u kojima naručitelj kliničkog ispitivanja ne podnese zahtjev za odobrenje ograničen na aspekte obuhvaćene dijelom II. izvješća o ocjeni u roku od dvije godine, zahtjev se smatra ništavnim.

#### Članak 12.

#### **Povlačenje**

Naručitelj ispitivanja može povući zahtjev bilo kada do datuma izvješćivanja. U tom slučaju zahtjev se može povući samo u odnosu na sve dotične države članice. O razlozima povlačenja izvješćuje se putem portala EU-a.

#### Članak 13.

#### **Ponovno podnošenje**

Ovim poglavljem ne dovodi se u pitanje mogućnost da naručitelj ispitivanja, nakon što ne dobije odobrenje ili nakon što povuče zahtjev, ponovno podnese zahtjev za odobrenje bilo kojoj dotičnoj ciljnoj državi članici. Taj se zahtjev smatra novim zahtjevom za odobrenje drugog kliničkog ispitivanja.

#### Članak 14.

#### **Naknadno dodavanje dotične države članice**

1. Ako naručitelj ispitivanja želi proširiti odobreno kliničko ispitivanje na drugu državu članicu („dodatna dotična država članica”), naručitelj ispitivanja podnosi dokumentaciju u vezi sa zahtjevom toj državi članici putem portala EU-a.

Dokumentacija u vezi sa zahtjevom može se podnijeti samo nakon datuma obavješćivanja o prvotnoj odluci o odobrenju.

2. Država članica izvjestiteljica za dokumentaciju u vezi sa zahtjevom iz stavka 1. jest država članica izvjestiteljica za prvotni postupak odobravanja.

3. Dodatna dotična država članica obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a u roku od 52 dana od datuma podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom navedenim u stavku 1., jednom odlukom o tome je li kliničko ispitivanje odobreno, je li odobreno pod određenim uvjetima i je li odobrenje odbijeno u roku od.

Odobrenje kliničkog ispitivanja podložno uvjetima ograničeno je na uvjete koji po svojoj prirodi ne mogu biti ispunjeni u trenutku tog odobrenja.

4. Ako je zaključak države članice izvjestiteljice u vezi s dijelom I. izvješća o ocjeni da je provedba kliničkog ispitivanja prihvatljiva ili prihvatljiva podložno usklađenosti s određenim uvjetima, taj zaključak smatra se zaključkom dodatne dotične države članice.

Neovisno o prvom podstavku, dodatna dotična država članica može se ne složiti sa zaključkom države članice izvjestiteljice u pogledu dijela I. izvješća o ocjeni samo na temelju sljedećih osnova:

- (a) kada smatra da bi sudjelovanje u kliničkom ispitivanju dovelo do lošijeg liječenja ispitanika nego u uobičajenoj kliničkoj praksi u dotičnoj državi članici;
- (b) kršenja svog nacionalnog prava iz članka 90.;
- (c) razmatranja o sigurnosti ispitanika i pouzdanosti te konzistentnosti podataka podnesenih u skladu sa stavkom 5. ili 6.

Ako se dodatna dotična država članica ne slaže sa zaključcima na temelju drugog podstavka, o tome putem portala EU-a obavješćuje Komisiju, sve države članice i naručitelja ispitivanja te prilaže detaljno obrazloženje.

5. Između datuma podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom iz stavka 1. i pet dana prije isteka roka iz stavka 3. dodatna dotična država članica može poslati državi članici izvjestiteljici i drugim dotičnim državama članicama razmatranja u vezi sa zahtjevom putem portala EU-a.

6. Između datuma podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom iz stavka 1. i isteka roka iz stavka 3., samo država članica izvjestiteljica može zatražiti dodatne informacije od naručitelja ispitivanja u vezi s aspektima iz dijela I. izvješća o ocjeni, uzimajući u obzir razmatranja iz stavka 5.

U svrhu dobivanja i pregledavanja tih dodatnih informacija od naručitelja u skladu s trećim i četvrtim podstavkom, država članica izvjestiteljica može produžiti rok iz prvog podstavka stavka 3. za najviše 31 dan.

Naručitelj ispitivanja podnosi tražene dodatne informacije u roku koji je odredila država članica izvjestiteljica koji ne prelazi 12 dana od primitka zahtjeva.

Nakon primitka dodatnih informacija, dodatna dotična država članica zajedno sa svim dotičnim državama članicama zajednički pregledava dodatne informacije koje je dostavio naručitelj ispitivanja zajedno s originalnim zahtjevom te razmjenjuje razmatranja relevantna za zahtjev. Koordinirane revizije obavljaju se u roku od najviše 12 dana od primanja dodatnih informacija, a dodatna konsolidacija vrši se tijekom najviše sedam dana nakon završetka koordinirane revizije. Država članica izvjestiteljica na odgovarajući način uzima u obzir razmatranja dotičnih država članica te bilježi kako su se sva takva razmatranja riješila.

Ako naručitelj ispitivanja ne da dodatne informacije u roku koji je odredila država članica izvjestiteljica u skladu s trećim podstavkom, smatra se da je zahtjev prestao važiti u dotičnoj dodatnoj državi članici.

Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se putem portala EU-a.

7. Dodatna dotična država članica u roku iz stavka 3. ocjenjuje za svoje državno područje, aspekte iz dijela II. izvješća o ocjeni i podnosi, putem portala EU-a, dio II. izvješća o ocjeni, uključujući svoje zaključke, naručitelju ispitivanja. U tom roku ona, iz opravdanih razloga, može od naručitelja ispitivanja zatražiti, za svoje državno područje, dodatne informacije u vezi s aspektima iz dijela II. izvješća o ocjeni.

8. U svrhu dobivanja i pregledavanja dodatnih informacija iz stavka 7. od naručitelja ispitivanja u skladu s drugim i trećim podstavkom, dodatna dotična država članica može produžiti rok iz stavka 7. za najviše 31 dan.

Naručitelj ispitivanja podnosi tražene dodatne informacije u roku koji je odredila dodatna dotična država članica koji ne prelazi 12 dana od primitka zahtjeva.

Nakon primitka dodatnih informacija dotična država članica dovršava svoju ocjenu u roku od najviše 19 dana.

Ako naručitelj ispitivanja ne pruži dodatne informacije u roku koji je odredila dodatna dotična država članica u skladu s drugim podstavkom, smatra se da je zahtjev prestao važiti u dotičnoj državi članici.

Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se putem portala EU-a.

9. Ako je provođenje kliničkog ispitivanja u pogledu aspekata obuhvaćenih dijelom I. izvješća o ocjeni prihvatljivo ili prihvatljivo podložno usklađenosti s određenim uvjetima, dodatna dotična država članica unosi u svoju odluku zaključak u vezi s dijelom II. izvješća o ocjeni.

10. Dodatna dotična država članica odbija odobriti kliničko ispitivanje ako se ne slaže sa zaključkom države članice izvjestiteljice u vezi s dijelom I. izvješća o ocjeni na nekom od temelja iz drugog podstavka stavka 4., ili ako drži, iz valjano utemeljenih razloga, da aspekti iz dijela II. izvješća o ocjeni nisu ispoštovani ili ako je etički odbor izdao negativno mišljenje koje u skladu s pravom dodatne dotične države članice vrijedi za tu cijelu državu članicu. Ta dodatna dotična država članica omogućava žalbeni postupak za takvo odbijanje.

11. Ako dodatna dotična država članica nije obavijestila naručitelja ispitivanja o svojoj odluci u roku iz stavka 3., ili u slučaju da je taj rok bio produljen u skladu s stavkom 6. ili 8. ako ta dodatna dotična država članica nije obavijestila naručitelja ispitivanja o svojoj odluci u produljenom roku, zaključak o dijelu I. izvješća o ocjeni smatra se odlukom te dodatne dotične države članice o zahtjevu za odobrenje kliničkog ispitivanja.

12. Naručitelj ispitivanja ne podnosi dokumentaciju u vezi sa zahtjevom u skladu s ovim člankom ako postupak određen u poglavlju III. nije dovršen u vezi s tim kliničkim ispitivanjem.

Poglavlje III.

### **Postupak odobravanja značajne izmjene kliničkog ispitivanja**

Članak 15.

#### **Opća načela**

Značajna izmjena, uključujući dodavanje mjesta ispitivanja ili promjenu glavnog istraživača na mjestu ispitivanja, može se provesti samo ako je odobrena u skladu s postupkom iz ovog poglavlja.

Članak 16.

#### **Podnošenje zahtjeva**

Za dobivanje odobrenja naručitelj ispitivanja podnosi dokumentaciju u vezi sa zahtjevom dotičnoj državi članici putem portala EU-a.

Članak 17.

#### **Potvrđivanje zahtjeva za odobrenje značajne izmjene aspekta obuhvaćenog dijelom I. izvješća o ocjeni**

1. Država članica izvjestiteljica za odobrenje značajne izmjene jest država članica izvjestiteljica za prvotni postupak odobravanja.

Dotične države članice mogu poslati državi članici izvjestiteljici sva razmatranja relevantna za potvrđivanje zahtjeva za odobrenje značajne izmjene u roku od pet dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom.

2. U roku od šest dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom država članica izvjestiteljica potvrđuje zahtjev uzimajući u obzir razmatranja drugih dotičnih država članica i obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a je li:

(a) odnosi se značajna izmjena na aspekt obuhvaćen dijelom I. izvješća o ocjeni;

(b) zahtjev potpun u skladu s Prilogom II.

3. Ako dotična država članica o navedenom nije obavijestila naručitelja ispitivanja u roku iz stavka 2., smatra se da se značajna izmjena za koju je podnesen zahtjev odnosi na aspekt obuhvaćen dijelom I. izvješća o ocjeni te da je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna.

4. Ako država članica izvjestiteljica, uzimajući u obzir razmatranja drugih dotičnih država članica, smatra da se zahtjev ne odnosi na aspekt obuhvaćen dijelom I. izvješća o ocjeni ili da dokumentacija u vezi sa zahtjevom nije potpuna, ona o tome obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a te naručitelju ispitivanja daje rok od najviše deset dana da podnese primjedbe na zahtjev ili upotpuni dokumentaciju u vezi sa zahtjevom putem portala EU-a.

U roku od pet dana od primitka primjedbi ili upotpunjene dokumentacije u vezi sa zahtjevom država članica izvjestiteljica obavješćuje naručitelja ispitivanja o tome poštuje li zahtjev uvjete navedene u stavku 2. točkama (a) i (b).

Ako država članica izvjestiteljica o navedenom nije obavijestila naručitelja ispitivanja u roku iz drugog podstavka 2., smatra se da se značajna izmjena za koju je podnesen zahtjev odnosi na aspekt obuhvaćen dijelom I. izvješća o ocjeni te da je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna.

Ako naručitelj ispitivanja nije dao primjedbe niti upotpunio dokumentaciju u vezi sa zahtjevom u roku iz prvog podstavka, smatra se da je zahtjev prestao važiti u svim dotičnim državama članicama.

5. U svrhu članka 18., 19. i 22. datum na koji naručitelj ispitivanja dobiva obavijest u skladu sa stavkom 2. smatra se datumom potvrđivanja podnošenja zahtjeva. Ako naručitelj ispitivanja ne dobije nikakvu obavijest, datumom potvrđivanja smatra se posljednji dan rokova iz stavaka 2. odnosno 4.

#### Članak 18.

##### **Ocjenjivanje značajne izmjene aspekta obuhvaćenog dijelom I. izvješća o ocjeni**

1. Država članica izvjestiteljica ocjenjuje zahtjev u pogledu aspekta obuhvaćenog dijelom I. izvješća o ocjeni, uključujući to hoće li kliničko ispitivanje ostati kliničko ispitivanje niskog rizika nakon njegove značajne izmjene te sastavlja izvješće o ocjeni.

2. Izvješće o ocjeni sadrži jedan od sljedećih zaključaka u vezi s aspektima obuhvaćenima dijelom I. izvješća o ocjeni:

(a) značajna izmjena prihvatljiva je s obzirom na zahtjeve utvrđene u ovoj Uredbi;

(b) značajna izmjena prihvatljiva je s obzirom na zahtjeve utvrđene u ovoj Uredbi, no podliježe usklađenosti s određenim uvjetima koji se posebno navode u tom zaključku; ili

(c) značajna izmjena nije prihvatljiva s obzirom na zahtjeve utvrđene u ovoj Uredbi.

3. Država članica izvjestiteljica podnosi, putem portala EU-a, konačno izvješće o ocjeni, zajedno sa zaključcima, naručitelju ispitivanja i ostalim dotičnim državama članicama u roku od 38 dana od datuma potvrđivanja.

U svrhu ovog članka i članka 19. i 23. datum izvještavanja jest datum podnošenja konačnog izvješća o ocjeni naručitelju ispitivanja i ostalim dotičnim državama članicama.

4. Za klinička ispitivanja koja uključuju više od jedne države članice postupak ocjene značajne izmjene obuhvaća tri faze:

- (a) početnu fazu ocjene koju obavlja država članica izvjestiteljica u roku od 19 dana od datuma potvrđivanja;
- (b) fazu koordinirane revizije koja se obavlja u roku od 12 dana nakon završetka početne faze ocjene koja uključuje sve dotične države članice; i
- (c) fazu konsolidacije koju obavlja država članica izvjestiteljica u roku od sedam dana od završetka faze koordinirane revizije.

Tijekom početne faze ocjene, država članica izvjestiteljica izrađuje nacrt izvješća o ocjeni i dostavlja ga svim dotičnim državama članicama.

Tijekom faze koordinirane revizije, sve dotične države članice zajednički revidiraju zahtjev na temelju nacrtu izvješća o ocjeni te razmjenjuju razmatranja relevantna za zahtjev.

Tijekom faze konsolidacije, država članica izvjestiteljica na odgovarajući način uzima u obzir razmatranja drugih dotičnih država članica pri finalizaciji izvješća o ocjeni te bilježi kako su se riješila sva takva razmatranja. Država članica izvjestiteljica podnosi konačno izvješće o ocjeni naručitelju ispitivanja i svim drugim dotičnim državama članicama do datum izvješćivanja.

5. Država članica izvjestiteljica može produžiti rok iz stavka 3. za dodatnih 50 dana za klinička ispitivanja koja uključuju ispitivane lijekove za naprednu terapiju ili lijekove kao što je određeno točkom 1. Priloga Uredbi (EZ) br. 726/2004, za potrebe savjetovanja sa stručnjacima. U tom slučaju, rokovi iz stavaka 4. i 6. ovog članka primjenjuju se *mutatis mutandis*.

6. U razdoblju od datuma potvrđivanja i datuma izvještavanja, samo država članica izvjestiteljica može zatražiti dodatne informacije od naručitelja ispitivanja, uzimajući u obzir razmatranja iz stavka 4.

U svrhu dobivanja i revidiranja tih dodatnih informacija od naručitelja ispitivanja u skladu s trećim i četvrtim podstavkom, država članica izvjestiteljica može produžiti rok iz stavka 3. prvog podstavka za najviše 31 dan.

Naručitelj ispitivanja podnosi tražene dodatne informacije u roku koji je odredila država članica izvjestiteljica koji ne prelazi 12 dana od primitka zahtjeva.

Nakon primitka dodatnih informacija, dotične države članice zajednički pregledavaju dodatne informacije koje je dostavio naručitelj ispitivanja zajedno s originalnim zahtjevom te razmjenjuju razmatranja relevantna za zahtjev. Koordinirane revizije obavljaju se u roku od najviše 12 dana od primanja dodatnih informacija, a dodatna konsolidacija vrši se tijekom najviše sedam dana od završetka koordinirane revizije. Pri finalizaciji izvješća o ocjeni, država članica izvjestiteljica na odgovarajući način uzima u obzir razmatranja dotičnih država članica te bilježi kako su se riješila sva takva razmatranja.

Ako naručitelj ispitivanja ne pruži dodatne informacije u roku koji je odredila država članica izvjestiteljica u skladu s trećim podstavkom, smatra se da je zahtjev u svim državama članicama prestao važiti.

Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se preko portala EU-a.

#### Članak 19.

### Odluka o značajnoj izmjeni aspekta obuhvaćenog dijelom I. izvješća o ocjeni

1. Svaka dotična država članica obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a o tome je li značajna izmjena odobrena, je li odobrena pod određenim uvjetima i je li odobrenje odbijeno.

Obavješćivanje se vrši jednom odlukom u roku od pet dana od datuma izvješćivanja.



Odobrenje značajne izmjene podložno uvjetima ograničeno je na uvjete koji po svojoj prirodi ne mogu biti ispunjeni u trenutku tog odobrenja.

2. Ako je zaključak države članice izvjestiteljice da je značajna izmjena prihvatljiva ili prihvatljiva podložno usklađenosti s određenim uvjetima, taj zaključak smatra se zaključkom dotične države članice.

Neovisno o prvom podstavku, dotična država članica ne mora se složiti s tim zaključkom države članice izvjestiteljice samo na temelju sljedećeg:

- (a) kada smatra da bi sudjelovanje u kliničkom ispitivanju dovelo do lošijeg liječenja ispitanika nego u uobičajenoj kliničkoj praksi u dotičnoj državi članici;
- (b) kršenja svog nacionalnog prava iz članka 90.;
- (c) razmatranja o sigurnosti ispitanika i pouzdanosti te konzistentnosti podataka podnesenim u skladu sa stavkom 4. ili 6. članka 18.

Ako se dotična država članica ne slaže sa zaključcima na temelju drugog podstavka, o tome putem portala EU-a obavješćuje Komisiju, sve države članice i naručitelja ispitivanja te prilaže detaljno obrazloženje.

Dotična država članica odbija odobriti značajnu izmjenu, ako se ne slaže sa zaključcima države izvjestiteljice u pogledu dijela I. izvješća o ocjeni države članice na nekom od temelja iz drugog podstavka ili ako je etički odbor izdao negativno mišljenje koje, u skladu s pravom te dotične države članice, vrijedi za tu cijelu državu članicu. Ta država članica omogućava žalbeni postupak za takvo odbijanje, ili ako je etički odbor izdao negativno mišljenje koje u skladu s pravom dotične države članice gdje je uspostavljen vrijedi za tu cijelu državu članicu.

3. Ako je zaključak države članice izvjestiteljice, u pogledu značajne izmjene aspekata obuhvaćenih dijelom I. izvješća o ocjeni, da je značajna izmjena nije prihvatljiva, taj se zaključak smatra zaključkom svih dotičnih država članica.

4. Ako dotična država članica nije obavijestila naručitelja ispitivanja o svojoj odluci u roku iz stavka 1., zaključak izvješća o ocjeni smatra se odlukom dotične države članice o zahtjevu za odobrenje znatne promjene.

#### Članak 20.

#### **Potvrđivanje, ocjenjivanje i odluka u vezi sa značajnom izmjenom aspekta obuhvaćenog dijelom II. izvješća o ocjeni**

1. U roku od šest dana od podnošenja dokumentacije u vezi sa zahtjevom dotična država članica obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a o sljedećem:

- (a) odnosi li se značajna izmjena na aspekt obuhvaćen dijelom II. izvješća o ocjeni; i
- (b) je li dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna u skladu s Prilogom II.

2. Ako dotična država članica o navedenom nije obavijestila naručitelja ispitivanja u roku iz stavka 1., smatra se da je značajna izmjena za koju je podnesen zahtjev odnosi na aspekt obuhvaćen dijelom II. izvješća o ocjeni te da je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna.

3. Ako dotična država članica smatra da se značajna izmjena ne odnosi na aspekt obuhvaćen dijelom II. izvješća o ocjeni ili da dokumentacija u vezi sa zahtjevom nije potpuna, ona o tome obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a te naručitelju ispitivanja daje rok od najviše deset dana da podnese primjedbe na zahtjev ili upotpuni dokumentaciju u vezi sa zahtjevom putem portala EU-a.

U roku od pet dana od primitka primjedbi ili upotpunjene dokumentacije u vezi sa zahtjevom država članica izvjestiteljica obavješćuje naručitelja ispitivanja o tome poštuje li zahtjev uvjete navedene u stavku 1. točkama (a) i (b).

Ako dotična država članica o navedenom nije obavijestila naručitelja ispitivanja u roku iz drugog podstavka, smatra se da se značajna izmjena za koju je podnesen zahtjev odnosi na aspekt obuhvaćen dijelom II. izvješća o ocjeni te da je dokumentacija u vezi sa zahtjevom potpuna.

Ako naručitelj ispitivanja nije dao primjedbe niti upotpunio dokumentaciju u vezi sa zahtjevom u roku iz prvog podstavka, smatra se da je zahtjev prestao važiti u dotičnoj državi članici.

4. U svrhu ovog članka datum na koji naručitelj ispitivanja dobiva obavijest u skladu sa stavkom 1. ili 3. smatra se datumom potvrđivanja podnošenja zahtjeva. Ako naručitelj ispitivanja ne dobije nikakvu obavijest, datumom potvrđivanja smatra se posljednji dan rokova iz stavaka 1. odnosno 3.

5. Dotična država članica ocjenjuje zahtjev i podnosi naručitelju ispitivanja, putem portala EU-a, dijelom II. izvješća o ocjeni, uključujući svoje zaključke, te odluku o tome je li značajna izmjena odobrena, je li odobrena pod određenim uvjetima i je li odobrenje odbijeno.

Obavješćavanje se obavlja jednom odlukom u roku od 38 dana od datuma potvrđivanja.

Odobrenje značajne izmjene podložno uvjetima ograničeno je na uvjete koji po svojoj prirodi ne mogu biti ispunjeni u trenutku tog odobrenja.

6. U roku iz drugog podstavka stavka 5. dotična država članica iz opravdanih razloga može od naručitelja ispitivanja zatražiti, za svoje državno područje, dodatne informacije u vezi sa značajnom izmjenom.

U svrhu dobivanja i pregledavanja tih dodatnih informacija od naručitelja, dotična država članica može produžiti rok iz drugog podstavka stavka 5. za najviše 31 dan.

Naručitelj ispitivanja podnosi tražene dodatne informacije u roku koji je odredila dotična država članica koji ne prelazi 12 dana od primitka zahtjeva.

Nakon primitka dodatnih informacija dotična država članica dovršava svoju ocjenu u roku od najviše 19 dana.

Ako naručitelj ispitivanja ne pruži dodatne informacije u roku koji je odredila dotična država članica u skladu s trećim podstavkom, smatra se da je zahtjev prestao važiti u toj državi članici.

Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se putem portala EU-a.

7. Dotična država članica odbija odobriti znatnu izmjenu ako smatra, da iz valjano utemeljenih razloga, aspekti koji se odnose na dio II. izvješća o ocjeni nisu ispunjeni ili ako je etički odbor izdao negativno mišljenje koje u skladu s pravom te dotične države članice vrijedi za tu cijelu državu članicu. Ta država članica omogućava žalbeni postupak za takvo odbijanje.

8. Ako dotična država članica nije obavijestila naručitelja ispitivanja o svojoj odluci unutar rokova utvrđenih u stavcima 5. i 6., smatra se da je značajna izmjena odobrena u toj državi članici.

#### Članak 21.

### Značajna izmjena aspekata obuhvaćenih dijelom I. i II. izvješća o ocjeni

1. Ako se značajna izmjena odnosi na aspekte obuhvaćene dijelom I. i II. izvješća o ocjeni, zahtjev za odobrenje te značajne izmjene potvrđuje se u skladu s člankom 17.

2. Aspekti obuhvaćeni dijelom I. izvješća o ocjeni ocjenjuju se u skladu s člankom 18., a aspekti obuhvaćeni dijelom II. izvješća o ocjeni ocjenjuju se u skladu s člankom 22.

## Članak 22.

**Ocjenjivanje značajne izmjene aspekata obuhvaćenih dijelom I. i II. izvješća o ocjeni – ocjenjivanje aspekata obuhvaćenih dijelom II. izvješća o ocjeni**

1. Svaka dotična država članica u roku od 38 dana od datuma potvrđivanja ocjenjuje, za svoje državno područje, aspekte značajnih izmjena koje su obuhvaćene dijelom II. izvješća o ocjeni i podnosi to izvješće naručitelju ispitivanja putem portala EU-a, uključujući svoje zaključke.
2. U roku iz stavka 1. dotična država članica iz opravdanih razloga može od naručitelja ispitivanja zatražiti, za svoje državno područje, dodatne informacije u vezi s tom značajnom izmjenom.
3. U svrhu dobivanja i revizije dodatnih informacija iz stavka 2. od naručitelja ispitivanja u skladu s trećim i četvrtim podstavkom, dotična država članica može produžiti rok iz stavka 1. za najviše 31 dan.

Naručitelj ispitivanja podnosi tražene dodatne informacije u roku koji je odredila dotična država članica koji ne prelazi 12 dana od primitka zahtjeva.

Nakon primitka dodatnih informacija dotična država članica dovršava svoju ocjenu u roku od najviše 19 dana.

Ako naručitelj ispitivanja ne pruži zatražene dodatne informacije u roku koji je odredila dotična država članica u skladu s drugim podstavkom, smatra se da je zahtjev prestao važiti u toj državi članici.

Zahtjev za dodatne informacije i same dodatne informacije podnose se putem portala EU-a.

## Članak 23.

**Odluka o značajnoj izmjeni aspekata obuhvaćenih dijelom I. i II. izvješća o ocjeni**

1. Svaka dotična država članica obavješćuje naručitelja ispitivanja putem portala EU-a o tome je li znatna promjena odobrena, je li odobrena pod određenim uvjetima i je li odobrenje odbijeno.

Obavješćivanje se vrši jednom odlukom u roku od pet dana od datuma izvješćivanja ili od posljednjeg dana roka za ocjenu iz članka 22., ovisno o tome koji je datum kasniji.

Odobrenje značajne izmjene podložno uvjetima ograničeno je na uvjete koji po svojoj prirodi ne mogu biti ispunjeni u trenutku tog odobrenja.

2. Ako je zaključak države članice izvjestiteljice da je značajna izmjena aspekata obuhvaćena dijelom I. izvješća o ocjeni prihvatljiva ili prihvatljiva podložno usklađenosti s određenim uvjetima, taj zaključak smatra se zaključkom dotične države članice.

Neovisno o prvom podstavku, dotična država članica ne mora se složiti sa zaključkom države članice izvjestiteljice samo na temelju sljedećeg:

- (a) kada smatra da bi sudjelovanje u kliničkom ispitivanju dovelo do lošijeg liječenja ispitanika nego u uobičajenoj kliničkoj praksi u toj državi članici;
- (b) kršenja svog nacionalnog prava iz članka 90.;
- (c) razmatranja o sigurnosti ispitanika i pouzdanosti te konzistentnosti podataka podnesenih u skladu sa stavkom 4. ili 6. članka 18.

Ako se dotična država članica ne slaže sa zaključcima o znatnoj izmjeni aspekata obuhvaćenih dijelom I. izvješća o ocjeni na temelju drugog podstavka, o tome putem portala EU-a obavješćuje Komisiju, sve države članice i naručitelja ispitivanja te prilaže detaljno obrazloženje.

3. Ako je značajna izmjena u vezi s aspektima obuhvaćenima dijelom I. izvješća o ocjeni prihvatljiva ili prihvatljiva podložno usklađenosti s određenim uvjetima, dotična država članica unosi u svoju odluku zaključak u vezi sa značajnom izmjenom aspekata obuhvaćenih dijelom II. izvješća o ocjeni.
4. Dotična država članica odbija odobriti značajnu izmjenu ako se ne slaže sa zaključkom države članice izvjestiteljice u vezi sa znatnim izmjenama aspekata obuhvaćenih dijelom I. izvješća o ocjeni na nekom od temelja iz drugog podstavka stavka 2., ili ako drži, iz valjano utemeljenih razloga, da aspekti obuhvaćeni dijelom II. izvješća o ocjeni nisu ispunjeni ili ako je etički odbor izdao negativno mišljenje koje u skladu s pravom države članice vrijedi za tu cijelu državu članicu. Ta država članica omogućava žalbeni postupak za takvo odbijanje.
5. Ako je zaključak države članice izvjestiteljice u pogledu značajne izmjene aspekata obuhvaćenih dijelom I. izvješća o ocjeni da značajna izmjena nije prihvatljiva, taj se zaključak smatra zaključkom dotične države članice.
6. Ako dotična država članica nije obavijestila naručitelja ispitivanja o svojoj odluci unutar rokova iz stavka 1., zaključak o znatnoj promjeni aspekata obuhvaćenih dijelom I. izvješća o ocjeni smatra se odlukom dotične države članice o zahtjevu za odobrenje značajne izmjene.

#### Članak 24.

### Osobe koje ocjenjuju zahtjev za značajnu izmjenu

Članak 9. primjenjuje se na ocjenjivanje provedeno u skladu s ovim poglavljem.

#### Poglavlje IV.

### Dokumentacija u vezi sa zahtjevom

#### Članak 25.

### Podaci predani u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom

1. Dokumentacija u vezi sa zahtjevom za odobrenje kliničkog ispitivanja sadrži svu potrebnu dokumentaciju i informacije potrebne za potvrđivanje i ocjenjivanje iz poglavlja II. i u vezi s:
  - (a) provođenjem kliničkog ispitivanja, uključujući znanstveni kontekst i poduzete mjere;
  - (b) naručiteljem ispitivanja, ispitivačima, potencijalnim ispitanicima, ispitanicima i mjestima kliničkih ispitivanja;
  - (c) ispitivanim lijekovima i, prema potrebi, dodatnim lijekovima, posebno njihovim svojstvima, označavanju, proizvodnji i kontroli;
  - (d) mjerama za zaštitu ispitanika;
  - (e) opravdanjem je li kliničko ispitivanje kliničko ispitivanje niskog rizika, u slučajevima ako tako tvrdi naručitelj ispitivanja.

Popis tražene dokumentacije i informacija određen je u Prilogu I.

2. Dokumentacija u vezi sa zahtjevom za odobrenje znatne promjene sadrži svu potrebnu dokumentaciju i informacije potrebne za potvrđivanje i ocjenjivanje iz poglavlja III.:
  - (a) referenca na kliničko ispitivanje ili klinička ispitivanja koja su znatno promijenjena uz upotrebu broja ispitivanja EU-a navedenog u članku 81. stavku 1. trećem podstavku („broj ispitivanja EU-a”);
  - (b) jasan opis znatne promjene, posebno prirode i razloga znatne promjene;

- (c) prikaz podataka i dodatnih informacija s ciljem potpore znatne promjene, prema potrebi;
- (d) jasan opis posljedica značajne izmjene u pogledu prava i sigurnosti ispitanika te pouzdanosti i konzistentnosti podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

Popis tražene dokumentacije i informacija određen je u Prilogu II.

3. Neklinički podaci podneseni u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom temelje se na podacima dobivenim iz studija koje su u skladu s pravom Unije o načelima dobre laboratorijske prakse, koja se primjenjuje u vrijeme izvođenja tih studija.
  4. Ako se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom spominju podaci dobiveni kliničkim ispitivanjem, to se kliničko ispitivanje provelo u skladu s ovom Uredbom ili ako je provedeno prije datuma navedenog u drugom stavku članka 99., u skladu s Direktivom 2001/20/EZ.
  5. Ako je kliničko ispitivanje iz stavka 4. provedeno izvan Unije, ono se provodi u skladu s načelima jednakim onima u ovoj Uredbi u pogledu prava i sigurnosti ispitanika te pouzdanosti i konzistentnosti podataka dobivenih u kliničkom ispitivanju.
  6. Podaci iz kliničkog ispitivanja koje je započelo od datuma iz drugog stavka članka 99. podnose se samo u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom, ako je to kliničko ispitivanje registrirano prije njegovog početka u javnom registru koji je primarni ili partnerski registar WHO ICTRP-a, ili pružatelj podataka WHO ICTRP-u.
- Podaci iz kliničkog ispitivanja koje je započelo od datuma iz drugog podstavka članka 99. podnose se samo u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom, ako je to kliničko ispitivanje registrirano prije njegovog početka u javnom registru koji je primarni ili partnerski registar WHO ICTRP-a ili pružatelj podataka WHO ICTRP-u ili su rezultati tog kliničkog ispitivanja objavljeni u neovisnoj recenziranoj znanstvenoj publikaciji.
7. Podaci predani u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom koji nisu u skladu sa stavcima od 3. do 6. ne razmatraju se prilikom ocjenjivanja zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja ili značajne izmjene.

#### Članak 26.

#### Jezični uvjeti

Jezik dokumentacije u vezi sa zahtjevom ili njezinih dijelova određuje dotična država članica.

Prilikom primjene prvog stavka države članice razmišljaju o prihvaćanju jezika koji je općenito razumljiv u području medicine za dokumentaciju koja se ne odnosi na ispitanika.

#### Članak 27.

#### Ažuriranje delegiranim aktima

Komisija je ovlaštena donositi delegirane akte u skladu s člankom 85. u vezi s izmjenama priloga I. i II., kako bi ih prilagodila tehničkom napretku ili kako bi uzela u obzir međunarodne regulatorne razvoje u koje su uključene Unija ili države članice, u području kliničkih ispitivanja.

#### Poglavlje V.

#### Zaštita ispitanika i informirani pristanak

#### Članak 28.

#### Opća pravila

1. Kliničko ispitivanje može se provoditi samo ako su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
  - (a) očekivana korist za ispitanike ili javnozdravstvena korist opravdavaju predvidljive rizike i smetnje, uz stalno praćenje ispunjavanja tog uvjeta;
  - (b) ispitanici ili njihovi zakonito imenovani zastupnici, u slučajevima kada ispitanici nisu bili u mogućnosti dati informirani pristanak, informirani su u skladu s člankom 29. stavcima od 2. do 6.;

- (c) ispitanici ili njihovi zakonito imenovani zastupnici, u slučajevima kada ispitanici nisu bili u mogućnosti dati informirani pristanak, dali su informirani pristanak u skladu s člankom 29. stavcima 1., 7. i 8.;
- (d) prava ispitanika na fizički i mentalni integritet, privatnost i zaštitu podataka koji se odnose na njih u skladu s Direktivom 95/46/EZ zaštićena su;
- (e) kliničko ispitivanje osmišljeno je tako da bude što manje boli, neugode, straha ili drugog predvidljivog rizika za ispitanika, a prag rizika i stupanj boli posebno su određeni i stalno se promatraju;
- (f) zdravstvena skrb koja se pruža ispitanicima odgovornost je odgovarajuće kvalificiranog liječnika ili, prema potrebi, kvalificiranog doktora e medicine;
- (g) ispitanik ili, kada ispitanik nije bio u mogućnosti dati informirani pristanak, njegov zakonito imenovani zastupnik, dobio je kontaktne podatke tijela u kojem se u slučaju potrebe mogu dobiti dodatne informacije;
- (h) na ispitanike koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju nije izvršen nikakav nedopušten utjecaj, uključujući onaj financijske prirode.

2. Ne dovodeći u pitanje Direktivu 95/46/EZ, naručitelj ispitivanja može tražiti od ispitanika ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegova zakonito imenovanog zastupnika, u trenutku kad mu ispitanik ili njegov zakonito imenovani zastupnik daju informirani pristanak za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju da pristane na to da se njegovi podaci koriste izvan plana kliničkog ispitivanja isključivo u znanstvene svrhe. Taj pristanak ispitanik ili njegov zakonito imenovani zastupnik mogu povući u svakom trenutku.

Znanstveno istraživanje u kojem se koriste podaci izvan plana kliničkog ispitivanja provodi se u skladu s mjerodavnim pravom o zaštiti podataka.

3. Svaki se ispitanik ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegov zakonito imenovani zastupnik, bez prouzročene štete i bez obrazloženja može povući iz kliničkog ispitivanja u svakom trenutku opozivanjem svog prethodnog pristanka. Ne dovodeći u pitanje Direktivu 95/46/EZ, povlačenje informiranog pristanka ne utječe na aktivnosti koje se već provode i na korištenje podataka dobivenih na temelju informiranog pristanka prije njegova povlačenja.

#### Članak 29.

### Informirani pristanak

1. Osoba koja obavlja razgovor naveden u stavku 2. točki (c) i ispitanik ili, ako ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegov zakonito imenovani zastupnik daju pisani, datirani i potpisani informirani pristanak nakon što su pravovremeno informirani u skladu sa stavkom 2. Ako ispitanik ne zna pisati, pristanak se može dati i snimiti drugim odgovarajućim sredstvima u prisutnosti barem jednog nepristranog svjedoka. U tom slučaju svjedok potpisuje i datira informirani pristanak. Ispitaniku ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegovu zakonito imenovanom zastupniku daje se primjerak dokumenta (ili snimke) kojim je informirani pristanak dan. Informirani pristanak se dokumentira. Odgovarajuća količina vremena daje se ispitaniku ili njegovu zakonito imenovanom zastupniku kako bi odlučio hoće li sudjelovati u kliničkom ispitivanju.

2. Podaci dani ispitaniku ili, ako ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegovom zakonito imenovanom zastupniku u svrhu dobivanja njegovog informiranog pristanka:

- (a) omogućuju ispitaniku ili njegovom zakonito imenovanom zastupniku da razumiju:
  - i. vrstu, ciljeve, korist, posljedice, rizike i smetnje kliničkog ispitivanja;
  - ii. prava ispitanika i garancije u pogledu njegove zaštite, posebno njegovo pravo na odbijanje sudjelovanja i pravo na povlačenje iz kliničkog ispitivanja u svakom trenutku bez prouzročene štete i davanja obrazloženja;
  - iii. uvjete po kojima se kliničko ispitivanje treba provoditi; uključujući očekivano trajanje sudjelovanja ispitanika u kliničkom ispitivanju; i
  - iv. moguće alternative liječenju, uključujući mjere praćenja ako ispitanik prestane sudjelovati u kliničkom ispitivanju;
- (b) sveobuhvatni su, koncizni, jasni, bitni i razumljivi laiku;

- (c) osiguravaju se u prethodnom razgovoru s članom istraživačkog tima koji je odgovarajuće kvalificiran prema nacionalnom pravu dotične države članice;
  - (d) obuhvaćaju informacije o mjerodavnom sustavu naknade štete navedenom u članku 76. stavku 1.; i
  - (e) uključuju broj ispitivanja EU-a i informacije o dostupnosti rezultata kliničkog ispitivanja u skladu sa stavkom 6.
3. Informacije iz stavka 2. pripremaju se u pisanom obliku i dostupne su ispitaniku ili, kada ispitanik nije u mogućnosti dati informirani pristanak, njegovom zakonito imenovanom zastupniku.
4. Tijekom razgovora navedenog u stavku 2. točki (c) posebna se pozornost daje potrebi za informiranjem posebnih populacija pacijenata i pojedinačnih ispitanika, kao i metodama koje se koriste za davanje informacija.
5. U razgovoru navedenom u stavku 2. točki (c) provjerava se da je ispitanik razumio informacije.
6. Ispitanika se obavještava o sažetku rezultata kliničkog ispitivanja, a sažetak koji je razumljiv laiku bit će dostupan u bazi podataka EU-a, navedenoj u članku 81. („baza podataka EU-a“), u skladu s člankom 37. stavkom 4., neovisno o ishodu kliničkog ispitivanja i, u mjeri u kojoj je to moguće, kada sažeci postanu dostupni.
7. Ovom Uredbom ne dovodi se u pitanje nacionalno pravo kojim se zahtijeva potpis onesposobljene osobe i potpis nezina zakonito imenovanog zastupnika na obrascu informiranog pristanka.
8. Ovom Uredbom ne dovodi se u pitanje nacionalno pravo kojim se zahtijeva da se, uz informirani pristanak koji je dao zakonito imenovani zastupnik, maloljetnik koji je sposoban stvoriti mišljenje i procijeniti informacije koje su mu dane, također složi sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju.

#### Članak 30.

#### Informirani pristanak u skupnim ispitivanjima

1. Ako se kliničko ispitivanje provodi isključivo u jednoj državi članici, ta država članica može, ne dovodeći u pitanje članak 35., i odstupajući od članka 28. stavka 1. točaka (b), (c) i (g), članka 29. stavka 1., članka 29. stavka 2. točke (c), članka 29. stavaka 3. 4. i 5., članka 31. stavka 1. točaka (a), (b) i (c), i članka 32. stavka 1. točaka (a), (b) i (c), omogućiti ispitivačima dobivanje informiranog pristanka na pojednostavljen način utvrđen u stavku 2. ovog članka, uz uvjet da su ispunjeni svi uvjeti navedeni u stavku 3. ovog članka.
2. Za klinička ispitivanja koja ispunjavaju zahtjeve iz stavka 3. smatra se da je informirani pristanak dobiven ako:
- (a) informacije koje se zahtijevaju u skladu s člankom 29. stavkom 2. točkama (a), (b), (d) i (e) daju se, u skladu s onime što je utvrđeno u planu kliničkog ispitivanja, prije uključivanja ispitanika u kliničko ispitivanje, a tim se informacijama posebno razjašnjava da ispitanik može odbiti sudjelovati u kliničkom ispitivanju ili se može povući u svakom trenutku iz kliničkog ispitivanja bez prouzročene štete; i
  - (b) nakon što je informiran, potencijalni ispitanik ne protivi se sudjelovanju u kliničkom ispitivanju.
3. Informirani pristanak može se dobiti na pojednostavljen način utvrđen u stavku 2. ako su ispunjeni sljedeći uvjeti:
- (a) pojednostavljen način dobivanja informiranog pristanka ne proturječi nacionalnom pravu dotične države članice;
  - (b) metodologijom kliničkog ispitivanja zahtijeva se da se skupinama ispitanika, a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti ispitivani lijekovi tijekom kliničkog ispitivanja;
  - (c) kliničko ispitivanje je kliničko ispitivanje niskog rizika, a ispitivani lijekovi koriste se u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet;

- (d) nema drugih intervencija osim standardnog liječenja dotičnog ispitanika;
  - (e) u planu kliničkog ispitivanja opravdavaju se razlozi za dobivanje informiranog pristanka na pojednostavljen način i opisuje opseg informacija koje su dane ispitanicima, kao i načini davanja informacija.
4. Ispitivač dokumentira sva odbijanja i povlačenja i osigurava da se za klinička ispitivanja ne prikupljaju podaci od ispitanika koji su odbili sudjelovati ili su se povukli iz kliničkog ispitivanja.

#### Članak 31.

### Klinička ispitivanja na onesposobljenim ispitanicima

1. U slučaju onesposobljenih ispitanika koji nisu dali informirani pristanak, ili ga nisu odbili dati, prije početka svoje nesposobnosti, kliničko ispitivanje može se provoditi samo ako su, uz uvjete utvrđene u članku 28., ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
- (a) dobiven je informirani pristanak njihovih zakonito imenovanih zastupnika;
  - (b) onesposobljeni ispitanici dobili su informacije iz članka 29. stavka 2. na način koji je prikladan imajući u vidu njihovu sposobnost razumijevanja tih informacija;
  - (c) ispitivač poštuje izričitu želju onesposobljenog ispitanika koji je sposoban stvoriti mišljenje i procijeniti informaciju iz članka 29. stavka 2. kako bi odbio sudjelovati u kliničkom ispitivanju ili kako bi se u svakom trenutku povukao iz njega;
  - (d) ispitanicima ili njihovim zakonito imenovanim zastupnicima ne daju se nikakvi financijski poticaji, osim naknade za troškove i gubitak zarade koji je izravno povezan sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju;
  - (e) kliničko ispitivanje nužno je u odnosu na onesposobljene osobe, a podaci usporedive valjanosti ne mogu se dobiti u kliničkim ispitivanjima na osobama koje su u stanju dati informirani pristanak ili drugim metodama istraživanja;
  - (f) kliničko ispitivanje izravno se odnosi na medicinsko stanje od kojeg ispitanik pati;
  - (g) znanstveno je utemeljeno očekivati da će sudjelovanje u kliničkom ispitivanju donijeti:
    - i. izravnu korist onesposobljenim ispitanicima koja premašuje rizike i uključena opterećenja; ili
    - ii. određenu korist populaciji koju predstavlja onesposobljeni ispitanik kada se kliničko ispitivanje izravno odnosi na vitalno ugrožavajuće ili iscrpljujuće medicinsko stanje od kojeg ispitanik pati, a takvo će ispitivanje predstavljati minimalne rizike i izazvat će minimalno opterećenje za dotičnog onesposobljenog ispitanika u usporedbi sa standardnim liječenjem stanja onesposobljenog ispitanika.
2. Stavkom 1. točkom (g) podtočkom ii. ne dovode se u pitanje stroža nacionalna pravila kojima se zabranjuje provođenje takvih kliničkih ispitivanja na onesposobljenim ispitanicima, ako nije znanstveno utemeljeno očekivati da će sudjelovanje u kliničkom ispitivanju donijeti izravnu korist ispitaniku te premašiti rizike i uključena opterećenja.
3. Ispitanik sudjeluje u postupku davanja informiranog pristanka koliko je to moguće.

