



EUROPEISKA KOMMISSIONEN

Bryssel den 17.7.2012  
COM(2012) 369 final

2012/0192 (COD)

Förslag till

**EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING**

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

(Text av betydelse för EES)

{SWD(2012) 200 final}  
{SWD(2012) 201 final}

## MOTIVERING

### 1. BAKGRUND TILL FÖRSLAGET

Kliniska prövningar definieras i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel<sup>1</sup>. Det är läkemedelsundersökningar som utförs på människor enligt ett forskningsprotokoll och där läkemedlen används utanför normal klinisk praxis.

Kliniska prövningar utförs i många olika sammanhang. Såväl ansökningar om godkännande för försäljning av läkemedel som publikationer i medicinska tidskrifter baseras på data som genererats vid kliniska prövningar. Kliniska prövningar är därför en oumbärlig del av den kliniska forskningen, som i sin tur är nödvändig för att man ska kunna utveckla läkemedel och förbättra vården. Utan kliniska prövningar skulle det inte finnas några nya läkemedel, ingen vidareutveckling av befintliga läkemedel och ingen evidensbaserad förbättring av behandling med läkemedel.

I EU- och EES-länderna lämnas cirka 4 400 ansökningar om tillstånd för kliniska prövningar in varje år<sup>2</sup>. Ungefär 60 % av de kliniska prövningarna sponsras av läkemedelsindustrin och 40 % av andra intressegrupper, till exempel forskare.

Cirka 24 % av alla kliniska prövningar för vilka tillstånd söks i EU är multinationella, dvs. avsedda att utföras i minst två medlemsstater. Andelen kan tyckas liten, men dessa 24 % omfattar ungefär 67 % av alla försökspersoner som deltar i kliniska försök. Det här betyder att i genomsnitt en klinisk prövning med fler än 40 försökspersoner utförs i fler än en medlemsstat. De kliniska prövningar som bara utförs i en medlemsstat är vanligen småskaliga med låga rekryteringsmål.

Tack vare direktiv 2001/20/EG har säkerheten och de etiska aspekterna vid kliniska prövningar förbättrats avsevärt i EU och de data som genereras har blivit mycket tillförlitligare. Direktivet om kliniska prövningar kan emellertid påstås vara den mest kritiserade EU-lagstiftningen på läkemedelsområdet. Kritiken kommer från samtliga intressegrupper – patienter, läkemedelsindustrin och forskare.

De tillgängliga uppgifterna stöder kritiken:

- Antalet ansökningar om kliniska prövningar minskade med 25 % från 2007 till 2011<sup>3</sup>.
- Kostnaderna för kliniska prövningar har ökat. Jämfört med den situation som rådde innan direktiv 2001/20/EG började gälla har antalet anställda som sponsorerna inom industrin behöver för att handlägga tillståndsförfarandet för kliniska prövningar fördubblats (107 %). I små företag har ökningen varit ännu större. För icke-kommersiella sponsorer har de ökade administrativa kraven på grund av direktiv

---

<sup>1</sup> EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.

<sup>2</sup> Baserat på siffrorna för 2010.

<sup>3</sup> Antalet minskade med 12 % från 2007 till 2010.

2001/20/EG lett till att de administrativa kostnaderna har ökat med 98 %. Sedan direktiv 2001/20/EG började gälla har dessutom försäkringspremierna stigit med 800 % för sponsorerna inom industrin.

- Den genomsnittliga fristen för att inleda en klinisk prövning har ökat med 90 % till 152 dagar.

Det skulle vara fel att påstå att den minskade andelen kliniska prövningar uteslutande beror på direktiv 2001/20/EG. Direktivet har dock haft många direkta konsekvenser för kostnaderna och genomförbarheten för kliniska prövningar, vilket i sin tur lett till att verksamheten på detta område avtagit i EU. Andra orsaker (som lönekostnader och behovet av multinationella studier för att nå rekryteringsmålen) har dessutom förvärrats på grund av de rättsliga kraven i direktiv 2001/20/EG och de kostnader som följer av dem.

De befintliga bestämmelserna i direktiv 2001/20/EG verkar alltså ha missgynnat kliniska prövningar i Europa. Kommissionen måste därför agera.

## **2. RESULTAT AV SAMRÅD MED BERÖRDA PARTER OCH KONSEKVENSBEDÖMNING**

Som en förberedelse för konsekvensbedömningen av detta förslag höll kommissionen två offentliga samråd. Det första pågick den 9 oktober 2009–8 januari 2010 och det andra den 9 februari–13 maj 2011.

Vid båda samråden följdes de allmänna principerna och miniminormerna för kommissionens samråd med berörda parter. Kommissionen har offentliggjort svaren i sin helhet och en sammanfattning av dem.

Kommissionen har sedan 2009 också hållit flera möten med intressegrupper för att ta del av deras synpunkter på hur direktivet om kliniska prövningar fungerar och diskutera konsekvenserna av olika politiska alternativ. Den 31 mars 2011 hölls en stor workshop för intressegrupperna, där man förtydligade vissa punkter i det dokument som utgjorde diskussionsunderlag för det offentliga samrådet.

Kommissionen har gjort konsekvensbedömningen i enlighet med gällande riktlinjer och har offentliggjort slutsatserna i en rapport.

## **3. FÖRSLAGETS RÄTTSLIGA ASPEKTER**

### **3.1. TILLÄMPNINGSOMRÅDE (KAPITEL 1 OCH 2 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

Tillämpningsområdet för förslaget till förordning är i stort sett detsamma som för direktiv 2001/20/EG. Förordningen gäller endast klinisk prövning av läkemedel, men tillämpningsområdet är mycket brett genom att endast kliniska prövningar som inte inbegriper intervention är uteslutna (t.ex. enkäter bland läkare utan ytterligare intervention eller datautvinning). För icke-interventionsstudier, dvs. säkerhetsstudier som utförs efter godkännandet och som innehavaren av försäljningsgodkännandet tar initiativ till, administrerar eller finansierar, antingen på frivillig grund eller till följd av de skyldigheter som ställs av de behöriga myndigheterna, fastställs bestämmelser i

Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel<sup>4</sup>.

### **3.2 TILLSTÅNDSFÖRFARANDE OCH ANSÖKAN (INLÄMNANDE, BEDÖMNING, BESLUT – KAPITEL 2, 3, 14 OCH 15 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

I förslaget införs ett nytt tillståndsförfarande för kliniska prövningar, baserat på följande principer:

- En enhetlig ansökan, som delvis kodifierar kommissionens befintliga vägledning i EudraLex volym 10.
- En enda webbportal för inlämning av ansökan om att få genomföra en klinisk prövning. Portalen är kopplad till en EU-databas och administreras av Europeiska kommissionen. Den är gratis för sponsorerna.
- Ett flexibelt och snabbt bedömningsförfarande utan ny, centraliserad byråkrati. Bedömningen kontrolleras i huvudsak av medlemsstaterna. Alla de medlemsstater där sponsorn har för avsikt att genomföra den kliniska prövningen deltar i bedömningen.
- En tydlig mekanism för val av en rapporterande medlemsstat.
- Tydliga tidsfrister, med en princip om tyst godkännande för att garantera efterlevnaden.
- En samordnande och rådgivande grupp som kan behandla eventuella frågor som uppstår under tillståndsförfarandet. Denna grupp förvaltas av kommissionen, som också är dess ordförande.
- En tydlig skillnad mellan de frågor kring vilka medlemsstaterna samarbetar vid bedömningen och frågor som gäller rent etiska eller nationella/lokala hänsyn och som varje medlemsstat själv bedömer.
- Möjligheten för en medlemsstat att i vissa väl avgränsade fall inte ansluta sig till slutsatserna av en bedömning av en ansökan om tillstånd för klinisk prövning ("kvalificerad opt-out").
- Varje medlemsstat får själv besluta om hur bedömningen av tillstånd för klinisk prövning ska organiseras och vem som har befogenhet att utföra bedömningen, förutsatt att de internationella riktlinjerna om oberoende bedömare följs.
- Ett snabbt förfarande för utvidgning av en klinisk prövning till fler medlemsstater.

---

<sup>4</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

- Om en klinisk prövning ändras efter det att tillståndet har beviljats måste tillstånd ges även för ändringen om, men bara om, den väsentligt påverkar försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten när det gäller de data som genereras vid den kliniska prövningen.

En viktig princip i bestämmelserna om tillstånd för kliniska prövningar är att det görs tydlig åtskillnad mellan frågor kring vilka medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning (artikel 6 i förslaget till förordning) och frågor i vilka medlemsstaterna gör sin egen bedömning (artikel 7 i förslaget till förordning). Till de senare hör frågor som är nationella (till exempel ansvar), etiska (till exempel informerat samtycke) eller lokala (till exempel prövningsställets lämplighet) till sin natur.

Att man skiljer på dessa olika frågor påverkar inte vilket organ i en medlemsstat som gör bedömningen. Förordningen innehåller inga bestämmelser av betydelse för medlemsstaternas interna beslut om vilka organ som ska delta i beviljandet av tillstånd för kliniska prövningar och vilka som inte ska det. Medlemsstaterna får själva besluta om organisationen så länge tillståndsförfarandet i denna förordning följs.

I förslaget till förordning fastställs alltså inte – i motsats till direktiv 2001/20/EG – vilket eller vilka organ *inom* en medlemsstat som ska ge tillstånd (eller inte ge tillstånd för) en klinisk prövning. Etikkommittéers arbetssätt regleras eller harmoniseras inte och det föreskrivs inte att etikkommittéerna i EU systematiskt ska samarbeta på praktisk nivå. Deras uppgifter vid bedömningen begränsas inte heller till rent etiska frågeställningar (forskning och etik kan inte behandlas separat).

Det är i stället upp till medlemsstaterna att själva bestämma hur de olika uppgifterna fördelas mellan olika organ. Det viktiga är att medlemsstaterna garanterar oberoende, kvalificerade bedömningar inom de tidsfrister som fastställs i lagstiftningen. Det är vidare viktigt att det tydligt framgår vilka frågor som ska behandlas gemensamt av medlemsstaterna och vilka frågor som är av nationell, lokal eller etisk karaktär och därför ska behandlas individuellt av varje medlemsstat.

Trots denna princip krävs det i förslaget till förordning att alla ansökningar om kliniska prövningar måste bedömas gemensamt av ett rimligt antal personer som är oberoende och som tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet på de relevanta områdena. Lekmäns synpunkt ska också beaktas. Förslaget stämmer överens med internationella riktlinjer och garanterar en grundlig, oberoende och kvalificerad bedömning av ansökningar om kliniska prövningar i hela EU, utan att inkräkta på medlemsstaterna rätt att bestämma beslutsgången för ansökningar om kliniska prövningar.

### 3.3. KOPPLING TILL VETENSKAPLIG RÅDGIVNING

Förutom förordningen om kliniska prövningar kan lagstiftarna involveras i den kliniska prövningens förberedande fas i samband med protokollhjälp<sup>5</sup>, det pediatrika prövningsprogrammet<sup>6</sup>, vetenskaplig rådgivning<sup>7</sup> och säkerhets- eller effektstudier efter det att läkemedlet har godkänts<sup>8</sup> (nedan kallat *vetenskaplig rådgivning*).

Att man i förslaget till förordning inte ”blandar samman” vetenskaplig rådgivning och tillstånd för kliniska prövningar har två anledningar:

- Att lagstiftaren involveras i samband med vetenskaplig rådgivning är begreppsmässigt en helt annan sak än beviljande av tillstånd för kliniska prövningar. Vid vetenskaplig rådgivning fastställs vilka kliniska data som är *önskvärda* för att ett godkännande för försäljning eventuellt ska kunna ges eller för att dess giltighet senare ska förlängas, medan man vid beviljandet av tillstånd fastställer om en klinisk prövning är *godtagbar* med hänsyn till patientens rättigheter och säkerhet och till om data är tillförlitliga och robusta. Det är fullt möjligt (och det har hänt enstaka gånger tidigare) att de slutsatser som dras vid dessa två förfaranden är motstridiga. Även om det med tanke på framtida godkännanden för försäljning kan vara önskvärt att erhålla vissa kliniska data genom försök på människor är sådana kliniska prövningar inte nödvändigtvis godtagbara med tanke på försökspersonernas skydd.
- Lagstiftningen om kliniska prövningar i EU gäller kliniska prövningar i teorin, dvs. oavsett om resultaten är tänkta att användas för framtida ansökningar om godkännande för försäljning eller för något annat syfte (t.ex. förbättrade behandlingsmetoder, jämförelse av behandling med olika läkemedel). Vid diskussioner om skillnaden mellan dessa ställs vanligen kommersiella och akademiska kliniska prövningar mot varandra. Cirka 40 % av tillståndsansökningarna i EU gäller akademiska kliniska prövningar. Att ”blanda samman” vetenskaplig rådgivning och tillstånd för kliniska prövningar skulle alltså bara fungera vid en tredjedel av alla kliniska prövningar. Genom förslaget vill man dock särskilt uppmuntra dessa akademiska kliniska prövningar.

### 3.4. SKYDD AV FÖRSÖKSPERSONER OCH INFORMERAT SAMTYCKE (KAPITEL 5 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)

I enlighet med artikel 3.2 a i EU:s stadga om de grundläggande rättigheterna måste den berörda personen ge sitt fria och informerade samtycke till alla interventioner

---

<sup>5</sup> Artikel 6.1 i Europaparlamentet och rådets förordning (EG) nr 141/2000 av den 16 december 1999 om sär-läkemedel (EGT L 18, 22.1.2000, s. 1).

<sup>6</sup> Artikel 15 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik användning (EUT L 378, 27.12.2006, s. 1).

<sup>7</sup> Artikel 56.3 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 30.4.2004, s. 1).

<sup>8</sup> Artikel 21a b och f i direktiv 2001/83/EG.

inom biologi och medicin. EU-lagstiftningen måste vara förenlig med denna princip. Bestämmelserna om skydd av försökspersoner och om fritt och informerat samtycke diskuterades utförligt i den lagstiftningsprocess som ledde till direktiv 2001/20/EG. I förslaget till förordning ändras innehållet i dessa bestämmelser inte i sak, utom när det gäller kliniska prövningar i nödsituationer (se nedan). När förordningen utarbetades flyttades dock vissa bestämmelser om för att öka tydligheten och där det var möjligt har de förkortats. Bestämmelserna om tillståndsförfarandet har till exempel flyttats till kapitel 2 och 3 i förslaget till förordning och bestämmelserna om skadestånd har flyttats till kapitel 12.

När det gäller kliniska prövningar i nödsituationer innehåller direktiv 2001/20/EG inga bestämmelser om sådana brådskande situationer där det är omöjligt att inhämta ett fritt och informerat samtycke av försökspersonen eller dennes legala ställföreträdare (kliniska prövningar i nödsituationer). Därför har särskilda bestämmelser om kliniska prövningar i nödsituationer lagts till, i linje med den befintliga internationella vägledningen om detta.

I fråga om skydd av personuppgifter gäller bestämmelserna i direktiv 95/46/EG<sup>9</sup> och förordning (EG) nr 45/2001<sup>10</sup>.

Försökspersonernas personuppgifter kommer inte att lagras i EU-databasen.

Det är viktigt att provarnas personuppgifter, som får lagras i EU-databasen, sparas i enlighet med det undantag som medges i artikel 17.3 b i Europaparlamentets och rådets förordning om skydd för enskilda då gemenskapsinstitutionerna och gemenskapsorganen behandlar personuppgifter och om den fria rörligheten för sådana uppgifter (allmän förordning om uppgiftsskydd). Om det kommer fram att det förekommit fel eller försummelser vid en klinisk prövning är det till exempel viktigt att kunna spåra alla de kliniska prövningar där samma provare har deltagit, även flera år efter att prövningarna har avslutats.

### **3.5. SÄKERHETSRAPPORTERING (KAPITEL 7 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

Bestämmelserna om säkerhetsrapportering följer principerna i gällande internationella vägledningar. Jämfört med direktiv 2001/20/EG har bestämmelserna rationaliserats, förenklats och uppdaterats:

- Prövaren får låta bli att rapportera incidenter till sponsorn, om rapportering inte krävs enligt prövningsprotokollet.
- Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar ska rapporteras direkt av sponsorn till den europeiska databasen EudraVigilance.
- Inlämnandet av sponsorns årliga säkerhetsrapport har förenklats. Säkerhetsrapporter behöver dessutom inte lämnas in för prövningsläkemedel som har godkänts för försäljning och som används för den godkända

---

<sup>9</sup> EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

<sup>10</sup> EGT L 8, 12.1.2001, s. 1.

indikationen. För dessa läkemedel gäller de normala reglerna om säkerhetsövervakning.

Närmare bestämmelser om säkerhetsrapportering finns i bilagan till förslaget till förordning. Genom bestämmelserna kodifieras delvis de befintliga riktlinjerna<sup>11</sup> från kommissionen. Detta kommer att göra det lättare att uppdatera befintliga bestämmelser genom delegerade akter för att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller till internationella regelverk.

Den europeiska databasen EudraVigilance används redan för den säkerhetsövervakning som sker i enlighet med direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004. Databasen uppdateras och upprätthålls av Europeiska läkemedelsmyndigheten. I direktiv 2001/20/EG hänvisas det till databasen och till att den upprätthålls av Europeiska läkemedelsmyndigheten. Inga ändringar i detta hänseende görs i förslaget till förordning.

### **3.6. DEN KLINISKA PRÖVNINGEN (KAPITEL 8 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

Direktiv 2001/20/EG innehåller förhållandevis få bestämmelser om själva genomförandet av prövningarna. Bestämmelser om detta finns dels i kommissionens direktiv 2005/28/EG av den 8 april 2005 om fastställande av principer och detaljerade riktlinjer för god klinisk sed i fråga om prövningsläkemedel för humant bruk samt av krav för att få tillstånd till tillverkning eller import av sådana produkter<sup>12</sup>, dels i de riktlinjer som kommissionen utfärdat. I förslaget till förordning samlas alla dessa bestämmelser på ett och samma ställe.

### **3.7. PRÖVNINGSLÄKEMEDEL OCH TILLÄGGSLÄKEMEDEL, TILLVERKNING OCH MÄRKNING (KAPITEL 9 OCH 10 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

Läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling omfattas inte av direktiv 2001/83/EG, liksom bestämmelserna om tillverkning, import och märkning. Dessa bestämmelser finns i direktiv 2001/20/EG, direktiv 2005/28/EG och i kommissionens riktlinjer.

I förslaget till förordning samlas alla dessa bestämmelser på ett och samma ställe. I de nya bestämmelserna utgår man också från begreppet ”prövningsläkemedel”. Det framgår dock tydligare av de föreslagna nya bestämmelserna att prövningsmedel redan kan ha godkänts för försäljning och släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/83/EG.

Vid tillämpningen av direktiv 2001/20/EG har det också visat sig att det behövs tydligare bestämmelser om läkemedel som används i samband med en klinisk prövning men som inte är prövningsläkemedel. På dessa tilläggs-läkemedel (kallade icke-prövningsläkemedel i kommissionens riktlinjer för genomförandet) kommer lämpliga tillverknings- och märkningsbestämmelser att tillämpas.

---

<sup>11</sup> EUT C 172, 11.6.2011, s. 1.

<sup>12</sup> EUT L 91, 9.4.2005, s. 13.



### **3.8. SPONSORER, MEDSPONSORER, KONTAKTPERSON I EU (KAPITEL 11 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

Varje kliniskt försök måste ha en sponsor, dvs. en fysisk eller juridisk person som tar initiativet till prövningen och ansvarar för dess genomförande.

Denna skyldighet ska inte förväxlas med frågan om ansvar för skador som patienten lidit. Bestämmelserna om ansvar beror på den tillämpliga nationella lagstiftningen om ansvar och är oberoende av sponsors skyldigheter.

När det gäller skyldigheter är det att föredra att varje klinisk prövning bara har en sponsor. Det är det bästa sättet att säkerställa att all information om hela den kliniska prövningen lämnas till de organ som övervakar prövningen och att alla nödvändiga åtgärder vidtas.

I allt flera fall är det dock informella nätverk av forskare eller forskningsinstitutioner inom en medlemsstat eller i flera medlemsstater som tar initiativet till en klinisk prövning. Det är av praktiska eller juridiska skäl i vissa fall svårt för dessa nätverk att fastställa vem som ska fungera som ”enda sponsor”. Det kan också finnas praktiska eller juridiska skäl som gör att nätverken har svårt att tillsammans bilda en juridisk enhet som fungerar som ”enda sponsor”.

För att lösa detta problem införs begreppet ”medsponsor” i förslaget till förordning, utan att man för den skull äventyrar en effektiv övervakning av den kliniska prövningen. Utgångspunkten är att alla medsponsorer är ansvariga för hela den kliniska prövningen. I förslaget till förordning ges emellertid medsponsorer möjlighet att fördela skyldigheterna i den kliniska prövningen mellan sig. Även om medsponsorer delar upp skyldigheterna är de alla skyldiga att utse en sponsor som kan vidta eventuella åtgärder som en medlemsstat begär och som kan lämna information om hela den kliniska prövningen.

Sponsors skyldigheter är oberoende av var denne är etablerad, vare sig det är i EU eller i ett tredje land. Om sponsorn är etablerad i ett tredjeland måste en kontaktperson i EU utses så att den kliniska prövningen kan övervakas effektivt. Alla meddelanden till kontaktpersonen ska anses som meddelanden till sponsorn.

### **3.9. SKADESTÅND (KAPITEL 12 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

I direktiv 2001/20/EG infördes ett obligatoriskt krav på försäkring/skadestånd. Detta krav har lett till att kostnaderna och den administrativa bördan för kliniska prövningar har ökat avsevärt, men det finns inga belägg för att antalet skadestånd, eller skadeståndsbeloppen, har ökat efter det att direktivet trädde i kraft.

I förslaget till förordning beaktas det faktum att kliniska prövningar inte alltid utgör en ytterligare risk för försökspersonerna jämfört med behandling vid normal klinisk praxis. Om det inte finns någon ytterligare risk, eller om den ytterligare risken är försumbar, är det därför inte nödvändigt att garantera särskilda skadestånd (i form av försäkring eller skadeersättning) för den kliniska prövningen. I dessa fall ger läkarens eller institutionens ansvarsförsäkring eller produktansvarsförsäkringen ett tillräckligt skydd.

I de fall där den kliniska prövningen utgör en ytterligare risk ska sponsorn enligt förslaget till förordning vara skyldig att garantera skadestånd – antingen genom försäkring eller genom en skadeersättningsmekanism. I förslaget till förordning föreskrivs att medlemsstaterna måste införa en nationell skadeersättningsmekanism utan vinstsyfte. Detta ska hjälpa i synnerhet icke-kommersiella sponsorer att försäkra sig mot eventuella skadestånd. Sedan kravet på försäkring/skadestånd infördes i direktiv 2001/20/EG har icke-kommersiella sponsorer haft stora svårigheter att få försäkring för skadestånd.

### **3.10. INSPEKTIONER (KAPITEL 13 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

Bestämmelserna om inspektioner bygger huvudsakligen på direktiv 2001/20/EG. När det gäller resurserna för inspektion utgör förslaget till förordning den rättsliga grunden för anställda vid kommissionen att utföra kontroller i medlemsstaterna och i tredjeländer inom ramen för EU-lagstiftningen om humanläkemedel och kliniska prövningar.

### **3.11. UPPHÄVANDEN OCH IKRAFTTRÄDANDE (KAPITEL 19 I FÖRSLAGET TILL FÖRORDNING)**

Förslaget till förordning gäller alla de aspekter som regleras i direktiv 2001/20/EG. Det direktivet ska därför upphöra att gälla.

För att underlätta övergången från bestämmelserna i (det införlivade) direktiv 2001/20/EG till denna förordning kommer bestämmelserna i båda att gälla parallellt i tre år efter det att denna förordning ska börja tillämpas. Detta kommer att underlätta övergången särskilt när det gäller delar av tillståndsförfarandet.

### **3.12 FÖRENKLADRE REGLER FÖR KLINISKA PRÖVNINGAR MED LÄKEMEDEL SOM GODKÄNTS FÖR FÖRSÄLJNING OCH FÖR LÅGINTERVENTIONSPRÖVNINGAR**

I förordningen om kliniska prövningar behandlas två olika risker: risker som gäller försökspersonernas säkerhet och risker som gäller datans tillförlitlighet. Riskerna för försökspersonernas säkerhet kan variera kraftigt beroende på följande:

- Hur stor kunskap och vilka tidigare erfarenheter man har av prövningsläkemedlet (särskilt huruvida prövningsläkemedlet är godkänt för försäljning i EU eller inte).
- Typ av intervention (allt från ett enkelt blodprov till komplicerad biopsi).

Direktiv 2001/20/EG har fått hård kritik för att det inte i tillräcklig grad tar hänsyn till dessa skillnader i risk. Istället gäller de skyldigheter och begränsningar som fastställs i direktiv 2001/20/EG i stort sett oavsett hur stor risken för försökspersonernas säkerhet är.

Denna fråga diskuteras ingående i konsekvensbedömningsrapporten. På basis av konsekvensbedömningen har man i förslaget till förordning noga beaktat om riskerna är proportionella.

### 3.13. FÖRORDNING SOM REGLERINGSFORM

Förslaget till rättsakt är en förordning som ska ersätta direktiv 2001/20/EG.

Med en förordning som regleringsform kan man garantera ett enhetligt förfarande för ansökningar om tillstånd för kliniska provningar eller om väsentliga ändringar.

Att medlemsstaternas samarbete grundas på ”lika men ändå olika” nationella bestämmelser genom vilka direktivet införlivats har visat sig vara problematiskt. Endast genom en förordning kan man garantera att medlemsstaterna bedömer ansökningarna om tillstånd för kliniska provningar på grundval av samma rättsakt, istället för på grundval av olika nationella införlivandebestämmelser.

Detta gäller inte endast hela tillståndsförfarandet utan också alla de andra frågor som regleras i denna förordning, till exempel säkerhetsrapportering under kliniska provningar och kraven på märkning av läkemedel som används vid kliniska provningar.

