Документ предоставлен КонсультантПлюс

[неофициальный перевод] <*>

ЕВРОПЕЙСКИЙ СОЮЗ

РЕГЛАМЕНТ (ЕС) N 536/2014 ЕВРОПЕЙСКОГО ПАРЛАМЕНТА И СОВЕТА ЕС О КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧЕЛОВЕКОМ, И ОБ ОТМЕНЕ ДИРЕКТИВЫ 2001/20/ЕС <**>

(Страсбург, 16 апреля 2014 года)

(Действие Регламента распространяется на Европейское экономическое пространство)

<*> Перевод Дорошковой Е.В.

<**> Regulation (EU) 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (Text with EEA relevance). Опубликован в Официальном журнале (далее - ОЖ) N L 158, 27.5.2014, стр. 1.

Европейский парламент и Совет Европейского Союза,

руководствуясь Договором о функционировании Европейского Союза, и, в частности, статьями 114 и 168 (4) "c" указанного Договора,

руководствуясь предложением Европейской комиссии,

после передачи проекта законодательного акта национальным парламентам,

руководствуясь Заключением Европейского комитета по экономическим и социальным вопросам <*>,

---

<*> ОЖ N C 44, 15.2.2013, стр. 99.

после консультации с Комитетом регионов,

действуя в соответствии с обычной законодательной процедурой <*>,

---

<*> Позиция Европейского парламента от 3 апреля 2014 г. (еще не опубликована в ОЖ) и Решение Совета ЕС от 14 апреля 2014 г.

принимая во внимание следующие обстоятельства:

1) При клиническом испытании должны быть защищены права, безопасность, достоинство и благосостояние субъектов, а полученные данные должны быть достоверны и надежны. Интересы субъектов должны всегда иметь приоритет перед всеми другими интересами.

2) В целях обеспечения независимого контроля за соблюдением указанных принципов клиническое испытание должно быть предварительно авторизовано.

3) Существующее определение клинического испытания, как оно содержится в Директиве 2001/20/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <*>, должно быть уточнено. Для этого необходимо более точно определить концепцию клинического испытания, представляя более широкую концепцию "клинического исследования", категорией которой является клиническое испытание. Данная категория должна определяться на основе специальных критериев. Данный поход надлежащим образом учитывает международные руководящие принципы и соответствует праву Союза, регулирующему отношения, связанные с лекарственными средствами, основанному на дихотомии "клиническое испытание" и "неинтервенционное исследование".

<*> Директива 2001/20/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 4 апреля 2001 г. о сближении законодательных, регламентарных и административных положений государств-членов ЕС о надлежащей клинической практике в процессе проведения клинических исследований лекарственных средств, предназначенных для использования человеком (ОЖ N L 121, 1.5.2001, стр. 34).

4) Директива 2001/20/ЕС направлена на упрощение и гармонизацию административных положений, регулирующих проведение клинических испытаний в Европейском Союзе. Однако опыт показывает, что гармонизированный подход к регламентации клинических испытаний достигнут лишь частично. Это, в частности, затрудняет проведение отдельного клинического испытания в нескольких государствах-членах ЕС. Научное развитие предполагает, что будущие клинические испытания будут нацелены на более специфические популяции пациентов, таких как подгруппы, идентифицируемые посредством геномной информации. Чтобы включить достаточное число пациентов в такие клинические исследования, может быть необходимо задействовать несколько или все государства-члены ЕС. Новые процедуры авторизации клинических испытаний должны стимулировать включение как можно большего числа государств-членов ЕС. Следовательно, чтобы упростить процедуры подачи заявочного досье для авторизации клинического испытания, следует избегать многократного предоставления по большому счету идентичной информации, и указанное следует заменить на подачу одного заявочного досье всеми заинтересованными государствами-членами ЕС через единый портал подачи. Принимая во внимание, что клинические испытания, проводимые в отдельно взятом государстве-члене ЕС, не менее важны для европейских клинических исследований, заявочное досье для таких клинических испытаний также должно быть подано через указанный единый портал.

5) Что касается Директивы 2001/20/ЕС, опыт также показывает, что правовая форма в виде регламента предоставит преимущества для спонсоров и исследователей, например, в контексте клинических испытаний, имеющих место в более чем одном государстве-члене ЕС, так как будет возможно напрямую руководствоваться его положениями, а также в контексте отчетности по безопасности и маркировке лекарственных средств. Расхождения в подходе между различными государствами-членами ЕС таким образом будут сведены к минимуму.

6) Заинтересованные государства-члены ЕС должны сотрудничать при оценке авторизации клинического испытания. Это сотрудничество не должно включать аспекты, имеющие по существу, национальное значение, такие как, например, информированное согласие.

7) Чтобы избежать административных задержек перед началом проведения клинического испытания, используемая процедура должна быть гибкой и эффективной, без ущерба для безопасности пациента и здоровья населения.

8) Сроки оценки заявочного досье для клинических испытаний должны быть достаточными для проведения оценки файла и в то же время должны обеспечивать быстрый доступ к новым,

инновационным методикам лечения, а также гарантировать, что Европейский Союз продолжает оставаться привлекательным местом для проведения клинических испытаний. Исходя из этого, Директива 2001/20/ЕС представила концепцию авторизации по умолчанию. Необходимо продолжать придерживаться данной концепции для обеспечения соблюдения сроков. В случае кризисной ситуации в сфере общественного здравоохранения государства-члены ЕС должны иметь возможность оперативно оценивать и авторизовать заявление на проведение клинических испытаний. Таким образом, минимальные сроки для одобрения не должны устанавливаться.

9) Необходимо содействовать развитию клинических испытаний для разработки орфанных лекарственных средств, как они определены в Регламенте (ЕС) 141/2000 Европейского парламента и Совета ЕС <*>, и лекарственных средств, предназначенных для субъектов, страдающих тяжелыми, изнурительными и зачастую жизнеугрожающими болезнями, поражающими не более чем одного человека на 50000 в Союзе (ультра-редкие болезни).

<*> Регламент (ЕС) 141/2000 Европейского парламента и Совета ЕС от 16 декабря 1999 г. об орфанных лекарственных средствах (ОЖ N L 18, 22.1.2000, стр. 1).

10) Государства-члены ЕС должны эффективно оценивать все заявления на проведение клинических испытаний в пределах установленных сроков. Быстрая, но в то же время углубленная оценка имеет особое значение для клинических испытаний, касающихся состояний, являющихся изнуряющими и/или жизнеугрожающими и в отношении которых терапевтические возможности ограничены или отсутствуют, как в случае с редкими или ультра-редкими болезнями.