#### Članak 32.

### Klinička ispitivanja na maloljetnicima

1. Kliničko ispitivanje na maloljetnicima može se provoditi samo ako su, osim uvjeta navedenih u članku 28., ispunjeni svi sljedeći uvjeti:
- (a) dobiven je informirani pristanak njihovih zakonito imenovanih zastupnika;
  - (b) maloljetnici su dobili informacije iz članka 29. stavka 2. na način prilagođen njihovoj dobi i mentalnoj zrelosti i od ispitivača ili članova ispitivačkog tima koji su osposobljeni za rad s djecom ili imaju iskustva u tome;



- (c) ispitivač poštuje izričitu želju maloljetnika koji je sposoban stvoriti mišljenje i procijeniti informaciju iz članka 29. stavka 2. kako bi odbio sudjelovati u kliničkom ispitivanju ili kako bi se u svakom trenutku povukao iz njega;
  - (d) ispitaniku ili njegovom zakonito imenovanom zastupniku ne daju se nikakvi financijski poticaji osim naknade za troškove i gubitak zarade koji je izravno povezan sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju;
  - (e) namjera kliničkog ispitivanja jest ispitati liječenja za medicinsko stanje koje se pojavljuje samo kod maloljetnika ili je kliničko ispitivanje nužno u odnosu na maloljetnike kako bi se potvrdili podaci dobiveni u kliničkim ispitivanjima na osobama koje su stanju dati informirani pristanak ili drugim metodama istraživanja;
  - (f) kliničko ispitivanje izravno je povezano s medicinskim stanjem od kojeg dotični maloljetnik pati ili je takve prirode da se može provesti samo na maloljetnicima;
  - (g) znanstveno je utemeljeno očekivati da će sudjelovanje u kliničkom ispitivanju donijeti:
    - i. izravnu korist maloljetniku i premašiti rizike i uključena opterećenja; ili
    - ii. će imati samo određenu korist za populaciju koju predstavlja dotični maloljetnik te će takvo kliničko ispitivanje izazvati samo minimalne rizike i minimalno opterećenje za dotičnog maloljetnika u usporedbi sa standardnim liječenjem stanja maloljetnika.
2. Maloljetnik sudjeluje u postupku davanja informiranog pristanka na način prilagođen njegovoj dobi i mentalnoj zrelosti.
3. Ako tijekom kliničkog ispitivanja maloljetnik dosegne dob pravne sposobnosti za davanje informiranog pristanka kako je određeno u pravu dotične države članice, njegov izričit informirani pristanak pribavlja se prije nego što taj ispitanik može nastaviti sudjelovati u kliničkom ispitivanju.

#### Članak 33.

##### **Klinička ispitivanja na trudnicama ili dojiljama**

Kliničko ispitivanje na trudnicama ili dojiljama može se provoditi samo ako su, osim uvjeta navedenih u članku 28., ispunjeni sljedeći uvjeti:

- (a) kliničko ispitivanje ima potencijala izazvati izravnu korist za trudnice ili dojilje ili njihov zametak, plod ili dijete nakon rođenja te premašuje rizike i uključena opterećenja; ili
- (b) ako takvo kliničko ispitivanje nema izravne koristi za dotične trudnice ili dojilje, njihov zametak, plod ili dijete nakon rođenja, može se provesti samo ako:
  - i. kliničko ispitivanje usporedive učinkovitosti ne može se provoditi na ženama koje nisu trudne ili koje ne doje;
  - ii. kliničko ispitivanje doprinosi postizanju rezultata koji će donijeti korist trudnicama ili dojiljama ili drugim ženama u pogledu reprodukcije ili drugim zamecima, plodovima ili djeci; i
  - iii. kliničko istraživanje predstavlja minimalni rizik ili opterećenje za trudnicu ili dojilju i njezin zametak, plod ili dijete nakon rođenja;
- (c) kada se istraživanje provodi na ženama koje doje, posebna se briga vodi da se izbjegne svaki negativni utjecaj na zdravlje djeteta; i
- (d) ispitaniku se ne daju nikakvi financijski poticaji osim naknade za troškove i gubitak zarade koji je izravno povezan sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju.

#### Članak 34.

##### **Dodatne nacionalne mjere**

Države članice mogu zadržati dodatne mjere u pogledu osoba koje služe obvezni vojni rok, osoba lišenih slobode, osoba koje zbog sudske odluke ne mogu sudjelovati u kliničkim ispitivanjima ili osoba koje su smještene u ustanove za zdravstvenu njegu.

## Članak 35.

**Klinička ispitivanja u hitnim situacijama**

1. Odstupajući od točaka (b) i (c) članka 28. stavka 1., točaka (a) i (b) članka 31. stavka 1. i točaka (a) i (b) članka 32. stavka 1., informirani pristanak za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju može se dobiti i mogu se dati informacije o kliničkom ispitivanju, nakon odluke da se ispitanik uključi u kliničko ispitivanje uz uvjet da je ta odluka donesena u trenutku prve intervencije na ispitaniku, u skladu s planom tog kliničkog ispitivanja i da su ispunjeni svi sljedeći uvjeti:

- (a) zbog hitnosti situacije izazvane iznenadnim po život opasnim ili drugim iznenadnim ozbiljnim medicinskim stanjem, ispitanik nije u mogućnosti dati prethodni informirani pristanak i dobiti prethodne informacije o kliničkom ispitivanju;
  - (b) znanstveno je utemeljeno očekivati da će sudjelovanje ispitanika u kliničkom ispitivanju imati potencijala za izazivanje izravne klinički relevantne koristi za ispitanika što će rezultirati mjerljivim zdravstvenim poboljšanjem i ublažiti patnju i/ili poboljšati zdravlje ispitanika ili dijagnozu njihova stanja;
  - (c) nije moguće u okviru terapijskog prozora opskrbiti svim informacijama i dobiti prethodni informirani pristanak od njegova zakonito imenovanog zastupnika;
  - (d) ispitivač potvrđuje da nije svjestan nikakvih prigovora u vezi sa sudjelovanjem u kliničkom ispitivanju koje je prethodno izrazio ispitanik;
  - (e) kliničko ispitivanje izravno se odnosi na medicinsko stanje ispitanika zbog čega u okviru terapijskog prozora nije moguće dobiti prethodni informirani pristanak od ispitanika ili njegova zakonito imenovanog zastupnika te opskrbiti dodatnim informacijama i kliničko ispitivanje takve je vrste da se može provoditi samo u hitnim situacijama;
  - (f) kliničko ispitivanje predstavlja minimalni rizik ili minimalno opterećenje za ispitanika u usporedbi sa standardnim liječenjem stanja ispitanika.
2. Nakon intervencije u skladu sa stavkom 1., informirani pristanak u skladu s člankom 29. traži se za nastavak sudjelovanja ispitanika u kliničkom ispitivanju, a informacije o kliničkom ispitivanju daju se u skladu sa sljedećim zahtjevima:
- (a) u pogledu onesposobljenih ispitanika i maloljetnika, ispitivač traži informirani pristanak od njihovih zakonito imenovanih zastupnika bez nepotrebne odgode, a informacije iz članka 29. stavka 2. daju se čim prije ispitaniku i njegovu zakonito imenovanom zastupniku;
  - (b) u pogledu drugih ispitanika, ispitivač traži informirani pristanak od ispitanika ili njegova zakonito imenovanog zastupnika bez nepotrebne odgode, ovisno o tome što je ranije, a informacije iz članka 29. stavka 2. daju se čim prije ispitaniku ili njegovu zakonito imenovanom zastupniku, ovisno o tome što je ranije.

U svrhu točke (b), kada je informirani pristanak dobiven od zakonito imenovanog zastupnika, informirani pristanak za nastavak sudjelovanja u kliničkom ispitivanju dobiva se od ispitanika čim je on u mogućnosti dati informirani pristanak.

3. Ako ispitanik ili prema potrebi njegov zakonito imenovani zastupnik ne da pristanak, informira ga se o pravu da se usprotivi upotrebi podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

## Poglavlje VI.

**Početak, završetak, privremena obustava i prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja**

## Članak 36.

**Obavještanje o početku kliničkog ispitivanja i završetku pronalaženja ispitanika**

1. Naručitelj ispitivanja obavješćuje svaku dotičnu državu članicu o početku kliničkog ispitivanja u pogledu te države članice preko portala EU-a.

Obavijest pristiže u roku od 15 dana od početka kliničkog ispitivanja u pogledu te države članice.

2. Naručitelj ispitivanja obavješćuje svaku dotičnu državu članicu o prvom posjetu prvog ispitanika u pogledu te države članice preko portala EU-a.

Obavijest pristiže u roku od 15 dana od početka prvog posjeta prvog ispitanika u pogledu te države članice.

3. Naručitelj ispitivanja obavješćuje svaku dotičnu državu članicu o završetku uključivanja ispitanika u kliničko ispitivanje u toj državi članici preko portala EU-a.

Obavijest pristiže u roku od 15 dana od završetka pronalaženja ispitanika. U slučaju ponovnog započinjanja pronalaženja ispitanika primjenjuje se stavak 1.

#### Članak 37.

### **Završetak kliničkog ispitivanja, privremena obustava i prijevremeni završetak kliničkog ispitivanja te predočavanje rezultata**

1. Naručitelj ispitivanja obavješćuje svaku dotičnu državu članicu o završetku kliničkog ispitivanja u pogledu te države članice preko portala EU-a.

Obavijest se obavlja u roku od 15 dana od završetka kliničkog ispitivanja u pogledu te države članice.

2. Naručitelj ispitivanja obavješćuje svaku dotičnu državu članicu o završetku kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama preko portala EU-a.

Obavijest se obavlja u roku od 15 dana od završetka kliničkog ispitivanja u posljednjoj dotičnoj državi članici.

3. Naručitelj ispitivanja obavješćuje svaku dotičnu državu članicu o završetku kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama i svim dotičnim trećim zemljama u kojim se provodilo kliničko ispitivanje, preko portala EU-a.

Obavješćivanje se obavlja u roku od 15 dana od završetka kliničkog ispitivanja u posljednjoj dotičnoj državi članici i trećim zemljama u pitanju u kojima se provodilo kliničko ispitivanje.

4. Neovisno o ishodu kliničkog ispitivanja, u roku od jedne godine od završetka kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama, naručitelj ispitivanja predaje bazi podataka EU-a sažetak rezultata kliničkog ispitivanja. Sadržaj tog sažetka određen je u Prilogu IV.

Priložen mu je sažetak napisan tako da je razumljiv laiku. Sadržaj tog sažetka određen je u Prilogu V.

Međutim, kada iz opravdanih znanstvenih razloga navedenih u planu kliničkog ispitivanja, nije moguće predati sažetak rezultata u roku od jedne godine, sažetak rezultata predaje se čim je dostupan. U tom slučaju, u planu kliničkog ispitivanja posebno se navodi kada će rezultati biti podneseni, zajedno s opravdanjem.

Osim sažetka rezultata, kada se kliničko ispitivanje namjeravalo koristiti za dobivanje odobrenja za stavljanje ispitivanog lijeka u promet, podnositelj zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet predaje bazi podataka EU-a izvješće o kliničkom istraživanju u roku od 30 dana nakon dana izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, završen postupak za davanje odobrenja za stavljanje u promet, ili nakon što je podnositelj zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet odlučio povući zahtjev.

Za slučajeve kada naručitelj ispitivanja odluči dobrovoljno podijeliti neobrađene podatke, Komisija izrađuje smjernice za formatiranje i dijeljenje tih podataka.

5. Naručitelj ispitivanja obavješćuje svaku dotičnu državu članicu o privremenoj obustavi kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama zbog razloga koji ne utječu na ravnotežu između koristi i rizika, preko portala EU-a.

Ta obavijest obavlja se u roku od 15 dana od privremene obustave kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama i obuhvaća razloge takvim mjerama.

6. Kada se ponovno pokrene privremeno obustavljeno kliničko ispitivanje iz stavka 5., naručitelj ispitivanja obavješuje svaku dotičnu državu članicu preko portala EU-a.

Ta se obavijest obavlja u roku od 15 dana od ponovnog pokretanja privremeno obustavljenog kliničkog ispitivanja u svim dotičnim državama članicama.

7. Ako se privremeno obustavljeno kliničko ispitivanje ne pokrene ponovo u roku od dvije godine, datum kada to razdoblje prestaje vrijediti ili datum odluke naručitelja ispitivanja o nepokretanju ponovnog kliničkog ispitivanja, ovisno o tome što je ranije, smatra se datumom završetka kliničkog ispitivanja. U slučaju prijevremenog završetka kliničkog ispitivanja, datum prijevremenog završetka smatra se datumom završetka kliničkog ispitivanja.

U slučaju prijevremenog završetka kliničkog ispitivanja zbog razloga koji ne utječu na ravnotežu između koristi i rizika, naručitelj ispitivanja obavješuje svaku dotičnu državu članicu preko portala EU-a o razlozima takvim mjerama i, prema potrebi, mjerama praćenja ispitanika.

8. Ne dovodeći u pitanje stavak 4., ako se planom kliničkog ispitivanja omogućuje datum privremene analize podataka prije završetka kliničkog ispitivanja, a rezultati su kliničkog ispitivanja dostupni, sažetak tih rezultata predaje se bazi podataka EU-a u roku od jedne godine od datuma privremene analize podataka.

#### Članak 38.

##### **Privremena obustava ili prijevremeni završetak koji izvršava naručitelj ispitivanja radi zaštite ispitanika**

1. Za potrebe ove Uredbe dotična država članica obavješuje se o privremenoj obustavi ili prijevremenom završetku kliničkog ispitivanja zbog promjene odnosa između koristi i rizika preko portala EU-a.

Obavijest se dostavlja bez nepotrebne odgode najkasnije 15 dana od datuma privremene obustave ili prijevremenog završetka. Uključuje razloge za takve mjere i navodi daljnje korake.

2. Ponovno pokretanje kliničkog ispitivanja nakon takve privremene obustave iz stavka 1. smatra se znatnom promjenom podložnom postupku odobrenja utvrđenom u poglavlju III.

#### Članak 39.

##### **Ažuriranje sadržaja sažetka rezultata i sažetka za laike**

Komisija je ovlaštena donositi delegirane akte u skladu s člankom 89. kako bi izmijenila Prilog IV. i Prilog V. kako bi ih prilagodila tehničkom napretku ili kako bi uzela u obzir međunarodne regulatorne razvoje, u koje su uključene Unija ili države članice, na području kliničkih ispitivanja.

#### Poglavlje VII.

##### **Izješćivanje o sigurnosti u okviru kliničkog ispitivanja**

#### Članak 40.

##### **Elektronička baza podataka za izješćivanje o sigurnosti**

1. Europska agencija za lijekove osnovana Uredbom (EZ) br. 726/2004 („Agencija”) uspostavlja i održava elektroničku bazu podataka za izješćivanje iz članka 42. i 43. Ta je baza podataka modul baze podataka iz članka 24. Uredbe (EZ) br. 726/2004 („Eudragilance baza podataka”).

2. Agencija u suradnji s državama članicama razvija standardni internetski strukturirani obrazac putem kojeg naručitelji ispitivanja prijavljuju u bazu podataka navedenu u stavku 1. sumnju na ozbiljne nuspojave.

## Članak 41.

**Izvjешćivanje naručitelja ispitivanja od strane ispitivača o štetnim događajima i ozbiljnim štetnim događajima**

1. Ispitivač bilježi i evidentira štetne događaje ili laboratorijske nepravilnosti koje su u planu kliničkog ispitivanja navedene kao ključne za ocjenjivanje sigurnosti i o njima izvješćuje naručitelja ispitivanja u skladu sa zahtjevima za izvješćavanje i u rokovima određenima planom kliničkog ispitivanja.
2. Ispitivač bilježi i evidentira sve štetne događaje osim ako je drukčije predviđeno planom kliničkog ispitivanja. Ispitivač izvješćuje naručitelja istraživanja o svim ozbiljnim štetnim događajima koji se ispitaniku koje je ispitivač liječio dogode tijekom kliničkog ispitivanja, osim ako je drukčije predviđeno planom kliničkog ispitivanja.

Ispitivač bez nepotrebnog odlaganja i u roku od 24 sata od saznavanja izvješćuje naručitelja ispitivanja o ozbiljnim štetnim događajima, osim ako, za određene štetne događaje, planom kliničkog ispitivanja nije utvrđeno da hitno izvješćavanje nije potrebno. Ako je potrebno, ispitivač naručitelju šalje izvješće praćenja kako bi se naručitelju ispitivanja omogućilo da utvrdi utječe li ozbiljni štetni događaj na odnos koristi i rizika kliničkog ispitivanja.
3. Naručitelj ispitivanja vodi detaljnu evidenciju o svim štetnim događajima o kojima ga je ispitivač izvjestio.
4. Ako ispitivač uvidi ozbiljne štetne događaje koji mogu biti uzročno povezani s lijekom koji se koristi u kliničkom ispitivanju, a pojave se nakon završetka kliničkog ispitivanja kod ispitanika koje je ispitivač liječio, ispitivač bez nepotrebnog odlaganja izvješćuje naručitelja ispitivanja o ozbiljnom štetnom događaju.

## Članak 42.

**Izvjешćivanje Agencije od strane naručitelja ispitivanja o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave**

1. Naručitelj kliničkog ispitivanja koje se provodi u barem jednoj državi članici prijavljuje elektroničkim putem i bez odgode u bazu podataka iz članka 40. stavka 1. sve relevantne informacije o sumnji na sljedeće neočekivane ozbiljne nuspojave:
  - (a) sve sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave na ispitivane lijekove koje se dogode tijekom tog kliničkog ispitivanja, neovisno o tome je li se sumnja na neočekivane ozbiljne nuspojave pojavila na mjestu kliničkog ispitivanja u Uniji ili u trećoj zemlji;
  - (b) sve sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave koje su povezane s istom aktivnom tvari, bez obzira na farmaceutski oblik i jačinu ili indikaciju koja se istražuje, u ispitivanom lijeku i koje se pojave u kliničkom ispitivanju koje se provodi isključivo u trećoj zemlji, ako je to kliničko ispitivanje naručio:
    - i. taj naručitelj; ili
    - ii. različit naručitelj koji je dio istog matičnog društva kao naručitelj kliničkog ispitivanja, ili koji s naručiteljem kliničkog ispitivanja zajednički razvija lijek na temelju službenog sporazuma. Za te potrebe, pribavljanje ispitivanog lijeka ili informacija o sigurnosnim pitanjima budućem potencijalnom nositelju odobrenja za stavljanje u promet ne smatraju se zajedničkim razvojem; i
  - (c) sve sumnje na neočekivane ozbiljne nuspojave ispitivanog lijeka, koje se pojavljuju kod bilo kojeg od ispitanika u kliničkom ispitivanju, koje se utvrde ili koje naručitelj uvidi na kraju kliničkog ispitivanja.
2. Rok za izvješće Agencije od strane naručitelja o sumnjama na neočekivane ozbiljne nuspojave uzima u obzir ozbiljnost nuspojave te iznosi:
  - (a) u slučaju smrtonosnih ili po život opasnih sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave, što je prije moguće, a u svakom slučaju u roku od sedam dana nakon što naručitelj sazna za nuspojavu;
  - (b) u slučaju nesmrtonosnih nuspojava ili sumnji na ozbiljne nuspojave koje nisu opasne po život, u roku od 15 dana nakon što naručitelj sazna za nuspojavu;
  - (c) u slučaju sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave koje su isprva smatrane nesmrtonosnim i neopasnim po život, a za koje se ispostavi da su smrtonosne ili opasne po život, što je prije moguće, a u svakom slučaju u roku od sedam dana nakon što naručitelj sazna da je nuspojava smrtonosna ili opasna po život.

Ako je potrebno osigurati pravovremeno izvješćivanje, naručitelj ispitivanja može predati početno nepotpuno izvješće nakon kojeg će uslijediti potpuno izvješće, u skladu s odjeljkom 2.4. Priloga III.

3. Ako naručitelj ispitivanja zbog manjka resursa nije u mogućnosti predati izvješće za bazu podataka iz članka 40. stavka 1. te ima pristanak dotične države članice, o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu može izvijestiti državu članicu u kojoj se ona pojavila. Ta država članica izvješćuje o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu u skladu sa stavkom 1. ovog članka.

#### Članak 43.

### Godišnje izvješćivanje Agencije od strane naručitelja ispitivanja

1. U pogledu ispitivanih lijekova osim placeba, naručitelj ispitivanja podnosi godišnje izvješće Agenciji putem baze podataka iz članka 40. stavka 1. o sigurnosti svakog ispitivanog lijeka koji se koristi u kliničkom ispitivanju kojemu je on naručitelj.
2. U slučaju kliničkog ispitivanja koje uključuje korištenje više od jednog ispitivanog lijeka, naručitelj ispitivanja može, ako je to predviđeno planom kliničkog ispitivanja, podnijeti jedno izvješće o sigurnosti o svim ispitivanim lijekovima koji se koriste u tom kliničkom ispitivanju.
3. Godišnje izvješće iz stavka 1. sadrži samo ukupne i anonimne podatke.
4. Obveza iz stavka 1. započinje s prvim odobrenjem kliničkog ispitivanja u skladu s ovom Uredbom. Završava sa završetkom zadnjeg kliničkog ispitivanja koje naručitelj ispitivanja provodi s ispitivanim lijekom.

#### Članak 44.

### Ocjenjivanje koje provode države članice

1. Agencija elektronički prosljeđuje dotičnim državama članicama informacije o kojima se izvješćuje u skladu s člancima 42. i 43.
2. Države članice surađuju u ocjeni informacija o kojima se izvješćuje u skladu s člancima 42. i 43. Komisija može, provedbenim aktima, utvrditi ili izmijeniti pravila o takvoj suradnji. Ti se provedbeni akti donose u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 88. stavka 2.
3. Nadležni etički odbor uključen je u ocjenu informacija iz stavaka 1. i 2. ako je to predviđeno pravom dotične države članice.