Det har också visat sig att medlemsstaterna har tagit tillfället i akt att införa tilläggskrav i samband med att direktivet införlivades i den nationella lagstiftningen.

Slutligen innebär förordningen en förenkling. Genom att man ersätter de nationella införlivandebestämmelserna kan de berörda aktörerna planera och genomföra (även multinationella) kliniska provningar på basis av ett enda regelverk i stället för att vara tvungna att ta hänsyn till ett lapptäcke bestående av 27 olika nationella regelverk.

Trots att man valt en förordning som regleringsform kvarstår dock områden där EU-lagstiftningen kommer att kompletteras med nationella lagar. Ett exempel på detta är de regler som tillämpas när man fastställer vem som kan vara legal ställföreträdare för en försöksperson och regler om ansvar för skador.

### 3.14. BEFOGENHETER, DUBBEL RÄTTSLIG GRUND OCH SUBSIDIARITET

Förslaget till förordning grundar sig på artikel 114 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget), precis som direktiv 2001/20/EG. Dessutom grundas förslaget till förordning på artikel 168.4 c i EUF-fördraget.

Med artikel 114 i EUF-fördraget som grund syftar förslaget till förordning till att harmonisera regelverket för kliniska provningar. Förordningen ska dessutom bidra till en harmonisering av bestämmelserna om läkemedel som släpps ut på marknaden samt om tillstånd för detta. Slutligen är målet att harmonisera bestämmelserna för läkemedel som används vid kliniska provningar och därmed möjliggöra fri rörlighet för dem inom unionen.

När det gäller harmonisering av bestämmelserna om kliniska provningar genomförs praktiskt taget alla större kliniska provningar i mer än en medlemsstat. De resultat man får i en klinisk provning kan dessutom användas som grund för andra kliniska provningar. Det är därför viktigt att se till att bestämmelserna om patientens rättigheter och säkerhet samt om tillförlitliga och robusta data harmoniseras så att de respekteras i hela unionen.

När det gäller harmonisering av bestämmelserna om läkemedel i allmänhet innebär harmoniserade regler för kliniska prövningar att det blir möjligt att hänvisa till resultaten av kliniska prövningar i ansökningar om godkännande för att släppa ut ett läkemedel på unionsmarknaden, inklusive påföljande ändringar och förlängning av godkännanden för försäljning som redan beviljats.

När det gäller harmonisering av bestämmelserna om läkemedel som används vid kliniska prövningar bör det påpekas att läkemedel för prövning i anslutning till forskning och utveckling inte omfattas av gemenskapsreglerna för humanläkemedel. Dessa läkemedel kan dock ha producerats i en annan medlemsstat än den där den kliniska prövningen genomförs. Läkemedlen omfattas därför inte av unionens sekundärrätt, som både säkerställer deras fria rörlighet och att en hög skyddsnivå bibehålls när det gäller människors hälsa.

Den andra rättsliga grunden för förslaget till förordning är artikel 168.4 c i EUF-fördraget. Syftet är att ställa höga krav på läkemedels kvalitet och säkerhet. Enligt artiklarna 168.4 och 4.2 k i EUF-fördraget ska unionen – liksom när det gäller artikel 114 i fördraget – ha delad befogenhet med medlemsstaterna i denna fråga, vilket förverkligas i och med antagandet av förslaget till förordning.

Målet med förslaget till förordning är att ställa höga krav på kvaliteten och säkerheten hos läkemedel i två avseenden:

- Det ska säkerställa att de data som genereras vid kliniska prövningar är tillförlitliga och robusta, så att man kan vara viss om att behandlingar och läkemedel som antas vara säkrare för patienten bygger på tillförlitliga och robusta kliniska data. Endast i det fall att de data som ligger till grund för besluten är tillförlitliga och robusta kan lagstiftare, forskare, industrin och allmänheten fatta korrekta beslut för att säkerställa läkemedels kvalitet och säkerhet. De bestämmelser som ska garantera detta gäller särskilt tillståndsförfarandet, genomförandet av kliniska prövningar och medlemsstaternas övervakning.
- Det ska ställa höga krav för att säkerställa kvaliteten på och säkerheten hos läkemedel som ges till försökspersonerna vid en klinisk prövning (men med beaktande av att en sådan garanti är begränsad eftersom det är typiskt för kliniska prövningar att alla fakta inte är tillgängliga). Läkemedels kvalitet och säkerhet säkerställs bland annat genom det tillståndsförfarande som införs genom förslaget till förordning samt genom bestämmelserna om tillverkning av läkemedel som används vid kliniska prövningar, om säkerhetsrapportering och om inspektioner.

Artikel 168.4 c i EUF-fördraget kan inte tjäna som enda rättslig grund, utan måste kompletteras med artikel 114, av följande skäl:

- Med förslaget till förordning strävar man både efter att skapa förutsättningar för en välfungerande inre marknad och att ställa höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel.
- Målet med förslaget till förordning är inte bara att ställa höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel utan också att försäkra sig om humanläkemedels

*effekt*. Detta garanterar säkerheten för försökspersonerna i en klinisk prövning och att de får ett verksamt läkemedel eller en effektiv behandling. Med förordningen vill man också se till att de data som genereras vid en klinisk prövning är tillförlitliga och robusta inte bara när det gäller läkemedlets kvalitet och säkerhet utan också när det gäller läkemedlets *effekt*. Effekten är dock är en aspekt som inte framgår explicit av artikel 168.4 c i EUF-fördraget. Denna aspekt på folkhälsa säkerställs genom artikel 114.3 i fördraget (hög skyddsnivå).

Situationer som dessa beaktades inte i tillräckligt hög grad innan direktiv 2001/20/EG trädde i kraft. Medlemsstaternas lagar och andra författningar skiljer sig från varandra och innehavarna av försäljningsgodkännanden har därför varit tvungna att anpassa sina ansökningar om tillstånd att släppa ut sina läkemedel på marknaden till dessa. Skillnaderna har också hindrat distributionen av läkemedel. Detta har haft direkta konsekvenser för genomförandet av den inre marknaden och för dess funktion.

Syftet med EU-lagstiftningen om kliniska prövningar är att tillgodose detta behov. I lagstiftningen fastställs på unionsnivå vilka förfaranden som måste följas till exempel när det gäller tillstånd för kliniska prövningar, genomförande av dem, säkerhetsrapportering samt tillverkning och märkning av läkemedel som används i kliniska prövningar.

Vid regleringen av kliniska prövningar utövar unionen sin delade befogenhet i enlighet med artikel 4.2 i EUF-fördraget.

Medlemsstaterna kan inte ändra dessa bestämmelser, eftersom det strider mot fördraget, utan ändringar kan bara göras av unionen.

När det gäller reglering av kliniska prövningar fastställer fördraget ändå gränser för harmonisering av etiska frågor när det gäller tillstånd för kliniska prövningar och reglering av dem. De etiska frågorna gäller bland annat kravet på att inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller den legala ställföreträdaren. Oberoende av hur stor risk en klinisk prövning kan utgöra för patienten är det ur etisk synpunkt nödvändigt att inhämta informerat samtycke från försökspersonen eftersom behandlingen ingår i ett försök. Frågor som gäller informerat samtycke ska därför inte bedömas i samarbete mellan medlemsstaterna utan individuellt av varje enskild medlemsstat.

Många frågor är också av rent nationell karaktär. Detta gäller följande:

- Regler om fastställande av legal ställföreträdare för en försöksperson som inte kan ge informerat samtycke (t.ex. barn). Reglerna för detta skiljer sig stort mellan EU-länderna, beroende på nationella seder och bruk.
- Regler om omfattningen och kraven när det gäller ansvar för skador som vållats en försöksperson. Dessa regler är djupt rotade i den nationella lagstiftningen om medicinskt ansvar. Detta gäller såväl graden av oaktksamhet (t.ex. strikt ansvar) som reglerna om bevisbörda och om beräkning av skadans omfattning.

Reglering av kliniska prövningar, särskilt översynen av direktiv 2001/20/EG, är följaktligen förenligt med subsidiaritetsprincipen, men det finns gränser som fastställs i fördragen och som måste beaktas.

#### **4. BUDGETKONSEKVENSER**

Förslaget har följande budgetkonsekvenser:

- Kostnader för databaserna (engångskostnader och upprätthållande).
- Personal vid kommissionen för att övervaka tillämpningen av förordningen.
- Kostnader för möten mellan medlemsstaterna i syfte att se till att tillståndsförfarandet enligt denna förordning fungerar som det ska.
- Personal vid kommissionen och övriga kostnader för de kontroller och inspektioner som unionen ska utföra.

Närmare uppgifter om kostnaderna finns i finansieringsöversikten. En utförlig diskussion om kostnaderna finns i rapporten från konsekvensbedömningen.

Kostnaderna kommer att täckas av anslagen som tilldelats programmet "Hälsa för tillväxt" 2014–2020.

Förslag till

## EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING

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

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

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

med beaktande av kommissionens förslag<sup>13</sup>,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

med beaktande av Europeiska ekonomiska och sociala kommitténs yttrande<sup>14</sup>,

med beaktande av Regionkommitténs<sup>15</sup> yttrande,

efter att ha hört Europeiska datatillsynsmannen<sup>16</sup>,

i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet<sup>17</sup>, och

av följande skäl:

- (1) Vid kliniska prövningar bör försökspersonernas säkerhet och rättigheter skyddas, och de data som genereras bör vara tillförlitliga och robusta.
- (2) För att möjliggöra en oberoende kontroll av att dessa principer följs bör tillstånd för kliniska prövningar ges på förhand.
- (3) Den definition av kliniska prövningar som finns i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar

---

<sup>13</sup> EUT C [...], [...], s. [...].

<sup>14</sup> EUT C [...], [...], s. [...].

<sup>15</sup> EUT C [...], [...], s. [...].

<sup>16</sup> XXX.

<sup>17</sup> EUT C [...], [...], s. [...].

av humanläkemedel<sup>18</sup> bör förtydligas. Begreppet klinisk prövning bör definieras mer precist genom att man inför det mer övergripande begreppet klinisk studie, där kliniska prövningar ingår som en kategori. Denna kategori bör definieras på grundval av specifika kriterier. Ett sådant förhållningssätt tar hänsyn till internationella riktlinjer och är i linje med EU:s lagstiftning om läkemedel, där man skiljer mellan begreppen ”klinisk prövning” och ”icke-interventionsstudie”.

- (4) Syftet med direktiv 2001/20/EG var att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar i Europeiska unionen. Det har dock visat sig att regelverket om kliniska prövningar bara har harmoniserats delvis. Detta försvårar bland annat genomförandet av kliniska prövningar i flera medlemsstater. Den vetenskapliga utvecklingen tyder dock på att kliniska prövningar i framtiden kommer att målinriktas på specifika patientpopulationer, till exempel undergrupper som identifierats med hjälp av genominformation. För att dessa kliniska prövningar ska omfatta tillräckligt många patienter kan det bli nödvändigt att involvera flera, eller alla, medlemsstater. De nya förfarandena för beviljande av tillstånd för kliniska prövningar bör uppmuntra till att så många medlemsstater som möjligt ingår. För att ansökningsförfarandena ska förenklas bör inlämning av flera ansökningar med i stort sett samma information undvikas och ersättas med att en enda ansökan lämnas in till alla de berörda medlemsstaterna via en webbportal som skapas för detta ändamål.
- (5) Erfarenheterna av direktiv 2001/20/EG har också visat att målet att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar i unionen inte kan uppnås med ett direktiv, utan endast med en förordning som regleringsform. Endast genom en förordning kan man garantera att medlemsstaterna grundar sin bedömning av ansökningar om tillstånd för kliniska prövningar på exakt samma kriterier, istället för på olika nationella införlivandebestämmelser. Detta gäller inte endast tillståndsförfarandet i sin helhet utan också alla de andra frågor som regleras i denna förordning, till exempel säkerhetsrapportering under kliniska prövningar och kraven på märkning av läkemedel som används vid kliniska prövningar.
- (6) De berörda medlemsstaterna bör samarbeta vid bedömningen av ansökningar om tillstånd för klinisk prövning. Samarbetet bör dock inte omfatta rent nationella frågeställningar, inte heller etiska aspekter på kliniska prövningar, såsom informerat samtycke.
- (7) Förfarandet bör vara flexibelt och effektivt för att undvika att kliniska prövningars start fördröjs av administrativa skäl.
- (8) Tidsfristerna för bedömning av ansökningar som gäller kliniska prövningar bör vara så långa att dokumentationen hinner granskas, samtidigt som det är viktigt att se till att nya, innovativa behandlingar snabbt kan tas i bruk och att unionen förblir en attraktiv plats för genomförande av kliniska prövningar. Mot bakgrund av detta infördes begreppet tyst godkännande i direktiv 2001/20/EG. För att säkerställa att tidsfristerna hålls bör detta begrepp bibehållas. Vid ett eventuellt hot mot folkhälsan bör det vara möjligt för medlemsstaterna att snabbt bedöma och godkänna en ansökan om klinisk prövning. Därför bör inga minimitidsfrister för godkännande beviljas.

---

<sup>18</sup> EGT L 121, 1.5.2001, s. 34.



- (9) Riskerna för försökspersonernas säkerhet vid kliniska prövningar har sin grund i två källor, nämligen prövningsläkemedlet och interventionen. Många kliniska prövningar innebär dock endast en minimal ytterligare risk för försökspersonens säkerhet jämfört med normal klinisk praxis. Detta är särskilt fallet när prövningsläkemedlet redan godkänts för försäljning (dvs. dess kvalitet, säkerhet och effekt har redan bedömts i samband med att godkännandet för försäljning beviljades) och när interventionen bara innebär en mycket begränsad ytterligare risk för försökspersonen jämfört med normal klinisk praxis. Dessa låginterventionsprövningar har ofta stor betydelse för bedömningen av standardbehandlingar och standarddiagnoser, vilket optimerar användningen av läkemedel och därmed bidrar till en hög nivå på folkhälsan. Sådana prövningar bör vara föremål för mindre stränga bestämmelser, till exempel kortare tidsfrister för godkännande.
- (10) Vid bedömning av ansökningar om kliniska prövningar bör man särskilt beakta den förväntade terapeutiska nyttan och nyttan för folkhälsan (relevans) samt vilka risker och olägenheter de innebär för försökspersonen. När det gäller relevans bör flera aspekter beaktas, bland annat om den kliniska prövningen har rekommenderats eller föreskrivits av de myndigheter som ansvarar för bedömningen av läkemedel och som beslutar om de får släppas ut på marknaden.
- (11) Tillståndsförfarandet bör göra det möjligt att avbryta bedömningen så att sponsorn kan besvara frågor eller synpunkter som uppkommit under bedömningen av ansökan. Hur länge bedömningsförfarandet avbryts bör bero på om det rör sig om en låginterventionsprövning eller inte. Dessutom bör det säkerställas att det alltid finns tillräckligt med tid att bedöma de ytterligare uppgifter som lämnats in när bedömningen återupptas.
- (12) Vissa aspekter i ansökan om klinisk prövning gäller nationella eller etiska frågeställningar. Dessa bör inte bedömas i samarbete med alla berörda medlemsstater.
- (13) När tillstånd beviljas för kliniska prövningar bör alla aspekter vad gäller försökspersonernas skydd och datans tillförlitlighet och robusthet beaktas. Tillståndet att genomföra en klinisk prövning bör därför ges genom ett enda administrativt beslut från den berörda medlemsstaten.
- (14) Den berörda medlemsstaten bör fastställa vilket eller vilka organ som lämpligen bör delta i bedömningen. Beslutet beror på den interna organisationen i varje enskild medlemsstat. När medlemsstaterna fastställer det eller de lämpliga organen bör de se till att lekmän och patienter bereds möjlighet att delta. De bör också se till att nödvändig expertis är tillgänglig. Bedömningen bör emellertid alltid göras gemensamt av ett rimligt antal personer som tillsammans har de kvalifikationer och den erfarenhet som krävs, i enlighet med internationella riktlinjer. De personer som bedömer ansökan bör vara oberoende av sponsorn, den institution som fungerar som prövningsställe och prövarna samt av eventuell annan otillbörlig påverkan.
- (15) När sponsorer lämnar in ansökan om tillstånd för klinisk prövning kan de i praktiken inte alltid säkert veta i vilka medlemsstater en klinisk prövning slutligen kan komma att genomföras. Det bör vara möjligt för sponsorer att lämna in en ansökan uteslutande på grundval av de handlingar som bedömts gemensamt av de medlemsstater där den kliniska prövningen kanske kommer att genomföras.

- (16) Sponsorn bör ha rätt att dra tillbaka ansökan om tillstånd för klinisk prövning. För att garantera att bedömningsförfarandet är tillförlitligt bör det emellertid bara vara möjligt att dra tillbaka tillståndsansökan för den kliniska prövningen i sin helhet. Sponsorn bör kunna lämna in en ny ansökan om tillstånd för klinisk prövning efter det att en ansökan har dragits tillbaka.
- (17) För att rekryteringsmålet ska nås eller av andra skäl kan det hända att sponsorerna vill utvidga den kliniska prövningen till ytterligare en medlemsstat efter det att det ursprungliga tillståndet för prövningen gavs. Det bör finnas en särskild tillståndsmekanism som möjliggör denna utvidgning utan alla de berörda medlemsstaterna som var med och beslutade om det ursprungliga tillståndet för den kliniska prövningen måste göra en ny bedömning av ansökan.
- (18) Det är vanligt att det görs många ändringar i de kliniska prövningarna efter det att de har beviljats tillstånd. Ändringarna kan gälla genomförandet, utformningen, metoderna, prövningsläkemedlet eller tilläggläkemedlet, prövaren eller prövningsstället. Om ändringarna väsentligt påverkar försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten när det gäller de data som genereras vid den kliniska prövningen bör de godkännas genom ett liknande förfarande som det ursprungliga tillståndsförfarandet.
- (19) Innehållet i ansökan om tillstånd för klinisk prövning bör harmoniseras för att se till att alla medlemsstater har tillgång till samma information och för att förenkla ansökningsförfarandet för kliniska prövningar.
- (20) För att öka insynen i kliniska prövningar bör de data från kliniska prövningar som lämnas in som stöd för en ansökan om klinisk prövning baseras endast på kliniska prövningar som registrerats i offentliga databaser.
- (21) Medlemsstaterna bör fastställa vilka språkkrav som gäller för ansökan. För att se till att bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning sker smidigt bör medlemsstaterna överväga att godta att sådana handlingar som inte är avsedda för försökspersonen kan vara på ett språk som allmänt förstås inom det medicinska området.
- (22) I Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna erkänns respekten för människans värdighet och rätten till personlig integritet. I stadgan föreskrivs att den berörda personens fria och informerade samtycke krävs för alla interventioner på det biologiska och medicinska området. Direktiv 2001/20/EG innehåller omfattande bestämmelser om skydd av försökspersonerna. Dessa bestämmelser bör finnas kvar. Bestämmelserna om fastställande av legala ställföreträdare för personer som inte är beslutskompetenta och för underåriga varierar mellan medlemsstaterna. Medlemsstaterna bör därför själva få fastställa den legala ställföreträdaren för personer som inte är beslutskompetenta och för underåriga.
- (23) Denna förordning bör innehålla närmare bestämmelser om informerat samtycke i nödsituationer. Det gäller till exempel fall där patienten drabbats av ett plötsligt livshotande medicinskt tillstånd på grund av multitrauma, stroke eller hjärtattack och behöver omedelbar medicinsk intervention. I fall av detta slag kan intervention inom ramen för en klinisk prövning som redan beviljats tillstånd vara lämplig. Under vissa omständigheter, till exempel om patienten är medvetslös och en legal ställföreträdare

inte är tillgänglig, är det inte möjligt att inhämta informerat samtycke före interventionen. I förordningen bör det därför tydligt föreskrivas att sådana patienter på mycket stränga villkor får tas med i en klinisk prövning. Den kliniska prövningen bör ha ett direkt samband med det medicinska tillstånd som är orsaken till att patienten inte kan ge informerat samtycke. Eventuella invändningar som patienten tidigare haft måste respekteras och försökspersonens eller den legala ställföreträdarens informerade samtycke bör inhämtas så fort som möjligt.

- (24) I enlighet med internationella riktlinjer bör försökspersonens fria, informerade samtycke vara skriftligt, utom i exceptionella fall. Samtycket bör grunda sig på tydlig och ändamålsenlig information som försökspersonen har lätt att förstå.
- (25) För att patienterna ska kunna bedöma möjligheten att delta i en klinisk prövning och för att de berörda medlemsstaterna ska kunna övervaka den kliniska prövningen effektivt bör det anmälas när den kliniska prövningen startar, när rekryteringen till den kliniska prövningen avslutas och när den kliniska prövningen slutar. I enlighet med internationella standarder bör resultaten av den kliniska prövningen rapporteras till de berörda myndigheterna inom ett år från prövningens slut.
- (26) För att sponsorn ska kunna bedöma all potentiellt relevant säkerhetsinformation bör prövaren rapportera alla allvarliga incidenter till denne.
- (27) Sponsorn bör bedöma den information som prövaren lämnat och till läkemedelsmyndigheten rapportera säkerhetsinformation om allvarliga incidenter som kan utgöra misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar.
- (28) Läkemedelsmyndigheten bör vidarebefordra denna information till medlemsstaterna så att de kan bedöma den.
- (29) Medlemmarna i *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (nedan kallad ICH) har enats om detaljerade riktlinjer för god klinisk sed, vilka numera utgör en internationellt vedertagen standard för utformning, genomförande, registrering och rapportering av kliniska prövningar, i linje med principerna i Helsingforsdeklarationen som fastställts av *World Medical Association*. När kliniska prövningar utformas, genomförs, registreras och rapporteras kan detaljerade frågor om lämplig kvalitetsstandard uppstå. I sådana fall bör ICH:s riktlinjer för god klinisk sed användas som vägledning för tillämpningen av bestämmelserna i denna förordning, förutsatt att kommissionen inte har gett någon annan särskild vägledning och att riktlinjerna inte påverkar denna förordning.
- (30) Den kliniska prövningen bör övervakas tillräckligt noga av sponsorn för att säkerställa att resultaten är tillförlitliga och robusta. Med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika och respekten för försökspersonens grundläggande rättigheter kan övervakningen även bidra till försökspersonens säkerhet. Den kliniska prövningens karakteristiska bör beaktas när det fastställs hur omfattande övervakningen ska vara.
- (31) De personer som deltar i genomförandet av den kliniska prövningen, särskilt prövare och annan hälso- och sjukvårdspersonal, bör ha tillräcklig kompetens för att utföra sina arbetsuppgifter i den kliniska prövningen, och den anläggning där den kliniska prövningen genomförs bör vara lämplig för ändamålet.

- (32) Beroende på omständigheterna vid den kliniska prövningen bör det vara möjligt att spåra prövningsläkemedlet och vissa tilläggs läkemedel för att garantera försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet. Av samma skäl bör dessa läkemedel destrueras om nödvändigt och, beroende på omständigheterna vid den kliniska prövningen, förvaras i enlighet med särskilda krav.
- (33) Under en klinisk prövning kan det hända att sponsorn upptäcker en allvarlig överträdelse av bestämmelserna om genomförandet av den kliniska prövningen. Detta bör rapporteras till de berörda medlemsstaterna så att de vid behov kan vidta åtgärder.
- (34) Utöver rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar kan det finnas andra händelser som är relevanta med hänsyn till nytta/riskförhållandet och som utan dröjsmål bör rapporteras till den berörda medlemsstaten.
- (35) Om en oförutsedd händelse kräver att en klinisk prövning omgående ändras bör det vara möjligt för sponsorn och prövaren att vidta brådskande säkerhetsåtgärder utan att vänta på förhandstillstånd.
- (36) För att garantera att den kliniska prövningen genomförs i överensstämmelse med prövningsprotokollet och för att prövarna ska ha tillräcklig information om de prövningsläkemedel de administrerar, bör sponsorn förse prövaren med en prövarhandbok.
- (37) De data som genereras vid den kliniska prövningen bör registreras, behandlas och lagras på lämpligt sätt så att man säkerställer att försökspersonens rättigheter och säkerhet tryggs, att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta och att de rapporteras och tolkas korrekt samt att sponsorns övervakning och medlemsstaternas eller kommissionens inspektioner får effekt.
- (38) För att kunna visa att prövningsprotokollet och denna förordning har iakttagits bör sponsorn och prövaren samla all relevant dokumentation i en prövningspärm för att möjliggöra en effektiv tillsyn (övervakning utförd av sponsorn och inspektion utförd av medlemsstaterna och kommissionen). Prövningspärmen bör arkiveras på lämpligt sätt för att möjliggöra tillsyn efter den kliniska prövningens slut.
- (39) Läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling omfattas inte av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel<sup>19</sup>. Bland sådana läkemedel finns läkemedel som används vid kliniska prövningar. De bör omfattas av särskilda bestämmelser som tar hänsyn till deras karakteristika. När dessa bestämmelser fastställs bör man skilja mellan prövningsläkemedel (det läkemedel som testas och dess referensläkemedel, inbegripet placebo) och tilläggs läkemedel (läkemedel som används vid en klinisk prövning men inte som prövningsläkemedel) som bakgrundsläkemedel, provokationsläkemedel, undsättningsläkemedel eller läkemedel som används i utvärderingen av prövningens utfallsmått. Samtidig läkemedelsbehandling, dvs. läkemedel som inte har något samband med den kliniska prövningen och som inte är relevanta för hur prövningen är utformad, bör inte räknas till tilläggs läkemedel.

---

<sup>19</sup> EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.