11) Риск для безопасности субъекта при клиническом испытании в основном проистекает из двух источников: исследуемое лекарственное средство и вмешательство. Многие клинические испытания влекут возникновение лишь минимального дополнительного риска для безопасности субъекта в сравнении с обычной клинической практикой. В частности, это случай, когда у лекарственного средства имеется разрешение на маркетинг, а значит качество, безопасность и эффективность уже были оценены во время процедуры выдачи разрешения на маркетинг; или если лекарственное средство не используется в соответствии с условиями разрешения на маркетинг, то его использование основано на доказательствах и поддерживается опубликованными научными данными о безопасности и эффективности данного средства, и вмешательство влечет очень ограниченный риск для субъекта по сравнению с обычной клинической практикой. Такие клинические испытания с низким уровнем вмешательства часто приобретают большое значение для оценки стандартных методик лечения и диагнозов, таким образом оптимизируя использование лекарственных средств и способствуя созданию высокого уровня здоровья населения. Такие клинические испытания должны регулироваться менее строгими правилами в отношении мониторинга, требований к содержанию основного досье клинического испытания и отслеживаемости исследуемых лекарственных средств. Для обеспечения безопасности субъекта они должны проходить такую же процедуру подачи заявлений, как и любое другое клиническое испытание. К опубликованным научным данным, подтверждающим безопасность и эффективность исследуемого лекарственного средства, используемого не в соответствии с условиями разрешения на маркетинг, могут относиться достоверные научные данные, опубликованные в статьях научных журналов, равно как и национальные, региональные или институциональные протоколы лечения, отчеты об оценке медицинских технологий и иные соответствующие доказательства.

12) Рекомендация Совета по управлению клиническими испытаниями Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) от 10 декабря 2012 г. представила различные категории риска для клинических испытаний. Эти категории связаны с категориями клинических испытаний, определенных в настоящем Регламенте, как, например, категории A и B(1) OECD соответствуют определению клинического испытания с низким уровнем вмешательства, указанному в настоящем Регламенте, а категории B(2) и C OECD соответствуют определению клинического испытания, указанному в настоящем Регламенте.

13) Оценка заявления на проведение клинического испытания должна рассматривать, в частности, предполагаемые терапевтические преимущества и пользу для здоровья населения (актуальность), а также риск и неудобства для субъекта. Что касается актуальности, следует учитывать различные аспекты, в том числе рекомендованы ли или назначены клинические испытания контролирующими органами, ответственными за оценку лекарственных средств и авторизацию их размещения на рынке, и обоснованы ли суррогатные конечные точки, если таковые используются.

14) Если иное не подтверждено в протоколе, субъекты, участвующие в клиническом испытании, должны представлять популяционные группы, например, группы по возрасту или полу, которые, вероятно, будут использовать лекарственное средство, исследуемое в клиническом испытании.

15) Для улучшения методик лечения, доступных для уязвимых групп, таких как немощные или пожилые люди, люди, страдающие от нескольких хронических состояний, и люди, страдающие нарушениями психики, лекарственные средства, которые, вероятно, будут иметь значительную клиническую ценность, должны быть полностью и соответствующим образом изучены относительно их воздействия на указанные специфические группы, включая требования в отношении их отдельных характеристик и защиты здоровья и благосостояния субъектов, принадлежащих к указанным группам.

16) Процедура авторизации должна обеспечивать возможность продления сроков оценки, чтобы позволить спонсору рассмотреть вопросы или комментарии, возникшие во время оценки заявочного досье. Более того, должно быть гарантировано, что в течение продленного срока всегда имеется достаточное время для оценки представленной дополнительной информации.

17) Авторизация на проведение клинического испытания должна рассмотреть все аспекты защиты субъекта, а также достоверности и надежности данных. Такая авторизация должна содержаться в едином административном решении заинтересованного государства-члена ЕС.

18) Следует оставить на усмотрение заинтересованного государства-члена ЕС определение соответствующего органа или органов, участвующих в оценке заявления на проведение клинического испытания, и организацию участия комитетов по этике в рамках сроков авторизации данного клинического испытания, как указано в настоящем Регламенте. Такие решения являются вопросом внутренней организации для каждого государства-члена ЕС. При определении соответствующего органа или органов государства-члены ЕС должны обеспечить участие неспециалистов, в частности, пациентов и организаций пациентов. Они также должны обеспечить доступность необходимой экспертизы. Согласно международным руководящим принципам оценка должна проводиться коллегиально, разумным числом лиц, которые совместно обладают необходимой квалификацией и опытом. Лица, оценивающие заявление, должны быть независимы от спонсора, места проведения клинического испытания и участвующих исследователей, а также должны быть свободны от какого-либо другого неправомерного влияния.

19) Оценка заявлений на авторизацию клинических испытаний должна проводиться на основе соответствующей экспертизы. При оценке клинических испытаний с участием субъектов, находящихся в чрезвычайной ситуации, несовершеннолетних, ограниченно дееспособных субъектов, беременных и кормящих женщин, и, если необходимо, других идентифицируемых специальных популяционных групп, таких как пожилые люди или люди, страдающие от редких или ультра-редких болезней, следует рассмотреть проведение специальной экспертизы.

20) На практике спонсоры не всегда обладают всей информацией, необходимой для подачи полного заявления на авторизацию клинического испытания во всех государствах-членах ЕС, где в итоге будет проводиться клиническое испытание. Следует обеспечить возможность для спонсоров подавать заявление исключительно на основе документов, оцененных совместно теми государствами-членами ЕС, в которых, возможно, будет проводиться клиническое испытание.

21) Следует разрешить спонсору отзывать заявление на авторизацию клинического испытания. Однако для обеспечения надежного функционирования процедуры оценки, заявление может быть отозвано только в отношении всего клинического испытания. Следует предоставить спонсору возможность представить новое заявление на авторизацию клинического испытания после отзыва заявления.

22) На практике в целях набора запланированного числа пациентов или в иных целях спонсоры могут быть заинтересованы в распространении клинического испытания на дополнительное государство-член ЕС после первоначальной авторизации клинического испытания. Механизм авторизации должен позволять такое распространение без повторной оценки заявления всеми заинтересованными государствами-членами ЕС, которые участвовали в первоначальной авторизации клинического испытания.

23) Клинические испытания обычно подвергаются многочисленным изменениям после их авторизации. Эти изменения могут касаться проведения, плана, методологии, исследуемого или вспомогательного лекарственного средства, исследователя или места проведения клинического испытания. В тех случаях, когда эти изменения оказывают существенное влияние на безопасность или права субъектов или надежность и достоверность данных, полученных в ходе клинического испытания, они должны пройти процедуру авторизации, аналогичную первоначальной.

24) Содержание заявочного досье на авторизацию клинического испытания должно быть гармонизировано, чтобы гарантировать, что всем государствам-членам ЕС доступна одинаковая информация и чтобы упростить процесс подачи заявлений для клинических испытаний.