#### Članak 45.

### Tehnički aspekti

Tehnički aspekti izvješćivanja o sigurnosti u skladu s člancima 41. do 44. sadržani su u Prilogu III. Ako je to potrebno kako bi se povećala razina zaštite ispitanika, Komisija je ovlaštena donositi delegirane akte u skladu s člankom 89. kako bi izmijenila Prilog III. za sljedeće svrhe:

- (a) poboljšavanje informacija o sigurnosti lijekova;
- (b) prilagođavanje tehničkih zahtjeva tehničkom napretku;
- (c) uzimanje u obzir međunarodnih regulatornih razvoja u području sigurnosnih zahtjeva u kliničkim ispitivanjima koje podupiru tijela u kojima sudjeluju Unija ili države članice.

#### Članak 46.

### Izvješćivanje u pogledu dodatnih lijekova

Izvješćivanje o sigurnosti u pogledu dodatnih lijekova odvija se u skladu s poglavljem 3. glave IX. Direktive 2001/83/EZ.

## Poglavlje VIII.

**Provođenje kliničkog ispitivanja, nadzor naručitelja ispitivanja, obuka i iskustvo, dodatni lijekovi**

## Članak 47.

**Usklađenost s planom kliničkog ispitivanja i dobrom kliničkom praksom**

Naručitelj kliničkog ispitivanja i ispitivač osiguravaju da se kliničko ispitivanje provodi u skladu s planom kliničkog ispitivanja i načelima dobre kliničke prakse.

Ne dovodeći u pitanje nijednu drugu odredbu prava Unije ili smjernice Komisije, naručitelj ispitivanja i ispitivač prilikom sastavljanja plana kliničkog ispitivanja te primjenjivanja ove Uredbe i plana kliničkog ispitivanja u obzir prikladno uzimaju i standarde za kvalitetu i ICH-ove smjernice za dobru kliničku praksu.

Komisija drži detaljne ICH-ove smjernice za dobru kliničku praksu iz drugog stavka dostupnima javnosti.

## Članak 48.

**Praćenje**

Kako bi se utvrdilo da se štite prava, sigurnost i dobrobit ispitanika, da su dostavljeni podaci pouzdani i konzistentni te da je provođenje kliničkog ispitivanja u skladu sa zahtjevima ove Uredbe, naručitelj ispitivanja prati provođenje kliničkog ispitivanja na odgovarajući način. Naručitelj ispitivanja određuje stupanj i prirodu praćenja na temelju ocjene koja u obzir uzima sve značajke kliničkog ispitivanja, uključujući sljedeće značajke:

- (a) je li kliničko ispitivanje kliničko ispitivanje niskog rizika;
- (b) cilj i metodologiju kliničkog ispitivanja; i
- (c) stupanj odstupanja intervencije od uobičajene kliničke prakse.

## Članak 49.

**Primjerenost osoba koje sudjeluju u provedbi kliničkog ispitivanja**

Ispitivač je doktor medicine kako je to definirano u nacionalnom zakonodavstvu ili osoba za čiju se struku u dotičnoj državi članici smatra da obuhvaća potrebno poznavanje znanosti i iskustvo u njezi pacijenata te je time kvalificirana za ispitivača.

Drugi pojedinci koji su uključeni u provođenje kliničkog ispitivanja odgovarajuće su kvalificirani obrazovanjem, obukom i iskustvom za obavljanje svojih zadataka.

## Članak 50.

**Primjerenost mjesta kliničkih ispitivanja**

Prostori u kojima se kliničko ispitivanje treba provoditi primjereni su izvođenju kliničkog ispitivanja u skladu sa zahtjevima ove Uredbe.

## Članak 51.

**Sljedivost, pohranjivanje, vraćanje i uništavanje ispitivanih lijekova**

1. Ispitivani su lijekovi sljedivi. Pohranjuju se, vraćaju i/ili uništavaju prema potrebi te razmjerno kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih u kliničkom ispitivanju, posebno uzimajući u obzir je li ispitivani lijek odobren ispitivani lijek i je li riječ o kliničkom ispitivanju niskog rizika.

Prvi podstavak primjenjuje se i na neodobrene dodatne lijekove.

2. Relevantne informacije o sljedivosti, pohrani, vraćanju i uništavanju lijekova iz stavka 1. sadržane su u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom.

#### Članak 52.

### Izvješćivanje o ozbiljnim kršenjima

1. Naručitelj ispitivanja obavješćuje dotičnu državu članicu o ozbiljnom kršenju ove Uredbe ili inačice plana kliničkog ispitivanja koji se primjenjuje u trenutku kršenja putem portala EU-a bez nepotrebne odgode i najkasnije sedam dana nakon spoznaje o kršenju.

2. Za potrebe ovog članka, „ozbiljno kršenje” podrazumijeva kršenje koje može utjecati u znatnoj mjeri na sigurnost i prava ispitanika ili na pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

#### Članak 53.

### Ostale obveze izvješćivanja koje su relevantne za sigurnost ispitanika

1. Naručitelj ispitivanja obavješćuje dotičnu državu članicu putem portala EU-a o svim neočekivanim događajima koji utječu na ravnotežu između koristi i rizika kliničkog ispitivanja, ali koji nisu sumnja na neočekivane ozbiljne nuspojave iz članka 42. Obavijest se dostavlja bez nepotrebne odgode najkasnije 15 dana od datuma kad je naručitelj saznao za događaj.

2. Naručitelj ispitivanja putem portala EU-a podnosi dotičnim državama članicama sva izvješća o inspekciji tijela trećih zemalja koja se odnose na kliničko ispitivanje. Ako to države članice zatraže, naručitelj podnosi prijevod izvješća ili njegova sažetka na službenom jeziku Unije naznačenom u zahtjevu.

#### Članak 54.

### Hitne sigurnosne mjere

1. Ako za neočekivani događaj postoji vjerojatnost da će ozbiljno utjecati na odnos koristi i rizika, naručitelj ispitivanja i ispitivač poduzimaju odgovarajuće hitne sigurnosne mjere kako bi zaštitili ispitanike.

2. Naručitelj ispitivanja obavješćuje dotične države članice o događaju i poduzetim mjerama putem portala EU-a.

Obavijest se dostavlja bez nepotrebne odgode najkasnije sedam dana od datuma poduzimanja mjera.

3. Ovaj članak ne dovodi u pitanje poglavlja III. i VII.

#### Članak 55.

### Upute za ispitivača

1. Naručitelj ispitivanja daje ispitivaču upute za ispitivača.

2. Upute za ispitivača ažuriraju se kada nove i relevantne informacije o sigurnosti postanu dostupne te ga naručitelj revidira barem jednom godišnje.



*Članak 56.***Bilježenje i obrada informacija, rukovanje njima te njihova pohrana**

1. Sve informacije u vezi s kliničkim ispitivanjem naručitelj ili ispitivač prema potrebi bilježe, obrađuju, razrađuju i pohranjuju na način koji omogućuje precizno izvještavanje, tumačenje i provjeru te istodobno osigurava zaštitu povjerljivosti evidencije i osobnih podataka ispitanika u skladu s primjenjivim pravom o zaštiti osobnih podataka.
2. Kako bi se obrađene informacije i osobne podatke zaštitilo od neovlaštenog ili nezakonitog pristupa, otkrivanja, širenja, izmjena, uništenja ili nenamjernog gubitka, posebno ako obrada uključuje prijenos putem mreže, provode se odgovarajuće tehničke i organizacijske mjere.

*Članak 57.***Glavna datoteka kliničkog ispitivanja**

Naručitelj ispitivanja i ispitivač vode glavnu datoteku kliničkog ispitivanja. Glavna datoteka kliničkog ispitivanja u svakom trenutku sadržava bitne dokumente koji se odnose na to kliničko ispitivanje koji omogućuju provjeru provođenja kliničkog ispitivanja i kvalitetu prikupljenih podataka, uzimajući u obzir sve značajke kliničkog ispitivanja, uključujući i je li u pitanju kliničko ispitivanje niskog rizika. Državama članicama ona mora biti lako i izravno dostupna na zahtjev.

Sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja koju vodi ispitivač i one koju vodi naručitelj ispitivanja može se razlikovati ako to opravdava različita priroda odgovornosti ispitivača i naručitelja ispitivanja.

*Članak 58.***Arhiviranje glavne datoteke kliničkog ispitivanja**

Osim ako se drugim pravom Unije ne zahtijeva arhiviranje na duže razdoblje, naručitelj ispitivanja i ispitivač pohranjuju sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja barem 25 godina nakon završetka kliničkog ispitivanja. Međutim, medicinska se dokumentacija ispitanika pohranjuje u skladu s nacionalnim pravom.

Sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja pohranjuje se tako da je na zahtjev nadležnih tijela lako i izravno dostupan.

Svaki se prijenos vlasništva sadržaja glavne datoteke kliničkog ispitivanja dokumentira. Novi vlasnik preuzima odgovornosti utvrđene u ovom članku.

Naručitelj ispitivanja imenuje pojedince u svojoj organizaciji koji su odgovorni za arhive. Pristup arhivima ograničen je na te pojedince.

Mediji na kojima se pohranjuje sadržaj glavne datoteke kliničkog ispitivanja osiguravaju cjelovitost i čitljivost sadržaja tijekom cijelog razdoblja iz prvog stavka.

Svaka je izmjena sadržaja glavne datoteke kliničkog ispitivanja sljediva.

*Članak 59.***Dodatni lijekovi**

1. U kliničkom ispitivanju smiju se upotrebljavati samo odobreni dodatni lijekovi.
2. Stavak 1. ne primjenjuje se ako u Uniji nije dostupan ni jedan odobreni dodatni lijek ili ako od naručitelja ispitivanja nije razumno očekivati da upotrebljava odobreni dodatni lijek. Opravdanje za to navodi se u planu kliničkog ispitivanja.

3. Države članice osiguravaju da neodobreni dodatni lijekovi mogu biti uneseni na njihovo državno područje za potrebe njihovog korištenja u kliničkim ispitivanjima u skladu sa stavkom 2.

Poglavlje IX.

### Proizvodnja i uvoz ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova

Članak 60.

#### Područje primjene ovog poglavlja

Ovo se poglavlje primjenjuje na proizvodnju i uvoz ispitivanih lijekova i dodatnih lijekova.

Članak 61.

#### Odobrenje proizvodnje i uvoza

1. Proizvodnja i uvoz ispitivanih lijekova u Uniji podliježu posjedovanju odobrenja.
2. Kako bi dobio odobrenje iz stavka 1., podnositelj ispunjava sljedeće zahtjeve:
  - (a) za proizvodnju ili uvoz ima na raspolaganju odgovarajući prostor, tehničku opremu i prostor za provjeru kakvoće u skladu sa zahtjevima utvrđenima u ovoj Uredbi;
  - (b) trajno i neprekidno ima na raspolaganju usluge najmanje jedne kvalificirane osobe koja ispunjava uvjete kvalifikacije utvrđene u članku 49. stavcima 2. i 3. Direktive 2001/83/EZ („kvalificirana osoba”).
3. Podnositelj u zahtjevu za odobrenje navodi vrste i farmaceutske oblike proizvedenog ili uvezenog ispitivanog lijeka, radnje proizvodnje ili uvoza, proizvodni postupak ako je relevantan, mjesto gdje će se ispitivani proizvodi proizvoditi ili mjesto u Uniji u koje će se uvoziti te detaljne informacije u vezi s kvalificiranom osobom.
4. Članci od članka 42. do članka 45. i članka 46. točke (e) Direktive 2001/83/EZ primjenjuju se *mutatis mutandis* na odobrenje iz stavka 1.
5. Stavak 1. ne primjenjuje se ni na jedan od sljedećih postupaka:
  - (a) ponovno označivanje ili ponovno pakiranje, ako te postupke u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama obavljaju ljekarnici ili druge osobe koje je za to ovlastila dotična država članica i ako se ispitivani lijekovi namjeravaju koristiti isključivo u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koji sudjeluju u istom kliničkom ispitivanju unutar iste države članice;
  - (b) pripremu radiofarmaceutika koji se upotrebljavaju kao dijagnostički ispitivani lijekovi, ako taj postupak u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama obavljaju ljekarnici ili druge osobe koje je za to ovlastila dotična država članica i ako se ispitivani lijekovi namjeravaju koristiti isključivo u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koji sudjeluju u istom kliničkom ispitivanju unutar iste države članice;
  - (c) pripremu lijekova iz članka 3. točaka 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ koji se upotrebljavaju kao ispitivani lijekovi, ako se taj postupak provodi u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koje je ovlastila dotična država članica za provođenje takvih postupaka i ako se ispitivani lijekovi namjeravaju koristiti isključivo u bolnicama, zdravstvenim centrima ili klinikama koji sudjeluju u istom kliničkom ispitivanju unutar iste države članice.
6. Kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, države članice postupke utvrđene u stavku 5. čine podložnima odgovarajućim i razmjernim zahtjevima. Postupci se podvrgavaju redovitim inspekcijama.

*Članak 62.***Odgovornosti kvalificirane osobe**

1. Kvalificirana osoba osigurava usklađenost svake serije ispitivanih lijekova koji su proizvedeni u Uniji ili uvezeni u nju sa zahtjevima utvrđenima u članku 63. i izdaje potvrdu o ispunjenju tih zahtjeva.
2. Naručitelj ispitivanja stavlja na raspolaganje potvrdu iz stavka 1. na zahtjev dotične države članice.

*Članak 63.***Proizvodnja i uvoz**

1. Ispitivani lijekovi proizvode se primjenom proizvođačke prakse koja osigurava kvalitetu takvih lijekova kako bi se zaštitila sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost kliničkih podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem („dobra proizvođačka praksa“). Komisija je ovlaštena donositi delegirane akte u skladu s člankom 89. kako bi odredila načela i smjernice dobre proizvođačke prakse i detaljne aranžmane za inspekcije radi osiguravanja kvalitete ispitivanih lijekova, uzimajući u obzir sigurnost ispitanika ili pouzdanost i konzistentnost podataka, tehnički napredak i globalne regulatorne razvoje u koje su Unija ili države članice uključene.

Osim toga, Komisija također donosi i objavljuje detaljne smjernice u skladu s navedenim načelima dobre proizvođačke prakse i revidira ih kada je to potrebno kako bi se u obzir uzeo tehnički i znanstveni napredak.

2. Stavak 1. ne primjenjuje se na postupke iz članka 61. stavka 5.
3. Ispitivani lijekovi uvezeni u Uniju proizvode se primjenom standarda za kvalitetu koji su barem istovjetni onima koji su utvrđeni na temelju stavka 1.
4. Države članice osiguravaju sukladnost sa zahtjevima ovog članka putem inspekcija.

*Članak 64.***Promjena odobrenih ispitivanih lijekova**

Članci 61., 62. i 63. primjenjuju se na odobrene ispitivane lijekove samo u pogledu svake promjene takvih lijekova koja nije obuhvaćena odobrenjem za stavljanje u promet.

*Članak 65.***Proizvodnja dodatnih lijekova**

Ako dodatni lijek nije odobren ili ako je odobreni dodatni lijek promijenjen, no takva promjena nije obuhvaćena odobrenjem za stavljanje u promet, on se proizvodi sukladno dobroj proizvođačkoj praksi iz članka 63. stavka 1. ili barem istovjetnom standardu kako bi se osigurala odgovarajuća kvaliteta.

*Poglavlje X.***Označavanje***Članak 66.***Neodobreni ispitivani i neodobreni dodatni lijekovi**

1. Na vanjskom i unutarnjem pakiranju neodobrenih ispitivanih lijekova i neodobrenih dodatnih lijekova navode se sljedeće informacije:
  - (a) informacije kojima se identificiraju osobe za kontakt ili osobe koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju;
  - (b) informacije kojima se identificira kliničko ispitivanje;

(c) informacije kojima se identificira lijek;

(d) informacije u vezi s upotrebom lijeka.

2. Informacije koje se trebaju navesti na vanjskom i unutarnjem pakiranju osiguravaju sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, uzimajući u obzir plan kliničkog ispitivanja, jesu li proizvodi ispitivani ili dodatni lijekovi te imaju li ti proizvodi posebne karakteristike.

Informacije koje se trebaju navesti na vanjskom i unutarnjem pakiranju trebaju biti jasno čitljive.

Popis informacija koje se trebaju navesti na vanjskom i unutarnjem pakiranju utvrđen je u Prilogu VI.

#### Članak 67.

### Odobreni ispitivani i odobreni dodatni lijekovi

1. Odobreni ispitivani lijekovi i odobreni dodatni lijekovi označavaju se:

(a) u skladu s člankom 66. stavkom 1.; ili

(b) u skladu s glavom V. Direktive 2001/83/EZ.

2. Neovisno o stavku 1. točki (b), ako posebne okolnosti kliničkog ispitivanja predviđene planom kliničkog ispitivanja tako zahtijevaju kako bi se osigurala sigurnost ispitanika ili pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem, na vanjskom i unutarnjem pakiranju odobrenih ispitivanih proizvoda navode se dodatne pojedinosti u vezi s identifikacijom kliničkog ispitivanja i osobe za kontakt. Popis tih dodatnih pojedinosti koje se navode na vanjskom i unutarnjem pakiranju utvrđen je u odjeljku C Priloga VI.

#### Članak 68.

### Radiofarmaceutici koji se upotrebljavaju kao ispitivani lijekovi ili dodatni lijekovi za medicinsku dijagnozu

Članci 66. i 67. ne primjenjuju se na radiofarmaceutike koji se upotrebljavaju kao dijagnostički ispitivani lijekovi ili dijagnostički dodatni lijekovi.

Proizvodi iz prvog stavka označavaju se na odgovarajući način kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

#### Članak 69.

### Jezik

Jezik na kojemu su informacije na oznaci određuje dotična država članica. Lijek se može označiti na nekoliko jezika.

#### Članak 70.

### Delegirani akt

Komisija je ovlaštena donositi delegirane akte u skladu s člankom 89. u vezi s izmjenama Priloga VI. kako bi se osigurala sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem ili uzeo u obzir tehnički napredak.

Poglavlje XI.

### **Naručitelj ispitivanja i ispitivač**

Članak 71.

#### **Naručitelj ispitivanja**

Kliničko ispitivanje može imati jednog ili više naručitelja.

Svaki naručitelj ispitivanja može putem pisanog ugovora delegirati bilo koju zadaću ili sve svoje zadatke pojedincu, društvu, ustanovi ili organizaciji. Takvo delegiranje ne dovodi u pitanje odgovornost naručitelja ispitivanja, posebno u pogledu sigurnosti ispitanika i pouzdanosti te konzistentnosti podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem.

Ispitivač i naručitelj ispitivanja mogu biti ista osoba.

Članak 72.

#### **Više naručitelja ispitivanja**

1. Ne dovodeći u pitanje članak 74., ako kliničko ispitivanje ima više od jednog naručitelja, svi naručitelji ispitivanja imaju odgovornosti naručitelja ispitivanja određene ovom Uredbom, osim ako naručitelji ispitivanja ne odluče drukčije pisanim ugovorom kojim se određuju odgovornosti svakoga od njih. Ako u ugovoru nije navedeno kojem se naručitelju ispitivanja dodjeljuje određena odgovornost, tu odgovornost imaju svi naručitelji ispitivanja.
2. Odstupajući od stavka 1. naručitelji ispitivanja su zajednički odgovorni za određivanje:
  - (a) naručitelja ispitivanja odgovornog za usklađenost s obvezama naručitelja ispitivanja u postupcima odobravanja utvrđenima u poglavljima II. i III.;
  - (b) naručitelja ispitivanja odgovornog da bude kontaktna točka zaprimanja svih pitanja ispitanika, ispitivača ili svake dotične države članice u vezi s kliničkim ispitivanjem i pružanje odgovora na njih;
  - (c) naručitelja ispitivanja odgovornog za provođenje mjera poduzetih u skladu s člankom 77.

Članak 73.

#### **Glavni ispitivač**

Glavni ispitivač osigurava sukladnost kliničkog ispitivanja na mjestu kliničkog ispitivanja sa zahtjevima ove Uredbe.

Glavni ispitivač dodjeljuje zadatke članovima skupine ispitivača na način koji ne ugrožava sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka dobivenih kliničkim ispitivanjem na mjestu kliničkog ispitivanja.

Članak 74.

#### **Zakonito imenovani zastupnik naručitelja ispitivanja u Uniji**

1. Ako naručitelj kliničkog ispitivanja nema poslovni nastan u Uniji, navedeni naručitelj ispitivanja osigurava da fizička ili pravna osoba za kontakt ima nastan u Uniji kao njegov zakonito imenovani zastupnik. Takav zakonito imenovani zastupnik odgovoran je za osiguravanje usklađenosti s obvezama naručitelja ispitivanja sukladno ovoj Uredbi i njemu se obraća za svu komunikaciju s naručiteljem ispitivanja predviđenu u ovoj Uredbi. Sva komunikacija s navedenim zakonito imenovanim zastupnikom smatra se komunikacijom s naručiteljem ispitivanja.
2. Države članice mogu odlučiti ne primijeniti stavak 1. u vezi s kliničkim ispitivanjima koja se provode isključivo na njihovom državnom području ili na njihovom državnom području i državnom području treće zemlje, pod uvjetom da osiguraju da naručitelj predvidi barem osobu za kontakt na njihovom državnom području u vezi s tim kliničkim ispitivanjem koja je nadležna za svu komunikaciju s naručiteljem predviđenu ovom Uredbom.

3. S obzirom na klinička ispitivanja koja se provode u više od jedne države članice, sve navedene države članice mogu odlučiti ne primijeniti stavak 1. pod uvjetom da osiguraju da naručitelj predvidi barem jednu osobu za kontakt u Uniji u vezi s tim kliničkim ispitivanjem koja je nadležna za svu komunikaciju s naručiteljem predviđenu ovom Uredbom.

#### Članak 75.

### Odgovornost

Ovo poglavlje nema utjecaja na građanskopravnu i kaznenopravnu odgovornost naručitelja ispitivanja, ispitivača ili osoba kojima je naručitelj ispitivanja delegirao određene zadatke.