- (40) För att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta samt för att möjliggöra distribution av prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel till prövningsställen i hela unionen bör det fastställas regler om tillverkning och import av både prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel. Liksom i direktiv 2001/20/EG bör dessa regler vara förenliga med de befintliga reglerna för god tillverknings sed för läkemedel som omfattas av direktiv 2001/83/EG. I vissa särskilda fall bör det vara möjligt att tillåta avsteg från dessa regler i syfte att möjliggöra en klinisk prövning. De tillämpliga reglerna bör därför medge en viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras.
- (41) Prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel bör märkas på lämpligt sätt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta samt för att möjliggöra distribution av dessa läkemedel till prövningsställen i hela unionen. Reglerna om märkning bör anpassas efter riskerna för försökspersonernas säkerhet och för tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen. Om prövningsläkemedlet eller tilläggs läkemedlet redan har godkänts för försäljning och släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/83/EG bör i allmänhet ingen ytterligare märkning krävas för oblindade prövningar. Det finns vidare särskilda läkemedel, till exempel radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel, för vilka de allmänna reglerna om märkning är olämpliga med tanke på de ytterst kontrollerade förhållanden under vilka radioaktiva läkemedel används i kliniska prövningar.
- (42) För att säkerställa en tydlig ansvarsfördelning infördes begreppet ”sponsor” av en klinisk prövning i direktiv 2001/20/EG, i enlighet med internationella riktlinjer. Detta begrepp bör finnas kvar.
- (43) I praktiken kan det finnas fria, informella nätverk av forskare eller forskningsinstitutioner som genomför gemensamma kliniska prövningar. Sådana nätverk bör kunna delta som medsponsorer i en klinisk prövning. För att inte ansvarsfrågan ska bli lidande vid kliniska prövningar som har flera sponsorer bör sponsorns skyldigheter enligt denna förordning gälla för samtliga sponsorer. Medsponsorerna bör dock kunna fördela sponsorns skyldigheter mellan sig genom avtal.
- (44) Sponsorn för en klinisk prövning kan befinna sig i ett tredjeland. För att underlätta tillsyn och kontroll bör sponsorer i tredjeländer utse en kontaktperson i unionen så att den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten kan kommunicera med sponsorn. Kontaktpersonen kan vara en juridisk eller fysisk person.
- (45) Om försökspersonen vållas skada under den kliniska prövningen och prövaren eller sponsorn hålls civilrättsligt eller straffrättsligt ansvarig bör villkoren för ansvaret i sådana fall, inbegripet frågan om orsakssamband samt skadeståndets och påföljdernas storlek, regleras i nationell lagstiftning.
- (46) I kliniska prövningar med prövningsläkemedel som inte godkänts för försäljning, eller prövningar där interventionen innebär mer än en obetydlig risk för försökspersonens säkerhet bör det säkerställas att skadestånd som beslutats i enlighet med tillämplig lagstiftning betalas ut.

- (47) För närvarande täcks skadestånd genom försäkringar. Försäkringen kan täcka skadestånd som sponsorn och prövaren ska betala till försökspersonen om det konstateras att de är ansvariga för skadan. Genom försäkringen kan försökspersonen ersättas direkt, utan att sponsorns eller prövarens ansvar först har fastställts. Erfarenheterna visar att försäkringsmarknaden är liten och att kostnaderna för försäkring är oproportionerligt höga. Reglerna om ansvar skiljer sig också avsevärt mellan medlemsstaterna och det är därför svårt och betungande för sponsorer av multinationella prövningar att teckna försäkringar i enlighet med dessa nationella lagar. Varje medlemsstat bör därför införa en nationell skadeersättningsmekanism genom vilken försökspersonerna kan få ersättning i enlighet med den egna lagstiftningen.
- (48) Den berörda medlemsstaten bör ges rätt att avsluta en klinisk prövning i förtid, att utfärda förbud att fortsätta prövningen eller att ändra prövningen.
- (49) För att säkerställa att bestämmelserna i denna förordning följs bör medlemsstaterna kunna utföra inspektioner och ha tillräcklig kapacitet för detta.
- (50) Kommissionen bör kunna kontrollera att medlemsstaterna korrekt övervakar efterlevnaden av denna förordning. Kommissionen bör också kunna kontrollera att regelverken i tredjeländer garanterar att de särskilda bestämmelserna om kliniska prövningar i tredjeländ i denna förordning och i direktiv 2001/83/EG följs.
- (51) För att rationalisera och underlätta informationsgången mellan sponsorerna och medlemsstaterna samt mellan medlemsstaterna emellan bör kommissionen skapa och upprätthålla en databas som kan nås via en webbportal.
- (52) Databasen bör innehålla all relevant information om den kliniska prövningen. Inga personuppgifter om de försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen bör registreras i databasen. Informationen i databasen bör vara offentlig, om det inte finns särskilda skäl till att en viss uppgift inte bör offentliggöras i syfte att skydda enskilda personers rätt till respekt för privatlivet och skydd av personuppgifter i enlighet med artiklarna 7 och 8 i Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna.
- (53) Beslut om tillstånd för kliniska prövningar kan fattas av flera organ i en medlemsstat. För att samarbetet mellan medlemsstaterna ska löpa smidigt bör varje medlemsstat utse en kontaktpunkt.
- (54) Tillståndsförfarandet i denna förordning kontrolleras i huvudsak av medlemsstaterna. Kommissionen bör ändå stödja detta förfarande så att det fungerar väl, i enlighet med denna förordning.
- (55) Medlemsstaterna bör ha rätt att ta ut avgifter för att kunna utföra uppgifterna enligt denna förordning. Medlemsstaterna bör dock inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som i en viss medlemsstat bedömer en ansökan om tillstånd för klinisk prövning.
- (56) För att förutsättningarna för genomförandet av denna förordning ska vara enhetliga bör kommissionen ges genomförandebefogenheter att anta genomförandebestämmelser om inspektioner. Dessa befogenheter bör utövas i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011 av den 16 februari 2011 om fastställande av

allmänna regler och principer för medlemsstaternas kontroll av kommissionens utövande av sina genomförandebefogenheter<sup>20</sup>.

- (57) För att säkerställa att den information och dokumentation som ingår i ansökan om tillstånd för klinisk prövning eller väsentlig ändring gör det möjligt att bedöma ansökan mot bakgrund av den tekniska utvecklingen och de internationella regelverken, och för att genom ett välfungerande förfarande för säkerhetsrapportering och detaljerade krav för tillverkning och märkning av läkemedel som används i den kliniska prövningen säkerställa att skyddet av försökspersonerna är högt och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, bör kommissionen ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt i syfte att ändra förteckningen över den information och dokumentation som ska ingå i ansökan om tillstånd för klinisk prövning eller om väsentlig ändring, att ändra praktiska aspekter när det gäller säkerhetsrapportering i samband med kliniska prövningar, att anta detaljerade krav för god tillverkningssed och att ändra förteckningen över den information som ingår i märkningen av läkemedel som används i en klinisk prövning. Det är särskilt viktigt att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, även på expertnivå. Kommissionen bör, då den bereder och utarbetar delegerade akter, se till att relevanta handlingar översänds samtidigt till Europaparlamentet och rådet och att detta sker så snabbt som möjligt och på lämpligt sätt.
- (58) I artikel 4.5 i direktiv 2001/83/EG föreskrivs att nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller i princip inte bör påverkas av det direktivet eller av någon av de förordningar som anges i det. Inte heller den här förordningen bör påverka nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar användningen av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller. På samma sätt som enligt direktiv 2001/83/EG bör medlemsstaterna överlämna uppgifter om sådan nationell lagstiftning till kommissionen.
- (59) Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter<sup>21</sup> gäller behandling av personuppgifter som sker i medlemsstaterna under överinseende av de behöriga myndigheterna, särskilt de myndigheter som utsetts av medlemsstaterna, och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 av den 18 december 2000 om skydd för enskilda då gemenskapsinstitutionerna och gemenskapsorganen behandlar personuppgifter och om den fria rörligheten för sådana uppgifter<sup>22</sup> gäller behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten inom ramen för denna förordning under överinseende av Europeiska datatillsynsmannen.
- (60) Utan att det påverkar tillämpningen av de nationella systemen för kostnader och ersättning för medicinsk behandling bör försökspersoner inte behöva betala för prövningsläkemedel.

---

<sup>20</sup> EUT L 55, 28.2.2011, s. 13.

<sup>21</sup> EGT L 281, 23.11.1995, s. 31.

<sup>22</sup> EGT L 8, 12.1.2001, s. 1.

- (61) Det tillståndsförfarande som införs genom denna förordning bör börja tillämpas så fort som möjligt så att sponsorerna kan utnyttja fördelarna med ett rationaliserat tillståndsförfarande. För att de omfattande it-funktioner som krävs för tillståndsförfarandet ska kunna införas på unionsnivå bör det föreskrivas att en skälig period ska förflyta innan denna förordning börjar gälla.
- (62) Direktiv 2001/20/EG bör upphävas så att det bara finns ett regelverk för kliniska provningar i unionen. För att underlätta övergången till bestämmelserna i denna förordning bör sponsorer under en övergångsperiod tillåtas starta och genomföra kliniska provningar i enlighet med direktiv 2001/20/EG.
- (63) Denna förordning är förenlig med de viktigaste internationella vägledningarna för kliniska provningar, till exempel den senaste versionen (2008) av Helsingforsdeklarationen, fastställd av *World Medical Association*, och principerna för god klinisk sed som bygger på Helsingforsdeklarationen.
- (64) Den rättsliga grunden för denna förordning är artiklarna 114 och 168.4 c i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt. Syftet med förordningen är att upprätta en inre marknad för kliniska provningar och humanläkemedel, med utgångspunkt i ett högt skydd av hälsan. För att undanröja vanliga betänkligheter vad gäller läkemedelssäkerhet ställs det i förordningen också höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel. Båda dessa mål eftersträvas samtidigt. De är nära förknippade med varandra och båda är lika viktiga. När det gäller artikel 114 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt harmoniseras bestämmelserna om kliniska provningar i unionen genom denna förordning. Detta säkerställer att den inre marknaden fungerar när det gäller kliniska provningar i flera medlemsstater, att de data som genereras vid en klinisk provning och som ingår i en ansökan om tillstånd för en annan klinisk provning eller om godkännande för utsläppande på marknaden av ett läkemedel godtas i hela unionen samt att den fria rörligheten för läkemedel som används i kliniska provningar förverkligas. När det gäller artikel 168.4 c i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt fastställs i denna förordning höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel genom att man säkerställer att de data som genereras vid kliniska provningar är tillförlitliga och robusta, vilket garanterar att de behandlingar och läkemedel som är avsedda att förbättra vården av patienter bygger på tillförlitliga och robusta data. De höga krav som ställs i denna förordning på kvaliteten och säkerheten hos de läkemedel som används i kliniska provningar garanterar också säkerheten för försökspersonerna i den kliniska provningen.
- (65) Denna förordning värnar de grundläggande rättigheter och principer som erkänns bland annat i Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna, särskilt människans värdighet, personlig integritet, barnets rättigheter, respekt för privatlivet och familjelivet, skydd av personuppgifter och frihet för konsten och vetenskapen. Dessa rättigheter och principer bör ligga till grund för medlemsstaternas tillämpning av denna förordning.
- (66) Eftersom målen för förordningen, nämligen att säkerställa att data från kliniska försök är tillförlitliga och robusta och att försökspersonernas säkerhet och rättigheter tryggas i hela unionen, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna och de därför på grund av åtgärdens omfattning bättre kan uppnås på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om



Europeiska unionen. I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går denna förordning inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå detta mål.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

## **Kapitel I**

### **Allmänna bestämmelser**

#### *Artikel 1* *Tillämpningsområde*

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

Den ska inte tillämpas på icke-interventionsstudier.

#### *Artikel 2* *Definitioner*

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

I denna förordning gäller dessutom följande definitioner:

1. *klinisk studie*: varje undersökning avseende människor vilken genomförs med avsikten att
  - a) upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekterna av ett eller flera läkemedel,
  - b) identifiera eventuella biverkningar av ett eller flera läkemedel, eller
  - c) studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera läkemedel,med syftet att säkerställa att de är säkra eller effektiva.
2. *klinisk prövning*: klinisk studie där
  - a) prövningsläkemedlen inte är godkända, eller
  - b) prövningsläkemedlen enligt protokollet till den kliniska studien inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning i den berörda medlemsstaten, eller
  - c) den behandlingsstrategi som ska tillämpas på försökspersonen fastställs i förväg och inte följer vad som är normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten, eller

- d) beslutet att förskriva prövningsläkemedlet fattas samtidigt som beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska studien, eller
  - e) förfarandena för diagnostik eller övervakning utöver normal klinisk praxis ska tillämpas på försökspersonerna.
3. *låginterventionsprövning*: klinisk prövning där
- a) prövningsläkemedlen är godkända,
  - b) prövningsläkemedlen enligt prövningsprotokollet används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning eller deras användning är en standardbehandling i någon av de berörda medlemsstaterna, och
  - c) de kompletterande förfarandena för diagnostik eller övervakning inte bidrar mer än minimalt till risken eller bördan i fråga om försökspersonernas säkerhet jämfört med normal klinisk praxis i någon av de berörda medlemsstaterna.
4. *icke-interventionsstudie*: annan klinisk studie än klinisk prövning.
5. *prövningsläkemedel*: läkemedel som håller på att testas eller som används som referens, även ett placebopreparat, i en klinisk prövning.
6. *normal klinisk praxis*: den behandlingsmetod som man vanligen följer för att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom eller en störning.
7. *prövningsläkemedel för avancerad terapi*: prövningsläkemedel som är ett läkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007<sup>23</sup>.
8. *tilläggs läkemedel*: läkemedel som används i samband med en klinisk prövning, men inte som prövningsläkemedel.
9. *prövningsläkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, som används som prövningsläkemedel.
10. *tilläggs läkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, och som används som tilläggs läkemedel.
11. *berörd medlemsstat*: den medlemsstat där en ansökan om tillstånd för en klinisk prövning eller en väsentlig ändring har lämnats in enligt kapitlet II och III i denna förordning.

---

<sup>23</sup> EUT L 324, 10.12.2007, s. 121.

12. *väsentlig ändring*: varje ändring rörande någon aspekt av den kliniska prövningen som görs efter underrättelsen om det beslut som avses i artiklarna 8, 14, 19, 20 och 23 och som sannolikt kommer att ha en betydande inverkan på försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller på tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.
13. *sponsor*: person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda och leda en klinisk prövning.
14. *prövare*: person som ansvarar för genomförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe.
15. *försöksperson*: person som deltar i en klinisk prövning och antingen administreras prövningsläkemedlet eller ingår i en kontrollgrupp.
16. *underårig*: försöksperson som enligt lagstiftningen i den berörda medlemsstaten är yngre än den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke.
17. *försöksperson som inte är beslutskompetent*: försöksperson som, av andra skäl än den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke, är rättsligt förhindrad att lämna sitt informerade samtycke enligt lagstiftningen i den berörda medlemsstaten.
18. *legal ställföreträdare*: fysisk eller juridisk person, myndighet eller organ som i enlighet med den berörda medlemsstatens lagstiftning lämnar sitt informerade samtycke istället för en försöksperson som inte är beslutskompetent.
19. *informerat samtycke*: process genom vilken en försöksperson frivilligt bekräftar sin vilja att delta i en viss prövning, efter att ha informerats om alla aspekter av prövningen som är relevanta för försökspersonens beslut att delta.
20. *prövningsprotokoll*: dokument som beskriver vilka syften den kliniska prövningen har, hur den är utformad och vilken metod som ska användas samt vilka statistiska överväganden som gjorts och hur prövningen är upplagd.
21. *tillverkning*: fullständig såväl som partiell tillverkning samt olika processer för att dela upp, förpacka och märka läkemedel (inklusive blindning).
22. *prövningens start*: när rekryteringen av en första potentiell försöksperson inleds, utom om detta definieras på något annat vis i prövningsprotokollet.
23. *prövningens slut*: när den sista försökspersonen gör sitt sista besök, utom om detta definieras på något annat vis i prövningsprotokollet,
24. *tillfälligt avbrott av prövningen*: när genomförandet av en klinisk prövning avbryts av sponsorn, som dock har för avsikt att återuppta prövningen senare.
25. *förbud mot att fortsätta prövningen*: när en medlemsstat avbryter genomförandet av en klinisk prövning.

26. *god klinisk sed*: uppsättning detaljerade etiska och vetenskapliga kvalitetskrav för utformning, utförande, genomförande, övervakning, granskning, registrering, analys och rapportering av kliniska prövningar som säkerställer att försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande är skyddade, och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.
27. *inspektion*: den verksamhet som bedrivs av en behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, anläggningar, register, åtgärder för kvalitetssäkring och alla andra resurser som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan finnas på prövningsstället, hos sponsorn och/eller den organisation som kontrakterats för forskning eller på andra anläggningar som den behöriga myndigheten anser behöver inspekteras.
28. *incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson vid administreringen av ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.
29. *allvarlig incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som oavsett dos medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning eller förorsakar en medfödd anomali eller missbildning, leder till döden eller är livshotande.
30. *oförutsedd allvarlig biverkning*: allvarlig biverkning vars art, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med referenssäkerhetsinformationen.

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

### *Artikel 3* *Allmän princip*

En klinisk prövning får endast genomföras om

- försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande skyddas, och
- de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

## **Kapitel II** **Tillståndsförfaranden för kliniska prövningar**

### *Artikel 4* *Förhandstillstånd*

För en klinisk prövning ska det krävas tillstånd i enlighet med detta kapitel.

*Artikel 5*  
*Inlämnande av ansökan*

1. För att få tillstånd ska sponsorn lämna in en ansökan till den avsedda berörda medlemsstaten via den webbportal som avses i artikel 77 (nedan kallad *EU-portalen*).

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

Om den föreslagna medlemsstaten avböjer att vara rapporterande medlemsstat, ska den komma överens med en annan medlemsstat om att den senare ska vara rapporterande medlemsstat. Om ingen berörd medlemsstat accepterar att vara rapporterande medlemsstat ska den medlemsstat som först föreslogs vara rapporterande medlemsstat.

2. Senast sex dagar efter det att ansökan lämnats in ska den medlemsstat som föreslagits som rapporterande medlemsstat underrätta sponsorn om följande via EU-portalen:
  - a) Om det är den staten själv som är rapporterande medlemsstat eller om någon annan berörd medlemsstat är rapporterande medlemsstat.
  - b) Om den kliniska prövningen omfattas av den här förordningen.
  - c) Om ansökan är fullständig i enlighet med bilaga I.
  - d) Om den kliniska prövningen betraktas som en låginterventionsprövning, om detta är vad sponsorn hävdar.

3. Om den medlemsstat som föreslagits som rapporterande medlemsstat inte har underrättat sponsorn inom den tidsfrist som avses i punkt 2 ska det anses att den kliniska prövning som ansökan gäller omfattas av denna förordning, att ansökan är fullständig och att den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning om detta är vad sponsorn hävdar; vidare ska den föreslagna medlemsstaten vara rapporterande medlemsstat.

4. Om den föreslagna rapporterande medlemsstaten finner att ansökan inte är fullständig, att den kliniska prövning som ansökan gäller inte omfattas av denna förordning eller att den kliniska prövningen inte är en låginterventionsprövning även om detta är vad sponsorn hävdar, ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och dessutom fastställa en tidsfrist på högst sex dagar inom vilken sponsorn får lämna synpunkter eller komplettera sin ansökan via EU-portalen.

Om sponsorn inte har lämnat några synpunkter eller kompletterat ansökan inom den tidsfrist som avses i första stycket, ska ansökan anses återkallad.

Om den medlemsstat som föreslagits som rapporterande medlemsstat inte har underrättat sponsorn enligt punkt 2 a–d inom tre dagar efter mottagandet av synpunkterna eller den kompletterade ansökan, ska ansökan anses vara fullständig, den kliniska prövningen ska anses omfattas av denna förordning, den kliniska prövningen ska betraktas som en låginterventionsprövning om detta är vad sponsorn hävdar, och den föreslagna medlemsstaten ska vara rapporterande medlemsstat.

5. Vid tillämpningen av detta kapitel ska den dag då sponsorn underrättas i enlighet med punkt 2 räknas som valideringsdatum för ansökan. Om sponsorn inte underrättas ska valideringsdatum vara den sista dagen av de tidsfrister som avses i punkterna 2 och 4.

#### *Artikel 6*

#### *Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del I*

1. Den rapporterande medlemsstaten ska bedöma ansökan med beaktande av följande aspekter:
- a) Överensstämmelse med kapitel V med avseende på följande:
- i) Den förväntade terapeutiska nyttan och folkhälsonyttan med beaktande av
- prövningsläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem,
  - den kliniska prövningens relevans med hänsyn till det nuvarande forskningsläget och till frågan om huruvida den kliniska prövningen har rekommenderats av eller är ett krav från tillsynsmyndigheter som ansvarar för bedömning och godkännande av utsläppandet på marknaden av läkemedel,
  - tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen, med hänsyn till statistiska metoder, prövningens utformning och prövningsmetoder (inklusive urvalsstorlek och randomisering samt jämförelseläkemedel och utfallsmått).
- ii) Risker och olägenheter för försökspersonen med beaktande av
- prövningsläkemedlens och tilläggläkemedlens karakteristika och kunskapen om dem,
  - interventionens karakteristika i förhållande till normal klinisk praxis,
  - säkerhetsåtgärderna, inklusive bestämmelser för riskminimeringsåtgärder, övervakning, säkerhetsrapportering och säkerhetsplan, och
  - den risk för försökspersonernas hälsa som det medicinska tillstånd för vilket prövningsläkemedlet undersöks kan innebära.
- b) Överensstämmelse med de krav avseende tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggläkemedel som anges i kapitel IX.
- c) Överensstämmelser med de märkningskrav som anges i kapitel X.
- d) Prövarhandbokens fullständighet och korrekthet.

2. Den rapporterade medlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport. Bedömningen av de aspekter som avses i punkt 1 ska utgöra del I i utredningsrapporten.
3. Utredningsrapporten ska innehålla någon av följande slutsatser rörande de aspekter som tas upp i del I i utredningsrapporten:
  - a) Den kliniska prövningen får genomföras mot bakgrund av de krav som fastställs i den här förordningen.
  - b) Den kliniska prövningen får med hänsyn till de krav som fastställs i den här förordningen genomföras, men endast på villkor att prövningen uppfyller särskilda villkor som ska anges uttryckligen i slutsatsen.
  - c) Prövningen får med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning inte genomföras.
4. Den rapporterade medlemsstaten ska lämna del I i utredningsrapporten, inklusive dess slutsats, till sponsorn och till övriga berörda medlemsstater inom följande tidsfrister:
  - a) Senast tio dagar efter valideringsdatum för låginterventionsprövningar.
  - b) Senast 25 dagar efter valideringsdatum för andra kliniska prövningar än låginterventionsprövningar:
  - c) Senast 30 dagar efter valideringsdatum för kliniska prövningar med ett prövningsläkemedel för avancerad terapi.

Vid tillämpningen av detta kapitel ska bedömningsdatum vara den dag då utredningsrapporten lämnas till sponsorn och övriga berörda medlemsstater.

5. Fram till bedömningsdatum får alla berörda medlemsstater lämna synpunkter som är relevanta för ansökan till den rapporterade medlemsstaten. Den rapporterade medlemsstaten ska ta vederbörlig hänsyn till dessa synpunkter.
6. Den rapporterade medlemsstaten, och endast den, får mellan valideringsdatum och bedömningsdatum begära in kompletterande förklaringar från sponsorn med hänsyn till de synpunkter som avses i punkt 5.

I syfte att inhämta dessa kompletterande förklaringar får den rapporterade medlemsstaten förlänga den tidsfrist som avses i punkt 4 till högst 10 dagar i fråga om låginterventionsprövningar och till högst 20 dagar i fråga om andra prövningar än låginterventionsprövningar.

Om det när de kompletterande förklaringarna inkommer återstår mindre än tre dagar av tidsfristen för inlämnande av del I i utredningsrapporten i fråga om låginterventionsprövningar eller mindre än fem dagar i fråga om andra prövningar än låginterventionsprövningar, ska tidsfristen förlängas till tre respektive fem dagar.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande förklaringar inom den tidsfrist som den rapporterade medlemsstaten fastställt i enlighet med andra stycket, ska ansökan anses återkallad.

Både begäran om kompletterande förklaringar och de kompletterande förklaringarna ska lämnas via EU-portalerna.

7. Sponsorn får på eget initiativ ändra innehållet i ansökan endast under tidsperioden mellan valideringsdatum och bedömningsdatum, och endast om det finns motiverade skäl till det. I sådana fall får den rapporterande medlemsstaten, beroende på ändringarnas omfattning, besluta om ett tillfälligt uppehåll på högst 60 dagar i den tidsfrist som avses i punkt 4.

#### *Artikel 7*

#### *Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del II*

1. Varje berörd medlemsstat ska för sitt eget territorium bedöma ansökan med avseende på följande aspekter:
  - a) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om informerat samtycke.
  - b) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om belöning eller ersättning till prövare och försökspersoner.
  - c) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om formerna för rekrytering av försökspersoner .
  - d) Överensstämmelsen med direktiv 95/46/EG.
  - e) Överensstämmelsen med artikel 46.
  - f) Överensstämmelsen med artikel 47.
  - g) Överensstämmelsen med artikel 72.
  - h) Överensstämmelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonen.

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

2. Varje berörd medlemsstat ska slutföra sin bedömning senast tio dagar efter valideringsdatum. Den får av motiverade skäl och endast inom den tidsfristen begära in kompletterande förklaringar från sponsorn rörande de aspekter som avses i punkt 1.
3. För att erhålla kompletterande förklaringar från sponsorn får den berörda medlemsstaten besluta om ett tillfälligt uppehåll på högst tio dagar i den tidsfrist som anges i punkt 2.

Om det när de kompletterande förklaringarna inkommer återstår mindre än fem dagar av tidsfristen för att slutföra den bedömning som avses i punkt 1, ska den förlängas till fem dagar.



Om sponsorn inte lämnar kompletterande förklaringar inom den tidsfrist som fastställs av medlemsstaten i enlighet med första stycket, ska ansökan anses återkallad. Återkallandet ska endast gälla för den berörda medlemsstaten.

Begäran och de kompletterande förklaringarna ska lämnas via EU-portalen.

#### *Artikel 8*

##### *Beslut om den kliniska prövningen*

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

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast tio dagar efter bedömningsdatum eller den sista dagen av den bedömning som avses i artikel 7, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast.