25) Для повышения прозрачности в области клинических испытаний данные, полученные в результате клинического испытания, могут быть представлены в поддержку заявления о клиническом испытании, только если указанное клиническое испытание было зарегистрировано в доступной для общественности и бесплатной базе данных, которая является основным или партнерским реестром или источником данных для Международной платформы для регистрации клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения (WHO ICTRP). Источники данных для WHO ICTRP вносят и ведут регистрационные записи клинических испытаний таким образом, который соответствует критериям регистрации WHO. Следует предусмотреть специальные положения для клинических испытаний, которые начались до даты начала применения настоящего Регламента.

26) В сфере ведения государств-членов ЕС следует оставить требования к языку заявочного досье. Для обеспечения беспрепятственного функционирования оценки заявления на авторизацию клинического испытания государства-члены ЕС должны рассмотреть вопрос о принятии языка, общепринятого в области медицины, в качестве языка документации, не предназначенной для субъекта.

27) Человеческое достоинство и право на личную неприкосновенность признаются в Хартии Европейского Союза об основных правах (Хартия). В частности, Хартия требует, чтобы никакое вмешательство в области биологии и медицины не производилось без свободного и информированного согласия заинтересованного лица. В Директиве 2001/20/ЕС содержится широкий набор правил для защиты субъекта. Указанные правила необходимо соблюдать. Что касается правил, касающихся определения законных представителей ограниченно дееспособных лиц и несовершеннолетних, то они различаются в государствах-членах ЕС. Таким образом, определение законных представителей ограниченно дееспособных лиц и несовершеннолетних следует оставить в сфере ведения государств-членов ЕС. Для защиты ограниченно дееспособных субъектов, несовершеннолетних, беременных и кормящих женщин требуются специальные меры защиты.

28) За всю предоставляемую субъекту медицинскую помощь, включая помощь, оказываемую другим медицинским персоналом, несет ответственность врач, имеющий соответствующую

квалификацию, или в соответствующих случаях квалифицированный стоматолог.

29) Целесообразно, чтобы университеты и другие исследовательские институты при определенных обстоятельствах в соответствии с применимым законодательством о защите данных могли собирать данные клинических опытов для использования в будущем научном исследовании, например, для исследовательских целей в области медицинских, естественных или социальных наук. Для сбора данных в указанных целях необходимо, чтобы субъект дал согласие на использование его или ее данных вне протокола клинического испытания и имел право отозвать это согласие в любое время. Также необходимо, чтобы исследовательские проекты, основанные на таких данных, перед их проведением подлежали пересмотру, которому подлежат исследования на основе клинических данных, например, в отношении этических аспектов.

30) Согласно международным руководящим принципам информированное согласие субъекта должно быть письменным. В тех случаях, когда субъект не может писать, оно может быть записано при помощи соответствующих альтернативных средств, например, посредством аудио- или видеозаписи. До дачи информированного согласия потенциальный субъект должен получить информацию на предварительном собеседовании на языке, который он легко понимает. Субъект должен иметь возможность задавать вопросы в любое время. Субъекту необходимо предоставить соответствующее время для того, чтобы он или она приняли решение. С учетом того факта, что в определенных государствах-членах ЕС единственным лицом, квалифицированным в соответствии с национальным законодательством на проведение собеседования с потенциальным субъектом, является врач, тогда как в других государствах-членах ЕС это делают другие специалисты, целесообразно будет предусмотреть, что предварительное собеседование с потенциальным субъектом должно проводиться членом исследовательской команды, квалифицированным для такого задания в соответствии с национальным законодательством государства-члена ЕС, где происходит набор испытуемых.

31) Чтобы удостовериться в том, что информированное согласие дано свободно, исследователь должен принять во внимание все соответствующие обстоятельства, которые могут повлиять на решение потенциального субъекта об участии в клиническом испытании, в частности, принадлежит ли потенциальный субъект к экономически или социально незащищенным группам или находится в ситуации институциональной или иерархической зависимости, которая может негативно повлиять на его/ее решение об участии.

32) Настоящий Регламент применяется без ущерба действию национального законодательства, требующего, чтобы в дополнение к информированному согласию, данному законным представителем, несовершеннолетний, который может сформировать мнение и оценить предоставленную ему/ей информацию, должен самостоятельно выразить согласие, чтобы участвовать в клиническом испытании.

33) Целесообразно для определенных клинических испытаний разрешить получение информированного согласия упрощенным способом в случаях, когда методология испытания требует, чтобы прием исследуемых лекарственных средств назначали скорее группам субъектов, нежели отдельным субъектам. В таких клинических испытаниях исследуемые лекарственные средства используются в соответствии с разрешениями на маркетинг, и отдельный субъект получает стандартное лечение независимо от того, соглашается ли он или она на участие в клиническом испытании или отказывается от него, или отзывает согласие, таким образом, единственным последствием неучастия является неиспользование его/ее данных для клинического испытания. Такие клинические испытания, помогающие сравнить назначенное лечение, должны всегда проводиться в пределах одного государства-члена ЕС.

34) Должны быть определены специальные положения для защиты беременных и кормящих женщин, участвующих в клинических испытаниях, в частности, когда клиническое испытание потенциально не направлено непосредственно на улучшение здоровья матери или эмбриона, плода или ребенка.

35) Лица, несущие обязательную воинскую службу, лица, находящиеся в местах лишения свободы, лица, которые вследствие юридического акта не могут принимать участие в клинических испытаниях, и лица, которые вследствие возраста, инвалидности или состояния здоровья зависят от ухода и по этой причине содержатся в учреждениях с проживанием и уходом, то есть в учреждениях, предоставляющих непрерывную помощь лицам, в ней нуждающимся, находятся в ситуации подчинения или фактической зависимости, вследствие этого для них требуются специальные защитные меры. Государствам-членам ЕС должно быть предоставлено право утвердить такие дополнительные меры.

36) Настоящий Регламент должен определять четкие правила относительно информированного согласия в чрезвычайных ситуациях. Такие ситуации относятся к случаям, когда, например, пациент внезапно оказался в жизнеугрожающем состоянии вследствие множественных травм, ударов или инфарктов, требующем немедленного медицинского вмешательства. В таких случаях вмешательство в рамках проводящегося клинического испытания, которое уже было одобрено, может быть уместным. Однако в определенных чрезвычайных ситуациях невозможно получить информированное согласие до вмешательства. Настоящий Регламент должен установить четкие правила, согласно которым пациент может быть включен в клиническое испытание под очень строгими условиями. Также названное клиническое испытание должно иметь непосредственное отношение к медицинскому состоянию, из-за которого невозможно в рамках терапевтического окна получить предварительное информированное согласие от субъекта или его/ее законного представителя. Любое ранее выраженное возражение пациента должно уважаться, и информированное согласие субъекта или его/ее законного представителя должно быть получено как можно скорее.