#### Poglavlje XII.

### Naknada štete

#### Članak 76.

### Naknada štete

1. Države članice osiguravaju da su sustavi za naknadu bilo kakvog oblika štete koju je pretrpio ispitanik, a koja proizlazi iz sudjelovanja u kliničkom ispitivanju koje je provedeno na njihovom državnom području, uspostavljeni u obliku osiguranja, jamstva ili sličnog mehanizma koji je istovjetan s obzirom na svoju svrhu te koji je primjeren prirodi i opsegu rizika.
2. Naručitelj i ispitivač koriste sustav iz stavka 1. u obliku prikladnom za državu članicu u kojoj se kliničko ispitivanje provodi.
3. Države članice ne zahtijevaju od naručitelja nikakvu dodatnu upotrebu sustava iz stavka 1. za klinička ispitivanja niskog rizika ako je bilo kakva moguća šteta koju bi ispitanik mogao pretrpjeti, a koja je posljedica upotrebe ispitivanog lijeka u skladu s planom upravo tog kliničkog ispitivanja, pokrivena na državnom području te države članice važećim sustavom za naknadu štete koji je već na snazi.

#### POGLAVLJE XIII.

### NADZOR DRŽAVA ČLANICA, INSPEKCIJE I KONTROLE UNIJE

#### Članak 77.

### Korektivne mjere koje poduzimaju države članice

1. Ako dotična država članica na temelju opravdanih razloga smatra da zahtjevi utvrđeni u ovoj Uredbi više nisu ispunjeni, ona može poduzeti sljedeće mjere na svom državnom području:
  - (a) povući odobrenje kliničkog ispitivanja;
  - (b) suspendirati kliničko ispitivanje;
  - (c) zahtijevati od naručitelja da promijeni bilo koji aspekt kliničkog ispitivanja.
2. Prije nego što dotična država članica poduzme bilo koju od mjera iz stavka 1., osim ako je potrebno odmah djelovati, ona traži mišljenje naručitelja i/ili ispitivača. To mišljenje dostavlja se u roku od sedam dana.
3. Dotična država članica odmah nakon poduzimanja mjere iz stavka 1. obavješćuje sve dotične države članice putem portala EU-a.
4. Svaka dotična država članica može se savjetovati s drugim dotičnim državama članicama prije poduzimanja bilo koje od mjera iz stavka 1.

## Članak 78.

**Inspekcije države članice**

1. Države članice imenuju inspektore za provođenje inspekcija kako bi nadzirali usklađenost s ovom Uredbom. One osiguravaju da su ti inspektori odgovarajuće kvalificirani i osposobljeni.
2. Inspekcije se provode pod odgovornošću države članice u kojoj se inspekcija obavlja.
3. Ako dotična država članica namjerava provesti inspekciju na svom državnom području ili državnom području treće zemlje u pogledu jednog ili nekoliko kliničkih ispitivanja koja se provode u više dotičnih država članica, o tome putem portala EU-a obavješćuje ostale dotične države članice, Komisiju i Agenciju te ih nakon inspekcije izvješćuje o svojim zaključcima.
4. Naknade za inspekcije, ako postoje, mogu se ukinuti za nekomercijalne naručitelje ispitivanja.
5. Kako bi učinkovito iskoristila dostupne resurse i kako bi izbjegla udvostručivanje, Agencija koordinira suradnju između dotičnih država članica u inspekcijama koje se provode u državama članicama, trećim zemljama i inspekcijama koje se provode u okviru zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004.
6. Nakon inspekcije država članica pod čijom se odgovornošću provela inspekcija izrađuje izvješće o inspekciji. Ta država članica stavlja na raspolaganje izvješće o inspekciji tijelu nad kojim je inspekcija provedena i naručitelju ispitivanja relevantnog kliničkog istraživanja te putem portala EU-a podnosi izvješće o inspekciji.
7. Komisija provedbenim aktima određuje detaljne aranžmane postupaka inspekcije, uključujući zahtjeve u vezi s kvalifikacijom i osposobljavanjem inspektora. Ti provedbeni akti donose se u skladu s postupkom ispitivanja iz članka 88. stavka 2.

## Članak 79.

**Kontrole Unije**

1. Komisija može provoditi kontrole kako bi utvrdila:
  - (a) nadziru li države članice usklađenost s ovom Uredbom na ispravan način;
  - (b) osigurava li regulatorni sustav koji je primjenjiv na klinička ispitivanja provedena izvan Unije poštovanje točke 8. Uvoda i općih načela iz Priloga I. Direktive 2001/83/EZ;
  - (c) osigurava li regulatorni sustav koji je primjenjiv na klinička ispitivanja provedena izvan Unije poštovanje članka 25. stavka 5. ove Uredbe.
2. Kontrole Unije iz stavka 1. točke (a) organiziraju se u suradnji s dotičnim državama članicama.

Komisija priprema u suradnji s državama članicama program kontrola Unije iz stavka 1. točki (b) i (c).

Komisija izvještava o rezultatima svake provedene kontrole Unije. Ta izvješća prema potrebi sadržavaju i preporuke. Komisija ta izvješća predaje putem portala EU-a.

## POGLAVLJE XIV.

**INFRASTRUKTURA U PODRUČJU INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE**

## Članak 80.

**Portal EU-a**

Agencija za lijekove, u suradnji s državama članicama i Komisijom, uspostavlja i održava portal na razini Unije kao jedinstveno mjesto za dostavu podataka i informacija koji se odnose na klinička ispitivanja u skladu s ovom Uredbom. Portal EU-a je tehnički napredan i pristupačan korisniku kako bi se izbjegao nepotreban posao.

Podaci i informacije koji se predaju preko portala EU-a pohranjuju se u bazi podataka EU-a.

#### Članak 81.

### Baza podataka EU-a

1. Agencija u suradnji s državama članicama i Komisijom uspostavlja i održava bazu podataka EU-a na razini Unije. Agencija se smatra kontrolorom baze podataka EU-a te je odgovorna za izbjegavanje nepotrebnog dupliciranja između te baze podataka EU-a i baza podataka EudraCT i Eudravigilance.

Baza podataka EU-a sadrži podatke i informacije podnesene u skladu s ovom Uredbom.

U ovoj se bazi podataka EU-a svako kliničko ispitivanje zavodi pod jedinstvenim brojem ispitivanja EU-a. Naručitelj ispitivanja poziva se na navedeni broj ispitivanja EU-a u svim daljnjim podnošenjima koja su povezana s tim kliničkim ispitivanjem ili se na njega pozivaju.

2. Baza podataka EU-a uspostavlja se kako bi omogućila suradnju između nadležnih tijela dotičnih država članica do mjere koja je potrebna za primjenu ove Uredbe i za traženje posebnih kliničkih ispitivanja. Također olakšava komunikaciju naručitelja i dotičnih država članica te omogućuje naručiteljima ispitivanja da se pozivaju na prethodno podnošenje zahtjeva za odobrenje kliničkog ispitivanja ili znatne promjene. Usto omogućuje građanima pristup kliničkim informacijama o lijekovima. U tu svrhu, svi podaci koji se čuvaju u bazi podataka EU-a su u lako pretraživom obliku, svi vezani podaci okupljeni su pomoću broja ispitivanja EU-a te su predviđene hiperveze koje povezuju vezane podatke i dokumente iz baze podataka EU-a i drugih baza podataka kojim upravlja Agencija.

3. Baza podataka EU-a podržava bilježenje i unosenje svih podataka o lijekovima bez odobrenja za stavljanje u promet u Uniji i tvari koje nisu odobrene kao dio lijeka u Uniji, koje su potrebne za održavanje tog rječnika. U tu svrhu i s ciljem omogućavanja da se naručitelj pozove na prethodne zahtjeve, broj lijeka EU-a izdaje se za svaki lijek bez odobrenja za stavljanje u promet, a za svaku novu djelatnu tvar koja nije prethodno odobrena kao dio lijeka u Uniji izdaje se kôd aktivne tvari EU-a. To se čini prije ili tijekom podnošenja zahtjeva za odobrenje prvih kliničkih ispitivanja s tim proizvodom ili aktivnom tvari podnesenim u skladu s ovom Uredbom. Te se brojeve navodi u svim daljnjim zahtjevima za klinička ispitivanja i za znatne izmjene.

Podaci podneseni u skladu s prvim podstavkom, kojima se opisuju lijekovi i tvari usklađeni su s normama Unije i međunarodnim normama za identifikaciju lijekova i aktivnih tvari. Ako se ispitivani lijek koji već ima odobrenje za stavljanje na tržište u Uniji i/ili aktivna tvar koja je dio lijeka s odobrenjem za stavljanje na tržište u Uniji koriste u kliničkom ispitivanju, navedeni brojevi lijeka i aktivne tvari navode se u zahtjevu za to kliničko ispitivanje.

4. Baza podataka EU-a javno je dostupna osim ako je povjerljivost, za sve podatke i informacije koje sadrži ili dio njih, opravdana na temelju sljedećeg:

- (a) zaštite osobnih podataka u skladu s Uredbom (EZ) br. 45/2001;
- (b) zaštite poslovno povjerljivih informacija, posebno uzimanjem u obzir statusa odobrenja za stavljanje lijekova u promet osim ako postoji opravdani javni interes za objavu;
- (c) zaštite povjerljive komunikacije između država članica u vezi s pripremom izvješća o ocjeni;
- (d) osiguravanja djelotvornog nadzora provedbe kliničkog ispitivanja država članica.

5. Ne dovodeći u pitanje stavak 4., osim ako postoji opravdani javni interes za objavljivanje, podaci iz dokumentacije u vezi sa zahtjevom nisu javno dostupni prije donošenja odluke o kliničkim ispitivanjima.

6. Baza podataka EU-a sadrži osobne podatke samo u onoj mjeri u kojoj je to nužno u svrhu stavka 2.

7. Nikakvi osobni podaci ispitanika nisu javno dostupni.



8. Korisničko sučelje baze podataka EU-a dostupno je na svim službenim jezicima Unije.
9. Naručitelj ispitivanja neprestano u bazi podataka EU-a ažurira informacije o svim promjenama kliničkih ispitivanja koje nisu znatne promjene, ali su relevantne za nadzor kliničkog ispitivanja dotičnih država članica.
10. Agencija, Komisija i države članice osiguravaju da ispitanici čiji se podaci obrađuju mogu djelotvorno ostvarivati svoja prava na informiranje, pristup, ispravak i protivljenje u skladu s Uredbom (EZ) br. 45/2001 odnosno nacionalnim zakonima u području zaštite podataka kojima se provodi Direktiva 95/46/EZ. Oni osiguravaju da ispitanik čiji se podaci obrađuju može djelotvorno ostvarivati pravo na pristup podacima koji se odnose na njega i pravo na ispravak ili brisanje netočnih i nepotpunih podataka. U okviru svojih odgovornosti Komisija, Agencija i države članice osiguravaju brisanje netočnih i nezakonito obrađenih podataka u skladu s mjerodavnim pravom. Ispravke i brisanja vrše se što prije, a najkasnije 60 dana nakon što je ispitanik uputio zahtjev.

#### Članak 82.

### Funkcionalnost portala EU-a i baze podataka EU-a

1. Agencija, u suradnji s državama članicama i Komisijom sastavlja funkcionalne specifikacije za portal EU-a i bazu podataka EU-a, zajedno s vremenskim okvirom za njihovu provedbu.
2. Upravni odbor Agencije na temelju neovisnog revizijskog izvješća obavješćuje Komisiju o tome kada je utvrdio da su portal EU-a i baza podataka EU-a potpuno funkcionalni i sustavi ispunjavaju funkcionalne specifikacije sastavljene u skladu sa stavkom 1.
3. Komisija objavljuje obavijest u *Službenom listu Europske unije* kada bude smatrala da su uvjeti iz stavka 2. ispunjeni.

#### POGLAVLJE XV.

### SURADNJA MEĐU DRŽAVAMA ČLANICAMA

#### Članak 83.

### Nacionalne kontaktne točke

1. Svaka država članica određuje jednu nacionalnu kontaktnu točku kako bi se olakšalo funkcioniranje postupaka utvrđenih u poglavljima II. i III.
2. Svaka država članica obavješćuje Komisiju o kontaktnoj točki navedenoj u stavku 1. Komisija objavljuje popis nacionalnih kontaktnih točaka.

#### Članak 84.

### Potpota Agencije i Komisije

Agencija pruža potporu funkcioniranju suradnje država članica u okviru postupaka odobravanja iz poglavlja II. i III. ove Uredbe i funkcioniranju suradnje određene u članku 40. stavku 2. održavanjem i ažuriranjem portala EU-a i baze podataka EU-a u skladu sa iskustvom stečenim tijekom provedbe ove Uredbe.

Komisija pruža potporu funkcioniranju suradnje država članica iz članka 44. stavka 2.

#### Članak 85.

### Skupina za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje

1. Ovime se osniva Skupina za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje (SKKIS), koja se sastoji od nacionalnih kontaktnih točaka iz članka 83.

2. Skupina za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje ima sljedeće zadatke:
  - (a) pružati potporu razmjenu informacija između država članica i Komisije o stečenom iskustvu u provedbi ove Uredbe;
  - (b) pomagati Komisiji u pružanju potpore iz drugog stavka članka 84.;
  - (c) pripremati preporuke za uvjete u pogledu odabira države članice za podnošenje izvješća.
3. Skupinom za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje predsjedava predstavnik Komisije.
4. Skupina za koordinaciju kliničkih ispitivanja i savjetovanje sastaje se u redovitim vremenskim razmacima i na zahtjev Komisije ili države članice kad god je to potrebno. Svaka točka dnevnog reda sjednice stavlja se na zahtjev Komisije ili države članice.
5. Tajništvo osigurava Komisija.
6. SKKIS sastavlja svoj poslovnik. Poslovnik je dostupan javnosti.

#### POGLAVLJE XVI.

##### NAKNADE

##### Članak 86.

##### Opće načelo

Ova Uredba ne dovodi u pitanje mogućnost država članica da naplate naknadu za aktivnosti utvrđene u ovoj Uredbi, pod uvjetom da je visina naknade određena transparentno i na temelju načela naknade troškova. Države članice mogu utvrditi smanjene naknade za nekomercijalna klinička ispitivanja.

##### Članak 87.

##### Jedno plaćanje po aktivnosti po državi članici

Za procjenu iz poglavlja II. i III. država članica ne zahtijeva višestruka plaćanja različitim tijelima uključenima u tu procjenu.

#### POGLAVLJE XVII.

##### PROVEDBENI AKTI I DELEGIRANI AKTI

##### Članak 88.

##### Postupak odbora

1. Komisiji pomaže Stalni odbor za lijekove za primjenu kod ljudi osnovan Direktivom 2001/83/EZ. Navedeni odbor jest odbor u smislu Uredbe (EU) br. 182/2011.
2. Kod upućivanja na ovaj stavak, primjenjuje se članak 5. Uredbe (EU) br. 182/2011.

Ako odbor ne ponudi svoje mišljenje, Komisija ne donosi nacrt provedbenoga akta te se primjenjuje treći podstavak članka 5. stavka 4. Uredbe (EU) br. 182/2011.

##### Članak 89.

##### Izvršavanje ovlasti delegiranja

1. Ovlast usvajanja delegiranih akata dodijeljena Komisiji podliježe uvjetima utvrđenima ovim člankom.

2. Ovlast za donošenje delegiranih akata iz članaka 27., 39., 45., 63. stavka 1., i 70. dodjeljuje se Komisiji na razdoblje od pet godina počevši od datuma navedenog u drugom stavku članka 99. Komisija izrađuje izvješće o delegiranju ovlasti najkasnije šest mjeseci prije završetka petogodišnjeg razdoblja. Delegiranje ovlasti prešutno se produljuje za razdoblja jednakog trajanja osim ako ga Europski parlament ili Vijeće ne usprotive takvom produljenju ne kasnije od tri mjeseca prije kraja svakog razdoblja.
3. Europski parlament ili Vijeće mogu u svakom trenutku opozvati delegiranje ovlasti iz članaka 27., 39., 45., 63. stavka 1. i 70. Odlukom o opozivu povlači se delegiranje ovlasti koje je u njoj navedeno. Opoziv proizvodi učinke dan nakon objave spomenute odluke u Službenom listu Europske unije ili na kasniji dan naveden u spomenutoj odluci. On ne utječe na valjanost delegiranih akata koji su već na snazi.
4. Čim donese delegirani akt, Komisija ga istodobno priopćuje Europskom parlamentu i Vijeću.
5. Delegirani akt donesen u skladu s člancima 27., 39., 45., 63. stavkom 1. i 70. stupa na snagu samo ako Europski parlament ili Vijeće u roku od dva mjeseca od priopćenja tog akta Europskom parlamentu i Vijeću na njega ne ulože nikakav prigovor ili ako su prije isteka tog roka i Europski parlament i Vijeće obavijestili Komisiju da neće uložiti prigovore. Taj se rok produljuje za dva mjeseca na inicijativu Europskog parlamenta ili Vijeća.

#### POGLAVLJE XVIII.

#### OSTALE ODREDBE

##### Članak 90.

#### Posebni zahtjevi za posebne skupine lijekova

Ovom se Uredbom ne utječe na primjenu nacionalnog prava kojim se brani ili ograničava upotreba svake specifične vrste ljudskih ili životinjskih stanica ili prodaja, opskrba i upotreba lijekova koji sadrže te stanice ili se sastoje ili dobivaju od njih, ili lijekova koji se koriste kao sredstva za prekidanje trudnoće, ili lijekova koji sadrže narkotike u smislu relevantnih međunarodnih konvencija na snazi, kao što je Jedinствена konvencija Ujedinjenih naroda o opojnim drogama iz 1961. Države članice obavješćuju Komisiju o predmetnom nacionalnom.

Ne smiju se provoditi klinička ispitivanja genske terapije koja mogu uzrokovati izmjene genoma u reproduktivnim stanicama ispitanika.

##### Članak 91.

#### Odnos prema drugom zakonodavstvu Unije

Ovom se Uredbom ne dovodi u pitanje Direktiva Vijeća 97/43/Euratom <sup>(1)</sup>, Direktiva Vijeća 96/29/Euratom <sup>(2)</sup>, Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(3)</sup>, Direktiva 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(4)</sup>, Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(5)</sup>, Direktiva 2010/53/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(6)</sup> te Direktiva 2009/41/EZ Europskog parlamenta i Vijeća <sup>(7)</sup>.

<sup>(1)</sup> Direktiva Vijeća 97/43/Euratom od 30. lipnja 1997. o zaštiti zdravlja pojedinaca od opasnosti od ionizirajućeg zračenja u vezi s medicinskim izlaganjem i o stavljanju izvan snage Direktive 84/466/Euratom (SL L 180, 9.7.1997., str. 22.).

<sup>(2)</sup> Direktiva Vijeća 96/29/Euratom od 13. svibnja 1996. o utvrđivanju osnovnih sigurnosnih normi za zaštitu zdravlja radnika i stanovništva od opasnosti od ionizirajućeg zračenja (SL L 159, 29.6.1996., str. 1.).

<sup>(3)</sup> Direktiva 2001/18/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 12. ožujka 2001. o namjernom ispuštanju genetski modificiranih organizama u okoliš i o stavljanju izvan snage Direktive Vijeća 90/220/EEZ (SL L 106, 17.4.2001., str. 1.).

<sup>(4)</sup> Direktiva 2004/23/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za postupke darivanja, prikupljanja, testiranja, obrade, čuvanja, skladištenja i distribucije tkiva i stanica (SL L 102, 7.4.2004., str. 48.).

<sup>(5)</sup> Direktiva 2002/98/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 27. siječnja 2003. o utvrđivanju standarda kvalitete i sigurnosti za postupke darivanja, prikupljanja, testiranja, obrade, čuvanja, skladištenja i distribucije tkiva i stanica i izmjeni Direktive 2001/83/EZ (SL L 33, 8.2.2003., str. 30.).

<sup>(6)</sup> Direktiva 2010/53/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 7. srpnja 2010. o standardima kvalitete i sigurnosti ljudskih organa namijenjenih transplantaciji (SL L 207, 6.8.2010., str. 14.).

<sup>(7)</sup> Direktiva 2009/41/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. svibnja 2009. o ograničenoj uporabi genetski modificiranih mikroorganizama (SL L 125, 21.5.2009., str. 75.).

**Članak 92.****Ispitivani lijekovi, drugi proizvodi i postupci, koji se ispitaniku ne naplaćuju**

Ne dovodeći u pitanje nadležnost država članica za definiranje zdravstvene politike te organizaciju i pružanje zdravstvenih usluga i medicinske skrbi, troškove ispitivanih lijekova, dodatnih lijekova, medicinskih proizvoda korištenih za njihovu primjenu i postupaka koji se posebno zahtijevaju planom ispitivanja ne snosi ispitanik, osim ako pravom dotične države članice nije drukčije predviđeno.

**Članak 93.****Zaštita podataka**

1. Države članice primjenjuju Direktivu 95/46/EZ na obradu osobnih podataka provedenu u državama članicama sukladno ovoj Uredbi.
2. Uredba (EZ) br. 45/2001 primjenjuje se na obradu osobnih podataka koju provode Komisija i Agencija za lijekove u skladu s ovom Uredbom.

**Članak 94.****Sankcije**

1. Države članice propisuju sankcije za kršenje odredbi ove Uredbe i poduzimaju mjere potrebne za osiguranje njihove provedbe. Predviđene sankcije moraju biti učinkovite, proporcionalne i odvraćajuće.
2. Pravila iz stavka 1. obuhvaćaju, među ostalim, sljedeće:
  - (a) nepoštovanje odredbi utvrđenih u ovoj Uredbi u vezi s podnošenjem podataka koji će se staviti na raspolaganje javnosti putem baze podataka EU-a;
  - (b) nepoštovanje odredbi utvrđenih u ovoj Uredbi u pogledu sigurnosti ispitanika.

**Članak 95.****Građanskopravna i kaznenopravna odgovornost**

Ovom se Uredbom ne dovode u pitanje nacionalni propisi i pravo Unije o građanskopravnoj i kaznenopravnoj odgovornosti naručitelja ispitivanja ili ispitivača.

## POGLAVLJE XIX.

**ZAVRŠNE ODREDBE****Članak 96.****Stavljanje izvan snage**

1. Direktiva 2001/20/EZ stavlja se izvan snage od datuma iz drugog stavka članka 99.
2. Upućivanja na Direktivu 2001/20/EZ smatraju se upućivanjima na ovu Uredbu i tumače se u skladu s korelacijskom tablicom utvrđenom u Prilogu VII.