2. Om slutsatsen rörande del I i den rapporterade medlemsstatens utredningsrapport är att den kliniska prövningen kan godtas eller kan godtas på vissa villkor, ska den berörda medlemsstatens slutsats vara densamma som den rapporterade medlemsstatens.

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

- a) Betydande skillnader mellan normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten och i den rapporterade medlemsstaten vilka skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis.
- b) Överträdelse av den nationella lagstiftning som avses i artikel 86.

Om den berörda medlemsstaten motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket led a, ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering som bygger på vetenskapliga och socioekonomiska argument samt en sammanfattning av dessa, till kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn.

3. Om, vad gäller del I i utredningsrapporten, den kliniska prövningen är godtagbar eller kan godtas på vissa villkor, ska den berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om del II i utredningsrapporten.
4. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de tidsfrister som avses i punkt 1, ska slutsatsen om del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen.
5. De berörda medlemsstaterna ska inte begära kompletterande förklaringar från sponsorn efter bedömningsdatum.
6. Vid tillämpningen av detta kapitel ska underrättelsesdatum vara den dag då sponsorn underrättas om det beslut som avses i punkt 1. Om sponsorn inte har underrättats i

enlighet med punkt 1 ska underrättelsedatum vara den sista dagen av den tidsfrist som föreskrivs i punkt 1.

#### *Artikel 9*

##### *Personer som bedömer ansökan*

1. Medlemsstaterna ska se till att de personer som validerar och bedömer ansökan inte berörs av intressekonflikter, är oberoende av såväl sponsorn som den institution där provningsstället är beläget och de provare som deltar samt är fri från varje annan otillbörlig påverkan.
2. Medlemsstaterna ska se till att bedömningen görs gemensamt av ett rimligt antal personer vilka tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet.
3. Vid bedömningen ska man ta hänsyn till en ståndpunkt som intas av minst en person vars primära intresseområde inte är vetenskapligt. Vidare ska minst en patients ståndpunkt beaktas.

#### *Artikel 10*

##### *Särskilda hänsyn när det gäller sårbara personer*

1. Om försökspersonerna är underåriga ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn till pediatrik sakkunskap eller till råd som inhämtats om kliniska, etiska och psykosociala frågor inom pediatriken.
2. Om försökspersonerna inte är beslutskompetenta ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn till sakkunskap om den aktuella sjukdomen och berörda patientgruppen eller till råd som inhämtats om kliniska, etiska och psykosociala frågor på det område som den aktuella sjukdomen tillhör och om den berörda patientgruppen.
3. I ansökningar om tillstånd för sådana kliniska prövningar som avses i artikel 32 ska särskild hänsyn tas till de förhållanden under vilka en klinisk prövning genomförs.

#### *Artikel 11*

##### *Inlämning och bedömning av ansökningar begränsat till aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten*

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

Efter underrättelsen om beslutet om de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten får sponsorn ansöka om ett tillstånd som begränsas till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten. I detta fall ska den ansökan bedömas i enlighet med artikel 7 och den berörda medlemsstaten ska meddela sitt beslut rörande del II i utredningsrapporten i enlighet med artikel 8.

*Artikel 12*  
*Återkallande*

Sponsorn får återkalla sin ansökan när som helst fram till bedömningsdatumet. I ett sådant fall ska ansökan återkallas med avseende på alla berörda medlemsstater.

*Artikel 13*  
*Ny ansökan*

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

*Artikel 14*  
*Senare tillägg av en berörd medlemsstat*

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

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

2. Den rapporterande medlemsstaten för den ansökan som avses i punkt 1 ska vara den som var rapporterande medlemsstat för det inledande tillståndsförfarandet.
3. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska inom följande tidsfrister genom ett enda beslut underrätta sponsorn via EU-portalen om huruvida den kliniska prövningen har beviljats tillstånd, om den har godkänts på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd har avslagits:

- a) Senast 25 dagar efter inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 i fråga om låginterventionsprövningar.
- b) Senast 35 dagar efter inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 i fråga om andra kliniska prövningar än låginterventionsprövningar.
- c) Senast 40 dagar efter inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 i fråga om alla kliniska prövningar av ett prövningsläkemedel för avancerad terapi.

4. Om den rapporterande medlemsstatens slutsats vad gäller del I i utredningsrapporten är att den kliniska prövningen kan godtas eller kan godtas på vissa villkor, ska den ytterligare berörda medlemsstatens slutsats vara densamma som slutsatsen från den rapporterande medlemsstat som avses i artikel 6.3.

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

- a) Betydande skillnader mellan normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten och i den rapporterande medlemsstaten vilka skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis.
- b) Överträdelse av den nationella lagstiftning som avses i artikel 86.

Om den ytterligare berörda medlemsstaten motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket led a, ska den via EU-portalen meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering som bygger på vetenskapliga och socioekonomiska argument samt en sammanfattning av dessa, till kommissionen, till alla medlemsstater och till sponsorn.

5. Mellan inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 och den dag då relevant tidsfrist enligt punkt 3 utlöper får den ytterligare berörda medlemsstaten underrätta den rapporterande medlemsstaten om eventuella överväganden rörande ansökan.
6. Den rapporterande medlemsstaten, och endast den, får mellan inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1 och den dag då relevant tidsfrist enligt punkt 3 utlöper begära in kompletterande förklaringar från sponsorn rörande del I i utredningsrapporten, med hänsyn till de överväganden som avses i punkt 5.

För att erhålla dessa kompletterande förklaringar får den rapporterande medlemsstaten förlänga relevant tidsfrist enligt punkt 3 med högst 10 dagar i fråga om låginterventionsprövningar och med högst 20 dagar i fråga om andra prövningar än låginterventionsprövningar.

Om det när de kompletterande förklaringarna inkommer återstår mindre än tre dagar av tidsfristen för att tillkännage det beslut som avses i punkt 4 i fråga om låginterventionsprövningar eller mindre än fem dagar i fråga om andra prövningar än låginterventionsprövningar, ska tidsfristen förlängas till tre respektive fem dagar.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande förklaringar inom den tidsfrist som den rapporterande medlemsstaten fastställt i enlighet med andra stycket, ska ansökan anses återkallad.

Begäran och de kompletterande förklaringarna ska lämnas via EU-portalen.

7. Den ytterligare berörda medlemsstaten ska för sitt territorium bedöma de aspekter som avser del II i utredningsrapporten senast tio dagar efter inlämningsdagen för den ansökan som avses i punkt 1. När dess territorium berörs får den inom denna tidsfrist av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande förklaringar avseende aspekter som avser del II i utredningsrapporten.
8. För att erhålla kompletterande förklaringar får den ytterligare berörda medlemsstaten besluta om ett tillfälligt uppehåll på högst tio dagar i den tidsfrist som avses i punkt 7. Om det när de kompletterande förklaringarna inkommer återstår mindre än fem dagar av tidsfristen för att bedöma de aspekter som avser del II i utredningsrapporten, ska den förlängas till fem dagar.

Såväl begäran om kompletterande förklaringar som de kompletterande förklaringarna ska lämnas via EU-portalen.

9. Om den kliniska prövningen vad gäller del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas på vissa villkor, ska den ytterligare berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om del II i utredningsrapporten.
10. Om den ytterligare berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom relevant tidsfrist enligt punkt 3, ska slutsatsen om del I i utredningsrapporten betraktas som den ytterligare berörda medlemsstatens beslut om ansökan om tillstånd för den kliniska prövningen.
11. En sponsor får inte lämna in en ansökan i enlighet med denna artikel i avvaktan på ett förfarande enligt kapitel III som gäller den berörda kliniska prövningen.

### **Kapitel III**

## **Tillståndsförfarande för en väsentlig ändring rörande en klinisk prövning**

#### *Artikel 15* *Allmänna principer*

En väsentlig ändring får endast genomföras om den har beviljats tillstånd i enlighet med det förfarande som föreskrivs i detta kapitel.

#### *Artikel 16* *Inlämnande av ansökan*

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

#### *Artikel 17* *Validering av en ansökan om tillstånd för en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten*

1. Den rapporterande medlemsstaten för tillståndet för en väsentlig ändring ska vara den rapporterande medlemsstat som hade hand om det ursprungliga tillståndsförfarandet.
2. Inom fyra dagar efter det att ansökan lämnats in ska den rapporterande medlemsstaten underrätta sponsorn om följande via EU-portalen:
  - a) Huruvida den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten.
  - b) Huruvida ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.
  - c) Om den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning, huruvida den fortfarande ska betraktas som en låginterventionsprövning efter den väsentliga ändringen.

3. Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den tid som avses i punkt 2, ska det anses att den väsentliga ändring som ansökan gäller rör en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten, ansökan ska anses vara fullständig, och om den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning ska den fortfarande ska betraktas som en låginterventionsprövning efter den väsentliga ändringen.
4. Om den rapporterande medlemsstaten konstaterar att ansökan inte avser en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten, att ansökan inte är fullständig eller att den kliniska prövningen efter den väsentliga ändringen inte längre är en låginterventionsprövning, i motsats till vad sponsorn hävdar, ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalen och ska fastställa en tidsfrist på högst sex dagar inom vilken sponsorn kan lämna synpunkter eller komplettera ansökan via EU-portalen.

Om sponsorn inte har lämnat några synpunkter eller kompletterat ansökan inom den tidsfrist som avses i första stycket, ska ansökan anses återkallad.

Om den rapporterande medlemsstaten inte har underrättat sponsorn enligt punkt 2 a–c inom tre dagar efter det att synpunkterna eller den kompletterade ansökan inkommit ska ansökan anses vara fullständig, och om den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning ska den fortfarande betraktas som en låginterventionsprövning efter den väsentliga ändringen.

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

#### *Artikel 18*

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

1. Den rapporterande medlemsstaten ska bedöma ansökan och utarbeta en utredningsrapport.
2. Utredningsrapporten ska innehålla någon av följande slutsatser rörande de aspekter som tas upp i del I i utredningsrapporten:
  - a) Den väsentliga ändringen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.
  - b) Den väsentliga ändringen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i den här förordningen, under förutsättning att den överensstämmer med särskilda villkor som uttryckligen ska anges i slutsatsen.
  - c) Den väsentliga ändringen är inte godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.
3. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna del I i utredningsrapporten, inklusive dess slutsats, till sponsorn och till de andra berörda medlemsstaterna senast 15 dagar efter valideringsdatum.

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

4. Fram till bedömningsdatumet får alla berörda medlemsstater lämna synpunkter till den rapporterade medlemsstaten som är relevanta för ansökan. Den rapporterade medlemsstaten ska ta vederbörlig hänsyn till dessa synpunkter.
5. Den rapporterade medlemsstaten, och endast den, får mellan valideringsdatum och bedömningsdatum begära in kompletterande förklaringar från sponsorn med hänsyn till de synpunkter som avses i punkt 4.

För att erhålla dessa kompletterande förklaringar får den rapporterade medlemsstaten besluta om ett uppehåll på högst 10 dagar i den tidsfrist som avses i punkt 4.

Om det när de kompletterande förklaringarna inkommer återstår mindre än fem dagar av tidsfristen för inlämnande av del I i utredningsrapporten, ska den förlängas till fem dagar.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande förklaringar inom den tidsfrist som den rapporterade medlemsstaten fastställt i enlighet med andra stycket, ska ansökan anses återkallad.

Begäran och de kompletterande förklaringarna ska lämnas via EU-portalen.

6. Sponsorn får på eget initiativ ändra innehållet i ansökan endast under tidsperioden mellan valideringsdatum och bedömningsdatum, men endast om det finns motiverade skäl till det. I detta fall får den rapporterade medlemsstaten, beroende på hur omfattande ändringar som görs av innehållet i ansökan, besluta om ett uppehåll på högst 60 dagar i den tidsfrist som avses i punkt 3.

#### *Artikel 19*

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

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

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast tio dagar efter bedömningsdatumet.

2. Om den rapporterade medlemsstatens slutsats är att den väsentliga ändringen är godtagbar eller kan godtas på vissa villkor, ska den berörda medlemsstatens slutsats vara densamma som den rapporterade medlemsstatens.

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

- a) Betydande skillnader mellan normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten och i den rapporterade medlemsstaten vilka skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis.
- b) Överträdelse av den nationella lagstiftning som avses i artikel 86.

Om den berörda medlemsstaten motsätter sig slutsatsen på grundval av andra stycket led a ska den via EU-portalerna meddela sina invändningar, tillsammans med en detaljerad motivering som bygger på vetenskapliga och socioekonomiska argument samt en sammanfattning av dessa, till kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn.

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

#### *Artikel 20*

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

1. Senast fyra dagar efter det att ansökan lämnats in ska den berörda medlemsstaten underrätta sponsorn via EU-portalerna om följande:
  - a) Huruvida den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten.
  - b) Huruvida ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.
2. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn inom den tidsfrist som avses i punkt 1 ska den väsentliga ändring som ansökan gäller anses röra en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten och ansökan ska anses vara fullständig.
3. Om den berörda medlemsstaten finner att den väsentliga ändringen inte rör en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten eller att ansökan inte är fullständig, ska den underrätta sponsorn om detta via EU-portalerna och dessutom fastställa en tidsfrist på högst sex dagar inom vilken sponsorn får lämna synpunkter eller komplettera sin ansökan via EU-portalerna.

Om sponsorn inte har lämnat några synpunkter eller kompletterat ansökan inom den tidsfrist som avses i första stycket, ska ansökan anses återkallad.

Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn enligt punkt 1 a och b senast tre dagar efter det att synpunkterna eller den kompletterade ansökan inkommit, ska den väsentliga ändringen anses röra en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten och ansökan ska betraktas som fullständig.

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



5. Den berörda medlemsstaten ska bedöma ansökan och underrätta sponsorn via EU-portalen om huruvida den väsentliga ändringen godkänns, huruvida den godkänns på vissa villkor eller huruvida ansökan har avslagits.

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast tio dagar efter valideringsdatum.

6. När den berörda medlemsstatens territorium berörs får den inom den tidsfrist som avses i punkt 5 andra stycket av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande förklaringar avseende den väsentliga ändringen.

För att erhålla kompletterande förklaringar får den berörda medlemsstaten besluta om ett tillfälligt uppehåll på högst tio dagar i den tidsfrist som avses i punkt 5 andra stycket.

Om det när de kompletterande förklaringarna inkommer återstår mindre än fem dagar av tidsfristen för att tillkännage det beslut som avses punkt 5 andra stycket, ska den förlängas till fem dagar.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande förklaringar inom den tidsfrist som medlemsstaten fastställt i enlighet med första och andra stycket, ska ansökan anses återkallad.

Begäran och de kompletterande förklaringarna ska lämnas via EU-portalen.

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

#### *Artikel 21*

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

1. Om en väsentlig ändring gäller aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten, ska ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen valideras i enlighet med artikel 17.
2. De aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten ska bedömas i enlighet med artikel 18 och de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten ska bedömas i enlighet med artikel 22.

#### *Artikel 22*

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

1. Varje berörd medlemsstat ska för sitt territorium bedöma de aspekter av den väsentliga ändringen som omfattas av del II i utredningsrapporten, senast tio dagar efter valideringsdatum.

2. När den berörda medlemsstatens territorium berörs får den inom den tidsfrist som avses i punkt 1 av motiverade skäl begära att sponsorn lämnar kompletterande förklaringar avseende den väsentliga ändringen.
3. I syfte att inhämta kompletterande förklaringar från sponsorn får den berörda medlemsstaten besluta om ett tillfälligt uppehåll på högst tio dagar i den tidsfrist som avses i punkt 1.

Om det när de kompletterande förklaringarna inkommer återstår mindre än fem dagar av tidsfristen för att utföra den bedömning som avses i punkt 1, ska tidsfristen förlängas till fem dagar.

Om sponsorn inte lämnar kompletterande förklaringar inom den tidsfrist som avses i första och andra stycket, ska ansökan anses återkallad.

Begäran och de kompletterande förklaringarna ska lämnas via EU-portalen.

### *Artikel 23*

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

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

Underrättelsen ska ske genom ett enda beslut senast tio dagar efter bedömningsdatumet eller den sista dagen av den bedömning som avses i artikel 22, beroende på vilken tidpunkt som infaller senast.

2. Om den rapporterade medlemsstatens slutsats är att den väsentliga ändring som omfattas av del I i bedömningen är godtagbar eller kan godtas på vissa villkor, ska den berörda medlemsstatens slutsats vara densamma som den rapporterade medlemsstatens.

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

- a) Betydande skillnader mellan normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten och i den rapporterade medlemsstaten vilka skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis.
- b) Överträdelse av den nationella lagstiftning som avses i artikel 86.

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

3. Om en väsentlig ändring av aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas på vissa villkor, ska den berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten.
4. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de tidsfrister som avses i punkt 1, ska slutsatsen om den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen.

#### *Artikel 24*

#### *Personer som bedömer ansökan*

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

## **Kapitel IV**

### **Ansökningshandlingar**

#### *Artikel 25*

#### *Uppgifter som lämnas in i ansökan*

1. En ansökan om tillstånd för en klinisk prövning ska innehålla all den dokumentation och information som behövs för validering och bedömning enligt kapitel II och som avser
  - a) prövningen, inklusive det vetenskapliga sammanhanget och de åtgärder som vidtagits,
  - b) sponsor, prövare, potentiella försökspersoner, försökspersoner och prövningsställen,
  - c) prövningsläkemedlen och vid behov tilläggläkemedlen, i synnerhet deras karakteristika samt märkning, tillverkning och kontroll av dem,
  - d) åtgärder för att skydda försökspersonerna.Förteckningen över dokumentation och information finns i bilaga I.
2. En ansökan om tillstånd för en väsentlig ändring ska innehålla följande dokumentation och information som är nödvändig för den validering och bedömning som avses i kapitel III:
  - a) En hänvisning till den kliniska prövning eller de kliniska prövningar som berörs av den väsentliga ändringen.
  - b) En tydlig beskrivning av den väsentliga ändringen.
  - c) En presentation av data och ytterligare information som stöder den väsentliga ändringen, vid behov.

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

Förteckningen över dokumentation och uppgifter finns i bilaga II.

3. Icke-kliniska data som lämnats i en ansökan ska baseras på studier som överensstämmer med unionens lagstiftning om principer för god laboratoriesed som gäller vid tidpunkten för genomförandet av dessa studier, eller motsvarande standarder.
4. När hänvisning görs i ansökan till data som genererats vid en klinisk prövning, ska den kliniska prövningen ha genomförts i enlighet med denna förordning.
5. Om en klinisk prövning har genomförts utanför unionen ska den följa principer som motsvarar de som fastställs i denna förordning för försökspersoners rättigheter och säkerhet samt tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.
6. De data från den kliniska prövningen som lämnas i ansökan ska baseras på kliniska prövningar som innan de inleds har registrerats i ett offentligt register som är ett primärregister i Världshälsoorganisationens internationella registerplattform för kliniska prövningar.
7. Data som lämnats i en ansökan och som inte uppfyller bestämmelserna i punkterna 3–6 ska inte beaktas vid bedömningen av en ansökan om tillstånd för en klinisk prövning eller en väsentlig ändring.

#### *Artikel 26 Språkrav*

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

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

#### *Artikel 27 Uppdatering genom delegerade akter*

Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 85 för att ändra bilagorna I och II i syfte att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till den globala utvecklingen på regelområdet.

## Kapitel V

### Skydd av försökspersoner och informerat samtycke

#### *Artikel 28* *Allmänna bestämmelser*

1. En klinisk prövning får genomföras endast om alla villkor nedan är uppfyllda:
  - a) Den förväntade terapeutiska nyttan och nyttan för folkhälsan motiverar de förutsebara riskerna och olägenheterna.
  - b) Kravet i led a efterlevs ständigt.
  - c) Försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, dennes legala ställföreträdare, har gett ett informerat samtycke.
  - d) Försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, dennes legala ställföreträdare, har haft möjlighet, genom ett möte på förhand med prövaren eller en medlem i forskarlaget, att få information om målet för prövningen, dess risker och olägenheter och de förhållanden under vilka den genomförs, och försökspersonen har informerats om sin rätt att när som helst avsluta sitt deltagande utan negativa följder.
  - e) Försökspersonens rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör honom i enlighet med bestämmelserna i direktiv 95/46/EG.
2. Försökspersonens rättigheter, säkerhet och välbefinnande ska ges företräde framför vetenskapens och samhällets behov.
3. Försökspersonen kan när som helst utan negativa följder avsluta sitt deltagande i en klinisk prövning genom att återkalla sitt informerade samtycke. Återkallandet ska inte påverka den verksamhet för vilken samtycke redan lämnats.

#### *Artikel 29* *Informerat samtycke*

1. Försökspersonen eller dennes legala ställföreträdare ska skriftligen ge ett frivilligt informerat samtycke, som ska vara daterat och undertecknat, efter att han eller hon har blivit vederbörligen informerad om prövningens art, betydelse, konsekvenser och risker. Samtycket ska dokumenteras på lämpligt sätt. Om försökspersonen är oförmögen att skriva kan i undantagsfall ett muntligt samtycke ges i närvaro av minst ett oberoende vittne. Försökspersonen eller dennes legala ställföreträdare ska få en kopia av det dokument genom vilket det informerade samtycket har getts.
2. Den skriftliga information som ges till försökspersonen och/eller dennes legala ställföreträdare i syfte att inhämta informerat samtycke ska vara kortfattad, tydlig, relevant och begriplig för en lekman. Informationen ska innehålla både medicinska

och juridiska fakta. Försökspersonen ska också få information om sin rätt att återkalla samtycket.

3. Det ska finnas en kontaktpunkt som försökspersonen kan vända sig till för att få ytterligare information.

#### *Artikel 30*

##### *Kliniska prövningar på försökspersoner som inte är beslutskompetenta*

1. När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta och som inte har gett, eller som inte har vägrat att ge, informerat samtycke före beslutsinkompetensens inträde får kliniska prövningar genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, uppfylls:
  - a) Den legala ställföreträdaren har gett informerat samtycke och detta ger uttryck för försökspersonens förmodade vilja.
  - b) Den försöksperson som inte är beslutskompetent har fått information som rör prövningen, riskerna och nyttan och som är anpassad till hans eller hennes förmåga att förstå.
  - c) Prövaren tar hänsyn till uttryckliga önskemål från en försöksperson som inte är beslutskompetent men som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information han eller hon fått om att vägra delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen.
  - d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, med undantag för ersättning för deltagandet i den kliniska prövningen.
  - e) Forskningen är avgörande för validering av data som erhållits i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.
  - f) Forskningen har ett direkt samband med ett livshotande eller försvagande medicinskt tillstånd som försökspersonen lider av.
  - g) Den kliniska prövningen har utformats för att minimera smärta, obehag, rädsla och alla andra förutsebara risker som hör samman med sjukdomen och dess utvecklingsstadier, och både risktröskeln och graden av lidande har definierats särskilt och ses regelbundet över.
  - h) Det finns anledning att anta att deltagande i den kliniska prövningen medför nytta som uppväger riskerna för en försöksperson som inte är beslutskompetent, eller att deltagandet inte innebär några risker alls.
2. Försökspersonen ska i mån av möjlighet delta i förfarandet för inhämtande av samtycke.

*Artikel 31*  
*Klinisk prövning på underåriga*

1. Kliniska prövningar på underåriga får genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, uppfylls:
  - a) Den legala ställföreträdaren har gett informerat samtycke och detta ger uttryck för den underårigas förmodade vilja.
  - b) Personal som är utbildad för eller har erfarenhet av att arbeta med barn har gett den underåriga all relevant information om prövningen, riskerna och nyttan på ett sätt som anpassats till hans eller hennes ålder och mognad.
  - c) Prövaren tar vederbörlig hänsyn till uttryckliga önskemål från en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information han eller hon fått om att vägra delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen, med beaktande av den underårigas ålder och mognad.
  - d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges, med undantag för ersättning för deltagandet i den kliniska prövningen.
  - e) Forskningen är avgörande för validering av data som erhållits i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.
  - f) Forskningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som den berörde underårige lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga.
  - g) Den kliniska prövningen har utformats för att minimera smärta, obehag, rädsla och alla andra förutsebara risker som hör samman med sjukdomen och dess utvecklingsstadier, och både risktröskeln och graden av lidande har definierats särskilt och ses regelbundet över.
  - h) Den kliniska prövningen är av direkt nytta för patientgruppen.
2. Den underåriga ska delta i förfarandet för inhämtande av samtycke på ett sätt som är anpassat till hans eller hennes ålder och mognad.

*Artikel 32*  
*Kliniska prövningar i nödsituationer*

1. Genom undantag från artikel 28.1 c och d, artikel 30.1 a och b samt artikel 31.1 a och b får informerat samtycke till att fortsätta den kliniska prövningen inhämtas och information om den kliniska prövningen ges efter det att prövningen har inletts, förutsatt att samtliga omständigheter nedan föreligger:
  - a) Det är omöjligt att inhämta informerat samtycke från försökspersonen på förhand och att ge försökspersonen information på förhand på grund av att det är en brådskande situationen som orsakats av ett plötsligt livshotande eller annat plötsligt allvarligt medicinskt tillstånd.

- b) Det finns ingen legal ställföreträdare.
  - c) Försökspersonen har så vitt provaren vet inte tidigare gjort några invändningar.
  - d) Forskningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som gör det omöjligt att inhämta informerat samtycke eller tillhandahålla information på förhand.
  - e) Den kliniska prövningen innebär en minimal risk och en minimal börda för försökspersonen.
2. Det informerade samtycke som avses i punkt 1 ska inhämtas och information om den kliniska prövningen ges i enlighet med följande krav:
- a) När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta och underåriga ska det informerade samtycket enligt punkt 1 så fort som möjligt inhämtas från den legala ställföreträdaren och den information som avses i punkt 1 ska så fort som möjligt ges till försökspersonen.
  - b) När det gäller andra försökspersoner ska det informerade samtycket enligt punkt 1 så fort som möjligt inhämtas från den legala ställföreträdaren eller försökspersonen, beroende på vilket som är snabbast, och den information som avses i punkt 1 ska ges så fort som möjligt till den legala ställföreträdaren eller försökspersonen, beroende på vilket som är snabbast.