37) Для предоставления пациентам права на доступ к возможности участия в клиническом испытании и введения эффективного надзора за клиническим испытанием со стороны заинтересованного государства-члена ЕС необходимо уведомлять о начале клинического испытания, завершении набора субъектов для клинического испытания и об окончании клинического испытания. Согласно международным стандартам результаты клинического испытания должны быть сообщены в течение года с момента окончания клинического испытания.

38) Датой первого действия по набору потенциальных субъектов является дата совершения первого действия стратегии, описанной в протоколе, например, дата контакта с потенциальным субъектом или дата публикации объявления о конкретном клиническом испытании.

39) Спонсор должен представлять краткий отчет о результатах клинического испытания вместе с отчетом, понятным неспециалисту, и, где применимо, отчет о клиническом исследовании в течение определенного срока. В тех случаях, когда невозможно представить краткий отчет о результатах клинического испытания в течение определенного срока по научным соображением, например, когда клиническое испытание все еще идет в третьих странах и данные об этой части испытания недоступны, что делает статистический анализ нерелевантным, спонсор должен обосновать это в протоколе и указать срок, в который будут представлены результаты.

40) Для оценки спонсором всей возможно релевантной информации по безопасности исследователь должен, как правило, сообщать ему обо всех серьезных нежелательных явлениях.

41) Спонсор должен оценить информацию, полученную от исследователя, и сообщить информацию по безопасности о серьезных нежелательных явлениях, которые вызывают подозрение на серьезные нежелательные реакции, Европейскому агентству лекарственных средств (далее - "Агентство").

42) Агентство должно направить данную информацию государствам-членам ЕС для оценки.

43) Члены Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для использования человеком (ICH) пришли к соглашению

о подробной системе руководящих принципов надлежащей клинической практики, которая является принятым на международном уровне стандартом для разработки, проведения, ведения записей клинических испытаний и для отчетности о них, соответствующих принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. При разработке, проведении, ведении записей и отчетности по клиническим испытаниям может понадобиться более подробная информация относительно соответствующего стандарта качества. В таком случае руководящие принципы ICH надлежащей клинической практики должны соответствующим образом быть учтены при применении правил, указанных в настоящем Регламенте, при условии отсутствия другого специального руководства, выпущенного Европейской комиссией, и что эти руководящие принципы соответствуют настоящему Регламенту.

44) Спонсору следует осуществлять соответствующий мониторинг проведения клинического испытания, чтобы обеспечить надежность и достоверность результатов. Мониторинг также обеспечивает безопасность субъекта с учетом характеристик клинического испытания и уважения основных прав субъекта. При определении объема мониторинга следует учесть характеристики клинического испытания.

45) Лица, участвующие в проведении клинического испытания, в частности, исследователи и другие медицинские работники должны обладать достаточной квалификацией для выполнения задач, и помещения, в которых должно проводиться клиническое испытание, должны быть пригодны для него.

46) Чтобы обеспечить безопасность субъекта и надежность и достоверность данных клинического испытания, целесообразно предусмотреть условия для отслеживаемости, хранения, возврата и уничтожения исследуемых лекарственных средств в зависимости от характера клинического испытания. По этим же причинам такие условия должны быть предусмотрены для неавторизованных вспомогательных лекарственных средств.

47) В процессе клинического испытания спонсору может стать известно о серьезных нарушениях правил проведения данного клинического испытания. Об этом необходимо сообщить заинтересованным государствам-членам ЕС, чтобы в необходимых случаях они могли предпринять действия.

48) Помимо сообщений о подозрениях на серьезные нежелательные реакции, могут произойти и другие явления, которые касаются соотношения польза-риск и о которых необходимо своевременно сообщать заинтересованным государствам-членам ЕС. Для безопасности субъекта важно, чтобы помимо серьезных нежелательных явлений и реакций обо всех неожиданных явлениях, которые могут материально повлиять на оценку риска-пользы лекарственного средства или которые приведут к изменениям в применении лекарственного средства или в проведении клинического испытания в общем, сообщалось заинтересованным государствам-членам ЕС. Примеры таких неожиданных явлений включают увеличение уровня возникновения ожидаемых серьезных нежелательных реакций, которые могут быть клинически важными, существенная опасность для популяции пациентов, такая как отсутствие эффективности лекарственного средства, или важные выявленные сведения в области безопасности в результате недавно завершенного исследования на животных (такие как канцерогенность).

49) В тех случаях, когда неожиданные явления требуют срочного изменения клинического испытания, спонсор и исследователь должны иметь возможность принять срочные меры по безопасности без предварительной авторизации. Если такими мерами будет временное приостановление клинического испытания, спонсор должен подать заявление о существенном изменении до возобновления клинического испытания.

50) Чтобы обеспечить соблюдение соответствия клинического испытания протоколу и для информирования исследователей об исследуемых лекарственных средствах, которые они применяют, спонсор должен предоставить исследователям брошюру исследователя.

51) Информацию, полученную в ходе клинического испытания, необходимо записывать, хранить и обращаться с ней соответствующим образом, чтобы обеспечить права и безопасность субъекта, достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания, точные отчеты и интерпретацию, эффективный мониторинг спонсора и эффективную проверку со стороны государств-членов ЕС.

52) Чтобы продемонстрировать соответствие протоколу и настоящему Регламенту, для эффективного наблюдения (мониторинг спонсором и проверки государства-члена ЕС) спонсор и исследователь должны вести основное досье клинического испытания, содержащее соответствующую документацию.

53) Если имеются проблемы в отношении доступности авторизованных вспомогательных лекарственных средств, в оправданных случаях в клиническом испытании могут использоваться вспомогательные лекарственные средства. Цена авторизованных вспомогательных лекарственных средств не должна считаться фактором, влияющим на доступность таких лекарственных средств.

54) Лекарственные средства, предназначенные для исследования и развития испытаний, не входят в сферу применения Директивы 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <*>. К таким лекарственным средствам относятся лекарственные средства, используемые в контексте клинического испытания. Они должны подпадать под действие специальных правил с учетом их особенностей. При установлении таких правил необходимо проводить разделение между исследуемыми лекарственными средствами (испытуемый препарат и препараты сравнения, включая плацебо) и вспомогательными лекарственными средствами (лекарственные средства, используемые в контексте клинического испытания, но не в качестве исследуемых лекарственных средств), такими как лекарственные средства, используемые для фонового лечения, в качестве тестовых/провокационных агентов, препаратов неотложной помощи, или используемые для оценки критических точек в клиническом испытании. Вспомогательные лекарственные средства не должны включать сопутствующие препараты, а именно препараты, не относящиеся к клиническому испытанию и не имеющие отношения к плану клинического испытания.