**Članak 97.****Preispitivanje**

Pet godina nakon datuma iz drugog stavka članka 99. i svakih sljedećih pet godina, Komisija podnosi izvješće Europskom parlamentu i Vijeću, o primjeni ove Uredbe. To izvješće sadrži procjenu utjecaja koji je Uredba imala na znanstveni i tehnološki napredak, sveobuhvatne informacije o različitim vrstama kliničkih ispitivanja koja su odobrena u skladu s ovom Uredbom te mjere koje su potrebne da bi se zadržala konkurentnost europskog kliničkog istraživanja. Komisija, ako je potrebno, predstavlja zakonodavni prijedlog koji se temelji na tom izvješću kako bi ažurirala odredbe utvrđene u ovoj Uredbi.

## Članak 98.

**Prijelazna odredba**

1. Odstupajući od članka 96. stavka 1. ove Uredbe, ako je zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja podnesen prije datuma navedenog u članku 99. stavku 2. ove Uredbe u skladu s Direktivom 2001/20/EZ, to se kliničko ispitivanje nastavlja uređivati tom Direktivom do tri godine nakon objave ove Uredbe.
2. Odstupajući od članka 96. stavka 1. ove Uredbe, ako je zahtjev za odobrenje kliničkog ispitivanja podnesen između šest mjeseci nakon objave obavijesti navedene u članku 82. stavku 3. ove Uredbe, i 18 mjeseci nakon datuma objave te obavijesti, ili ako se ta obavijest objavi ranije od 28. studenoga 2015., kad je zahtjev podnesen između 28. svibnja 2016. i 28. svibnja 2017. to se kliničko ispitivanje može započeti u skladu s člancima 6., 7. i 9. Direktive 2001/20/EZ. To se kliničko ispitivanje nastavlja uređivati tom Direktivom do 42 mjeseca nakon datuma objave obavijesti navedene u članku 82. stavku 3. ove Uredbe, ili ako se objavi ranije od 28. studenoga 2015. do 28. svibnja 2019.

## Članak 99.

**Stupanje na snagu**

Ova Uredba stupa na snagu dvadesetog dana od dana objave u *Službenom listu Europske unije*.

Primjenjuje se šest mjeseci nakon objave obavijesti navedene u članku 82. stavku 3., ali u svakom slučaju ne ranije od 28. svibnja 2016.

Ova je Uredba u cijelosti obvezujuća i izravno se primjenjuje u svim državama članicama.

Sastavljeno u Strasbourgu 16. travnja 2014.

*Za Europski parlament*  
*Predsjednik*  
M. SCHULZ

*Za Vijeće*  
*Predsjednik*  
D. KOURKOULAS

## PRILOG I.

## DOKUMENTACIJA U VEZI S PRVOTNIM ZAHTJEVOM

## A. UVOD I OPĆA NAČELA

1. Naručitelj ispitivanja, ako je potrebno, poziva se na bilo koji prethodni zahtjev. Ako je te zahtjeve predao drugi naručitelj ispitivanja, predočava se pisani sporazum tog naručitelja.
2. Ako kliničko ispitivanje ima više od jednog naručitelja, detaljne informacije o odgovornostima svakog od naručitelja podnose se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom.
3. Zahtjev potpisuje naručitelj ispitivanja ili predstavnik naručitelja. Potpis potvrđuje da je naručitelj ispitivanja utvrdio sljedeće:
  - (a) navedene su informacije potpune;
  - (b) priloženi dokumenti sadrže točan prikaz dostupnih informacija;
  - (c) kliničko ispitivanje treba provesti u skladu s planom kliničkog ispitivanja; i
  - (d) kliničko ispitivanje treba provesti u skladu s ovom Uredbom.
4. Dokumentacija u vezi sa zahtjevom za zahtjev koji je ograničen na dio I. izvješća o ocjeni iz članka 11. ograničena je na odjeljke od B do J te Q ovog Priloga.
5. Ne dovodeći u pitanje članak 26., dokumentacija u vezi sa zahtjevom za zahtjev koji je ograničen na dio II. izvješća o ocjeni iz članka 11. te dokumentacija u vezi sa zahtjevom za zahtjev iz članka 14. ograničena je na odjeljke od K. do R. ovog Priloga.

## B. POPRATNO PISMO

6. U popratnom pismu navode se broj ispitivanja EU-a i univerzalni broj ispitivanja te skreće pozornost na osobitosti kliničkog ispitivanja.
7. Međutim, u popratnom pismu nije nužno ponovno navoditi informacije koje su već sadržane u obrascu zahtjeva EU-a, uz sljedeće iznimke:
  - (a) posebne značajke populacije kliničkog ispitivanja, poput ispitanika koji nisu u mogućnosti dati informirani pristanak, maloljetnika te trudnica ili dojilja;
  - (b) uključuje li kliničko ispitivanje prvu primjenu nove aktivne tvari na ljudima;
  - (c) je li znanstveno mišljenje u vezi s kliničkim ispitivanjem ili ispitivanim lijekom dala Agencija, država članica ili treća zemlja;
  - (d) je li kliničko ispitivanje dio plana pedijatrijskog istraživanja (PPI) iz glave II., poglavlja 3. Uredbe (EZ) br. 1901/2006 (ako je Agencija već donijela odluku o PPI-ju, popratno pismo sadrži poveznicu na odluku Agencije na njezinim internetskim stranicama);
  - (e) jesu li ispitivani lijekovi ili dodatni lijekovi narkotici, psihotropne tvari ili radiofarmaceutici;
  - (f) sastoje li se ispitivani lijekovi od genetski modificiranog organizma ili organizama ili ih sadrže;
  - (g) je li naručitelju ispitivanja za ispitivani lijek za rijetku bolest odobren status za liječenje rijetkih bolesti;
  - (h) sveobuhvatan popis, uključujući regulatorni status svih lijekova i popis svih dodatnih lijekova; i

- (i) popis medicinskih proizvoda na koje će se odnositi ispitni postupak u kliničkom ispitivanju, ali koji nisu dio lijeka ili lijekova, zajedno s izjavom o tome posjeduje li medicinski proizvod oznaku CE za planiranu upotrebu.
8. U popratnom se pismu navodi gdje se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze informacije navedene u stavku 7.
9. U popratnom se pismu navodi smatra li naručitelj ispitivanja da kliničko ispitivanje zahtijeva malenu intervenciju i sadrži detaljno obrazloženje istoga.
10. U popratnom se pismu navodi zahtijeva li metodologija kliničkog ispitivanja da se skupinama ispitanika, a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti lijekovi tijekom kliničkog ispitivanja te dobiva li se stoga pristanak na pojednostavljen način.
11. U popratnom se pismu navodi gdje se u dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze potrebne informacije za ocjenjivanje toga je li nuspojava sumnja na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu, odnosno referentne sigurnosne informacije.
12. U slučaju ponovnog podnošenja zahtjeva, u popratnom pismu navodi se broj ispitivanja EU-a za prethodno podnošenje zahtjeva za kliničko ispitivanje, naglašavaju se promjene u odnosu na prethodno podnošenje zahtjeva te prema potrebi navodi način na koji su se riješila sva neriješena pitanja iz prvog zahtjeva.
- C. OBRAZAC ZAHTJEVA EU-a
13. Propisno ispunjen obrazac zahtjeva EU-a.
- D. PLAN KLINIČKOG ISPITIVANJA
14. Plan kliničkog ispitivanja opisuje cilj, plan, metodologiju, statistička razmatranja, svrhu i organizaciju kliničkog ispitivanja.
15. Plan kliničkog ispitivanja određuje se sljedećim:
- (a) naslovom kliničkog ispitivanja;
  - (b) brojem ispitivanja EU-a;
  - (c) naručiteljevim kodnim brojem plana kliničkog ispitivanja koji je specifičan za svaku njegovu inačicu (ako je relevantan);
  - (d) datumom i brojem inačice, koji se ažuriraju nakon svake izmjene;
  - (e) kratkim naslovom ili nazivom koji je dodijeljen planu ispitivanja; i
  - (f) imenom i adresom naručitelja, kao i imenom i funkcijom predstavnika ili predstavnikâ naručitelja ovlaštenih za potpisivanje plana ili svih znatnijih promjena plana.
16. Plan kliničkog ispitivanja napisan je u lako dostupnom formatu koji se može pretraživati, a ne u obliku skeniranih slika.
17. Plan kliničkog ispitivanja navodi barem:
- (a) izjavu o tome da kliničko ispitivanje treba provoditi u skladu s planom, ovom Uredbom i načelima dobre kliničke prakse;
  - (b) sveobuhvatan popis svih ispitivanih lijekova i svih pomoćnih lijekova;
  - (c) sažetak rezultata nekliničkih studija koji potencijalno mogu biti od kliničke važnosti i rezultata drugih kliničkih ispitivanja relevantnih za to kliničko ispitivanje;
  - (d) sažetak poznatih i potencijalnih rizika i koristi, uključujući procjenu očekivane koristi i rizika da bi se dopustila ocjena u skladu s člankom 6., a za ispitanike u kliničkom ispitivanju u izvanrednoj situaciji dokumentira se znanstvena utemeljenost očekivanja da sudjelovanje ispitanika ima potencijal za stvaranje izravne klinički relevantne koristi;
  - (e) ako su pacijenti bili uključeni u osmišljavanje kliničkog ispitivanja, opis njihova sudjelovanja;

- (f) opis i razlozi korištenog doziranja, režima doziranja, puteva i načina primjene te vremena liječenja za sve lijekove i pomoćne lijekove;
- (g) izjavu o tome jesu li ispitivani lijekovi i pomoćni lijekovi korišteni u kliničkom ispitivanju odobreni; ako su odobreni, hoće li se u kliničkom ispitivanju koristiti u skladu s uvjetima njihovih odobrenja za stavljanje u promet i, ako nisu odobreni, obrazloženje za upotrebu neodobrenih pomoćnih lijekova u kliničkom ispitivanju;
- (h) opis skupina i podskupina ispitanika koji sudjeluju u kliničkom ispitivanju, uključujući, ako je primjenjivo, skupine ispitanika s posebnim potrebama, na primjer dob, spol, sudjelovanje zdravih dobrovoljaca i ispitanika s rijetkim i izrazito rijetkim bolestima;
- (i) upućivanje na literaturu i podatke koji se odnose na kliničko ispitivanje i popratne informacije o kliničkom ispitivanju;
- (j) raspravu o važnosti kliničkog ispitivanja kako bi se omogućila procjena u skladu s člankom 6.;
- (k) opis vrste kliničkog ispitivanja koje se provodi i raspravu o planu projekta (uključujući shematski prikaz plana, postupaka i faza projekta, po potrebi);
- (l) specifikaciju primarnih i sekundarnih pokazatelja, ako postoje, koje treba mjeriti tijekom kliničkog ispitivanja;
- (m) opis poduzetih mjera za smanjivanje pristranosti, uključujući, po potrebi, postupak slučajnog odabira i maskiranje;
- (n) opis očekivanog trajanja sudjelovanja ispitanika i opis redoslijeda i trajanja svih razdoblja kliničkog ispitivanja, uključujući izvješće praćenja, po potrebi;
- (o) jasnu i nedvosmislenu definiciju završetka predmetno kliničkog ispitivanja te, ako se ne radi o datumu zadnjeg posjeta zadnjeg ispitanika, navođenje procijenjenog datuma završetka uz obrazloženje;
- (p) opis kriterija za obustavu dijelova kliničkog ispitivanja ili cijelog kliničkog ispitivanja;
- (q) mehanizme za održavanje kodova slučajnog odabira kliničkog ispitivanja i postupke za razbijanje kodova, po potrebi;
- (r) opis postupaka za utvrđivanje podataka koje je potrebno izravno zabilježiti u formularima za izvješće o slučaju koji se smatraju podacima o izvorima;
- (s) opis mehanizama za usklađivanje s primjenjivim pravilima za prikupljanje, pohranu i buduće korištenje bioloških uzoraka prikupljenih od ispitanika kliničkog istraživanja, ako je to primjenjivo, osim ako su sadržani u odvojenom dokumentu;
- (t) opis mehanizama za sljeđenje, pohranjivanje, uništavanje i vraćanje ispitivanog lijeka i neodobrenog dodatnog lijeka u skladu s člankom 51.;
- (u) opis statističkih metoda koje će se koristiti, uključujući, ako je potrebno:
  - raspored svih planiranih privremenih analiza i broj ispitanika koji se planiraju prijaviti,
  - razlog odabira veličine uzorka,
  - izračune utjecaja kliničkog ispitivanja i kliničke relevantnosti,
  - razinu značaja koja se primjenjuje,
  - kriterije prekida kliničkog ispitivanja,
  - postupke obrazloženja nedostajućih, neiskorištenih i lažnih podataka te izvješćivanje o svakom odstupanju od izvornog statističkog plana, i
  - odabir ispitanika koji se uvrštavaju u analize;



- (v) opis kriterija za uključenje i isključenje ispitanika, uključujući kriterije za povlačenje pojedinih ispitanika iz liječenja ili kliničkog ispitivanja;
  - (w) opis postupaka koji se odnose na povlačenje ispitanika iz liječenja ili iz kliničkog ispitivanja, uključujući postupke za prikupljanje podataka o povučenicima, postupcima za zamjenu ispitanika i praćenju ispitanika koji su se povukli iz liječenja ili kliničkog ispitivanja;
  - (x) opravdanje za uključivanje ispitanika koji nisu sposobni dati informirani pristanak ili drugih posebnih populacija, kao što su maloljetnici;
  - (y) obrazloženje za odabir spola ili dobi ispitanika te, ako je posebna spolna ili dobna skupina isključena iz kliničkih ispitivanja ili nije dovoljno zastupljena u njemu, objašnjenje razloga i obrazloženje za te kriterije isključenja;
  - (z) detaljan opis postupka pronalaženja ispitanika i davanja informiranog pristanka, posebno ako ispitanici nisu sposobni dati informirani pristanak;
  - (aa) opis postupaka liječenja, uključujući lijekove, koji su dopušteni ili nisu dopušteni, prije ili tijekom kliničkog ispitivanja;
  - (ab) opis postupaka odgovornosti za opskrbu i primjenu lijekova na ispitanike, uključujući održavanje maskiranja, po potrebi;
  - (ac) opis postupaka za praćenje sukladnosti ispitanika, po potrebi;
  - (ad) opis mehanizama za praćenje izvođenja kliničkog ispitivanja;
  - (ae) opis mehanizama za njegu ispitanika nakon što njihovo sudjelovanje u kliničkom ispitivanju završi ako je takva dodatna njega nužna zbog sudjelovanja ispitanika u kliničkom ispitivanju i ako se razlikuje od one koja se obično očekuje za medicinsko stanje u pitanju;
  - (af) specifikacija parametara djelotvornosti i neškodljivosti, kao i metode i vremenski okvir za procjenu, bilježenje i analizu tih parametara;
  - (ag) opis etičkih razmatranja koja se odnose na kliničko ispitivanje ako nisu drugdje opisana;
  - (ah) izjava naručitelja ispitivanja (bilo u planu kliničkog ispitivanja ili posebnom dokumentu) kojom se potvrđuje da ispitivači i ustanove uključene u kliničko ispitivanje trebaju dopustiti praćenje vezano uz kliničko ispitivanje, revizije i regulatorne inspekcije, uključujući pružanje izravnog pristupa podacima o izvorima i dokumentima;
  - (ai) opis politike objavljivanja;
  - (aj) propisno obrazložene razloge za predaju sažetka rezultata kliničkih ispitivanja nakon više od jedne godine;
  - (ak) opis mehanizama za usklađivanje s primjenjivim pravilima za zaštitu osobnih podataka; organizacijske i tehničke mjere koje će se provesti kako bi se izbjegao neovlašteni pristup obrađenim informacijama i osobnim podacima ili njihovo otkrivanje, širenje, izmjena ili gubitak;
  - (al) opis mjera koje će se provesti kako bi se osigurala povjerljivost evidencije i osobnih podataka ispitanika;
  - (am) opis mjera koje će se provesti u slučaju povrede sigurnosti podataka kako bi se ublažili mogući negativni učinci.
18. Ako se kliničko ispitivanje provodi s aktivnom tvari koja je u Uniji dostupna pod različitim trgovačkim nazivima u više odobrenih lijekova, u planu kliničkog ispitivanja liječenje se može definirati samo u pogledu aktivne tvari ili anatomsko-terapijsko-kemijske klasifikacije lijekova (oznaka ATK) (3.–5. razina) i ne navesti trgovački naziv svakog proizvoda.

19. U pogledu obavješćivanja o štetnim događajima, u planu kliničkog ispitivanja navode se sljedeće kategorije:
    - (a) štetni događaji ili laboratorijske nepravilnosti koje su ključne za ocjenjivanje sigurnosti i o kojima ispitivač mora izvijestiti naručitelja ispitivanja;
    - (b) ozbiljni štetni događaji o kojima ispitivač ne treba hitno izvijestiti naručitelja.
  20. Plan kliničkog ispitivanja opisuje postupke:
    - (a) izazivanja i bilježenja štetnih događaja koje provodi ispitivač i izvješćivanja od strane naručitelja o relevantnim štetnim događajima koje podnosi ispitivač;
    - (b) izvješćivanja ispitivača od strane naručitelja o onim ozbiljnim štetnim događajima za koje je planom kliničkog ispitivanja utvrđeno da ne zahtijevaju hitno izvješćavanje;
    - (c) izvješćivanja od strane naručitelja ispitivanja bazi podataka Eudravigilance o sumnjama na neočekivane ozbiljne nuspojave; i
    - (d) izvješćivanja o praćenju ispitanika nakon nuspojava, uključujući vrstu i trajanje praćenja.
  21. U slučaju da naručitelj namjerava podnijeti jedinstveno izvješće o sigurnosti o svim ispitivanim lijekovima korištenima u kliničkom ispitivanju u skladu s člankom 43. stavkom 2., u planu kliničkog ispitivanja navode se razlozi za to.
  22. Pitanja koja se odnose na označivanje i otkrivanje identiteta ispitivanih lijekova po potrebi se rješavaju u planu kliničkog ispitivanja.
  23. Planu kliničkog ispitivanja prilaže se Povelja Odbora za praćenje sigurnosti podataka, po potrebi.
  24. Planu kliničkog ispitivanja prilaže se sažetak plana.
- E. UPUTE ZA ISPITIVAČA (UI)
25. Dostavljaju se upute za ispitivača, pripremljene u skladu sa stupnjem znanstvenih saznanja i međunarodnim smjernicama.
  26. Svrha uputa za ispitivača jest pružanje informacija ispitivačima i ostalim osobama koje sudjeluju u kliničkom ispitivanju kako bi se olakšalo njihovo razumijevanje razloga za ključne značajke plana kliničkog ispitivanja, kao što su doza, učestalost/vremenski razmak doze, načini primjene i postupci praćenja sigurnosti, te njihova usklađenost s njima.
  27. Informacije u uputama za ispitivača iznose se u konciznom, jednostavnom, objektivnom, uravnoteženom i nepromotivnom obliku koji kliničaru ili ispitivaču omogućuje njihovo razumijevanje i nepristrano ocjenjivanje primjerenosti predloženog kliničkog ispitivanja u pogledu odnosa rizika i koristi. Pripremaju se na temelju svih dostupnih informacija i dokaza koji podržavaju razloge za predloženo kliničko ispitivanje i sigurnu upotrebu ispitivanog lijeka u kliničkom ispitivanju te se iznose u obliku sažetaka.
  28. Ako je ispitivani lijek odobren i upotrebljava se u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje u promet, upute za ispitivača jesu odobreni sažetak karakteristika proizvoda (SKP). Ako se uvjeti upotrebe u kliničkom ispitivanju razlikuju od onih koji su odobreni, sažetak karakteristika proizvoda dopunjava se sažetkom relevantnih nekliničkih i kliničkih podataka koji podržavaju upotrebu ispitivanog lijeka u kliničkom ispitivanju. Ako je ispitivani lijek u planu kliničkog ispitivanja naveden samo prema svojoj aktivnoj tvari, naručitelj ispitivanja odabire jedan sažetak karakteristika proizvoda koji predstavlja upute za ispitivača za sve lijekove koji sadrže tu aktivnu tvar i upotrebljavaju se na bilo kojem ispitivačkom mjestu.
  29. Za multinacionalna klinička ispitivanja u kojima je lijek koji će se upotrebljavati u svakoj dotičnoj državi članici odobren na nacionalnoj razini, a sažetak karakteristika proizvoda razlikuje se među dotičnim državama članicama, naručitelj ispitivanja odabire jedan sažetak karakteristika proizvoda za cjelokupno kliničko ispitivanje. Sažetak karakteristika proizvoda jest onaj koji je najprimjereniji kako bi se osigurala sigurnost pacijenata.

30. Ako upute za ispitivača nisu sažetak karakteristika proizvoda, one sadrže jasno prepoznatljiv odjeljak pod nazivom „referentne sigurnosne informacije” (RSI). U skladu sa stavcima 10. i 11. Priloga III., RSI sadrži informacije o proizvodu ispitivanog lijeka i o tome kako se određuje koje se nuspojave treba smatrati očekivanim nuspojavama i informacije o učestalosti i prirodi tih nuspojava.

F. DOKUMENTACIJA KOJA SE ODNOSI NA USKLAĐENOST S DOBROM PROIZVOĐAČKOM PRAKSOM (DPP) ZA ISPITIVANI LIJEK

31. U pogledu dokumentacije koja se odnosi na usklađenost s dobrom proizvođačkom praksom primjenjuje se sljedeće.

32. Ne treba se podnijeti nikakva dokumentacija ako je ispitivani lijek odobren i nije izmijenjen, bez obzira na to je li proizveden u Uniji.

33. Ako ispitivani lijek nije odobren, nema odobrenje za stavljanje u promet treće zemlje koja je sudionica Međunarodne konferencije o usklađivanju tehničkih zahtjeva za prijavu farmaceutskih proizvoda za ljudsku uporabu (ICH) i nije proizveden u Uniji, predaje se sljedeća dokumentacija:

(a) primjerak odobrenja iz članka 61.; i

(b) potvrda kvalificirane osobe u Uniji da je proizvodnja u skladu s dobrom proizvođačkom praksom koja je barem jednaka dobroj proizvođačkoj praksi u Uniji, osim ako ne postoje određeni mehanizmi predviđeni sporazumima o međusobnom priznavanju između Unije i trećih zemalja.