För tillämpningen av led b ska, om det informerade samtycket har inhämtats från den legala ställföreträdaren, informerat samtycke för att fortsätta prövningen inhämtas från försökspersonen så fort denne förmår ge sitt informerade samtycke.

## **Kapitel VI**

### **Den kliniska prövningens start och slut, förbud att fortsätta prövningen, tillfälligt avbrott av prövningen och prövning som avslutas i förtid**

#### *Artikel 33*

##### *Anmälan om den kliniska prövningens start och om avslutad rekrytering av försökspersoner*

1. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att en klinisk prövning som rör den medlemsstaten startar.  
  
Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövning som rör medlemsstaten har startat.
2. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att rekryteringen av försökspersoner till en klinisk prövning som rör den medlemsstaten har avslutats.  
  
Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att rekryteringen av försökspersoner har avslutats. Om rekryteringen återupptas ska punkt 1 tillämpas.



#### *Artikel 34*

##### *Den kliniska prövningens slut och kliniska prövningar som avslutas i förtid*

1. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att en klinisk prövning som rör den medlemsstaten har avslutats.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövning som rör medlemsstaten har avslutats.

2. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att den kliniska prövningen har avslutats.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från den kliniska prövningens slut.

3. Inom ett år från den kliniska prövningens slut ska sponsorn lämna in en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen till EU-databasen.

Om det av vetenskapliga skäl inte är möjligt att lämna in en sammanfattning av resultaten inom ett år ska sammanfattningen lämnas in så fort den är tillgänglig. I detta fall ska det i prövningsprotokollet anges när resultaten kommer att lämnas in och ges en förklaring.

4. För tillämpningen av denna förordning ska en klinisk prövning som fått förbud att fortsätta eller som tillfälligt avbrutits och som inte återupptas anses vara slut den dag då sponsorns beslut om att inte återuppta den kliniska prövningen är daterat. Om en klinisk prövning avslutas i förtid ska det datum detta sker anses vara prövningens slutdatum.

5. Om det fastställs ett preliminärt slutdatum för den kliniska prövningen före prövningens slut och resultaten av prövningen är tillgängliga ska en sammanfattning av resultaten lämnas in till EU-databasen inom ett år från det preliminära slutdatumet, utan att detta påverkar tillämpningen av punkt 3.

#### *Artikel 35*

##### *Prövningar som sponsorn tillfälligt avbryter eller avslutar i förtid av hänsyn till försökspersonernas säkerhet*

Om en klinisk prövning tillfälligt avbryts eller avslutas i förtid på grund av att nytta/riskförhållandet ändras och en klinisk prövning återupptas efter att den tillfälligt avbrutits ska detta för tillämpningen av denna förordning anses utgöra en väsentlig ändring av en klinisk prövning.

## Kapitel VII

# Säkerhetsrapportering i samband med kliniska prövningar

### Artikel 36

#### *Elektronisk databas för säkerhetsrapportering*

Den europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättades genom förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) ska skapa och upprätthålla en elektronisk databas för den rapportering som avses i artiklarna 38 och 39.

### Artikel 37

#### *Rapportering av incidenter och allvarliga incidenter från prövaren till sponsorn*

1. Prövaren ska rapportera incidenter eller onormala laboratoriesvar som enligt prövningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de tidsfrister som anges i prövningsprotokollet.
2. Prövaren ska omedelbart rapportera allvarliga incidenter till sponsorn, med undantag för sådana allvarliga incidenter som enligt prövningsprotokollet inte kräver någon rapport. Prövaren ska registrera alla allvarliga incidenter. Vid behov ska prövaren sända en uppföljande rapport till sponsorn.
3. Sponsorn ska föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren rapporterar till honom.

### Artikel 38

#### *Rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar från sponsorn till läkemedelsmyndigheten*

1. Sponsorn ska utan dröjsmål elektroniskt rapportera all relevant information om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar av prövningsläkemedel till den elektroniska databas som avses i artikel 36, i det fall att den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen uppstått vid en klinisk prövning genomförd av sponsorn eller vid en klinisk prövning med anknytning till sponsorn.
2. Tidsfristen för rapportering ska bero på hur allvarlig biverkningen är. För att säkerställa snabb rapportering får sponsorn vid behov lämna in en preliminär, ofullständig rapport som sedan följs upp av en fullständig rapport.
3. Om sponsorn på grund av resursbrist inte har möjlighet att rapportera till den elektroniska databas som avses i artikel 36 får denne rapportera till den medlemsstat där den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen uppstod. Den medlemsstaten ska rapportera den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen i enlighet med punkt 1.

### *Artikel 39*

#### *Årlig rapportering från sponsorn till läkemedelsmyndigheten*

1. När det gäller andra prövningsläkemedel än placebo som inte godkänts för försäljning och prövningsläkemedel som godkänts för försäljning, vilka enligt prövningsprotokollet inte används i enlighet med villkoren för godkännandet för försäljning ska sponsorn varje år lämna in en rapport i elektronisk form till läkemedelsmyndigheten om säkerheten hos varje prövningsläkemedel som används i en klinisk prövning som han eller hon är sponsor för.
2. Den skyldighet som avses i punkt 1 inleds när en klinisk prövning för första gången beviljas tillstånd enligt denna förordning. Perioden slutar när den sista kliniska prövningen som sponsorn genomför med prövningsläkemedlet avslutas.

### *Artikel 40*

#### *Medlemsstaternas bedömning*

1. Läkemedelsmyndigheten ska vidarebefordra den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 38 och 39 i elektronisk form till den berörda medlemsstaten.
2. Medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 38 och 39.

### *Artikel 41*

#### *Årlig rapportering från sponsorn till innehavaren av godkännandet för försäljning*

1. När det gäller läkemedel som godkänts för försäljning och som, enligt prövningsprotokollet, används i enlighet med villkoren för godkännandet för försäljning ska sponsorn varje år rapportera alla misstänkta allvarliga biverkningar till innehavaren av godkännandet för försäljning.
2. Den skyldighet som avses i punkt 1 inleds när en klinisk prövning för första gången beviljas tillstånd enligt denna förordning. Den slutar när den kliniska prövningen avslutas.

### *Artikel 42*

#### *Praktiska aspekter*

De praktiska aspekterna på säkerhetsrapporteringen enligt artiklarna 37–41 anges i bilaga III. Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 85 i syfte att ändra bilaga III av något av följande skäl:

- För att säkerställa ett högt skydd för försökspersonerna.
- För att förbättra informationen om läkemedels säkerhet.
- För att anpassa de tekniska kraven till den tekniska utvecklingen.

- För att fastställa eller ändra detaljerade bestämmelser om samarbete vid bedömningen av den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 38 och 39.
- För att ta hänsyn till ändringar i det internationella regelverket om kliniska prövningar.

*Artikel 43*  
*Rapportering om tilläggs läkemedel*

Säkerhetsrapportering för tilläggs läkemedel ska ske i enlighet med kapitel 3 i direktiv 2001/83/EG.

## **Kapitel VIII**

### **Genomförande av prövningen, övervakning utförd av sponsorn, utbildning och erfarenhet, tilläggs läkemedel**

*Artikel 44*  
*Överensstämmelse med prövningsprotokollet och god klinisk sed*

Den kliniska prövningen ska genomföras i enlighet med prövningsprotokollet.

Utan att det påverkar tillämpningen av unionens lagstiftning och särskilda riktlinjer från kommissionen ska sponsorn och prövaren när de utformar prövningsprotokollet och när de tillämpar denna förordning och prövningsprotokollet ta hänsyn till de kvalitetskrav som fastställs i ICH:s detaljerade internationella riktlinjer för god klinisk sed.

Kommissionen ska se till att de detaljerade internationella riktlinjer för god klinisk sed som avses i andra stycket är allmänt tillgängliga.

*Artikel 45*  
*Övervakning*

Sponsorn ska övervaka den kliniska prövningen på lämpligt sätt. Övervakningens omfattning och dess art ska fastställas av sponsorn med utgångspunkt i den kliniska prövningens karakteristika, bland annat följande:

- a) Huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning.
- b) Den kliniska prövningens mål och metoder.
- c) I vilken mån interventionen avviker från normal klinisk praxis.

#### *Artikel 46*

##### *Lämpligheten hos de personer som deltar i genomförandet av den kliniska prövningen*

Prövaren ska vara läkare enligt definitionen i den nationella lagstiftningen eller ska utöva ett yrke som i den berörda medlemsstaten ger behörighet att fungera som prövare på grund av den vetenskapliga bakgrund och erfarenhet av patientvård som krävs.

Övriga personer som deltar i genomförandet av en klinisk prövning ska ha den utbildning och den erfarenhet som krävs för att utföra sina respektive uppgifter.

#### *Artikel 47*

##### *Prövningsställets lämplighet*

Den anläggning där den kliniska prövningen ska genomföras bör vara lämplig för ändamålet.

#### *Artikel 48*

##### *Spårning, förvaring, destruktions och returnering av läkemedel*

1. Prövningsläkemedel ska vara spårbara och de ska förvaras, destrueras och returneras på ett sätt som är lämpligt och proportionerligt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, med beaktande av om prövningsläkemedlet har godkänts för försäljning och om det rör sig om en låginterventionsprövning.

Första stycket ska även gälla för tilläggs-läkemedel som inte godkänts för försäljning.

2. Den relevanta informationen om den spårbarhet, förvaring, destruktions och returnering av läkemedel som avses i punkt 1 ska ingå i ansökan.

#### *Artikel 49*

##### *Rapportering av allvarliga överträdelser*

1. Om sponsorn känner till att det vid en klinisk prövning som han är sponsor för har skett en allvarlig överträdelse av denna förordning eller av den version av prövningsprotokollet som gäller vid tidpunkten för överträdelserna ska han via EU-portalen meddela detta till den berörda medlemsstaten inom sju dagar från det att han har fått vetskap om överträdelserna.
2. För tillämpningen av denna artikel avses med allvarlig överträdelse en sådan överträdelse som sannolikt i betydande grad kommer att påverka försökspersonernas säkerhet och rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.

#### *Artikel 50*

##### *Övriga rapporteringsskyldigheter av vikt för försökspersonernas säkerhet*

1. Sponsorn ska utan dröjsmål underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om alla oförutsedda händelser som kan påverka nytta/riskförhållandet i den kliniska

prövningen men som inte är sådana misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som avses i artikel 38.

2. Sponsorn ska för de berörda medlemsstaterna via EU-portalen lägga fram alla inspektionsrapporter från myndigheter i tredjeländer om kliniska prövningar som genomförts av sponsorn.

#### *Artikel 51*

##### *Brådslande säkerhetsåtgärder*

1. Om en oförutsedd händelse sannolikt kommer att allvarligt påverka nytta/risikförhållandet ska sponsorn och prövaren vidta lämpliga brådslande säkerhetsåtgärder för att skydda försökspersonerna.
2. Sponsorn ska utan dröjsmål underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om händelsen och de åtgärder som vidtagits.
3. Denna artikel påverkar inte tillämpningen av kapitlen II och VII.

#### *Artikel 52*

##### *Prövarhandboken*

1. Sponsorn ska förse prövaren med en prövarhandbok.
2. Prövarhandboken ska innehålla alla sådana kliniska och icke-kliniska data om försöksläkemedlen som är relevanta för den kliniska prövningen.
3. Prövarhandboken ska uppdateras när ny säkerhetsinformation blir tillgänglig, och minst en gång per år.

#### *Artikel 53*

##### *Registrering, behandling, hantering och lagring av information*

1. All information som rör den kliniska prövningen ska registreras, behandlas, hanteras och lagras så att den kan rapporteras, tolkas och kontrolleras på ett korrekt sätt, samtidigt som försökspersonernas journaler och personuppgifter skyddas i enlighet med den tillämpliga lagstiftningen om skydd av personuppgifter.
2. Lämpliga tekniska och organisatoriska åtgärder ska vidtas för att skydda de personuppgifter och den information som behandlas från obehörig åtkomst, obehörigt röjande, obehörig spridning, ändring eller förstöring samt från förlust genom olyckshändelse, särskilt om behandlingen innefattar överföring av uppgifter i ett nätverk.

#### *Artikel 54*

##### *Prövningspärm*

Sponsorn och prövaren ska förvara en prövningspärm.

Innehållet i prövningspärmerna ska göra det möjligt att kontrollera genomförandet av den kliniska prövningen, med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika, bland annat huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning.

Prövarens prövningspärm och sponsorns prövningspärm kan ha olika innehåll om detta är motiverat med hänsyn till att prövarens och sponsorns skyldigheter är av olika art.

#### *Artikel 55* *Arkivering av prövningspärmerna*

Sponsorn och prövaren ska arkivera innehållet i prövningspärmerna i minst fem år efter den kliniska prövningens slut, om det inte i annan unionslagstiftning föreskrivs en längre arkiveringsperiod. Försökspersonernas patientjournaler ska dock arkiveras i enlighet med nationell lagstiftning.

Innehållet i prövningspärmerna ska arkiveras på ett sådant sätt att uppgifterna lätt kan tillhandahållas på begäran av de behöriga myndigheterna.

Alla eventuella överlåtelse av äganderätten till innehållet i prövningspärmerna ska dokumenteras. Den nya ägaren ska överta de skyldigheter som fastställs i denna artikel.

Sponsorn ska inom sin organisation utse personer som ska ansvara för arkiven. Endast dessa personer ska ha tillgång till arkiven.

Innehållet i prövningspärmerna ska arkiveras på ett sådant medium att det är fullständigt och läsbart under hela den tid som avses i första stycket.

Alla ändringar av innehållet i prövningspärmerna ska vara spårbara.

#### *Artikel 56* *Tilläggläkemedel*

1. Endast tilläggläkemedel som har godkänts för försäljning får användas i kliniska prövningar.
2. Punkt 1 ska inte gälla om det inte finns några tilläggläkemedel som godkänts för försäljning i unionen eller om sponsorn inte rimligen kan förväntas använda ett tilläggläkemedel som godkänts för försäljning. Grunderna för detta ska anges i prövningsprotokollet.

## **Kapitel IX**

### **Tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel**

#### *Artikel 57*

#### *Tillämpningsområde*

Utan hinder av artikel 1 ska detta kapitel tillämpas på tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel.

#### *Artikel 58*

#### *Tillstånd för tillverkning och import*

1. Tillverkning och import av prövningsläkemedel i unionen kräver tillstånd.
2. För att få det tillstånd som anges i punkt 1 ska sökanden uppfylla följande krav:
  - a) Sökanden ska för tillverkningen eller importen förfoga över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen, teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de krav som fastställs i denna förordning.
  - b) Sökanden ska stadigvarande och fortlöpande ha tillgång till en person som uppfyller kraven i artikel 49.2 och 49.3 i direktiv 2001/83/EG (nedan kallad *person med särskild kompetens*).
3. Sökanden ska i tillståndsansökan ange vilka typer av prövningsläkemedel och läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras, hur tillverkningen eller importen ska ske, hurdan tillverkningsprocessen är, om det är relevant, och på vilket ställe prövningsläkemedlen ska tillverkas samt ge närmare uppgifter om personen med särskild kompetens.
4. Artiklarna 42–46 e i direktiv 2001/83/EG ska tillämpas på det tillstånd för tillverkning och import som avses i punkt 1.
5. Punkt 1 ska inte tillämpas på någon av följande processer:
  - a) Ommärkning, ompackning, upplösning före användning eller förpackning, när dessa processer utförs vid sjukhus, vårdcentrum eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom medlemsstaterna är behöriga att utföra detta, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid dessa inrättningar.
  - b) Tillverkning eller import av radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel, när dessa processer utförs vid sjukhus, vårdcentrum eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom medlemsstaterna är behöriga att utföra detta, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid dessa inrättningar.



- c) Beredning av läkemedel i enlighet med artikel 3.1 och 3.2 i direktiv 2001/83/EG.
6. Medlemsstaterna ska ställa lämpliga och proportionerliga krav på de processer som anges i punkt 5 för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. Processerna ska övervakas regelbundet.

#### *Artikel 59*

##### *Skyldigheter för personer med särskild kompetens*

1. Personer med särskild kompetens ska se till att varje sats av prövningsläkemedlet som tillverkas i eller importeras till unionen uppfyller kraven i artikel 60 och ska intyga att dessa krav är uppfyllda.
2. Det intyg som avses i punkt 1 ska läggas fram av sponsorn på begäran av den berörda medlemsstaten.

#### *Artikel 60*

##### *Tillverkning och import*

1. Prövningsläkemedel ska tillverkas enligt tillverkningssed som garanterar läkemedlets kvalitet i syfte att garantera försökspersonernas säkerhet och att de kliniska data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta (nedan kallad *god tillverkningssed*). Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 85 i syfte att fastställa detaljerade krav för god tillverkningssed och därmed säkerställa kvaliteten på prövningsläkemedlen, med beaktande av försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet, den tekniska utvecklingen och det internationella regelverkets utveckling.
2. Punkt 1 ska inte gälla för de processer som anges i artikel 58.5.
3. Prövningsläkemedel som importeras till unionen ska tillverkas enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställts på grundval av denna förordning.

#### *Artikel 61*

##### *Ändring av prövningsläkemedel som godkänts för försäljning*

Artiklarna 58, 59 och 60 ska tillämpas på prövningsläkemedel som godkänts för försäljning endast när det gäller eventuella ändringar av sådana läkemedel som inte har godkänts för försäljning.

#### *Artikel 62*

##### *Tillverkning av tilläggs läkemedel*

Om tilläggs läkemedlet inte är godkänt för försäljning eller om ett tilläggs läkemedel som har godkänts för försäljning ändras, men denna ändring inte omfattas av godkännandet för försäljning, ska det tillverkas i enlighet med nödvändiga krav för att säkerställa att det är av tillräckligt hög kvalitet.

# Kapitel X

## Märkning

### Artikel 63

#### *Prövningsläkemedel och tilläggläkemedel som inte är godkända för försäljning*

1. Följande uppgifter ska finnas på ytter- och innerförpackningen för provningsläkemedel och tilläggläkemedel som inte är godkända för försäljning:
  - a) Uppgifter för att identifiera kontaktpersoner eller andra personer som är involverade i den kliniska prövningen.
  - b) Uppgifter för att identifiera den kliniska prövningen.
  - c) Uppgifter för att identifiera läkemedlet.
  - d) Uppgifter om användningen av läkemedlet.
2. De uppgifter som ska finnas på ytter- och innerförpackningen ska garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, oavsett om läkemedlen är provningsläkemedel eller tilläggläkemedel och oberoende av om de är läkemedel med särskilda egenskaper.

En förteckning över de uppgifter som ska finnas på ytter- och innerförpackningen finns i bilaga IV.

### Artikel 64

#### *Prövningsläkemedel och tilläggläkemedel som är godkända för försäljning*

1. Prövningsläkemedel och tilläggläkemedel som är godkända för försäljning ska vara märkta
  - a) i enlighet med artikel 63.1, eller
  - b) i enlighet med avdelning V i direktiv 2001/83/EG.
2. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 b ska ytterligare uppgifter för identifiering av prövningen och kontaktpersonen finnas på ytter- och innerförpackningen för provningsläkemedel som är godkända för försäljning, om det på grund av särskilda omständigheter vid den kliniska prövningen är nödvändigt för att garantera försökspersonernas säkerhet eller att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. En förteckning över dessa ytterligare uppgifter som ska finnas på ytter- och innerförpackningen finns i bilaga IV.

#### *Artikel 65*

#### *Radioaktiva läkemedel som används som prövningsläkemedel för medicinsk diagnos*

Artiklarna 63 och 64 ska inte gälla för radioaktiva läkemedel som används som prövningsläkemedel för medicinsk diagnos.

De läkemedel som avses i första stycket ska märkas på lämpligt sätt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

#### *Artikel 66*

#### *Språk*

Den berörda medlemsstaten ska fastställa vilket språk som ska användas för uppgifterna på märkningen. Läkemedlet får märkas på flera språk.

#### *Artikel 67*

#### *Delegerad akt*

Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 85 i syfte att ändra bilaga IV för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta eller för att beakta den tekniska utvecklingen.

## **Kapitel XI**

### **Sponsor och prövare**

#### *Artikel 68*

#### *Sponsor*

En klinisk prövning kan ha en eller flera sponsorer.

En sponsor får överlåta någon eller alla sina arbetsuppgifter till en enskild person, ett företag, en institution eller en organisation. Överlåtelsen ska inte påverka sponsorns skyldigheter.

Prövaren och sponsorn får vara en och samma person.

#### *Artikel 69*

#### *Med sponsorer*

1. Om den kliniska prövningen har fler än en sponsor ska alla sponsorer omfattas av sponsorns skyldigheter enligt denna förordning, om de inte kommer överens om annat genom ett avtal där deras respektive skyldigheter fastställs. Om det i avtalet inte särskilt anges vilken sponsor som har en viss skyldighet ska denna skyldighet gälla samtliga sponsorer.

2. Genom undantag från punkt 1 ska alla sponsorer vara skyldiga att utse en ansvarig sponsor för var och en av följande skyldigheter:
  - a) Att se till att sponsorns skyldigheter enligt tillståndsförfarandena i kapitlen II och III efterlevs.
  - b) Att svara på alla frågor från försökspersonerna, prövarna eller medlemsstaterna om den kliniska prövningen.
  - c) Att genomföra åtgärderna enligt artikel 74.

*Artikel 70*  
*Sponsorns kontaktperson i unionen*

Om sponsorn för en klinisk prövning inte är etablerad i unionen ska denna sponsor se till att det finns en kontaktperson som är etablerad i unionen. Alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas till kontaktpersonen. Alla meddelanden till kontaktpersonen ska anses som meddelanden till sponsorn.

*Artikel 71*  
*Ansvar*

Detta kapitel påverkar inte det civilrättsliga eller straffrättsliga ansvar som innehas av sponsorn, prövaren eller den person till vilken sponsorn har överlåtit arbetsuppgifter.

## **Kapitel XII**

### **Skadestånd, försäkring och nationell skadeersättningsmekanism**

*Artikel 72*  
*Skadestånd*

För andra kliniska prövningar än låginterventionsprövningar ska sponsorn se till att det i enlighet med den tillämpliga lagstiftningen om sponsorns och prövarens ansvar betalas ut ersättning för eventuella skador som vållats försökspersonen. Skadestånd ska betalas ut oberoende av sponsorns och prövarens finansiella kapacitet.

*Artikel 73*  
*Nationell skadeersättningsmekanism*

1. Medlemsstaterna ska föreskriva om en nationell skadeersättningsmekanism för utbetalning av skadestånd i enlighet med artikel 72.
2. Sponsorn ska anses följa bestämmelserna i artikel 72 om han eller hon utnyttjar den nationella skadeersättningsmekanismen i den berörda medlemsstaten.
3. Utnyttjande av den nationella skadeersättningsmekanismen ska vara gratis om den kliniska prövningen av objektivitetsskäl vid tidpunkten för ansökan om tillstånd för

prövningen inte var avsedd att användas för att få ett godkännande för försäljning för läkemedlet.

För alla andra kliniska provningar får en avgift tas ut för utnyttjande av den nationella skadeersättningsmekanismen. Medlemsstaterna ska fastställa avgiften utan vinstsyfte, med beaktande av den kliniska provningens risker, potentiella skador och sannolikheten för skador.

## **Kapitel XIII**

### **Medlemsstaternas tillsyn och unionens inspektioner och kontroller**

#### *Artikel 74*

##### *Korrigerande åtgärder som ska vidtas av medlemsstaterna*

1. Om en berörd medlemsstat på objektiva grunder anser att kraven i denna förordning inte längre uppfylls får den vidta följande åtgärder:
  - a) Avsluta den kliniska provningen i förtid.
  - b) Utfärda förbud att fortsätta den kliniska provningen.
  - c) Ändra någon aspekt av den kliniska provningen.
2. Samtliga medlemsstater ska underrättas om åtgärderna i punkt 1 via EU-portalen.

#### *Artikel 75*

##### *Inspektioner som utförs av medlemsstaterna*

1. Medlemsstaterna ska utse inspektörer som övervakar efterlevnaden av denna förordning. De ska till att inspektörerna är tillräckligt kvalificerade och får ändamålsenlig utbildning.
2. Den medlemsstat där inspektionen utförs ska svara för inspektionen.
3. Om en berörd medlemsstat har för avsikt att utföra en inspektion som gäller en eller flera kliniska provningar som genomförs i fler än en berörd medlemsstat ska den via EU-portalen underrätta de övriga berörda medlemsstaterna om sina avsikter och även underrätta dem om de slutsatser som dragits efter inspektionen.
4. Läkemedelsmyndigheten ska samordna medlemsstaternas samarbete vid inspektioner samt inspektioner som medlemsstaterna utför i tredjeländer och inspektioner som utförs inom ramen för en ansökan om godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004.
5. Efter inspektionen ska den medlemsstat under vars ansvar inspektionen har utförts utarbeta en inspektionsrapport. Medlemsstaten ska se till att sponsorn för den kliniska provningen i fråga har tillgång till inspektionsrapporten och ska även skicka den till EU-databasen via EU-portalen.

När inspektionsrapporten görs tillgänglig för sponsorn ska den medlemsstat som avses i första stycket se till att sekretessen bevaras.

6. Kommissionen ska fastställa bestämmelser om rutinerna för inspektionerna genom genomförandeakter. Genomförandeakterna ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 84.2.

#### *Artikel 76*

#### *Kontroller och inspektioner som utförs av unionen*

1. Kommissionen får göra kontroller för att verifiera
  - a) att medlemsstaterna korrekt övervakar efterlevnaden av denna förordning,
  - b) att regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen garanterar att punkt 8 i bilaga I till direktiv 2001/83/EG efterlevs, och
  - c) att regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen garanterar att artikel 25.3 i denna förordning efterlevs.
2. Kommissionen får utföra inspektioner om den anser det vara nödvändigt.

## **Kapitel XIV**

### **It-infrastruktur**

#### *Artikel 77*

#### *EU-portal*

Kommissionen ska skapa och upprätthålla en webbportal som fungerar som en gemensam ingång på unionsnivå för inlämning av data och information om kliniska prövningar i enlighet med denna förordning.