<*> Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6 ноября 2001 г. о Кодексе Сообщества в отношении лекарственных средств для использования человеком (ОЖ N L 311, 28.11.2001, стр. 67).

55) Чтобы обеспечить безопасность субъекта и достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания, чтобы содействовать распределению исследуемых и вспомогательных лекарственных средств на местах проведения клинических испытаний на территории Союза, необходимо установить правила производства и импорта, а также исследуемых и вспомогательных лекарственных средств. Как уже обстоит дело с Директивой, указанные правила должны отражать существующие правила надлежащей производственной практики для препаратов, подпадающих под действие Директивы 2001/82/ЕС. В некоторых особых случаях следует разрешить отступления от данных правил, чтобы обеспечить проведение клинического испытания. Таким образом, применимые правила должны позволять некоторую гибкость при условии, что не наносится ущерба безопасности субъекта, а также надежности и достоверности данных, полученных в ходе клинического испытания.

56) Требование о прохождении авторизации для производства или импорта исследуемых лекарственных средств не должно применяться к приготовлению исследуемых радиофармацевтических лекарственных средств из радионуклидных генераторов, наборов, радионуклидных прекурсоров в соответствии с инструкциями производителя, для использования в больницах, центрах здоровья или клиниках, принимающих участие в этом же клиническом испытании в том же государстве-члене ЕС.

57) Исследуемые и вспомогательные лекарственные средства должны маркироваться соответствующим образом, чтобы обеспечить безопасность субъекта и достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинических испытаний и чтобы содействовать распределению указанных средств на местах клинических испытаний на территории Союза. Правила маркировки должны быть адаптированы к рискам для безопасности субъекта и достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинических испытаний. Если исследуемое или вспомогательное лекарственное средство уже размещено на рынке как авторизованное лекарственное средство в соответствии с Директивой 2001/83/ЕС и Регламентом (ЕС) 726/2004 Европейского парламента и Совета ЕС <*>, по общему правилу не должна требоваться дополнительная маркировка для клинических испытаний, в которых не используется маскирование. Более того, в случае с некоторыми специальными препаратами, такими как радиофармацевтические лекарственные средства, используемые в качестве диагностического исследуемого лекарственного средства, общие правила маркировки нецелесообразны ввиду очень контролируемых условий использования радиофармацевтических лекарственных средств в клинических испытаниях.

<*> Регламент (ЕС) 726/2004 Европейского парламента и Совета ЕС от 31 марта 2004 г., устанавливающий процедуры Сообщества по выдаче разрешений на лекарственные средства, предназначенные для человека, и ветеринарные лекарственные средства, и надзору за ними, и учреждающий Европейское агентство лекарственных средств (ОЖ N L 136, 30.4.2004, стр. 1.).

58) В целях установления четких обязанностей Директивой 2001/20/ЕС была введена концепция "спонсора" клинического испытания, соответствующая международным руководящим принципам. Необходимо продолжать следовать данной концепции.

59) На практике между исследователями или исследовательскими институтами, которые совместно проводят клиническое испытание, могут быть установлены свободные, неформальные рабочие связи. Эти связи должны быть доступны совместным спонсорам клинического испытания. Чтобы не снизить эффективность концепции ответственности за клиническое испытание в случаях с несколькими спонсорами, согласно настоящему Регламенту они все исполняют обязанности спонсора. Однако совместные спонсоры должны иметь возможность разделить обязанности спонсора по соглашению, основанному на договоре.

60) Чтобы гарантировать возможность принятия мер принудительного характера государствами-членами ЕС и возможность проведения в соответствующих случаях судебных разбирательств, целесообразно обязать спонсоров, которые учреждены не в Союзе, иметь представителей в Союзе для представления их интересов. Однако ввиду противоречивых подходов в государствах-членах ЕС в отношении гражданской и уголовной ответственности, целесообразно оставить на усмотрение каждого государства-члена ЕС, что касается его территории, выбор относительно того, требовать или нет наличие такого представителя, при условии, что как минимум контактный пункт образован на территории Союза.

61) В тех случаях, когда в ходе клинического испытания вред, причиненный субъекту влечет гражданскую или уголовную ответственность исследователя или спонсора, условия ответственности в таких случаях, включая вопросы причинно-следственной связи и размера вреда и санкций, должны оставаться в сфере действия национального законодательства.

62) При клинических испытаниях должна быть обеспечена компенсация вреда, присужденная в соответствии с применимым правом. Таким образом, государства-члены ЕС должны гарантировать, что имеются системы компенсации вреда, причиненного субъекту, которые соответствуют природе и величине риска.

63) Заинтересованные государства-члены ЕС должны обладать полномочиями по отзыву

авторизации клинического испытания, приостановлению клинического испытания и требованию от спонсора изменения клинического испытания.

64) Для обеспечения соблюдения настоящего Регламента государства-члены ЕС должны иметь возможность проводить проверки, а также должны обладать соответствующей компетенцией для проверок.

65) Европейская комиссия должна иметь возможность контролировать правильность надзора государств-членов ЕС за соблюдением настоящего Регламента. Более того, Европейская комиссия должна иметь возможность контролировать, обеспечивают ли системы правового регулирования третьих стран соблюдение специальных положений настоящего Регламента и Директивы 2001/83/ЕС о клинических испытаниях, проводимых в третьих странах.

66) Чтобы упорядочить поток информации и содействовать ее распространению между спонсорами и государствами-членами ЕС, а также между государствами-членами ЕС, Агентство в сотрудничестве с государствами-членами ЕС и Европейской комиссией должно создать и вести базу данных ЕС с доступом через портал ЕС.

67) Чтобы обеспечить достаточный уровень прозрачности в сфере клинических испытаний, база данных ЕС должна содержать всю соответствующую информацию относительно клинического испытания, представленного через портал ЕС. База данных ЕС должна быть доступна общественности, и данные должны быть представлены в формате с возможностью легкого поиска, с соответствующими данными и документами, связанными вместе номером испытания ЕС и гиперссылками, например, связывающими краткий отчет, отчет для неспециалистов, протокол и отчет клинического исследования одного клинического испытания, а также отсылающими к данным других клинических испытаний, в которых использовалось такое же исследуемое лекарственное средство. Все клинические испытания до начала проведения должны быть зарегистрированы в базе данных ЕС. Как правило, даты начала и завершения набора субъектов также должны быть опубликованы в базе данных ЕС. Информация в базе данных ЕС должна быть публичной, за исключением случаев, когда по отдельным причинам часть информации не должна быть опубликована в целях защиты права лица на частную жизнь и права на защиту персональных данных, предусмотренных статьями 7 и 8 Хартии. Публичная информация, содержащаяся в базе данных ЕС, должна содействовать защите здоровья населения и способствовать развитию инновационных возможностей европейских медицинских исследований, в то же время признавая законные экономические интересы спонсоров.