34. U svim se drugim slučajevima predaje primjerak odobrenja iz članka 61.

35. Za postupke vezane uz ispitivane lijekove iz članka 61. stavka 5. koji ne podliježu odobrenju u skladu s člankom 61. predaje se dokumentacija kojom se dokazuje usklađenost sa zahtjevima iz članka 61. stavka 6.

G. DOSJE ISPITIVANOG LIJEKA (DIL)

36. Dosje ispitivanog lijeka pruža informacije o kvaliteti ispitivanog lijeka, proizvodnji i kontroli ispitivanog lijeka te podatke iz nekliničkih studija i njegove kliničke upotrebe.

1.1. Podaci koji se odnose na ispitivani lijek

*Uvod*

37. U pogledu podataka, dosje ispitivanog lijeka može se zamijeniti drugom dokumentacijom koja se može podnijeti samostalno ili s pojednostavljenim dosjeom ispitivanog lijeka. Taj „pojednostavljeni dosje ispitivanog lijeka” detaljnije je uređen odjeljkom 1.2. „Pojednostavljenje dosjea ispitivanog lijeka pozivanjem na drugu dokumentaciju”.

38. Na početku svakog odjeljka dosjea ispitivanog lijeka nalaze se detaljan sadržaj i pojmovnik.

39. Informacije u dosjeu ispitivanog lijeka koncizne su. Dosje ispitivanog lijeka ne smije biti nepotrebno opsežan. Preporučljivo je podatke iznijeti u tablici i priložiti kratak opis u kojem se ističu glavne točke.

*Podaci o kvaliteti*

40. Podaci o kvaliteti predaju se strukturirani na logičan način kao što je 3. modul ICH formata zajedničkog tehničkog dokumenta.

*Neklinički farmakološki i toksikološki podaci*

41. Dosje ispitivanog lijeka sadrži i sažetke nekliničkih farmakoloških i toksikoloških podataka za sve ispitivane lijekove koji se upotrebljavaju u kliničkom ispitivanju u skladu s međunarodnim smjernicama. Sadrži popis referenci na provedene studije i odgovarajuću literaturu. Kada je to moguće, preporučljivo je podatke iznijeti u tablici i priložiti kratak opis u kojem se ističu glavne točke. Sažeci provedenih studija omogućuju ocjenjivanje primjerenosti studije i je li studija provedena u skladu s prihvatljivim planom.

42. Neklinički farmakološki i toksikološki podaci predaju se strukturirani na logičan način, kao što je 4. modul formata ICH zajedničkog tehničkog dokumenta.
43. Dosje ispitivanog lijeka pruža kritičku analizu podataka, uključujući opravdanje za izostavljanje podataka, i ocjenu sigurnosti proizvoda u okviru predloženog kliničkog ispitivanja, a ne samo činjenični sažetak provedenih studija.
44. Dosje ispitivanog lijeka sadrži izjavu o statusu dobre laboratorijske prakse ili istovjetnim standardima iz članka 25. stavka 3.
45. Testni materijal upotrijebljen u studijama toksičnosti predstavlja onaj upotrijebljen u kliničkom ispitivanju u pogledu kvalitativnih i kvantitativnih profila onečišćenja. Priprema testnog materijala podliježe kontrolama koje su nužne kako bi se to osiguralo te na taj način pružila potpora valjanosti studije.

*Podaci o prethodnim kliničkim ispitivanjima i ljudskom iskustvu*

46. Podaci o kliničkim ispitivanjima i ljudskom iskustvu predaju se strukturirani na logičan način, kao što je 5. modul formata ICH zajedničkog tehničkog dokumenta.
47. Ovaj odjeljak pruža sažetke svih dostupnih podataka iz prethodnih kliničkih ispitivanja i o ljudskom iskustvu s ispitivanim lijekovima.

On također sadrži izjavu o usklađenosti s dobrom kliničkom praksom tih prethodnih kliničkih ispitivanja, kao i uputu na njihov unos u javnom registru iz članka 25. stavka 6.

*Ukupna ocjena rizika i koristi*

48. Ovaj odjeljak pruža kratki integrirani sažetak s kritičkom analizom nekliničkih i kliničkih podataka u vezi s mogućim rizicima i koristima lijeka ispitivanog u predloženom kliničkom ispitivanju, osim ako te informacije nisu već navedene u planu kliničkog ispitivanja. U potonjem slučaju on upućuje na relevantni odjeljak u planu kliničkog ispitivanja. U tekstu se navode sve studije koje su prijevremeno završene i raspravlja se o razlozima. Prilikom svakog ocjenjivanja predvidljivih rizika i očekivanih koristi za studije na maloljetnicima ili onesposobljenim odraslim osobama u obzir se uzimaju specifične odredbe utvrđene u ovoj Uredbi.
49. Ako je potrebno, o granicama sigurnosti raspravlja se u pogledu relativnog sustavnog izlaganja ispitivanom lijeku, po mogućnosti na temelju podataka o „površini pod krivuljom” (AUC) ili podataka o vršnoj koncentraciji ( $C_{max}$ ), ovisno o tome koji se smatraju relevantnijima, a ne u pogledu primijenjene doze. Raspravlja se i o kliničkoj relevantnosti svih rezultata nekliničkih i kliničkih studija, kao i o svim preporukama za daljnje praćenje učinaka i sigurnosti u kliničkim ispitivanjima.

**1.2. Pojednostavljenje dosjea ispitivanog lijeka pozivanjem na drugu dokumentaciju**

50. Podnositelj se može pozvati na drugu dokumentaciju koja je predana samostalno ili s pojednostavljenim dosjeom ispitivanog lijeka.

*Mogućnost pozivanja na upute za ispitivača*

51. Podnositelj može predati samostalni dosje ispitivanog lijeka ili se pozvati na upute ispitivača za referentne sigurnosne informacije i sažetke pretkliničkih i kliničkih dijelova dosjea ispitivanog lijeka. U potonjem slučaju sažeci pretkliničkih i kliničkih informacija uključuju podatke, po mogućnosti u tablicama, koji pružaju dovoljno podataka kako bi ocjenitelji mogli donijeti odluku o mogućoj toksičnosti ispitivanog lijeka i sigurnosti njegove upotrebe u predloženom kliničkom ispitivanju. Ako postoji neki posebni aspekt pretkliničkih ili kliničkih podataka koji zahtijeva detaljno objašnjenje stručnjaka ili raspravu koja izlazi iz okvira onoga što bi obično bilo uključeno u upute za ispitivača, pretkliničke i kliničke informacije predaju se kao dio dosjea ispitivanog lijeka.

*Mogućnost pozivanja na sažetak karakteristika proizvoda*

52. Podnositelj može podnijeti inačicu sažetka karakteristika proizvoda valjanu u trenutku podnošenja zahtjeva, kao dosje ispitivanog lijeka ako je ispitivani lijek odobren. Točni zahtjevi navedeni su u tablici 1. Ako se dostavljaju novi podaci, to treba biti jasno naznačeno.

**Tablica 1.: Sadržaj pojednostavljenog dosjea ispitivanog lijeka**

Vrste prethodnog ocjenjivanja	Podaci o kvaliteti	Neklinički podaci	Klinički podaci
Ispitivani lijek je odobren ili ima odobrenje za stavljanje u promet u zemlji ICH-a i u kliničkom ispitivanju se upotrebljava:			
— unutar uvjeta SKP-a	SKP		
— izvan uvjeta SKP-a	SKP	Ako je primjenjivo	Ako je primjenjivo
— nakon promjene (na primjer maskiranja)	L+D	SKP	SKP
Odobren je drugi farmaceutski oblik ili jačina ispitivanog lijeka-a ili on ima odobrenje za stavljanje u promet u zemlji ICH-a te ispitivani lijek dobavlja nositelj odobrenja za stavljanje u promet	SKP+L+D	Da	Da
Ispitivani lijek nije odobren i nema odobrenje za stavljanje u promet u zemlji ICH-a, ali aktivna tvar nalazi se u odobrenom lijeku i			
— dobavlja je isti proizvođač	SKP+L+D	Da	Da
— dobavlja je drugi proizvođač	SKP+T+L+D	Da	Da
Ispitivani lijek je bio podložan prethodnom zahtjevu za kliničko ispitivanje i odobren u dotičnoj državi članici te nije bio mijenjan i			
— od zadnje izmjene zahtjeva za kliničko ispitivanje nema novih dostupnih podataka,	Pozivanje na prethodno podnošenje zahtjeva		
— od zadnje izmjene zahtjeva za kliničko ispitivanje ima novih dostupnih podataka,	Novi podaci	Novi podaci	Novi podaci
— upotrebljava se pod drugim uvjetima	Ako je primjenjivo	Ako je primjenjivo	Ako je primjenjivo

(T: podaci koji se odnose na aktivnu tvar; L: podaci koji se odnose na ispitivani lijek; D: dodatne informacije o prostorima i opremi, procjeni sigurnosti kontaminacije stranim tvarima, novim pomoćnim tvarima te otapalima za rekonstituciju i sredstvima za razrjeđivanje)

53. Ako je ispitivani lijek u planu kliničkog ispitivanja definiran u pogledu aktivne tvari ili oznake ATK (vidjeti gore, stavak 18.), podnositelj može zamijeniti dosje ispitivanog lijeka jednim reprezentativnim sažetkom karakteristika proizvoda za svaku aktivnu tvar/aktivnu tvar koja pripada toj grupi ATK. Umjesto toga, podnositelj može podnijeti dokument sastavljen od informacija koje su istovjetne onima u reprezentativnom sažetku karakteristika proizvoda za svaku aktivnu tvar koja bi se u kliničkom ispitivanju mogla upotrebljavati kao ispitivani lijek.

### 1.3. Dosje ispitivanog lijeka u slučajevima placeba

54. Ako je ispitivani lijek placebo, zahtjevi u vezi s informacijama ograničeni su na podatke o kvaliteti. Ako placebo ima isti sastav kao testirani ispitivani lijek (s iznimkom aktivne tvari), ako ga proizvodi isti proizvođač i ako nije sterilan, nije potrebna nikakva dodatna dokumentacija.

## H. DOSJE DODATNOG LIJEKA

55. Ne dovodeći u pitanje članak 65., zahtjevi u vezi s dokumentacijom utvrđeni u odjeljcima F i G primjenjuju se i na dodatne lijekove. Međutim, ako je dodatni lijek odobren u dotičnoj državi članici, ne zahtijevaju se nikakve dodatne informacije.

## I. ZNANSTVENO MIŠLJENJE I PLAN PEDIJATRIJSKOG ISTRAŽIVANJA (PPI)

56. Ako je dostupan, podnosi se primjerak sažetka znanstvenog mišljenja Agencije ili bilo koje države članice ili treće zemlje u pogledu kliničkog ispitivanja.

57. Ako je kliničko ispitivanje dio dogovorenog plana pedijatrijskog istraživanja, podnosi se primjerak odluke Agencije o sporazumu o planu pedijatrijskog istraživanja i mišljenje pedijatrijskog odbora, osim ako ti dokumenti nisu u potpunosti dostupni putem interneta. U potonjem slučaju dovoljno je u popratnom pismu navesti poveznicu na tu dokumentaciju (vidjeti odjeljak B).

## J. SADRŽAJ OZNAKA ISPITIVANIH LIJEKOVA

58. Dostavlja se opis sadržaja oznaka ispitivanih lijekova u skladu s Prilogom VI.

## K. MEHANIZMI ZA PRONALAŽENJE ISPITANIKA (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

59. Ako nisu opisani u planu kliničkog ispitivanja, u zasebnom se dokumentu detaljno opisuju postupci za uključivanje ispitanika te jasno navodi koji je prvi korak pronalaženja ispitanika.

60. Ako se pronalaženje ispitanika vrši putem oglasa, podnose se primjerci oglasnog materijala, uključujući sav tiskani materijal te audiosnimke ili vizualne snimke. Izlažu se predloženi postupci za rješavanje odgovora na oglas. To uključuje preslike komunikacija koje se koriste za pozivanje ispitanika na sudjelovanje u kliničkom ispitivanju i mehanizme za davanje informacija ili savjeta kandidatima za koje se smatra da nisu prikladni za uključivanje u kliničko ispitivanje.

## L. INFORMACIJE ZA ISPITANIKAMA, OBRAZAC ZA INFORMIRANI PRISTANAK I POSTUPAK DOBIVANJA INFORMIRANOG PRISTANKA (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

61. Sve informacije dane ispitanicima (ili, po potrebi, njihovim zakonito imenovanim zastupnicima) prije njihove odluke o tome hoće li ili neće sudjelovati u ispitivanju podnose se zajedno s obrascem za pisani informirani pristanak ili drugim alternativnim sredstvima u skladu s člankom 29 stavkom 1. za bilježenje informiranog pristanka.

62. Opis postupaka u vezi s informiranim pristankom za sve ispitanike, a posebno:

(a) u kliničkim ispitivanjima s maloljetnicima ili onesposobljenim ispitanicima opisuju se postupci za dobivanje informiranog pristanka od zakonito imenovanih zastupnika te sudjelovanje maloljetnika ili onesposobljenog ispitanika;

(b) ako se upotrebljava postupak s pristankom kojemu je svjedočio nepristrani svjedok, navode se relevantne informacije o razlogu za korištenje nepristranog svjedoka, odabiru nepristranog svjedoka i postupku za dobivanje informiranog pristanka;

(c) u slučaju kliničkih ispitivanja u hitnim situacijama iz članka 35. opisuje se postupak za dobivanje informiranog pristanka ispitanika ili zakonito imenovanog zastupnika kako bi se kliničko ispitivanje nastavilo;

(d) u slučaju kliničkih ispitivanja u hitnim situacijama navedenih u članku 35., opisuju se postupci koji su poduzeti kako bi se hitnost situacije utvrdila i dokumentirala;

(e) u slučaju kliničkih ispitivanja kada njihova metodologija zahtijeva da se skupinama ispitanika, a ne ispitanicima pojedinačno, dodjeljuju različiti ispitivani lijekovi, kako je navedeno u članku 30., tijekom kliničkog ispitivanja te ako se, kao posljedica, pristanak dobiva na pojednostavljen način, taj se pojednostavljeni način opisuje.

63. U slučajevima navedenim u stavku 62., podnose se informacije dane ispitaniku i roditeljima ili zakonito imenovanim zastupniku.

- M. PRIMJERENOST ISPITIVAČA (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)
64. Podnosi se popis planiranih ispitivačkih mjesta, ime i funkcija glavnih ispitivača i planirani broj ispitanika na tim mjestima.
65. Podnosi se opis kvalifikacija ispitivača u aktualnom životopisu te ostali relevantni dokumenti. Opisuje se prethodna obuka u vezi s načelima dobre kliničke prakse ili iskustvo iz rada vezanog uz klinička ispitivanja i njegu pacijenata.
66. Navode se uvjeti, kao što je ekonomski interes i pripadnost ustanovi, koji bi mogli utjecati na nepristranost ispitivača.
- N. PRIMJERENOST PROSTORA (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)
67. Podnosi se propisno opravdana pisana izjava osobe na čelu klinike/institucije na mjestu kliničkog ispitivanja ili druge odgovorne osobe, u skladu sa sustavom dotične države članice, o primjerenosti mjesta kliničkih ispitivanja prilagođenih prirodi i korištenju ispitivanih lijekova, uključujući opis primjerenosti objekata, opreme, ljudskih resursa i opis stručnosti.
- O. DOKAZ O OSIGURANJU ILI NAKNADI ŠTETE (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)
68. Podnosi se dokaz o osiguranju, jamstvo ili sličan aranžman, po potrebi.
- P. FINANCIJSKI I DRUGI DOGOVORI (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)
69. Kratak opis financiranja kliničkog ispitivanja.
70. Podnose se informacije o financijskim transakcijama i naknadi štete isplaćenoj ispitanicima i ispitivaču/ispitivačkom mjestu za sudjelovanje u kliničkom ispitivanju.
71. Podnosi se opis svakog drugog dogovora između naručitelja ispitivanja i ispitivačkog mjesta.
- Q. DOKAZ O PLAĆANJU NAKNADE (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)
72. Po potrebi se podnosi dokaz o isplati.
- R. DOKAZ DA SE PODACI OBRAĐUJU U SKLADU S PRAVOM UNIJE O ZAŠTITI PODATAKA
73. Podnosi se izjava naručitelja ili njegova predstavnika o tome da će se podaci prikupljati i obrađivati u skladu s Direktivom 95/46/EEZ.
-

## PRILOG II.

## DOKUMENTACIJA U VEZI SA ZAHTJEVOM ZA ZNAČAJNU IZMJENU

## A. UVOD I OPĆA NAČELA

1. Ako se značajna izmjena odnosi na više kliničkih ispitivanja istog naručitelja i istog ispitivanog lijeka, naručitelj ispitivanja može podnijeti jedan zahtjev za odobrenje značajne izmjene. Popratno pismo sadrži popis svih kliničkih ispitivanja na koja se odnosi zahtjev za značajnu izmjenu s njihovim brojevima ispitivanja EU-a i pripadajućim kodnim brojevima promjena svakog od tih kliničkih ispitivanja.
2. Zahtjev potpisuje naručitelj ispitivanja ili predstavnik naručitelja. Potpis potvrđuje da je naručitelj ispitivanja utvrdio sljedeće:
  - (a) navedene su informacije potpune;
  - (b) priloženi dokumenti sadrže točan prikaz dostupnih informacija; i
  - (c) kliničko ispitivanje provest će se u skladu s izmijenjenom dokumentacijom.

## B. POPRATNO PISMO

3. Popratno pismo sa sljedećim informacijama:
  - (a) u retku predmeta, brojem ispitivanja EU-a s naslovom kliničkog ispitivanja i kodnim brojem značajne izmjene koji omogućuje jedinstvenu identifikaciju značajne izmjene i koji se dosljedno koristi u cijeloj dokumentaciji u vezi sa zahtjevom;
  - (b) podacima o podnositelju;
  - (c) podacima o značajnoj izmjeni (naručiteljev kodni broj značajne izmjene i datum), pri čemu se izmjena može odnositi na nekoliko promjena u planu kliničkog ispitivanja ili priloženim znanstvenim dokumentima;
  - (d) istaknutom napomenom o posebnim pitanjima koja se odnose na izmjenu i napomena o tome gdje se u izvornoj dokumentaciji u vezi sa zahtjevom nalaze relevantne informacije ili tekst;
  - (e) informacijama koje nisu sadržane u obrascu zahtjeva za izmjenu, a koje bi mogle utjecati na rizik za ispitanike;
  - (f) po potrebi, popisom svih kliničkih ispitivanja koja su značajno izmijenjena s brojevima ispitivanja EU-a i pripadajućim kodnim brojevima izmjena.

## C. OBRAZAC ZAHTJEVA ZA IZMJENU

4. Propisno ispunjen obrazac zahtjeva za izmjenu.

## D. OPIS PROMJENE

5. Izmjena je predstavljena i opisana na sljedeći način:
  - (a) izvadak iz dokumenata koji se mijenjaju koji prikazuje prethodni i novi tekst pomoću funkcije praćenja izmjena, kao i izvadak koji prikazuje samo novi tekst i objašnjenje izmjena; i
  - (b) neovisno o točki (a), ako su izmjene toliko rasprostranjene ili dalekosežne da opravdavaju sasvim novu inačicu dokumenta, nova inačica cijelog dokumenta (u takvim se slučajevima u dodatnoj tablici navode dopune dokumenata, pri čemu se identične izmjene mogu grupirati).
6. Nova se inačica dokumenta identificira prema datumu i ažuriranom broju inačice.

## E. POPRATNE INFORMACIJE

7. Po potrebi, dodatne popratne informacije uključuju barem:
  - (a) sažetke podataka;
  - (b) ažuriranu ukupnu ocjenu rizika i koristi;



- (c) moguće posljedice za ispitanike koji već sudjeluju u kliničkom ispitivanju;
- (d) moguće posljedice za procjenu rezultata;
- (e) dokumente koji se odnose na sve promjene podataka koje su pružili ispitanici ili njihovi zakonito imenovani zastupnici, postupak dobivanja informiranog pristanka, obrasce za dobivanje informiranog pristanka, informativne obrasce ili pozivna pisma; i
- (f) obrazloženje promjena koje se traže u zahtjevu za značajnu izmjenu.

F. AŽURIRANJE OBRASCA ZAHTJEVA EU-a

8. Ako značajna izmjena uključuje promjene navoda na obrascu zahtjeva EU-a iz Priloga I., podnosi se revidirana inačica tog obrasca. Polja koja su zahvaćena značajnom izmjenom ističu se na revidiranom obrascu.

G. DOKAZ O PLAĆANJU NAKNADE (INFORMACIJE PO POJEDINOJ DOTIČNOJ DRŽAVI ČLANICI)

9. Po potrebi se podnosi dokaz o isplati.
-

## PRILOG III.

## IZVJEŠTAVANJE O SIGURNOSTI

## 1. IZVJEŠTAVANJE ISPITIVAČA NARUČITELJU ISPITIVANJA O OZBILJNIM ŠTETNIM DOGAĐAJIMA

1. Ispitivač nakon završetka kliničkog ispitivanja ne treba aktivno pratiti ispitanike koje je liječio u pogledu štetnih događaja, osim ako u planu kliničkog ispitivanja nije određeno drukčije.

## 2. IZVJEŠTAVANJE NARUČITELJA ISPITIVANJA AGENCIJI O SUMNJI NA NEOČEKIVANE OZBILJNE NUSPOJAVE (SNON) U SKLADU S ČLANKOM 42.

## 2.1. Štetni događaji i uzročnost

2. Pogreške u davanju lijeka, trudnoće te uporabe lijeka izvan okvira onoga što je predviđeno u planu kliničkog ispitivanja, uključujući pogrešnu upotrebu i zloupotrebu proizvoda, podložne su istoj obvezi izvještavanja o nuspojavama.
3. Prilikom određivanja je li štetni događaj nuspojava, razmatra se postoji li opravdana mogućnost uspostavljanja uzročne veze između događaja i ispitivanog lijeka na temelju analize dostupnih dokaza.
4. U nedostatku informacija koje ispitivač izvjestitelj pruža o uzročnosti, naručitelj ispitivanja savjetuje se s ispitivačem izvjestiteljem i potiče ga da izrazi svoje mišljenje o tom pitanju. Naručitelj ispitivanja ne umanjuje vrijednost ocjene uzročnosti koju daje ispitivač. Ako se naručitelj ispitivanja ne slaže s ispitivačevom ocjenom uzročnosti, u izvješću se navodi mišljenje obojice.