De data och den information som lämnas in via EU-portalen ska lagras i den EU-databas som avses i artikel 78.

#### *Artikel 78*

#### *EU-databas*

1. Kommissionen ska skapa och upprätthålla en databas på unionsnivå (nedan kallad *EU-databasen*). Kommissionen ska vara registeransvarig.

EU-databasen ska innehålla de data och den information som lämnats in i enlighet med denna förordning.

2. EU-databasen ska upprättas för att medlemsstaternas behöriga myndigheter ska kunna samarbeta där det är nödvändigt för tillämpningen av denna förordning och för att de ska kunna söka efter specifika kliniska prövningar. Den ska också göra det

möjligt för sponsorer att hänvisa till tidigare ansökningar om tillstånd för klinisk prövning eller för en väsentlig ändring.

3. EU-databasen ska vara offentlig, förutom om alla eller delar av de data och den information som ingår ska omfattas av sekretess på någon av följande grunder:
  - Skydd av personuppgifter i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001.
  - Skydd av information som rör affärshemligheter.
  - Säkerställande av att medlemsstaterna effektivt kan övervaka genomförandet av en klinisk prövning.
4. EU-databasen ska bara innehålla personuppgifter om detta är nödvändigt för tillämpningen av punkt 2.
5. Försökspersonernas personuppgifter ska inte vara allmänt tillgängliga.
6. Sponsorn ska ständigt uppdatera den information som finns i EU-databasen om eventuella ändringar av kliniska prövningar som inte utgör väsentliga ändringar men som är relevanta för medlemsstaternas övervakning av den kliniska prövningen.
7. Kommissionen och medlemsstaterna ska se till att den registrerade kan utnyttja sin rättighet att bli informerad om att behandling sker, att få tillgång till uppgifterna, begära rättelse och att göra invändningar mot behandlingen i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001 eller nationell lagstiftning om uppgiftsskydd som genomför direktiv 95/46/EG. De ska se till att den registrerade kan utöva rätten att få tillgång till uppgifter som gäller honom eller henne och rätten att få ofullständiga eller inkorrekta uppgifter korrigerade och raderade. Inom ramen för sina respektive skyldigheter ska kommissionen och medlemsstaterna se till att inkorrekt och olagligt behandlade uppgifter raderas, i enlighet med tillämplig lagstiftning. Uppgifterna ska korrigeras eller raderas så fort som möjligt, men senast 60 dagar efter den registrerades begäran.

## **Kapitel XV**

### **Samarbete mellan medlemsstaterna**

#### *Artikel 79*

#### *Nationella kontaktpunkter*

1. Varje medlemsstat ska utse en nationell kontaktpunkt för att underlätta de förfaranden som fastställs i kapitlen II och III.
2. Varje medlemsstat ska lämna uppgift om kontaktpunkten till kommissionen. Kommissionen ska offentliggöra en förteckning över kontaktpunkterna.

*Artikel 80*  
*Stöd från kommissionen*

Kommissionen ska stödja medlemsstaternas samarbete inom ramen för de tillståndsförfaranden som avses i kapitlen II och III i denna förordning och det samarbete som avses i artikel 40.2.

*Artikel 81*  
*Samordnande och rådgivande grupp för kliniska prövningar*

1. Härmed inrättas en särskild grupp för samordning och rådgivning när det gäller kliniska prövningar, bestående av de nationella kontaktpunkter som avses i artikel 79.
2. Gruppen ska ha följande uppgifter:
  - a) Stödja medlemsstaternas och kommissionens utbyte av information om erfarenheterna av genomförandet av denna förordning.
  - b) Bistå kommissionen i samband med det stöd som avses i artikel 80.
3. En företrädare för kommissionen ska vara ordförande för gruppen.
4. Gruppen ska sammanträda regelbundet och vid behov, på begäran av kommissionen eller en medlemsstat.
5. Kommissionen ska tillhandahålla ett sekretariat.

## **Kapitel XVI** **Avgifter**

*Artikel 82*  
*Allmän princip*

Denna förordning påverkar inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter för de verksamheter som fastställs i denna förordning, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning.

*Artikel 83*  
*En avgift per verksamhet per medlemsstat*

När det gäller bedömning enligt kapitlen II och III ska medlemsstaterna inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som deltar i denna bedömning.



## Kapitel XVII

### Genomförandeakter och delegerade akter

#### *Artikel 84* *Kommittéförfarande*

1. Kommissionen ska biträdas av ständiga kommittén för humanläkemedel som inrättats genom direktiv 2001/83/EG. Kommittén ska vara en kommitté i den mening som avses i förordning (EU) nr 182/2011.
2. När det hänvisas till denna punkt ska artikel 5 i förordning (EU) nr 182/2011 tillämpas.

Om kommitténs yttrande ska inhämtas genom skriftligt förfarande ska det förfarandet avslutas utan resultat om kommitténs ordförande, inom tidsfristen för att avge yttrandet, så beslutar eller en enkel majoritet av kommittéledamöterna så begär.

#### *Artikel 85* *Delegeringens utövande*

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.
2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 27, 42, 60 och 67 ska ges till kommissionen tills vidare från och med den dag då den här förordningen träder i kraft.
3. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 27, 42, 60 och 67 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.
4. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.
5. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 27, 42, 60 och 67 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

## Kapitel XVIII

### Övriga bestämmelser

#### *Artikel 86*

#### *Läkemedel som innehåller, består av eller härrör från celler*

Denna förordning ska inte påverka tillämpningen av nationell lagstiftning som, av skäl som inte tas upp i denna förordning, förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna uppgifter om relevant nationell lagstiftning.

#### *Artikel 87*

#### *Förhållande till annan lagstiftning*

Denna förordning påverkar inte tillämpningen av rådets direktiv 97/43/Euratom<sup>24</sup>, rådets direktiv 96/29/Euratom<sup>25</sup>, Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG<sup>26</sup> och Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG<sup>27</sup>.

#### *Artikel 88*

#### *Prövningsläkemedel som är gratis för försökspersonen*

Utan att det påverkar tillämpningen av medlemsstaternas ansvar för att besluta om sin hälso- och sjukvårdspolitik samt för att organisera och ge hälso- och sjukvård ska kostnaderna för prövningsläkemedel inte bäras av försökspersonen.

#### *Artikel 89*

#### *Uppgiftsskydd*

1. Medlemsstaterna ska tillämpa direktiv 95/46/EG vid behandling av personuppgifter som utförs i medlemsstaterna i enlighet med denna förordning.
2. Förordning (EG) nr 45/2001 ska tillämpas vid behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten i enlighet med denna förordning.

#### *Artikel 90*

#### *Civilrättsligt eller straffrättsligt ansvar*

Denna förordning påverkar inte tillämpningen av medlemsstaternas och unionens bestämmelser om sponsorns eller provarnas civilrättsliga och straffrättsliga ansvar.

---

<sup>24</sup> EGT L 180, 9.7.1997, s. 22.  
<sup>25</sup> EGT L 159, 29.6.1996, s. 1.  
<sup>26</sup> EGT L 106, 17.4.2001, s. 1.  
<sup>27</sup> EUT L 125, 21.5.2009, s. 75.

## Kapitel XIX

### Slutbestämmelser

#### Artikel 91

##### Upphävande

1. Direktiv 2001/20/EG ska upphöra att gälla den [*ange datum – två år efter det att denna förordning offentliggörs*].
2. Genom undantag från punkt 1 ska kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in före det datum som anges i artikel 92.2 [datum för ansökan] i enlighet med direktiv 2001/20/EG fortsätta att regleras av det direktivet till och med den [*ange datum – fem år efter det att denna förordning offentliggörs*].
3. Hänvisningar till direktiv 2001/20/EG ska anses som hänvisningar till denna förordning och ska läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga V.

#### Artikel 92

##### Övergångsbestämmelse

Genom undantag från artikel 91.1 får kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in mellan den [*ange datum – två år efter det att denna förordning offentliggörs*] och den [*ange datum – tre år efter offentliggörandet*] startas i enlighet med artiklarna 6, 7 och 9 i direktiv 2001/20/EG. Sådana kliniska prövningar ska fortsätta att regleras av det direktivet till och med den [*ange datum – fem år efter det att denna förordning offentliggörs*].

#### Artikel 93

##### Ikraftträdande

Denna förordning träder i kraft den tjugonde dagen efter det att den har offentliggjorts i *Europeiska unionens officiella tidning*.

Den ska tillämpas från och med den [*ange datum – två år efter offentliggörandet*].

Denna förordning är till alla delar bindande och direkt tillämplig i alla medlemsstater.

Utfärdad i Bryssel den

*På Europaparlamentets vägnar*  
Ordförande

*På rådets vägnar*  
Ordförande

**BILAGA I**  
**Ansökningshandlingar för en första ansökan**

**1. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER**

1. Sponsorn ska i tillämpliga fall hänvisa till tidigare ansökningar. Om dessa ansökningar har lämnats in av en annan sponsor ska ett skriftligt avtal från den sponsorn lämnas in.
2. Ansökan ska undertecknas av sponsorn. Denna namnteckning bekräftar att sponsorn är förvissad om att
  - den information som tillhandahålls är fullständig,
  - de bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse för den tillgängliga informationen,
  - den kliniska prövningen kommer att genomföras i enlighet med protokollet.
3. Ansökningshandlingarna för en ansökan enligt artikel 11 ska begränsas till avsnitten 2–10 i denna bilaga.
4. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 26 ska ansökningshandlingarna för en ansökan enligt artikel 14 begränsas till avsnitten 11–17 i denna bilaga.

**2. FÖLJEBREV**

5. I följebrevet ska prövningens karakteristika anges.
6. Det är dock inte nödvändigt att i följebrevet upprepa information som redan angetts i EU-ansökningsformuläret, med följande undantag:
  - Om prövningsgruppen uppvisar specifika särdrag, till exempel om det finns försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke eller är underåriga.
  - Om prövningen innebär att en ny aktiv substans administreras för första gången till människor.
  - Om läkemedelsmyndigheten eller den nationella behöriga myndigheten i en medlemsstat eller ett tredjeland har avgivit ett vetenskapligt yttrande angående prövningen eller prövningsläkemedlet.
  - Om prövningen ingår i eller ska ingå i ett pediatrikt prövningsprogram enligt avsnitt II kapitel 3 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrik

användning<sup>28</sup> (om läkemedelsmyndigheten redan har fattat beslut om det pediatrika prövningsprogrammet ska följebrevet innehålla en länk till beslutet på läkemedelsmyndigheten webbplats).

- Om prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel är klassade som narkotiska och psykotropa substanser.
  - Om sponsorn har erhållit en klassificering som säräkemedel för prövningsläkemedlet eller sjukdomen.
7. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den relevanta informationen finns.
8. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den nödvändiga referenssäkerhetsinformationen finns så att det kan bedömas om en biverkning är en misstänkt allvarlig och oförutsedd biverkning.
9. Om en ansökan lämnas in på nytt ska det i följebrevet särskilt markeras vilka ändringar som gjorts jämfört med den tidigare inlämnade ansökan.

### **3. EU-ANSÖKNINGSFORMULÄR**

10. EU-ansökningsformuläret, korrekt ifyllt.

### **4. PRÖVNINGSPROTOKOLL**

11. I prövningsprotokollet ska det beskrivas vilka syften den kliniska prövningen har, hur den är utformad och vilken metod som ska användas samt vilka statistiska överväganden som gjorts och hur prövningen är upplagd.
12. Prövningsprotokollet ska identifieras genom sin beteckning, sponsorns specifika kodnummer för prövningsprotokollet, vilket är specifikt för alla versioner av prövningsprotokollet (om tillgängligt), ett datum och versionsnummer som uppdateras vid ändringar, samt en kort titel eller ett kort namn.
13. Rapporten ska framför allt innehålla följande
- En klar och entydig angivelse av vad som utgör den berörda prövningens slut (detta innebär i de flesta fall det datum då den sista försökspersonen gör sitt sista besök). Eventuella undantag från detta ska motiveras i prövningsprotokollet.
  - En analys av den kliniska prövningens relevans och av dess utformning så att en bedömning kan göras i enlighet med artikel 6.
  - En utvärdering av den förväntade nyttan och de förväntade riskerna i enlighet med artikel 6.

---

<sup>28</sup> EUT L 378, 27.11.2006, s. 1.

- Uteslutnings- och urvalskriterier.
  - En motivering till att man inkluderat försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke till att delta i prövningen eller andra specifika populationsgrupper, till exempel underåriga.
  - Om inga äldre personer eller kvinnor deltar i den kliniska prövningen, en förklaring och motivering till dessa uteslutningskriterier.
  - En detaljerad beskrivning av förfarandet för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke, särskilt när försökspersoner inte kan lämna sitt informerade samtycke.
  - En sammanfattning av övervakningsåtgärderna.
  - En beskrivning av riktlinjerna för publicering.
  - En beskrivning av planen för hur vård ska tillhandahållas försökspersonerna sedan deras deltagande i prövningen avslutats, om sådan extra vård krävs på grund av försökspersonernas deltagande i prövningen, och om den skiljer sig från vad som normalt kan förväntas för det medicinska tillståndet i fråga.
  - En beskrivning av eventuella åtgärder för spårning, lagring, destruering och återlämnande av prövningsläkemedlet och tilläggs läkemedlet i enlighet med artikel 48.
  - En beskrivning av de åtgärder man vidtagit för att följa tillämpliga regler om skydd av personuppgifter, särskilt de tekniska och organisatoriska åtgärder som kommer att vidtas för att förhindra obehörig åtkomst, obehörigt röjande, obehörig spridning eller ändring samt förlust av information och personuppgifter.
  - En beskrivning av de åtgärder som kommer att vidtas för att säkerställa att sekretessen när det gäller försökspersonernas journaler och personuppgifter vid kliniska prövningar bevaras.
  - En beskrivning av de åtgärder som kommer att vidtas vid eventuella brott mot uppgiftsskyddet i syfte att lindra möjliga negativa följder.
  - En väl underbyggd motivering till att en sammanfattning av resultaten av de kliniska prövningarna ska få lämnas in efter mer än ett år.
  - En motivering till att tilläggs läkemedel som inte är godkända för försäljning ska få användas.
14. Om en klinisk prövning genomförs med en aktiv substans som finns tillgänglig i Europeiska unionen under olika varumärken, får man i prövningsprotokollet definiera behandlingen endast med avseende på den aktiva substansen eller den anatomiska, terapeutiska och kemiska koden (ATC-kod) (nivå 3–5) och behöver inte ange varumärket för varje produkt.
15. När det gäller anmälningar av incidenter ska följande anges i prövningsprotokollet:

- Incidenter eller onormala laboratorieresultat som är avgörande för säkerhetsbedömningen och som ska rapporteras till sponsorn. och
  - Allvarliga incidenter som prövaren inte måste rapportera.
16. Frågor som rör märkning och avblindning av ett prövningsläkemedel ska i tillämpliga fall tas upp i prövningsprotokollet.
17. Prövningsprotokollet ska åtföljas av en sammanfattning av det.

## 5. PRÖVARHANDBOKEN

18. Prövarhandboken syftar till att ge prövarna och andra som är delaktiga i prövningen information som kan underlätta deras förståelse av den logiska grunden för och möjligheter att uppfylla kraven i centrala punkter i prövningsprotokollet, t.ex. dosering, doseringsintervall, administreringsmetoder och förfaranden för övervakning av säkerheten.
19. Informationen i prövarhandboken ska presenteras i en kortfattad, enkel, objektiv, välvägd och saklig stil som en kliniker eller prövare kan förstå och som gör att denne opartiskt kan bedöma nytta och risk för att fastställa huruvida den föreslagna kliniska prövningen är lämplig. Prövarhandboken ska sammanställas utifrån all tillgänglig information och alla bevis som stöder den logiska grunden för den föreslagna kliniska prövningen och den säkra användningen av prövningsläkemedlet i prövningen; den ska presenteras i form av sammanfattningar.
20. Om prövningsläkemedlet godkänns och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning ska prövarhandboken utgöra den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper. Om användningsvillkoren i den kliniska prövningen skiljer sig från de som godkänts ska sammanfattningen av produktens egenskaper kompletteras med en sammanfattning av de relevanta icke-kliniska och kliniska data som stöder användningen av prövningsläkemedlet i den kliniska prövningen. Om prövningsläkemedlet endast identifieras i prövningsprotokollet genom sin aktiva substans ska sponsorn välja en sammanfattning av produktens egenskaper som motsvarar prövarhandboken för alla läkemedel som innehåller den aktiva substansen och som använts på något prövningsställe där de kliniska prövningarna genomförts.
21. I fråga om multinationella prövningar där det läkemedel som ska användas i varje medlemsstat är det läkemedel som har godkänts på nationell nivå, och då sammanfattningen av produktens egenskaper skiljer sig åt mellan medlemsstaterna, ska sponsorn välja en sammanfattning av produktens egenskaper vilken ska gälla för hela den kliniska prövningen. Denna sammanfattning av produktens egenskaper ska vara den som bäst garanterar patientsäkerheten.
22. Om prövarhandboken inte är en sammanfattning av produktens egenskaper ska den innehålla ett lätt identifierbart avsnitt där det fastställs vilka biverkningar som ska anses som förväntade biverkningar, inklusive uppgifter om biverkningarnas frekvens och karaktär (nedan kallad *referenssäkerhetsinformation*).

**6. DOKUMENTATION RÖRANDE ÖVERENSSTÄMMELSE MED GOD TILLVERKNINGSSSED I FRÅGA OM PRÖVNINGSLÄKEMEDLET**

23. När det gäller dokumentation rörande överensstämmelse med god tillverkningsсед ska följande gälla:
24. I något av följande fall behöver ingen dokumentation lämnas in:
- Prövningsläkemedlet är godkänt, har inte ändrats och tillverkas i EU.
  - Prövningsläkemedlet tillverkas inte i EU, men är godkänt och har inte ändrats.
25. Om prövningsläkemedlet inte är godkänt och inte har något godkännande för försäljning från ett tredje land som är anslutet till *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) samt inte tillverkas i EU, ska följande dokumentation lämnas in:
- En kopia av det tillstånd för import som avses i artikel 58.
  - Certifiering av den person i EU med särskild kompetens som ansvarar för att tillverkningen är förenlig med god tillverkningsсед som minst motsvarar god tillverkningsсед i EU, såvida det inte finns särskilda överenskommelser som fastställs i avtalen om ömsesidigt erkännande mellan EU och tredje länder.
26. I alla andra fall ska en kopia av det tillstånd för tillverkning och import som avses i artikel 58 lämnas in.
27. När det gäller prövningsläkemedel ska tillverkning eller import som inte omfattas av ett tillstånd i enlighet med artikel 58 ska det lämnas in dokumentation som visar överensstämmelse med de krav som avses i artikel 58.6.

**7. DOKUMENTATION RÖRANDE PRÖVNINGSLÄKEMEDLET**

28. I dokumentationen rörande prövningsläkemedlet ska det finnas information om kvaliteten på berörda prövningsläkemedel, tillverkning och kontroll av prövningsläkemedlet samt data från icke-kliniska provningar och från dess kliniska bruk.

*7.1.1. Data rörande prövningsläkemedlet*

7.1.1.1. Inledning

29. Beträffande uppgifter kan dokumentationen om prövningsläkemedlet ersättas av annan dokumentation som kan lämnas för sig själv eller tillsammans med en förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet. Närmare uppgifter om denna så kallade *förenklade dokumentation om prövningsläkemedlet* finns i avsnitt 47.
30. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska inledas med en detaljerad innehållsförteckning och en ordlista.



31. Informationen i dokumentationen om prövningsläkemedlet ska vara koncisa. Dokumentationen om prövningsläkemedlet får inte vara onödigt omfattande. Uppgifterna bör helst lämnas i tabellform med kortfattade beskrivningar av de viktigaste punkterna.

#### 7.1.1.2. Kvalitetsdata

32. Uppgifterna om kvaliteten ska ställas upp logiskt.

#### 7.1.1.3. Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data

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

34. Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data ska ställas upp logiskt, till exempel enligt rubrikerna i den aktuella versionen av modul 4 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet), eller enligt eCTD-formatet.

35. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en kritisk analys av data, däribland en motivering till att vissa data kan ha utelämnats och en bedömning av produktens säkerhet i samband med den föreslagna kliniska prövningen, snarare än en rent faktamässig sammanfattning av de genomförda studierna.

36. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en redogörelse för status när det gäller god laboratoriesed eller motsvarande standarder enligt artikel 25.3.

37. Det testmaterial som används i toxicitetsstudier ska vara representativt för det material som används i de kliniska prövningarna vad gäller de kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilerna. Beredningen av testmaterialet ska vara föremål för sådana kontroller som krävs för att garantera detta och därmed stödja studiens giltighet.

#### 7.1.1.4. Data från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor

38. Data från kliniska prövningar och prövningar på människor ska ställas upp logiskt, till exempel enligt rubrikerna i den aktuella versionen av modul 5 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet) eller enligt eCTD-formatet.

39. Detta avsnitt ska innehålla sammanfattningar av alla tillgängliga uppgifter från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor med prövningsläkemedlen.

40. Det ska innehålla ett uttalande om huruvida de kliniska prövningar som avses är förenliga med god klinisk sed och en hänvisning till det införande i ett offentligt register som avses i artikel 25.4–25.6.

#### 7.1.1.5. Övergripande risk- och nyttoberdömning

41. Detta avsnitt ska innehålla en kortfattad integrerad sammanfattning med en kritisk analys av icke-kliniska och kliniska data i relation till de potentiella riskerna och den potentiella nyttan med den föreslagna prövningen, om inte denna information redan lämnats i prövningsprotokollet. I det senare fallet ska en korshänvisning göras till det berörda avsnittet i prövningsprotokollet. I texten ska det anges om studier avslutats i förtid, tillsammans med en redogörelse för skälen. Vid alla utvärderingar av förutsebara risker och förväntad nytta när det gäller studier på underåriga eller vuxna som inte har beslutskompetens ska man beakta de särskilda bestämmelser som fastställs i denna förordning.
42. I förekommande fall ska säkerhetsmarginalerna diskuteras med avseende på den relativa systemiska exponeringen för prövningsläkemedlet, helst på grundval av data om arean under kurvan (AUC) eller om den högsta koncentrationen ( $C_{max}$ ), beroende på vilket som anses vara mest relevant, snarare än med avseende på den dosering som tillämpas. Även den kliniska relevansen av alla resultat i de icke-kliniska och kliniska studierna och eventuella rekommendationer om vidare övervakning av effekterna av och säkerheten hos de kliniska prövningarna ska diskuteras.

#### 7.1.2. Förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet genom hänvisning till annan dokumentation

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

##### 7.1.2.1. Möjlighet att hänvisa till prövarhandboken

44. Sökanden kan antingen lämna fristående dokumentation om prövningsläkemedlet eller göra en korshänvisning till prövarhandboken för de prekliniska och kliniska delarna av dokumentationen om prövningsläkemedlet. I det senare fallet ska sammanfattningarna av preklinisk och klinisk information omfatta data, helst i tabellform, som är tillräckligt detaljerade för att bedömarna ska kunna fatta ett beslut om prövningsläkemedlets eventuella toxicitet och om säkerheten vid användning av det i den föreslagna prövningen. Om någon särskild aspekt av prekliniska eller kliniska data kräver en detaljerad expertförklaring eller en analys utöver vad som normalt skulle ingå i prövarhandboken, ska sökanden lämna preklinisk och klinisk information som en del av dokumentationen om prövningsläkemedlet.

##### 7.1.2.2. Möjligheter att hänvisa till sammanfattningen av produktens egenskaper

45. Sökanden kan lämna in den aktuella versionen av sammanfattningen av produktens egenskaper som dokumentation om prövningsläkemedlet i sådana fall då prövningsläkemedlet är godkänt för försäljning. De exakta kraven anges i tabell 1.

**Tabell 1: Innehållet i den förenklade dokumentationen om prövningsläkemedlet**

Typer av tidigare bedömning	Kvalitetsdata	Icke-kliniska data	Kliniska data
Prövningsläkemedlet är godkänt eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land och används i prövningen – enligt villkoren i sammanfattningen av			
	Sammanfattning av produktens egenskaper		

produktens egenskaper, – utan hänsyn till villkoren i sammanfattningen av produktens egenskaper,  – efter ändring (t.ex. blindning)	Sammanfattning av produktens egenskaper	Om tillämpligt	Om tillämpligt
	P+A	Sammanfattning av produktens egenskaper	Sammanfattning av produktens egenskaper
En annan beredningsform eller styrka av prövningsläkemedlet är godkänd eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land, och prövningsläkemedlet distribueras av innehavaren av godkännandet för försäljning	Sammanfattning av produktens egenskaper+P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet är inte godkänt och har inget godkännande för försäljning i ett ICH- land men den aktiva substansen ingår i ett läkemedel som är godkänt för försäljning och – distribueras av samma tillverkare,  – distribueras av en annan tillverkare			
	Sammanfattning av produktens egenskaper+P+A	Ja	Ja
	Sammanfattning av produktens egenskaper+S+P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet har varit föremål för en tidigare ansökan om klinisk prövning och har beviljats tillstånd i den berörda medlemsstaten samt <u>har inte ändrats</u> och – inga nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning, – nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning, – används under andra omständigheter			
	Hänvisning till den tidigare inlämnade ansökan		
	Nya uppgifter	Nya uppgifter	Nya uppgifter
	Om tillämpligt	Om tillämpligt	Om tillämpligt

(S: Uppgifter om den aktiva substansen; P: Uppgifter om prövningsläkemedlet; A: Ytterligare information om anläggning och utrustning, utvärdering av främmande agens säkerhet, nya hjälpämnen och lösningsmedel för rekonstituering samt spädningsmedel)

46. Om prövningsläkemedlet definieras i protokollet med avseende på den aktiva substansen eller ATC-koden (se avsnitt 4) kan sökanden ersätta dokumentationen om prövningsläkemedlet med en representativ sammanfattning av produktens egenskaper för varje aktiv substans/aktiv substans som rör denna ATC-grupp. Sökanden kan alternativt lämna ett kollationerat dokument med uppgifter som motsvarar uppgifterna i den representativa sammanfattningen av produktens egenskaper för varje aktiv substans som kan användas som prövningsläkemedel i den kliniska prövningen.