68) Для целей настоящего Регламента данные, включенные в отчет клинического исследования, не должны считаться коммерческой тайной с момента выдачи разрешения на маркетинг, завершения процедуры выдачи разрешения на маркетинг и отзыва заявления на получение разрешения на маркетинг. Кроме того, основные характеристики клинического испытания, заключение по части I отчета об оценке для авторизации клинического испытания, решение об авторизации клинического испытания, существенные изменения клинического испытания и результаты клинического испытания, включая причины временного приостановления и досрочного прекращения, в общем не должны считаться конфиденциальными.

69) В одном государстве-члене ЕС может быть несколько органов, участвующих в авторизации клинических испытаний. Для содействия эффективному и успешному сотрудничеству государств-членов ЕС каждое должно назначить один контактный пункт.

70) Процедура авторизации, указанная в настоящем Регламенте, в основном контролируется государствами-членами ЕС. Тем не менее Европейская комиссия и Агентство должны содействовать нормальному функционированию данной процедуры в соответствии с настоящим Регламентом.

71) Для ведения деятельности, предусмотренной настоящим Регламентом, государства-

члены ЕС должны иметь право взимать сборы. Однако государства-члены ЕС не должны требовать многочисленных платежей в различные органы, участвующие в отдельном государстве-члене ЕС в оценке заявления на авторизацию клинического испытания.

72) Чтобы обеспечить единые условия для имплементации настоящего Регламента, на Европейскую комиссию должны быть возложены имплементационные полномочия в отношении установления и изменения правил о сотрудничестве между государствами-членами ЕС при оценке информации, предоставленной спонсором по Европейской базе данных по фармаконадзору, и в отношении определения подробного порядка процедур проверок. Указанные полномочия должны осуществляться в соответствии с Регламентом (ЕС) 182/2011 Европейского парламента и Совета ЕС <*>.

<*> Регламент (ЕС) 182/2011 Европейского парламента и Совета ЕС от 16 февраля 2011 г., устанавливающий правила и общие принципы относительно механизмов контроля государствами-членами ЕС выполнения Европейской комиссией имплементационных полномочий (ОЖ N L 55, 28.2.2011, стр. 13).

73) Чтобы дополнить или внести изменения в некоторые несущественные элементы настоящего Регламента, право принимать акты в соответствии со статьей 290 Договора о функционировании Европейского Союза (TFEU) должно быть делегировано Европейской комиссии в отношении: изменения Приложений I, II, IV и V к настоящему Регламенту для адаптации к техническому прогрессу или для учета международных регулятивных изменений в области клинических испытаний, затрагивающих Союз или государства-члены ЕС; изменения Приложения III в целях улучшения информации о безопасности лекарственных средств; адаптации технических требований к техническому прогрессу или учета международных регулятивных изменений в области требований по безопасности в клинических испытаниях, одобренных органами, в состав которых входят Союз или государства-члены ЕС; определения рекомендаций или руководящих принципов надлежащей производственной практики и подробного порядка проведения проверки для обеспечения качества исследуемых лекарственных средств; изменения Приложения IV для обеспечения безопасности субъекта и достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания, или для учета технического прогресса. Чрезвычайно важно, чтобы Европейская комиссия проводила соответствующие консультации в процессе подготовительной работы, в том числе на уровне экспертов. При подготовке и составлении актов делегированного законодательства Европейская комиссия должна обеспечить одновременную, своевременную и соответствующую передачу релевантных документов Европейскому парламенту и Совету ЕС.

74) В Директиве 2001/83/ЕС предусмотрено, что она не распространяется на применение национального законодательства, запрещающего или ограничивающего продажу, поставку или применение лекарственных средств в качестве абортивных средств. Директива 2001/83/ЕС предусматривает, что национальное законодательство, запрещающее или ограничивающее использование какого-либо отдельного вида человеческих или животных клеток, в целом не входит в сферу применения ни данной Директивы, ни каких-либо Регламентов, в ней указанных. Также настоящий Регламент не затрагивает национальное законодательство, запрещающее и ограничивающее использование какого-либо отдельного вида человеческих или животных клеток, продажу, поставку или применение лекарственных средств в качестве абортивных средств. Кроме того, настоящий Регламент не должен влиять на национальное законодательство, запрещающее или ограничивающее продажу, поставку или использование лекарственных средств, содержащих наркотические вещества в рамках значения соответствующих действующих международных конвенций, таких как Единая конвенция ООН о наркотических средствах 1961 г. Государства-члены ЕС должны сообщать о таких национальных положениях Европейской комиссии.

75) Директива 2001/20/ЕС запрещает проведение генной терапии, которая приводит к изменениям в генетической идентичности зародышевой линии субъекта.

76) Директива 95/46/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <*> применяется к обработке персональных данных, осуществляемой в государствах-членах ЕС в рамках настоящего Регламента под надзором компетентных органов государств-членов ЕС, в частности, независимых общественных органов, назначенных государствами-членами ЕС; и Регламент (ЕС) 45/2001 Европейского парламента и Совета ЕС <**> применяется к обработке персональных данных, осуществляемой Европейской комиссией и Агентством в рамках настоящего Регламента под надзором Европейского инспектора по защите персональных данных. Данные документы укрепляют права на защиту персональных данных, включая право на доступ, внесение поправок и удаление, а также определяют ситуации, в которых может быть введено ограничение указанных прав. В целях соблюдения указанных прав для защиты достоверности и надежности данных клинических испытаний, используемых в научных целях, и безопасности субъектов, участвующих в клинических испытаниях, целесообразно предусмотреть без ущерба действию Директивы 95/46/ЕС, что отзыв информированного согласия не должен влиять на результаты уже выполненных действий, таких как хранение и использование полученных данных на основе информированного согласия до его изъятия.

<*> Директива 95/46/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 24 октября 1995 г. о защите физических лиц при обработке персональных данных и о свободном обращении таких данных (ОЖ N L 281, 23.11.1995, стр. 31).

<**> Регламент (ЕС) 45/2001 Европейского парламента и Совета ЕС от 18 декабря 2000 г. о защите физических лиц при обработке персональных данных учреждениями и органами Сообщества и о свободном обращении таких данных (ОЖ N L 8, 12.1.2001, стр. 1).

77) Субъекты не должны платить за исследуемые лекарственные средства, вспомогательные лекарственные средства, медицинские инструменты, используемые для их приема, и процедуры, требуемые протоколом, если только законодательство государства-члена ЕС не предусматривает иное.

78) Процедура авторизации, установленная в настоящем Регламенте, должна применяться как можно раньше, чтобы спонсоры могли воспользоваться преимуществом упрощенного порядка процедуры авторизации. Однако учитывая важность обширных функциональных возможностей IT, необходимых для процедуры авторизации, целесообразно предусмотреть, что настоящий Регламент будет применяться с момента подтверждения того, что портал ЕС и база данных ЕС полноценно функционируют.