## 2.2. „Očekivanost”/„ne očekivanost” i referentne sigurnosne informacije

5. Prilikom određivanja je li štetan događaj neočekivan, razmatra se dodaje li događaj značajne informacije o specifičnosti, porastu učestalosti ili ozbiljnosti poznate ozbiljne nuspojave koja je već dokumentirana.
6. Očekivanost nuspojave utvrđuje naručitelj ispitivanja u referentnim sigurnosnim informacijama. Očekivanost se određuje na temelju prethodno uočenih događaja s aktivnom tvari, a ne na temelju očekivanih farmakoloških svojstava lijeka ili događaja povezanih s ispitanikovom bolešću.
7. Referentne sigurnosne informacije navedene su u SKP-u ili uputama za ispitivača. Popratno pismo upućuje na mjesto gdje se referentne sigurnosne informacije nalaze unutar dokumentacije u vezi sa zahtjevom. Ako je ispitivani lijek odobren u nekoliko dotičnih država članica s različitim sažetkom karakteristika proizvoda, naručitelj ispitivanja kao referentne sigurnosne informacije odabire onaj sažetak karakteristika proizvoda koji je najprikladniji s obzirom na sigurnost ispitanika.
8. Referentne sigurnosne informacije mogu se promijeniti tijekom provođenja kliničkog ispitivanja. Za potrebe izvješćivanja o SNON-u primjenjuje se ona inačica referentnih sigurnosnih informacija koja je važeća u trenutku pojave SNON-a. Stoga, promjena referentnih sigurnosnih informacija utječe na broj nuspojave o kojima se treba izvijestiti kao o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave. U pogledu primjenjivih referentnih sigurnosnih informacija za potrebe godišnjeg izvješća o sigurnosti, vidjeti odjeljak 3. ovog Priloga.
9. Ako je ispitivač izvjestitelj osigurao informacije o očekivanosti, naručitelj ispitivanja uzima ih u obzir.

## 2.3. Informacije za izvješćivanje o SNON-u

## 10. Informacije uključuju barem sljedeće:

- (a) valjan broj ispitivanja EU-a;
- (b) naručiteljev broj studije;
- (c) prepoznatljivog ispitanika pod kodnim imenom;
- (d) prepoznatljivog ispitivača;
- (e) sumnju na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu;
- (f) mogući ispitivani lijek (uključujući ime-kodni broj aktivne tvari);
- (g) procjenu uzročnosti.

11. Osim toga, kako bi se izvješće obrađivalo na pravilan način u elektroničkom obliku, osiguravaju se sljedeći administrativni podaci:
  - (a) pošiljateljeva jedinstvena identifikacijska oznaka izvješća o nuspojavama lijeka;
  - (b) datum primitka početnih informacija iz primarnih izvora;
  - (c) datum primitka najnovijih informacija;
  - (d) globalni jedinstveni identifikacijski broj predmeta;
  - (e) identifikacijski broj pošiljatelja.

#### 2.4. Izvješća praćenja o SNON-u

12. Ako je početno izvješće o sumnji na neočekivane ozbiljne nuspojave iz članka 42. stavka 2. točke (a) (smrtonosna ili opasna po život) nepotpuno, na primjer ako naručitelj ispitivanja nije dao sve informacije u roku od sedam dana, naručitelj ispitivanja u roku od dodatnih osam dana podnosi potpuno izvješće na temelju početnih informacija.
13. Odbrojavanje za predaju početnog izvješća (dan 0 = Di 0) počinje čim naručitelj ispitivanja dobije informacije koje sadrže minimalne kriterije izvještavanja.
14. Ako naručitelj ispitivanja dobije značajne nove informacije o već zabilježenom slučaju, odbrojavanje opet kreće od nultog dana, odnosno od datuma primitka novih informacija. Te se informacije navode u izvješću praćenja u roku od 15 dana.
15. Ako je početno izvješće o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu iz članka 42. stavka 2. točke (c) za koju se na početku smatralo da nije smrtonosna ili opasna po život, no za koju se ispostavi da je smrtonosna ili opasna po život (nepotpuno, o njoj se izvješćuje što je prije moguće, ali u roku od sedam dana od saznanja da je nuspojava smrtonosna ili opasna po život) naručitelj ispitivanja podnosi ispunjeno izvješće unutar dodatnih osam dana.
16. U slučajevima kada se za SNON za koju se na početku smatralo da nije smrtonosna ili opasna po život ispostavi da je smrtonosna ili opasna po život, sastavlja se objedinjeno izvješće ako početno izvješće još nije predano.

#### 2.5. Otkrivanje identiteta dodijeljenog liječenja

17. Ispitivač otkriva identitet dodijeljenog liječenja ispitanika tijekom provedbe kliničkog ispitivanja samo ako je otkrivanje identiteta relevantno za sigurnost ispitanika.
18. Prilikom izvješćivanja Agencije o SNON-u, naručitelj otkriva identitet liječenja dodijeljenog ispitanicima na koje se SNON odnosi.
19. Ako je riječ o mogućoj sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu, samo naručitelj ispitivanja otkriva identitet samo za tog ispitanika. Lijek i dalje ostaje maskiran za druge osobe koje su odgovorne za kontinuiranu provedbu kliničkog ispitivanja (kao što su uprava, monitori, ispitivači) i one osobe koje su odgovorne za analizu podataka i tumačenje rezultata nakon završetka kliničkog ispitivanja, kao što je biometrijsko osoblje.
20. Otkrivene informacije dostupne su samo onim osobama koje trebaju sudjelovati u izvješćivanju o sigurnosti Agenciji, odborima za praćenje sigurnosti podataka („OPSP”) ili osobama koje kontinuirano provode ocjenjivanje sigurnosti tijekom kliničkog ispitivanja.
21. Međutim, ako je za klinička ispitivanja koja se provode kod bolesti s visokim morbiditetom ili visokim mortalitetom, gdje bi krajnji pokazatelji učinkovitosti mogli biti i sumnja na neočekivane ozbiljne nuspojave ili kad je krajnji pokazatelj učinkovitosti kliničkog ispitivanja smrt ili drugi „ozbiljni” ishod (o kojem bi se potencijalno moglo izvjestiti kao o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu), sustavnim otkrivanjem identiteta ispitivanog lijeka moglo bi se ugroziti integritet kliničkog ispitivanja. U tim i sličnim okolnostima naručitelj ispitivanja u planu kliničkog ispitivanja ističe koje ozbiljne događaje treba liječiti kao povezane s bolešću i nisu podložni sustavnom otkrivanju identiteta ispitivanog lijeka i ubrzanom izvješćivanju.
22. Ako se nakon otkrivanja identiteta ispitivanog lijeka za događaj ispostavi da se radi o SNON-u, primjenjuju se pravila izvješćivanja o sumnji na neočekivanu ozbiljnu nuspojavu određena člankom 42. i odjeljkom 2. ovog Priloga.

#### 3. GODIŠNJE IZVJEŠĆIVANJE O SIGURNOSTI NARUČITELJA ISPITIVANJA

23. Izvješće u dodatku sadrži referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku razdoblja o kojem se izvješćuje.

24. Referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku razdoblja o kojem se izvješćuje služe kao referentne sigurnosne informacije tijekom razdoblja o kojem se izvješćuje.
  25. Ako se referentne sigurnosne informacije tijekom razdoblja o kojem se izvješćuje znatno promijene, te se promjene navode u godišnjem izvješću o sigurnosti. Štoviše, u tom se slučaju revidirane referentne sigurnosne informacije podnose kao dodatak izvješću, uz referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku razdoblja o kojem se izvješćuje. Unatoč promjeni referentnih sigurnosnih informacija, referentne sigurnosne informacije koje su na snazi na početku razdoblja o kojem se izvješćuje služe kao referentne sigurnosne informacije tijekom razdoblja o kojem se izvješćuje.
-

## PRILOG IV.

## SADRŽAJ SAŽETKA REZULTATA KLINIČKOG ISPITIVANJA

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja sadržava informacije o sljedećim elementima:

## A. INFORMACIJE O KLINIČKOM ISPITIVANJU:

1. identifikacijski broj kliničkog ispitivanja (uključujući naslov ispitivanja i broj protokola);
2. podaci za identifikaciju (uključujući broj ispitivanja EU-a i druge podatke za identifikaciju);
3. detalji o naručitelju ispitivanja (uključujući znanstvene i javne kontaktne točke);
4. regulatorne pojedinosti u području pedijatrije (uključujući informacije o tome je li kliničko ispitivanje dio plana pedijatrijskog istraživanja);
5. faza analize rezultata (uključujući informacije o datumu prijelazne analize podataka, privremene ili konačne faze analize, datumu opće obustave kliničkog ispitivanja). Za klinička ispitivanja koja ponavljaju studije o lijekovima koji su već odobreni i koriste se u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, sažetak rezultata također bi morao naznačiti nedostatke utvrđene u ukupnim rezultatima kliničkog ispitivanja u vezi s relevantnim aspektima učinkovitosti dotičnog lijeka;
6. opće informacije o kliničkom ispitivanju (uključujući podatke o glavnim ciljevima ispitivanja, planu projekta, znanstvenoj utemeljenosti i obrazloženju razloga za ispitivanje; datumu početka ispitivanja, poduzetim mjerama zaštite ispitanika, pozadinskoj terapiji; i korištenim statističkim metodama);
7. populacija ispitanika (uključujući informacije o stvarnom broju ispitanika koji su uključeni u kliničko ispitivanje u dotičnoj državi članici, Uniji i trećim zemljama; podjelu po dobnoj skupini, podjelu po spolu).

## B. INFORMACIJE O ISPITANICIMA:

1. pronalaženje ispitanika (uključujući informacije o broju ispitanika koji su razmotreni, pronađeni i povučeni; kriterije uključenja i isključenja; detalje postupka slučajnog odabira i maskiranja; korištenim ispitivanim lijekovima);
2. razdoblje koje je prethodilo nalogu;
3. razdoblja nakon naloga.

## C. TEMELJNE ZNAČAJKE:

1. temeljne značajke (obvezno) dobi;
2. temeljne značajke (obvezno) spola;
3. temeljne značajke (neobvezno) posebne značajke studije.

## D. KRAJNJE TOČKE:

1. Definicije krajnjih točaka (\*)
2. Krajnja točka #1  
Statističke analize
3. Krajnja točka #2  
Statističke analize

(\*) Informacije se daju za onoliko krajnjih točaka koliko ih je definirano u planu kliničkog ispitivanja.

## E. ŠTETNI DOGAĐAJI:

1. informacije o štetnim događajima;
2. skupina za obavješćivanje o štetnim događajima;
3. ozbiljni štetni događaj;
4. štetni događaji koji nije ozbiljan.

## F. DODATNE INFORMACIJE:

1. opće znatne izmjene;
  2. opći prekidi i ponovno započinjanje;
  3. ograničenja, razmatranje izvora mogućih pristranosti i nepreciznosti te upozorenja;
  4. izjava stranke koja podnosi zahtjev o točnosti podnesenih informacija.
-

## PRILOG V.

**SADRŽAJ SAŽETKA REZULTATA KLINIČKOG ISPITIVANJA ZA LAIKE**

Sažetak rezultata kliničkog ispitivanja za laike sadržava sljedeće informacije:

1. identifikacijski broj kliničkog ispitivanja (uključujući naslov ispitivanja, broj protokola, broj ispitivanja EU-a i druge podatke za identifikaciju);
  2. ime i kontaktne podatke naručitelja ispitivanja;
  3. opće informacije o kliničkom ispitivanju (uključujući informacije o mjestu i vremenu ispitivanja, glavnim ciljevima ispitivanja i obrazloženje razloga za njegovo provođenje);
  4. populaciju ispitanika (uključujući informacije o broju ispitanika koji su uključeni u ispitivanje u dotičnoj državi članici, Uniji i trećim zemljama; podjelu po dobnoj skupini i podjelu po spolu; kriterije uključenja i isključenja);
  5. korištene ispitivane lijekove;
  6. opis nuspojava i njihove učestalosti;
  7. ukupne rezultate kliničkog ispitivanja;
  8. napomene o ishodu kliničkog ispitivanja;
  9. naznaku o predviđenom praćenju kliničkog ispitivanja;
  10. naznaku o tome gdje se mogu pronaći dodatne informacije.
-

## PRILOG VI.

## OZNAČIVANJE ISPITIVANIH LIJEKOVA I DODATNIH LIJEKOVA

## A. NEODOBRENI ISPITIVANI LIJEKOVI

A.1. **Opća pravila**

1. Na unutarnjem i vanjskom pakiranju navode se sljedeće pojedinosti:

- (a) ime, adresa i telefonski broj glavnog kontakta za informacije o proizvodu, kliničkom ispitivanju i hitnom otkrivanju identiteta ispitivanog lijeka; to može biti naručitelj ispitivanja, ugovorna istraživačka organizacija ili ispitivač (za potrebe ovog Priloga naziva se „glavni kontakt”);
- (b) naziv tvari i njezina jačina ili snaga, a u slučaju slijepih kliničkih ispitivanja, naziv tvari treba navesti s nazivom lijeka usporedbe ili placeba na pakiranju neovlaštenog ispitivanog lijeka i lijeka usporedbe ili placeba;
- (c) farmaceutski oblik, put primjene, količina doznih jedinica;
- (d) serijski ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;
- (e) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju ispitivanja, ispitivačkog mjesta, ispitivača i naručitelja ispitivanja ako nisu drugdje navedeni;
- (f) identifikacijski broj ispitanika i/ili broj liječenja i, po potrebi, broj posjeta;
- (g) ime ispitivača (ako nije navedeno pod točkom (a) ili (e));
- (h) upute za upotrebu (može se uputiti na uputu o lijeku ili drugi dokument s objašnjenjima koji je namijenjen ispitaniku ili osobi koja daje proizvod);
- (i) „samo za upotrebu u kliničkim ispitivanjima” ili slična formulacija;
- (j) uvjeti pohrane;
- (k) razdoblje upotrebu (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi) u formatu mjesec i godina te na način kojim se izbjegava svaka dvosmislenost; i
- (l) „držati izvan dohvata djece”, osim ako proizvod nije namijenjen upotrebi u ispitivanjima u kojima ispitanici proizvod ne odnose kući.

2. Mogu se navesti simboli ili piktogrami kako bi se pojasnile određene informacije koje su prethodno navedene. Mogu se prikazati dodatne informacije, upozorenja ili upute za rukovanje.

3. Ne zahtjeva se da se adresa i telefonski broj glavnog kontakta navode na oznaci ako su ispitanicima dane upute o lijeku ili karton u kojem se nalaze ti podaci te im je dana uputa da ga drže uz sebe u svakom trenutku.

A.2. **Ograničeno označivanje unutarnjeg pakiranja**A.2.1. *Unutarnje i vanjsko pakiranje zajedno*

4. Ako se proizvod ispitaniku ili osobi koja daje lijek daje u unutarnjem i vanjskom pakiranju koje bi trebalo ostati zajedno, a na vanjskom pakiranju nalaze se pojedinosti navedene u odjeljku A.1., na unutarnjem pakiranju (ili zatvorenom dozirnom priboru koji sadrži unutarnje pakiranje) navode se sljedeće pojedinosti:

- (a) ime glavnog kontakta;
- (b) farmaceutski oblik, put primjene (može se izostaviti za krute oblike lijekova koji se uzimaju oralno), količina doznih jedinica te, u slučaju kliničkih ispitivanja koji ne uključuju maskiranje oznake, naziv/identifikator i jačina/snaga;
- (c) serijski i/ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;



- (d) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju ispitivanja, ispitivačkog mjesta, ispitivača i naručitelja ispitivanja ako nisu drugdje navedeni;
- (e) identifikacijski broj ispitanika i/ili broj liječenja i, po potrebi, broj posjeta; i
- (f) razdoblje upotrebe (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi) u formatu mjesec i godina te na način kojim se izbjegava svaka dvosmislenost.

#### A.2.2. Malo unutarnje pakiranje

5. Ako je unutarnje pakiranje u obliku blistera ili malenih jedinica kao što su ampule na kojima se pojedini iz odjeljka A.1. ne mogu prikazati, oznaka s tim pojedinostima stavlja se na vanjsko pakiranje. Unutarnje pakiranje sadrži sljedeće:
- (a) ime glavnog kontakta;
  - (b) put primjene (može se izostaviti za krute oblike lijekova koji se uzimaju oralno) te, u slučaju kliničkih ispitivanja koji ne uključuju maskiranje oznake, naziv/identifikator i jačinu/snagu;
  - (c) serijski ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;
  - (d) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju ispitivanja, ispitivačkog mjesta, ispitivača i naručitelja ispitivanja ako nisu drugdje navedeni;
  - (e) identifikacijski broj ispitanika/broj liječenja i, po potrebi, broj posjeta; i
  - (f) razdoblje upotrebe (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi) u formatu mjesec i godina te na način kojim se izbjegava svaka dvosmislenost.

#### B. NEODOBRENI DODATNI LIJEKOVI

6. Na unutarnjem i vanjskom pakiranju navode se sljedeće pojedinosti:
- (a) ime glavnog kontakta;
  - (b) naziv lijeka, njegova jačina i farmaceutski oblik;
  - (c) kvalitativni i kvantitativni sastav aktivnih tvari izražen po doznoj jedinici;
  - (d) serijski ili kodni broj kojim se identificira sadržaj i postupak pakiranja;
  - (e) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju mjesta kliničkog ispitivanja, ispitivača i ispitanika;
  - (f) upute za upotrebu (može se uputiti na uputu o lijeku ili drugi dokument s objašnjenjima koji je namijenjen ispitaniku ili osobi koja daje proizvod);
  - (g) „samo za upotrebu u kliničkim ispitivanjima” ili slična formulacija;
  - (h) uvjeti pohrane; i
  - (i) razdoblje upotrebe (datum isteka roka valjanosti ili datum ponovnog testiranja, po potrebi).

#### C. DODATNO OZNAČIVANJE ODOBRENIH ISPITIVANIH LIJEKOVA

7. U skladu s člankom 67. stavkom 2., na vanjskom i unutarnjem pakiranju nalaze se sljedeće pojedinosti:
- (a) ime glavnog kontakta;
  - (b) referentni broj kliničkog ispitivanja koji omogućuje identifikaciju mjesta kliničkog ispitivanja, ispitivača, naručitelja ispitivanja i ispitanika;
  - (c) „samo za upotrebu u kliničkim ispitivanjima” ili slična formulacija.

#### D. ZAMJENA INFORMACIJA

8. Pojedinosti koje su navedene u odjeljcima A, B i C, osim onih pojedinosti navedenih u stavku 9., mogu se izostaviti s oznake proizvoda i učiniti dostupnima na drugi način, na primjer upotrebom centraliziranog elektroničkog sustava randomizacije, upotrebom centraliziranog informacijskog sustava, pod uvjetom da sigurnost ispitanika te pouzdanost i konzistentnost podataka nisu ugroženi. To se opravdava u planu kliničkog ispitivanja.

9. Pojediniosti iz sljedećih točaka ne smiju se izostaviti s oznake proizvoda:

- (a) stavka 1. točaka (b), (c), (d), (f), (j) i (k);
  - (b) stavka 4. točaka (b), (c), (e) i (f);
  - (c) stavka 5. točaka (b), (c), (e) i (f);
  - (d) stavka 6. točaka (b), (d), (e), (h) i (i).
-

## PRILOG VII.

## KORELACIJSKA TABLICA

Direktiva 2001/20/EZ	Ova Uredba
Članak 1. stavak 1.	Članak 1., članak 2. stavak 1. i stavak 2. točke 1., 2. i 4.
Članak 1. stavak 2.	Članak 2. stavak 2. točka 30.
Članak 1. stavak 3. prvi podstavak	–
Članak 1. stavak 3. drugi podstavak	Članak 47. treći podstavak
Članak 1. stavak 4.	Članak 47. drugi podstavak
Članak 2.	Članak 2.
Članak 3. stavak 1.	–
Članak 3. stavak 2.	Članci 4., 28., 29. i 76.
Članak 3. stavak 3.	Članak 28. stavak 1. točka (f)
Članak 3. stavak 4.	Članak 28. stavak 1. točka (g)
Članak 4.	Članak 10. stavak 1., članci 28., 29. i 32.
Članak 5.	Članak 10. stavak 2., članci 28., 29. i 31.
Članak 6.	Članci od 4. do 14.
Članak 7.	Članci od 4. do 14.
Članak 8.	–
Članak 9.	Članci od 4. do 14.
Članak 10. točka (a)	Članci od 15. do 24.
Članak 10. točka (b)	Članak 54.
Članak 10. točka (c)	Članci 37. i 38.
Članak 11.	Članak 81.
Članak 12.	Članak 77.
Članak 13. stavak 1.	Članak 61. stavci od 1. do 4.
Članak 13. stavak 2.	Članak 61. stavak 2.
Članak 13. stavak 3. prvi podstavak	Članak 62. stavak 1. i članak 63. stavci 1. i 3.
Članak 13. stavak 3. drugi podstavak	Članak 63. stavak 1.
Članak 13. stavak 3. treći podstavak	–
Članak 13. stavak 4.	Članak 62.
Članak 13. stavak 5.	–
Članak 14.	Članci od 66. do 70.
Članak 15. stavak 1.	Članak 78. stavci 1., 2. i 5.
Članak 15. stavak 2.	Članak 78. stavak 6.

Direktiva 2001/20/EZ	Ova Uredba
Članak 15. stavak 3.	–
Članak 15. stavak 4.	–
Članak 15. stavak 5.	Članci 57., 58. i 78. stavak 7.
Članak 16.	Članak 41.
Članak 17. stavak 1. točke od (a) do (c)	Članak 42.
Članak 17. stavak 1. točka (d)	–
Članak 17. stavak 2.	Članak 43.
Članak 17. stavak 3. točka (a)	–
Članak 17. stavak 3. točka (b)	Članak 44. stavak 1.
Članak 18.	–
Članak 19. prvi stavak, prva rečenica	Članak 75.
Članak 19. prvi stavak, druga rečenica	Članak 74.
Članak 19. drugi stavak	Članak 92.
Članak 19. treći stavak	–
Članak 20.	–
Članak 21.	Članak 88.
Članak 22.	–
Članak 23.	–
Članak 24.	–