### 7.1.3. Dokumentation om prövningsläkemedel vid placeboanvändning

47. Om prövningsläkemedlet är ett placebo preparat ska informationskraven begränsas till uppgifter om kvaliteten. Ingen ytterligare dokumentation krävs om

placebopreparatet har samma sammansättning som det testade prövningsläkemedlet, tillverkas av samma tillverkare och inte är sterilt.

## **8. DOKUMENTATION OM TILLÄGGSLÄKEMEDEL**

48. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 62 ska dokumentationskraven som anges i avsnitten 6 och 7 även gälla för tilläggs-läkemedel. Om tilläggs-läkemedlet har godkänts i den berörda medlemsstaten ska dock ingen ytterligare information lämnas.

## **9. VETENSKAPLIGA YTTRANDE OCH PEDIATRISKT PRÖVNINGSPROGRAM**

49. En kopia ska lämnas av sammanfattningen (om tillgänglig) av det vetenskapliga yttrandet från läkemedelsmyndigheten eller från någon av medlemsstaterna eller ett tredjeland beträffande den kliniska prövningen.
50. Om den kliniska prövningen ingår i ett överenskommet pediatrikt prövningsprogram ska en kopia av läkemedelsmyndighetens beslut om överenskommelsen rörande det pediatrika prövningsprogrammet och yttrandet från den pediatrika kommittén lämnas in, om inte dessa dokument i sin helhet är tillgängliga via internet. I det senare fallet räcker de med en länk till denna dokumentation i följebrevet (se avsnitt 2).

## **10. INNEHÅLLET I MÄRKNINGEN AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL**

### **11. REKRYTERINGSFÖRFARANDEN (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)**

51. Om detta inte beskrivs i protokollet ska det finnas ett separat dokument som innehåller en detaljerad beskrivning av de förfaranden som gäller för rekrytering av försökspersoner.
52. Om rekrytering av försökspersoner sker genom annonsering ska kopior av annonsmaterialet lämnas in, inklusive eventuellt tryckt material och ljud- eller bildinspelningar. De förfaranden som föreslås för hantering av svaren på annonsen ska beskrivas. Detta inbegriper de planerade åtgärderna när det gäller information eller rådgivning till de respondenter som konstaterats inte vara lämpliga att ingå i prövningen.

### **12. INFORMATION OM FÖRSÖKSPERSONER OCH FÖRFARANDE FÖR INFORMERAT SAMTYCKE (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)**

53. All information som lämnas till försökspersonerna (eller, i tillämpliga fall, föräldrarna eller den legala ställföreträdaren) innan de beslutar sig för att delta eller avstå från att delta ska lämnas in tillsammans med blanketten för skriftligt informerat samtycke.
54. En beskrivning av förfarandena rörande informerat samtycke under särskilda omständigheter ska lämnas in vid följande tillfällen:

- Vid provningar med försökspersoner som är underåriga eller personer som inte är beslutskompetenta ska förfarandena för att inhämta informerat samtycke från föräldrar eller legala ställföreträdare och för dessa försökspersoners deltagande beskrivas.
- Om ett förfarande med bevitnat samtycke ska användas, ska det finnas relevant information om skälet till att ett vittne används, valet av vittne och om det förfarande som ska användas för att inhämta informerat samtycke.
- När det rör sig om kliniska provningar enligt artikel 32 ska det beskrivas vilket förfarande man använder sig av för att inhämta informerat samtycke från den legala ställföreträdaren och försökspersonen för att fortsätta den kliniska provningen.
- När det rör sig om kliniska provningar i nödsituationer ska det beskrivas vilka förfaranden som har följts för att konstatera att det rör sig om en nödsituation och för att dokumentera den.

55. I sådana fall ska den information som ges till försökspersonen och till föräldrarna eller den legala ställföreträdaren tillhandahållas.

### **13. PRÖVARENS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)**

56. En förteckning ska lämnas över de provningsställen man planerar att använda för den kliniska provningen, namn på och befattning för de prövare som ansvarar för ett forskarlag som genomför en klinisk provning på något provningsställe (nedan kallade *ansvariga prövare*) och uppgifter om antalet försökspersoner på provningsställena.

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

58. Alla omständigheter som kan misstänkas påverka opartiskheten hos de ansvariga prövarna ska redovisas, exempelvis ekonomiska intressen.

### **14. PRÖVNINGSTÄLLENAS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)**

59. Ett skriftligt uttalande rörande lämpligheten hos provningsställena ska lämnas in av den klinik- eller institutionschef som förestår provningsstället eller av någon annan ansvarig person, enligt det system som gäller i medlemsstaten.

- 15. BEVIS PÅ FÖRSÄKRINGSSKYDD ELLER SKADEERSÄTTNINGSGARANTI (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)**
  
- 16. FINANSIELLA BESTÄMMELSER (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)**
60. Uppgifter om finansiella transaktioner och ersättning till försökspersoner samt prövare och provningsställe för deltagandet i den kliniska prövningen ska lämnas in.
61. En beskrivning av alla avtal mellan sponsorn och provningsstället ska lämnas in.
  
- 17. BETALNINGSBEVIS (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)**

**BILAGA II**  
**Ansökningshandlingar för väsentlig ändring**

**1. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER**

1. Om en väsentlig ändring avser mer än en klinisk prövning med samma sponsor och samma prövningsläkemedel, får sponsorn lämna in en enda tillståndsansökan. Följebrevet och anmälan ska innehålla en förteckning över alla kliniska prövningar som berörs, med prövningarnas officiella id-nummer och respektive ändringskodnummer.
2. Ansökan ska undertecknas av sponsorn. Denna namnteckning bekräftar att sponsorn är förvissad om att
  - den information som tillhandahålls är fullständig,
  - de bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse för den tillgängliga informationen,
  - den kliniska prövningen kommer att genomföras i enlighet med den ändrade dokumentationen.

**2. FÖLJEBREV**

3. Ett följebrev med följande information:
  - I ärenderaden anges EU-prövningsnumret samt sponsorns prövningsprotokollnummer (om tillgängligt) med prövningens beteckning och sponsorns ändringskodnummer, vilket möjliggör en unik identifikation av den väsentliga ändringen; samma kodnummer ska användas genomgående.
  - Identifiering av sökanden.
  - Identifiering ändringen (sponsorns ändringskodnummer och datum), varvid en ändring skulle kunna hänföra sig till flera ändringar i prövningsprotokollet eller det vetenskapliga underlaget.
  - Angivande, framhävt genom en särskild markering, av eventuella särskilda frågor avseende ändringen; där ska också anges var den berörda informationen eller texten finns i de ursprungliga ansökningshandlingarna.
  - Angivande av eventuell information som inte finns i ansökningsformuläret för ändringar och som kan påverka risken för försökspersonerna.
  - I tillämpliga fall en förteckning över alla berörda kliniska prövningar med deras officiella id-nummer och respektive ändringskodnummer (se ovan).

### **3. ANSÖKNINGSFORMULÄR FÖR ÄNDRINGAR**

#### **4. BESKRIVNING AV ÄNDRINGEN**

4. Ändringen ska beskrivas på följande sätt:

- Genom ett utdrag från de ändrade dokumenten med de tidigare och nya ordalydelserna, försedda med ändringsmarkeringar, samt ett utdrag som endast visar den nya ordalydelserna.
- Utan att det påverkar tillämpningen av föregående led, en ny version av hela dokumentet om ändringarna är så omfattande eller långtgående att de motiverar detta (i sådana fall ska i en kompletterande tabell anges vilka ändringar som dokumenten har genomgått, varvid identiska ändringar kan grupperas tillsammans).

5. Den nya versionen ska identifieras med hjälp av datum och ett uppdaterat versionsnummer.

#### **5. KOMPLETTERANDE UPPGIFTER**

6. Ytterligare styrkande uppgifter, däribland i tillämpliga fall

- sammanfattningar av uppgifter,
- en uppdaterad övergripande risk-/nyttobedömning,
- möjliga konsekvenser för försökspersoner som redan deltar i prövningen,
- möjliga konsekvenser för utvärderingen av resultatet.

#### **6. UPPDATERING AV EU-ANSÖKNINGSFORMULÄRET**

7. Om en väsentlig ändring innebär att uppgifter i EU-ansökningformuläret ändras ska en reviderad version av formuläret lämnas in. De områden som berörs av den väsentliga ändringen ska framhåvas genom en särskild markering i det reviderade formuläret.



## **BILAGA III** **Säkerhetsrapportering**

### **1. PRÖVARENS RAPPORTERING AV ALLVARLIGA INCIDENTER TILL SPONSORN**

1. En allvarlig incident kan utgöras av alla sorts ogynnsamma och oavsiktliga tecken (inklusive ett avvikande laboratorieresultat, t.ex.), eller ett sjukdomssymtom eller en sjukdom som kan sättas i tillfälligt samband med användningen av ett läkemedel.
2. Prövaren ska rapportera sådana allvarliga incidenter som avses i artikel 37.2 omedelbart efter det att denne har fått kännedom om den allvarliga incidenten. Vid behov ska en uppföljningsrapport sändas till sponsorn så att denne kan avgöra om den allvarliga incidenten kräver ny utvärdering av förhållandet mellan nytta och risk för den berörda kliniska prövningen.
3. Prövaren har ansvar för att lämna rapporter till sponsorn om alla allvarliga incidenter i samband med de försökspersoner som prövaren behandlar inom ramen för den kliniska prövningen. Prövaren behöver inte aktivt övervaka de försökspersoner som han eller hon behandlat med tanke på incidenter sedan den kliniska prövningen har avslutats för deras del, förutom om något annat anges i prövningsprotokollet.
4. Allvarliga incidenter som inträffar hos försökspersoner sedan prövningen avslutats för deras del, ska rapporteras till sponsorn om prövaren får kännedom om dem.

### **2. RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA OFÖRUTSEDDA ALLVARLIGA BIVERKNINGAR AV SPONSORN TILL LÄKEMEDELSMYNDIGHETEN**

#### **2.1. Allvarlig incident, ”reaktion”**

5. En medicinsk händelse som kräver en intervention för att förhindra något av de karakteristiska eller någon av de konsekvenser som avses i artikel 2 andra stycket led 29 är en allvarlig incident.
6. Definitionen av biverkning täcker också medicineringsfel och användningar utanför vad som anges i prövningsprotokollet, inklusive felanvändning och missbruk av läkemedlet.
7. Det är underförstått av definitionen att det finns en skälig möjlighet till ett orsakssamband mellan incidenten och prövningsläkemedlet. Det betyder att det finns fakta (bevis) eller argument som tyder på ett orsakssamband.
8. Om den rapporterande prövaren inte lämnar någon information om orsakssamband ska sponsorn samråda med den rapporterande prövaren och uppmuntra till att uttrycka en ståndpunkt om denna aspekt. Den bedömning om orsakssamband som prövaren ger måste beaktas av sponsorn. Om sponsorn inte samtycker med prövarens bedömning av orsakssamband, ska både prövarens och sponsorns synpunkt tas med i rapporten.

## 2.2. ”Förutsedd”/”Oförutsedd”

9. När det gäller begreppet *oförutsedd* ska en tidigare dokumenterad känd allvarlig biverkning som rapporteras med ny signifikant information om specificitet, ökning av förekomst eller allvarlighet utgöra en oförutsedd incident.
10. Sponsorn anger sannolikheten för biverkningar i referenssäkerhetsinformationen. Bedömningen av sannolikhet ska göras utifrån tidigare observerade incidenter, inte på grundval av vad som kan förväntas utifrån läkemedlets farmakologiska egenskaper.
11. Referenssäkerhetsinformationen finns i produktresumén eller i prövarhandboken. I följebrevet till ansökan ska det finnas en hänvisning till referenssäkerhetsinformationen. Om prövningsläkemedlet har godkänts för försäljning i flera berörda medlemsstater och därmed har olika produktresuméer, ska sponsorn utgå från försökspersonernas säkerhet vid valet av den lämpligaste produktresumén för referenssäkerhetsinformationen.
12. Referenssäkerhetsinformationen kan ändras medan en klinisk prövning pågår. Vid rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar gäller den version av referenssäkerhetsinformationen som är i kraft när den berörda biverkningen inträffar. En ändring av referenssäkerhetsinformationen påverkar således antalet biverkningar som ska rapporteras som misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar. När det gäller den referenssäkerhetsinformation som ska användas för den årliga säkerhetsrapporten, se avsnitt 3.
13. Om den rapporterande prövaren har tillhandahållit information om sannolikhet ska sponsorn beakta denna information.

## 2.3. Närmare uppgifter om vilka oförutsedda allvarliga biverkningar som ska rapporteras

14. Sponsorn för en klinisk prövning som genomförs i minst en medlemsstat ska rapportera följande misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar:
  - Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inträffar under den berörda kliniska prövningen, oavsett om den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen har inträffat på ett prövningsställe i en medlemsstat eller på ett prövningsställe i ett berört tredjeland.
  - Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relaterade till samma aktiva substans (oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation) vid en klinisk prövning som endast genomförs i ett tredjeland, om den kliniska prövningen
    - sponsras av samma sponsor, eller
    - sponsras av en annan sponsor som antingen ingår i samma moderföretag eller som utvecklar ett läkemedel tillsammans med och på grundval av ett formellt avtal med denna andra sponsor. Tillhandahållande av prövningsläkemedlet eller information rörande säkerhetsfrågor till en

framtida potentiell innehavare av godkännandet för försäljning av produkten ska inte betraktas som gemensam utveckling.

15. Även sådana misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som konstateras efter avslutad prövning ska rapporteras.

#### **2.4. Tidsfrister för rapportering om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som medför eller kan medföra att en försöksperson avlider**

16. I fråga om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som har medfört eller kan medföra att en försöksperson avlider ska sponsorn rapportera minst de uppgifter som krävs så snart som möjligt och under alla omständigheter inte senare än sju dagar efter det att han eller hon fick kännedom om fallet.
17. Om den första rapporten är ofullständig, dvs. om sponsorn inte har tillhandahållit alla uppgifter och/eller en bedömning inom sju dagar, ska denne lämna en fullständig rapport baserad på de första uppgifterna inom ytterligare åtta dagar.
18. Tidsfristen för den första rapporteringen (dag 0 = Di 0) börjar löpa när sponsorn har mottagit informationen om minimirapporteringskriterierna.
19. Om sponsorn mottar väsentliga nya uppgifter om ett fall som redan har rapporterats, börjar tidsfristen om igen på dag noll, som är det datum då nya uppgifter har mottagits. Dessa uppgifter ska rapporteras i form av en uppföljningsrapport inom 15 dagar.

#### **2.5. Tidsfrister för rapportering om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inte har medfört och inte riskerar att medföra att en försöksperson avlider**

20. Misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inte har medfört och inte riskerar att medföra att en försöksperson avlider ska rapporteras inom 15 dagar.
21. Om en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning visar sig ha medfört eller ha riskerat att medföra att en försöksperson avlider, trots att den till en början inte ansågs vara av sådan natur, ska den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen som inte har medfört eller inte riskerar medföra att en försöksperson avlider rapporteras så snart som möjligt, dock senast inom 15 dagar. Uppföljningsrapporten för en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som har medfört eller riskerar att medföra att en försöksperson avlider ska göras så snart som möjligt, dock högst sju dagar efter det att biverkningens natur först blev känd. När det gäller uppföljningsrapporten, se avsnitt 2.4.
22. I fall där en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning visat sig medföra eller riskerar att medföra att en försöksperson avlider, trots att den till en början inte ansågs vara av sådan natur och den första rapporten ännu inte har lämnats in, ska en kombinerad rapport lämnas in.

#### **2.6. Avblindning av behandlingstilldelning**

23. Endast misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar för vilka försökspersonens behandlingstilldelning avblindas ska rapporteras av sponsorn.

24. Prövaren ska endast avblinda behandlingstilldelningen om detta är relevant för försökspersonens säkerhet.
25. När en incident kan utgöra en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning ska sponsorn avblinda läkemedlet endast för den berörda försökspersonen. Blindningen ska bibehållas för personer som har ansvaret för prövningens fortlöpande genomförande (t.ex. ledningen, övervakare och prövare) och personer med ansvar för analys av data och tolkning av resultaten efter avslutad prövning, t.ex. biometripersonal. Avblindade uppgifter ska endast vara tillgängliga för personer som behöver delta i säkerhetsrapporteringen till myndigheten och säkerhetskommittéerna (*Data Safety Monitoring Boards*, DSMB) eller personer som utför pågående säkerhetsutvärderingar under prövningen.
26. För prövningar rörande sjukdomar med hög sjuklighet eller dödlighet, där effektmått också skulle kunna vara misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar eller där dödlighet eller någon annan allvarlig följd (som potentiellt kan rapporteras som en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning) utgör effektmåttet vid en klinisk prövning, kan dock den kliniska prövningens trovärdighet skadas om det förekommer systematisk avblindning. Under sådana och liknande omständigheter ska sponsorn i prövningsprotokollet särskilt markera vilka allvarliga incidenter som ska anses vara sjukdomsrelaterade och därför inte bör medföra systematisk avblindning och skyndsam rapportering.
27. Om incidenten visar sig vara en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (t.ex. vad gäller sannolikhet), är det efter avblindningen hur som helst rapporteringsreglerna för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som gäller.

### **3. ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORTERING FRÅN SPONSORN**

28. Rapportens bilaga ska innehålla den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början.
29. Den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början ska gälla under hela rapporteringsperioden.
30. Om referenssäkerhetsinformationen blir föremål för väsentliga ändringar under rapporteringsperioden, ska dessa ändringar förtecknas i den årliga säkerhetsrapporten. Då ska också den reviderade referenssäkerhetsinformationen lämnas in som en bilaga till rapporten som ett tillägg till den referenssäkerhetsinformation som gällde i början av rapporteringsperioden. Även om referenssäkerhetsinformationen ändras, ska den referenssäkerhetsinformation som gällde i början av rapporteringsperioden gälla under hela rapporteringsperioden.

**BILAGA IV**  
**Märkning av prövningsläkemedel och tilläggläkemedel**

**1. PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING**

**1.1. Allmänna regler**

1. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:
  - a) Namn, adress och telefonnummer till den huvudkontaktpunkt som kan tillhandahålla information om produkten, den kliniska prövningen och avblindning av prövningsläkemedlet i nödfall. Det kan röra sig om sponsorn, den organisation som kontrakterats för forskningen eller prövaren (i denna bilaga kallad *huvudkontakt*).
  - b) Läkemedelsform, administreringsätt, antal doseringsenheter och om det gäller en oblindad prövning, produktens namn/beteckning och styrka/effekt.
  - c) Tillverkningsplatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.
  - d) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.
  - e) Försökspersonens identifikationsnummer/behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.
  - f) Namnet på prövaren (om detta inte redan angetts i enlighet med leden a eller d).
  - g) Användningsanvisningar (hänvisning får ges till en broschyr eller andra förklarande dokument avsedda för försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet).
  - h) Påskriften ”Får endast användas vid klinisk prövning” eller liknande ordalydelse.
  - i) Förvaringsanvisningar.
  - j) Användningsperiod (användningstid, utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad/år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.
  - k) Påskriften ”Förvaras oåtkomligt för barn”, utom när produkten är avsedd att användas i prövningar där försökspersonerna inte tar med sig läkemedlet hem.
2. Symboler eller bildframställningar får användas för att förtydliga viss information som avses ovan. Kompletterande information, varningar eller kompletterande användningsanvisningar får visas.

3. Adress och telefonnummer till huvudkontakten behöver inte finnas på etiketten om försökspersonerna har fått en broschyr eller ett kort där dessa uppgifter tillhandahålls och har fått instruktioner att alltid ha denna information med sig.

## **1.2. Begränsad märkning av läkemedelsbehållaren**

### *1.2.1. Läkemedelsbehållare och ytterförpackning som tillhandahålls tillsammans*

4. När produkten tillhandahålls försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet i en läkemedelsbehållare och ytterförpackning som inte är avsedda att avskiljas från varandra och ytterförpackningen är märkt med de uppgifter som förtecknas i avsnitt 1.1., ska följande uppgifter finnas på läkemedelsbehållaren (eller på en förseglad doseringsanordning som innesluter läkemedelsbehållaren).
  - a) Namn på huvudkontakten.
  - b) Läkemedelsform, administreringsätt (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer), antal doseringsenheter och om det gäller en oblandad provning, namn/ identitetsbeteckning och styrka/effekt.
  - c) Tillverkningsstatsens nummer och/eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.
  - d) En provningsreferenskod som möjliggör identifiering av provningen, provningsstället, provaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.
  - e) Försökspersonens identifikationsnummer/behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.

### *1.2.2. Små läkemedelsbehållare*

5. Om läkemedelsbehållaren har formen av tabletkartor eller små enheter såsom ampuller på vilka de uppgifter som krävs enligt avsnitt 1.1. inte kan anges, ska ytterförpackningen vara försedd med en etikett med dessa uppgifter. Läkemedelsbehållaren ska innehålla följande:
  - a) Namn på huvudkontakten.
  - b) Administreringsväg (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer) och om det gäller en oblandad provning, namn/identitetsbeteckning och styrka/effekt.
  - c) Tillverkningsstatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.
  - d) En provningsreferenskod som möjliggör identifiering av provningen, provningsstället, provaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.
  - e) Försökspersonens identifikationsnummer/behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.

**2. TILLÄGGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING**

6. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

- a) Namn på huvudkontakten.
- b) Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.
- c) Förteckning över de aktiva substanserna med angivande av såväl deras art som mängd per doseringsenhet.
- d) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren och försökspersonen.

**3. KOMPLETTERANDE MÄRKNING FÖR PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING**

7. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

- a) Namn på huvudkontakten.
- b) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren och försökspersonen.

**4. ERSÄTTNING AV INFORMATION**

8. De uppgifter som anges i avsnitten 1, 2 och 3 kan uteslutas och ersättas av något annat system (t.ex. ett centraliserat elektroniskt slumpfördelningssystem eller ett centraliserat informationssystem), förutsatt att man även fortsättningsvis kan garantera tillförlitliga och robusta uppgifter. Detta ska motiveras i prövningsprotokollet.

**BILAGA V**  
**Jämförelsetabell**

<b>Direktiv 2001/20/EG</b>	<b>Denna förordning</b>
Artikel 1.1	Artikel 1 och artikel 2 första stycket och andra stycket leden 1, 2 och 4
Artikel 1.2	Artikel 2 andra stycket led 26
Artikel 1.3 första stycket	-
Artikel 1.3 andra stycket	Artikel 44 tredje stycket
Artikel 1.4	Artikel 44 andra stycket
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3.1	-
Artikel 3.2	Artiklarna 4, 28, 29.1 och 72
Artikel 3.3	-
Artikel 3.4	Artikel 29.3
Artikel 4	Artiklarna 28, 31 och 10.1
Artikel 5	Artiklarna 28, 30 och 10.2
Artikel 6	Artiklarna 4–14
Artikel 7	Artiklarna 4–14
Artikel 8	-
Artikel 9	Artiklarna 4–14
Artikel 10 a	Artiklarna 15–24
Artikel 10 b	Artikel 51
Artikel 10 c	Artiklarna 34 och 35
Artikel 11	Artikel 78
Artikel 12	Artikel 74
Artikel 13.1	Artikel 58.1–4
Artikel 13.2	Artikel 58.2



Artikel 13.3 första stycket	Artiklarna 59.1, 60.1 och 60.3
Artikel 13.3 andra stycket	Artikel 60.1
Artikel 13.3 tredje stycket	-
Artikel 13.4	Artikel 59.2
Artikel 13.5	-
Artikel 14	Artiklarna 63–67
Artikel 15	Artikel 75
Artikel 16	Artikel 37
Artikel 17.1 a–c	Artikel 38
Artikel 17.1.d	-
Artikel 17.2	Artikel 39
Artikel 17.3 a	-
Artikel 17.3.b	Artikel 40.1
Artikel 18	-
Artikel 19 första stycket första meningen	Artikel 71
Artikel 19 första stycket andra meningen	Artikel 70
Artikel 19 andra stycket	Artikel 88
Artikel 19 tredje stycket	-
Artikel 20	-
Artikel 21	Artikel 84
Artikel 22	-
Artikel 23	-
Artikel 24	-

## FINANSIERINGSÖVERSIKT FÖR RÄTTSAKT

### **1. GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER OM FÖRSLAGET ELLER INITIATIVET**

- 1.1. Förslagets eller initiativets beteckning
- 1.2. Berörda politikområden i den verksamhetsbaserade förvaltningen och budgeteringen
- 1.3. Typ av förslag eller initiativ
- 1.4. Mål
- 1.5. Motivering till förslaget eller initiativet
- 1.6. Tid under vilken åtgärden kommer att pågå respektive påverka resursanvändningen
- 1.7. Planerad metod för genomförandet

### **2. FÖRVALTNING**

- 2.1. Bestämmelser om uppföljning och rapportering
- 2.2. Administrations- och kontrollsystem
- 2.3. Åtgärder för att förebygga bedrägeri och oegentligheter/oriktigheter

### **3. BERÄKNADE BUDGETKONSEKVENSER AV FÖRSLAGET ELLER INITIATIVET**

- 3.1. Berörda rubriker i den fleråriga budgetramen och budgetrubriker i den årliga budgetens utgiftsdel
- 3.2. Beräknad inverkan på utgifterna
  - 3.2.1. *Sammanfattning av den beräknade inverkan på utgifterna*
  - 3.2.2. *Beräknad inverkan på driftsanslagen*
  - 3.2.3. *Beräknad inverkan på de administrativa anslagen*
  - 3.2.4. *Förenlighet med den gällande fleråriga budgetramen*
  - 3.2.5. *Bidrag från tredje part*
- 3.3. Beräknad inverkan på inkomsterna

## FINANSIERINGSÖVERSIKT FÖR RÄTTSAKT

### 1. GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER OM FÖRSLAGET ELLER INITIATIVET

#### 1.1. Förslagets eller initiativets beteckning

Förslag till Europaparlamentets och rådets förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG

#### 1.2. Berörda politikområden i den verksamhetsbaserade förvaltningen och budgeteringen<sup>29</sup>

Folkhälsa.