79) Директива 2001/20/ЕС должна быть отменена, чтобы обеспечить единую систему правил, применимых к проведению клинических испытаний в Союзе. Чтобы обеспечить переход к правилам, установленным в настоящем Регламенте, спонсоры должны иметь право в переходный период начинать и проводить клиническое испытание в соответствии с Директивой 2001/20/ЕС.

80) Настоящий Регламент соответствует основным международным руководящим документам по клиническим испытаниям, таким как Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации (версия 2008) и надлежащая клиническая практика, источником которой является Хельсинкская декларация.

81) Что касается Директивы 2001/20/ЕС, опыт также показывает, что большая часть клинических испытаний проводится некоммерческими спонсорами. Некоммерческие спонсоры часто полагаются на частичное или полное финансирование общественных фондов или благотворительных организаций. В целях увеличения ценного вклада таких некоммерческих спонсоров и дальнейшего стимулирования их исследований, но без ущерба качеству клинических испытаний государствами-членами ЕС должны быть приняты меры для поощрения клинических испытаний, проводимых такими спонсорами.

82) Настоящий Регламент основан на двойной правовой основе статей 114 и 168 (4) "c" TFEU. Он направлен на становление внутреннего рынка в отношении клинических испытаний и лекарственных средств, предназначенных для использования человеком, имея своей основой высокий уровень защиты здоровья. В то же время настоящий Регламент устанавливает высокие стандарты качества и безопасности лекарственных средств, чтобы в отношении них решать общие вопросы безопасности. Обе цели достигаются одновременно. Указанные две цели нераздельно связаны, и ни одна не является второстепенной. Относительно статьи 114 TFEU настоящий Регламент гармонизирует правила проведения клинических испытаний в Союзе, таким образом, обеспечивая функционирование внутреннего рынка с учетом проведения клинического испытания в нескольких государствах-членах ЕС, приемлемости на территории Союза данных, полученных в ходе клинического испытания и представленных в заявлении на авторизацию другого клинического испытания, или с учетом размещения на рынке лекарственного средства и свободного перемещения лекарственных средств, используемых в контексте клинического испытания. Относительно статьи 168 (4) "c" TFEU настоящий Регламент устанавливает высокие стандарты качества и безопасности лекарственных средств, обеспечивая достоверность и надежность полученных в ходе клинических испытаний данных, таким образом гарантируя, что методики лечения и лекарственные препараты, которые предназначены для улучшения лечения пациентов, основываются на надежных и достоверных данных. Более того, настоящий Регламент устанавливает высокие стандарты качества и безопасности лекарственных средств, используемых в контексте клинического испытания, таким образом гарантируя безопасность субъектов в клиническом испытании.

83) Настоящий Регламент учитывает основные права и соблюдает принципы, признаваемые, в частности, Хартией, особенно человеческое достоинство, неприкосновенность личности, права ребенка, уважение частной и семейной жизни, защиту персональных данных и свободу искусства и науки. Настоящий Регламент должен применяться государствами-членами ЕС в соответствии с указанными правами и принципами.

84) Европейский инспектор по защите данных выдал заключение <*> согласно статье 28 (2) Регламента (ЕС) 45/2001.

<*> ОЖ N C 253, 3.9.2013, стр. 10.

85) Так как цель настоящего Регламента, а именно обеспечение надежности и достоверности данных клинических испытаний на территории Союза вместе с гарантией уважения прав, безопасности, достоинства и благосостояния субъектов, не может быть достигнута в достаточной степени государствами-членами ЕС, но, ввиду масштабов действия, может быть эффективнее достигнута на уровне Союза, последний вправе принять меры в соответствии с принципом субсидиарности, изложенным в статье 5 Договора о функционировании Европейского Союза. В соответствии с принципом пропорциональности, изложенным в данной статье, настоящая Директива не выходит за рамки того, что необходимо для достижения указанной цели,

приняли настоящий Регламент:

Глава I. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1

Предмет регулирования

Настоящий Регламент распространяется на все клинические испытания, проводимые в Союзе.

Регламент не распространяется на неинтервенционные исследования.

Статья 2

Определения

1. Для целей настоящего Регламента применяются определения "лекарственное средство", "радиофармацевтическое лекарственное средство", "нежелательная реакция", "серьезная нежелательная реакция", "первичная упаковка", "вторичная упаковка", указанные в пунктах (2), (6), (11), (12), (23) и (24) соответственно статьи 1 Директивы 2001/83/ЕС.

2. Для целей настоящего Регламента также применяются следующие определения:

1) "клиническое исследование" означает любое исследование в отношении человека чтобы:

a) обнаружить или подтвердить клинические, фармакологические и другие фармакодинамические эффекты одного или более лекарственных средств;

b) идентифицировать любые нежелательные реакции на одно или более лекарственное средство;

c) изучить всасывание, распределение, метаболизм и выведение одного или более лекарственных средств с целью установления безопасности и/или эффективности этих лекарственных средств;

2) "клиническое испытание" означает клиническое исследование, которое удовлетворяет любому из следующих условий:

a) о назначении субъекту отдельной терапевтической стратегии принимается решение заранее, и оно не выходит за рамки обычной клинической практики заинтересованного государства-члена ЕС;

b) решение о назначении исследуемых лекарственных средств принимается вместе с решением включить субъекта в клиническое исследование; или

c) к субъектам в дополнение к обычной клинической практике применяются диагностические процедуры или процедуры мониторинга;

3) "клиническое испытание с низкой степенью вмешательства" означает клиническое испытание, которое удовлетворяет всем следующим условиям:

a) исследуемые лекарственные средства, за исключением плацебо, авторизованы;

b) согласно протоколу клинического исследования:

i) исследуемые лекарственные средства используются в соответствии с условиями разрешения на маркетинг; или

ii) использование исследуемых лекарственных средств основано на доказательствах и поддерживается опубликованными научными доказательствами безопасности и эффективности данных исследуемых лекарственных средств в каком-либо из заинтересованных государств-членов ЕС; и

c) дополнительные диагностические процедуры или процедуры мониторинга не вызывают превышение минимального дополнительного риска или дополнительной нагрузки на безопасность субъектов по сравнению с обычной клинической практикой в каком-либо из заинтересованных государств-членов ЕС;

4) "неинтервенционное исследование" означает иное клиническое исследование, нежели клиническое испытание;

5) "исследуемое лекарственное средство" означает лекарственное средство, которое тестируется или используется для сравнения, включая плацебо, в клиническом испытании;

6) "обычная клиническая практика" означает режим лечения, которому обычно следуют для лечения, профилактики или диагностики болезни или нарушения;

7) "исследуемое лекарственное средство с расширенными терапевтическими свойствами" означает исследуемое лекарственное средство, которое является лекарственным средством с расширенными терапевтическими свойствами, как определено в пункте "a" статьи 2 (1) Регламента (ЕС) 1394/2007 Европейского парламента и Совета ЕС <*>;

<*> Регламент (ЕС) 1394/2007 Европейского парламента и Совета ЕС от 13 ноября 2007 г. о лекарственных средствах с расширенными терапевтическими свойствами, вносящий изменения в Директиву 2001/83 ЕС и Регламент (ЕС) 726/2004 (ОЖ N L 324, 10.12.2007, стр. 121).