Kostnaderna kommer att täckas av anslagen som tilldelats programmet "Hälsa för tillväxt" 2014–2020.

#### 1.3. Typ av förslag eller initiativ

Ny åtgärd

Ny åtgärd som bygger på ett pilotprojekt eller en förberedande åtgärd<sup>30</sup>

Befintlig åtgärd vars genomförande förlängs i tiden

Tidigare åtgärd som omformas till eller ersätts av en ny

#### 1.4. Mål

##### 1.4.1. Fleråriga strategiska mål för kommissionen som förslaget eller initiativet är avsett att bidra till

Syftet med förslaget är att främja folkhälsan och forskningen inom EU genom att föreskriva harmoniserade regler för godkännande och genomförande av kliniska prövningar.

##### 1.4.2. Specifika mål eller verksamheter inom den verksamhetsbudgeterade förvaltningen och budgeteringen som berörs

Specifikt mål nr 1: En elektronisk EU-portal och en EU-databas för inlämnande av ansökningar om tillstånd för kliniska prövningar och för uppföljning.

Specifikt mål nr 2: Uppdateringen av modulen för klinisk prövning i den befintliga Eudravigilance-databasen för att säkerställa bearbetningen av säkerhetsrapporter vid kliniska prövningar.

<sup>29</sup> Verksamhetsbaserad förvaltning och verksamhetsbaserad budgetering benämns ibland med de interna förkortningarna ABM respektive ABB.

<sup>30</sup> I den mening som avses i artikel 49.6 a respektive 49.6 b i budgetförordningen.

Specifikt mål nr 3: Ett system för samarbete mellan medlemsstaterna vid bedömningen av en ansökan om godkännande av en klinisk prövning.

Specifikt mål nr 4: En mekanism för ”systeminspektioner” av tredjeländernas regelverk för kliniska prövningar.

Berörda verksamheter enligt den verksamhetsbaserade förvaltningen och budgeteringen

Folkhälsa

### 1.4.3. Verkan eller resultat som förväntas

Beskriv den verkan som förslaget eller initiativet förväntas få på de mottagare eller den del av befolkningen som berörs.

Effekter för sponsorer av kliniska prövningar (både "näringslivssponsorer" och "icke-kommersiella sponsorer"): Minskning av den administrativa bördan vid ansökningar om kliniska prövningar och väsentliga ändringar.

Effekter på patienter samt hälso- och sjukvårdssystem: Snabbare tillgång till nya och innovativa läkemedel och behandlingsmetoder.

### 1.4.4. Indikatorer för bedömning av resultat eller verkan

Ange vilka indikatorer som ska användas för att följa upp hur förslaget eller initiativet genomförs.

- Antal ansökningar om att få genomföra kliniska prövningar i EU och antal försökspersoner.
- Antal ansökningar om att få genomföra multinationella kliniska prövningar i EU och antal försökspersoner.
- Antal dagar som förflyter mellan det att prövningsprotokollet slutgiltigt färdigställs och det att den första patienten rekryteras och börjar behandlas.
- Administrativa kostnader som medför administrativa bördor och driftskostnader för kliniska prövningar som genomförs i EU.
- Antal kliniska prövningar som genomförs utanför EU för att generera data som avses i ansökan om tillstånd för en klinisk prövning eller godkännande av ett läkemedel.

## 1.5. Motivering till förslaget eller initiativet

### 1.5.1. Behov som ska tillgodoses på kort eller lång sikt

Direktivet om kliniska prövningar kritiserats av alla berörda parter (alltifrån patienter till forskare och näringslivet) för att ha orsakat en betydande nedgång i intresset för patientinriktad forskning och därtill relaterade studier i EU. Det är ett faktum att antalet ansökningar om att få genomföra kliniska prövningar i EU har sjunkit från 5 028 (2007) till 3 800 (2011). Denna utveckling minskar avsevärt Europas konkurrenskraft när det gäller klinisk forskning och har därför en negativ inverkan på utvecklingen av nya och innovativa behandlingsmetoder och läkemedel.

Det krävs att man tar itu både med denna utveckling och med kritiken.

### 1.5.2. Mervärdet av en åtgärd på unionsnivå

Harmoniserade regler ger möjlighet att hänvisa till resultaten av kliniska prövningar i ansökningar om godkännande för att släppa ut ett läkemedel på unionsmarknaden, inklusive påföljande ändringar och utvidgning av godkännanden för försäljning.

Detta är oerhört viktigt när det gäller kliniska prövningar eftersom praktiskt taget alla större kliniska prövningar genomförs i mer än en medlemsstat.

Ytterligare en faktor som man måste räkna med är att läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling undantas från gemenskapsreglerna för humanläkemedel. Dessa läkemedel kan ha producerats i en annan medlemsstat än den där den kliniska prövningen genomförs. Läkemedlen omfattas därför inte av den sekundära unionsrätten, som säkerställer deras fria rörlighet och samtidigt säkerställer att en hög skyddsnivå bibehålls när det gäller människors hälsa.

#### *1.5.3. Erfarenheter från tidigare liknande försök eller åtgärder*

På området reglering av läkemedel finns det sedan 1975 mekanismer för att underlätta godkännande av ett läkemedel på den inre marknaden. Därifrån har man fått mycket goda erfarenheter. Vissa delar av det föreliggande initiativet bygger vidare på de erfarenheter som gjorts i fråga om godkännande av läkemedel.

Å andra sidan har direktivet om kliniska prövningar från 2001, där det inte finns någon mekanism för samarbete mellan medlemsstater, delvis varit ett negativt exempel som inte bör följas.

#### *1.5.4. Förenlighet med andra finansieringsformer och eventuella synergieffekter*

Synergieffekter förväntas uppnås i samband med översynen av lagstiftningen om medicintekniska produkter: I denna lagstiftning föreskrivs en EU-portal för kliniska undersökningar (klinisk forskning på medicintekniska produkter) som liknar den som planeras för kliniska prövningar.

**1.6. Tid under vilken åtgärden kommer att pågå respektive påverka resursanvändningen**

Förslag eller initiativ som pågår **under begränsad tid**

–  Förslaget eller initiativet ska gälla från [den DD/MM]ÅÅÅÅ till [den DD/MM]ÅÅÅÅ.

–  Det påverkar resursanvändningen från ÅÅÅÅ till ÅÅÅÅ.

Förslag eller initiativ som pågår under en **obegränsad tid**

– Genomförande med en inledningsfas 2014–2016 (inledningsfasen är tiden mellan den dag då förordningen träder i kraft, dvs. 20 dagar efter offentliggörandet, och den dag då förordningen börjar tillämpas; under denna tid måste kommissionen vidta alla genomförandeåtgärder för att säkerställa att förordningen kan fungera den dag då den börjar tillämpas).

– Därefter beräknas genomförandetakten nå en stabil nivå.

**1.7. Planerad metod för genomförandet<sup>31</sup>**

**Direkt centraliserad förvaltning** som sköts av kommissionen

**Indirekt centraliserad förvaltning** genom delegering till

–  genomförandeorgan

–  byråer/organ som inrättats av gemenskaperna<sup>32</sup>

–  nationella offentligrättsliga organ eller organ som anförtrotts uppgifter som faller inom offentlig förvaltning

–  personer som anförtrotts ansvaret för genomförandet av särskilda åtgärder som följer av avdelning V i fördraget om Europeiska unionen och som anges i den grundläggande rättsakten i den mening som avses i artikel 49 i budgetförordningen

**Delad förvaltning** med medlemsstaterna

**Decentraliserad förvaltning** med tredjeländer

**Gemensam förvaltning** med internationella organisationer (*ange vilka*)

*Vid fler än en metod, ange kompletterande uppgifter under "Anmärkningar".*

---

<sup>31</sup> Närmare förklaringar av de olika metoderna för genomförande med hänvisningar till respektive bestämmelser i budgetförordningen återfinns på BudgWeb: [http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag\\_en.html](http://www.cc.cec/budg/man/budgmanag/budgmanag_en.html).

<sup>32</sup> Organ som avses i artikel 185 i budgetförordningen.

Anmärkningar



## 2. FÖRVALTNING

### 2.1. Bestämmelser om uppföljning och rapportering

*Ange intervall och andra villkor för sådana åtgärder.*

Kommissionen har inrättat mekanismer för att tillsammans med medlemsstaterna övervaka genomförandet av EU:s regelverk på området för förordningen om farmaceutiska och kliniska prövningar. Särskilt farmaceutiska kommittén kommer att tillhandahålla ett forum för övervakning och bedömning av tillämpningen av den nya förordningen.

### 2.2. Administrations- och kontrollsystem

#### 2.2.1. Risker som identifierats

EU-portalen blir alltför komplicerad och uppfyller inte kraven från användarna (medlemsstater och sponsorer). EU-portalen skulle därför inte ha den förenklande verkan som avsågs.

#### 2.2.2. Planerade kontrollmetoder

Nära och regelbundna kontakter med dem som utvecklar EU-portalen.

Upprepade möten med berörda parter och medlemsstaterna för att se till att EU-portalen uppfyller användarnas behov.

### 2.3. Åtgärder för att förebygga bedrägeri och oegentligheter/oriktigheter

*Beskriv förebyggande åtgärder (befintliga eller planerade).*

Utöver alla de föreskrivna kontrollåtgärderna kommer GD SANCO att utforma en strategi mot bedrägerier i enlighet med kommissionens nya strategi mot bedrägerier av den 24 juni 2011, för att säkerställa bl.a. att dess interna bedrägerikontroller överensstämmer helt med kommissionens strategi och att dess metod för hantering av bedrägeririsken är lämpad för kartläggning av områden med bedrägeririsk och lämpliga motåtgärder. Det kommer vid behov att inrättas nätverksgrupper och lämpliga it-verktyg för analys av bedrägerifall som berör verksamheten i samband med det finansiella genomförandet av förordningen om kliniska prövningar. Bland annat kommer följande åtgärder att vidtas:

– I beslut, överenskommelser och avtal som följer av det finansiella genomförandet av förordningen kommer det uttryckligen att anges att kommissionen, inklusive Olaf, och revisionsrätten har rätt att utföra revisioner, kontroller på platsen och inspektioner.

– Under utvärderingsfasen i en ansökningsomgång för förslag/anbud kontrolleras de sökande och anbudsgivarna mot de offentliggjorda kriterierna för uteslutande på grundval av deklARATIONER och system för tidig varning.

– Reglerna för bidragsberättigande kostnader kommer att förenklas i enlighet med bestämmelserna i budgetförordningen.

– Regelbunden fortbildning i frågor som rör bedrägeri och oegentligheter ges till all personal som sysslar med avtalsförvaltning samt revisorer och kontrollanter som granskar stödmottagarnas deklARATIONER på plats.

### 3. BERÄKNADE BUDGETKONSEKVENSER AV FÖRSLAGET ELLER INITIATIVET

#### 3.1. Berörda rubriker i den fleråriga budgetramen och budgetrubriker i den årliga budgetens utgiftsdel

- Befintliga budgetposter

Redovisa de berörda rubrikerna i budgetramen i nummerföljd och – inom varje sådan rubrik – de berörda budgetrubrikerna i den årliga budgeten i nummerföljd.

Rubrik i den fleråriga budgetramen	Budgetrubrik	Typ av anslag	Bidrag			
	Antal · [Beskrivning: Folkhälsoprogram]	Diff./Icke-diff. (33)	från Eftaländer <sup>34</sup>	från kandidatländer <sup>35</sup>	från tredje-länder	enligt artikel 18.1 aa i budgetförordningen
3B	17 03 XX	Diff/icke-diff.	JA/NEJ	JA/NEJ	JA/NEJ	JA/NEJ

- Nya budgetrubriker som föreslås

Redovisa de berörda rubrikerna i budgetramen i nummerföljd och – inom varje sådan rubrik – de berörda budgetrubrikerna i den årliga budgeten i nummerföljd.

Rubrik i den fleråriga budgetramen	Budgetrubrik	Typ av anslag	Bidrag			
	Antal · [Beteckning..... .....]	Diff./Icke-diff.	från Eftaländer	från kandidatländer	från tredje-länder	enligt artikel 18.1 aa i budgetförordningen
[...]	[XX.YY.YY.YY] [...]	[...]	JA/NEJ	JA/NEJ	JA/NEJ	JA/NEJ

<sup>33</sup> Differentierade respektive icke-differentierade anslag.

<sup>34</sup> Efta: Europeiska frihandelssammanslutningen.

<sup>35</sup> Kandidatländer och i förekommande fall potentiella kandidatländer i västra Balkan.

### 3.2. Beräknad inverkan på utgifterna

#### 3.2.1. Sammanfattning av den beräknade inverkan på utgifterna

euro

<b>Rubrik i den fleråriga budgetramen</b>	Nummer 3B	Folkhälsoprogram
---	--------------	------------------

GD: SANCO			År 2014 <sup>36</sup>	År 2015	År 2016	År 2017	År 2018	År 2019	År 2020 och därefter	TOTALT
• Driftsanslag										
Budgetrubrik (nr) 17 03 XX	Åtaganden	(1)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	<b>2 959 000</b>
	Betalningar	(2)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	<b>2 959 000</b>
Budgetrubrik (nr)	Åtaganden	(1a)								
	Betalningar	(2a)								
Administrativa anslag som finansieras genom ramanslagen för vissa särskilda program <sup>37</sup>										
Budgetrubrik (nr) 17 01 04 02		(3)	<b>57 000</b>	<b>58 000</b>	<b>119 000</b>	<b>121 000</b>	<b>124 000</b>	<b>126 000</b>	<b>129 000</b>	<b>734 000</b>
<b>TOTALA anslag för GD SANCO</b>	Åtaganden	=1+1a+3	952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	<b>3 693 000</b>
	Betalningar	=2+2a+3	504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	<b>3 693 000</b>

<sup>36</sup> Alla priser är löpande priser.

<sup>37</sup> Detta avser tekniskt eller administrativt stöd för genomförandet av vissa av Europeiska unionens program och åtgärder (tidigare s.k. BA-poster) samt indirekta och direkta forskningsåtgärder.

• TOTALA driftsanslag	Åtaganden	(4)	895 000	1 082 000	238 000	193 000	180 000	184 000	187 000	<b>2 959 000</b>
	Betalningar	(5)	447 000	998 000	671 000	232 000	175 000	184 000	187 000 + 65 000	<b>2 959 000</b>
• TOTALA administrativa anslag som finansieras genom ramanslagen för särskilda program		(6)	<b>57 000</b>	<b>58 000</b>	<b>119 000</b>	<b>121 000</b>	<b>124 000</b>	<b>126 000</b>	<b>129 000</b>	<b>734 000</b>
<b>TOTALA anslag under RUBRIKEN SANCO i den fleråriga budgetramen</b>	Åtaganden		952 000	1 140 000	357 000	314 000	304 000	310 000	316 000	<b>3 693 000</b>
	Betalningar		504 000	1 056 000	790 000	353 000	299 000	310 000	316 000 + 65 000	<b>3 693 000</b>

**Följande ska anges om flera rubriker i budgetramen påverkas av förslaget eller initiativet:**

• TOTALA driftsanslag	Åtaganden	(4)								
	Betalningar	(5)								
• TOTALA administrativa anslag som finansieras genom ramanslagen för särskilda program		(6)								
<b>TOTALA anslag under RUBRIKERNÄ 1-4 i den fleråriga budgetramen (referensbelopp)</b>	Åtaganden	=4+ 6								
	Betalningar	=5+ 6								

<b>Rubrik i den fleråriga budgetramen</b>	<b>5</b>	”Administrativa utgifter”
---	----------	---------------------------

euro

		År 2014	År 2015	År 2016	År 2017	År 2018	År 2019	År 2020 och därefter	<b>TOTALT</b>
<b>GD: SANCO</b>									
• Personalresurser <sup>38</sup>		222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	<b>4 730 000</b> <sup>39</sup>
• Övriga administrativa utgifter				<b>87 000</b>	<b>88 000</b>	<b>90 000</b>	<b>92 000</b>	<b>94 000</b>	<b>451 000</b>
<b>GD SANCO TOTALT</b> <sup>40</sup>	Anslag			<b>87 000</b>	<b>88 000</b>	<b>90 000</b>	<b>92 000</b>	<b>94 000</b>	<b>451 000</b>

<b>TOTALA anslag under RUBRIK 5 i den fleråriga budgetramen</b> <sup>41</sup>	(summa åtaganden = summa betalningar)			<b>87 000</b>	<b>88 000</b>	<b>90 000</b>	<b>92 000</b>	<b>94 000</b>	<b>451 000</b>
---	---------------------------------------	--	--	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	----------------

<sup>38</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO.

<sup>39</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter (FTE) + 5 heltidsekvivalenter (FTE)) att avdelas inom GD SANCO. Därför ingår personalkostnaderna inte i de totala anslagen under rubrik 5.

<sup>40</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO. Därför ingår personalkostnaderna inte i de totala anslagen för DG SANCO.

<sup>41</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO. Därför ingår personalkostnaderna inte i de totala anslagen under rubrik 5.

euro

		År 2014	År 2015	År 2016	År 2017	År 2018	År 2019	År 2020 och därefter	TOTALT
<b>TOTALA anslag under RUBRIKERNÄ 1-5 i den fleråriga budgetramen</b>	Åtaganden	952 000	1 140 000	444 000	402 000	394 000	402 000	410 000	<b>4 144 000</b>
	Betalningar	504 000	1 056 000	877 000	441 000	389 000	402 000	410 000 + 65 000	<b>4 144 000</b>

3.2.2. Beräknad inverkan på driftanslagen

- Förslaget/initiativet kräver inte att driftanslag tas i anspråk
- Förslaget/initiativet kräver att driftanslag tas i anspråk enligt följande:

Åtagandebemyndiganden i euro

Mål- och åtgärdsbeteck- ning			År	År	År	År	År	År	År	År	År	År	År	År	År	År	TOTALT	
			2014	2015	2016	2017	2108	2019	2020 och därefter									
<b>RESULTAT</b>																		
		Typ av resultat	Genomsnittliga kostnader för resultat	Antal resultat	Kostnad	Antal resultat	Kostnad	Antal resultat	Kostnad	Antal resultat	Kostnad	Antal resultat	Kostnad	Antal resultat	Kostnad	Antal resultat	Kostnad	
↓																		
SPECIFIKT MÅL nr 1 En elektronisk EU-portal och EU-databas för inlämning av ansökningar om tillstånd för kliniska prövningar och för uppföljning																		
	– Resultat	Webbportal		1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	
Delsumma specifikt mål nr 1			1	595 000	1	782 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	7	2 350 000
SPECIFIKT MÅL nr 2 Uppdateringen av modulen för klinisk prövning i den befintliga Eudravigilance-databasen för att förbättra bearbetningen av säkerhetsrapporter vid kliniska prövningar																		
	– Resultat	IT-uppdatering		1	300 000	1	300 000											
Delsumma specifikt mål nr 2			1	300 000	1	300 000											2	600 000
Resultat	Möten																	



Resultat	Systeminspektioner																
<b>TOTALA KOSTNADER</b>	2	895 000	2	1 082 000	1	238 000	1	193 000	1	180 000	1	184 000	1	187 000	9	2 950 000	

### 3.2.3. Beräknad inverkan på de administrativa anslagen

#### 3.2.3.1. Sammanfattning

- Förslaget/initiativet kräver inte att administrativa anslag tas i anspråk
- Förslaget/initiativet kräver att administrativa anslag tas i anspråk enligt följande:

	År 2014	År 2015	År 2016	År 2017	År 2018	År 2019	År 2020 och därefter	TOTALT
--	------------	------------	------------	------------	------------	------------	----------------------------	--------

<b>RUBRIK 5 i den fleråriga budgetramen</b>								
Personalresurser <sup>42</sup>	222 000	222 000	857 000	857 000	857 000	857 000	857 000	<b>4 730 000<sup>43</sup></b>
Övriga administrativa utgifter			<b>87 000</b>	<b>88 000</b>	<b>90 000</b>	<b>92 000</b>	<b>94 000</b>	<b>451 000</b>
<b>Delsumma RUBRIK 5 i den fleråriga budgetramen<sup>44</sup></b>			<b>87 000</b>	<b>88 000</b>	<b>90 000</b>	<b>92 000</b>	<b>94 000</b>	<b>451 000</b>

<b>Belopp utanför RUBRIK 5<sup>45</sup> i den fleråriga budgetramen</b>								
Personalresurser								
Övriga utgifter av administrativ karaktär	<b>57 000</b>	<b>58 000</b>	<b>119 000</b>	<b>121 000</b>	<b>124 000</b>	<b>126 000</b>	<b>129 000</b>	<b>734 000</b>
<b>Delsumma för belopp utanför RUBRIK 5 i den fleråriga budgetramen</b>	<b>57 000</b>	<b>58 000</b>	<b>119 000</b>	<b>121 000</b>	<b>124 000</b>	<b>126 000</b>	<b>129 000</b>	<b>734 000</b>

<sup>42</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO.

<sup>43</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO. Därför ingår personalkostnaderna inte i de totala anslagen under rubrik 5.

<sup>44</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO. Därför ingår personalkostnaderna inte i de totala anslagen under rubrik 5.

<sup>45</sup> Detta avser tekniskt eller administrativt stöd för genomförandet av vissa av Europeiska unionens program och åtgärder (tidigare s.k. BA-poster) samt indirekta och direkta forskningsåtgärder.

<b>TOTALT<sup>46</sup></b>	<b>57 000</b>	<b>58 000</b>	<b>206 000</b>	<b>209 000</b>	<b>214 000</b>	<b>218 000</b>	<b>223 000</b>	<b>1 185 000</b>
----------------------------	---------------	---------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	------------------

---

<sup>46</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO. Därför ingår personalkostnaderna inte i de totala administrativa utgifterna.

### 3.2.3.2. Beräknat personalbehov

- Förslaget/initiativet kräver inte att personalresurser tas i anspråk<sup>47</sup>
- Förslaget/initiativet kräver att personalresurser tas i anspråk enligt följande:

–		År 2014	År 2015	År 2016	År 2017	År 2018	År 2019	År 2020 och därefter	TOTALT
17 01 01 01 (vid huvudkontoret eller vid kommissionens kontor i medlemsstaterna) <sup>48</sup>		1,75 FTE	1,75 FTE	6,75 FTE	6,75 FTE	6,75 FTE	6,75 FTE	6,75 FTE	
XX 01 01 02 (vid delegationer)									
XX 01 05 01 (indirekta forskningsåtgärder)									
XX 01 05 01 (direkta forskningsåtgärder)									
XX 01 02 01 (kontraktsanställda, vikarier och nationella experter som ingår i totalanslagen)									
XX 01 02 02 (kontraktsanställda, vikarier, unga experter vid delegationerna, lokalanställda och nationella experter vid delegationerna)									
XX 01 04 yy <sup>49</sup>	– vid huvudkontoret <sup>50</sup>								
	– vid delegationer								
XX 01 05 02 (kontraktsanställda, vikarier och nationella experter som arbetar med indirekta forskningsåtgärder)									
10 01 05 02 (kontraktsanställda, vikarier och nationella experter som arbetar med direkta forskningsåtgärder)									
Annan budgetrubrik (ange vilken)									
<b>TOTALT</b>									

**XX** motsvarar det politikområde eller den avdelning i budgeten som avses.

**Personalbehoven ska täckas med personal inom generaldirektoratet som redan har avdelats för att förvalta åtgärden i fråga, eller genom en omfördelning av personal inom generaldirektoratet, om så krävs kompletterad med ytterligare resurser som kan tilldelas det förvaltande generaldirektoratet som ett led i det årliga förfarandet för tilldelning av anslag och med hänsyn tagen till rådande begränsningar i fråga om budgetmedel.**

<sup>47</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO.

<sup>48</sup> I enlighet med konsekvensbedömningen kommer de ytterligare personalresurser som krävs (1,75 heltidsekvivalenter + 5 heltidsekvivalenter) att avdelas inom GD SANCO

<sup>49</sup> Särskilt tak för finansiering av extern personal genom driftsanslag (tidigare s.k. BA-poster).

<sup>50</sup> Främst inom förvaltningen av strukturfonderna, Europeiska jordbruksfonden för landsbygdsutveckling (EJFLU) och Europeiska fiskerifonden (EFF).

Beskrivning av arbetsuppgifter:

Tjänstemän och tillfälligt anställda	Allmänna frågor i samband med förfarandet för tillstånd för kliniska prövningar. Förberedelser, ledning och uppföljning av den berörda expertgruppen. "Systeminspektioner" i tredjeländer.
Extern personal	

### 3.2.4. Förenlighet med den gällande fleråriga budgetramen

- Förslaget/initiativet är förenligt med den fleråriga budgetramen för 2014–2020
- Förslaget/initiativet kräver omfördelningar under den berörda rubriken i den fleråriga budgetramen

Förklara vilka ändringar i planeringen som krävs, och ange berörda budgetrubriker och belopp.

- Förslaget/initiativet förutsätter att flexibilitetsmekanismen utnyttjas eller att den fleråriga budgetramen revideras<sup>51</sup>

Beskriv behovet av sådana åtgärder, och ange berörda rubriker i budgetramen, budgetrubriker i den årliga budgeten samt belopp.

### 3.2.5. Bidrag från tredje part

- Det ingår inga bidrag från tredje part i det aktuella förslaget eller initiativet
- Förslaget eller initiativet kommer att medfinansieras enligt följande:

Anslag i miljoner euro (avrundat till tre decimaler)

	År <b>n</b>	År <b>n+1</b>	År <b>n+2</b>	År <b>n+3</b>	För in så många år som behövs för att redovisa inverkan på resursanvändningen (jfr punkt 1.6)			Totalt
Ange vilken extern organisation som bidrar till finansieringen								
TOTALA anslag som tillförs genom medfinansiering								

<sup>51</sup> Se punkterna 19 och 24 i det interinstitutionella avtalet.

### 3.3. Beräknad inverkan på inkomsterna

- X Förslaget/initiativet påverkar inte budgetens inkomstsida.