8) "вспомогательное лекарственное средство" означает лекарственное средство, которое используется для целей клинического испытания, как описано в протоколе, но не в качестве исследуемого лекарственного средства;

9) "авторизованное исследуемое лекарственное средство" означает лекарственное средство, авторизованное в соответствии с Регламентом (ЕС) 726/2004 или в каком-либо заинтересованном государстве-члене ЕС в соответствии с Директивой 2001/83/ЕС, безотносительно изменений в маркировке лекарственного средства, которое используется в качестве исследуемого лекарственного средства;

10) "авторизованное вспомогательное лекарственное средство" означает лекарственное средство, авторизованное в соответствии с Регламентом (ЕС) 726/2004 или в каком-либо заинтересованном государстве-члене ЕС в соответствии с Директивой 2001/83/ЕС, безотносительно изменений в маркировке лекарственного средства, которое используется в качестве вспомогательного лекарственного средства;

11) "комитет по этике" означает независимый орган, учрежденный в государстве-члене ЕС в соответствии с законодательством данного государства-члена ЕС и уполномоченный выдавать заключения для целей настоящего Регламента с учетом позиции неспециалистов, в частности, пациентов или организаций пациентов;

12) "заинтересованное государство-член ЕС" означает государство-член ЕС, в котором подано заявление на авторизацию клинического испытания или на внесение существенных изменений согласно главам II и III настоящего Регламента соответственно;

13) "существенное изменение" означает любое изменение любого аспекта клинического испытания, которое сделано после уведомления о решении, указанном в статьях 8, 14, 19, 20 или 23 и которое, вероятно, будет иметь существенное влияние на безопасность или права субъектов или на надежность и достоверность данных, полученных в ходе клинического испытания;

14) "спонсор" означает физическое лицо, компанию, институт или организацию, которые несут ответственность за инициативу проведения, управление и организацию финансирования клинического испытания;

15) "исследователь" означает физическое лицо, ответственное за проведение испытания в месте проведения клинического испытания;

16) "главный исследователь" означает исследователя, являющегося ответственным лидером команды исследователей, которые проводят клиническое исследование в месте проведения клинического исследования;

17) "субъект" означает физическое лицо, которое участвует в клиническом испытании либо в качестве реципиента исследуемого лекарственного средства, либо в качестве представителя контрольной группы;

18) "несовершеннолетний" означает субъекта, который согласно законодательству заинтересованного государства-члена ЕС не достиг возраста дееспособности для дачи информированного согласия;

19) "ограниченно дееспособный субъект" означает субъекта, который по иным причинам, чем возраст дееспособности для дачи информированного согласия, не в состоянии дать информированное согласие в соответствии с законодательством заинтересованного государства-члена ЕС;

20) "законный представитель" означает физическое или юридическое лицо, орган, который согласно законодательству заинтересованного государства-члена ЕС уполномочен давать информированное согласие от имени субъекта, являющегося ограниченно дееспособным или несовершеннолетним;

21) "информированное согласие" означает свободное и добровольное волеизъявление на участие в конкретном клиническом испытании после получения информации обо всех аспектах клинического испытания, которые относятся к решению субъекта об участии, или в случае с несовершеннолетними и ограниченно дееспособными субъектами - разрешение или согласие их законных представителей на включение их в клиническое испытание;

22) "протокол" означает документ, который описывает цели, план, методологию, статистические вопросы и организацию клинического испытания. Термин "протокол" включает последующие версии протокола и изменения протокола;

23) "брошюра исследователя" означает компиляцию клинических и неклинических данных об исследуемом лекарственном средстве или средствах, которые имеют отношение к исследованию средства или средств на людях;

24) "производство" означает полное или частичное производство, а также различные процессы распределения, упаковки и маркировки (включая маскирование);

25) "начало клинического испытания" означает первое действие по набору потенциальных субъектов для отдельного клинического испытания, если иное не определено в протоколе;

26) "окончание клинического испытания" означает последний визит последнего субъекта или более поздний момент времени, как определено в протоколе;

27) "досрочное завершение клинического испытания" означает преждевременное окончание клинического испытания по любой причине до удовлетворения условий, указанных в протоколе;

28) "временное прекращение клинического испытания" означает прерывание, не предусмотренное протоколом проведения клинического испытания, спонсором с намерением возобновления;

29) "приостановление клинического испытания" означает прерывание проведения клинического испытания государством-членом ЕС;

30) "надлежащая клиническая практика" означает систему подробных этических и научных

требований к разработке, проведению, выполнению, мониторингу, аудиту, ведению записей, анализу и отчетности клинических испытаний, обеспечивающую защиту прав, безопасности и благосостояния субъектов, а также достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания;

31) "проверка" означает действия компетентного органа по проведению официального осмотра документов, помещений, записей, мероприятий по обеспечению качества и любых других источников, которые признаны компетентным органом имеющими отношение к клиническому испытанию и которые могут находиться в месте проведения клинического испытания, в помещениях спонсора или исследовательской организации по контракту или в других учреждениях, которые орган считает подлежащими проверке;

32) "нежелательное явление" означает любое неблагоприятное медицинское событие, произошедшее с субъектом, который принимает лекарственное средство, и которое необязательно имеет причинно-следственную связь с его лечением;

33) "серьезное нежелательное явление" означает любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства требует госпитализации в стационар или продления существующей госпитализации, выражается в стойкой или явно выраженной инвалидности или нетрудоспособности, приводит к врожденной аномалии или пороку развития, является жизнеугрожающим или является причиной наступления смерти;

34) "непредвиденная серьезная нежелательная реакция" означает серьезную нежелательную реакцию, природа, тяжесть или результат которой не соответствует справочной информации по безопасности;

35) "отчет о клиническом исследовании" означает отчет о клиническом испытании, представленный в формате с возможностью легкого поиска, подготовленный в соответствии с приложением I, частью I, модулем 5 Директивы 2001/83/ЕС и сопровождающий заявление на получение разрешения на маркетинг.

3. Для целей настоящего Регламента субъект, который подпадает под определение "несовершеннолетнего" и "ограниченно дееспособного субъекта", считается ограниченно дееспособным субъектом.

Статья 3

Общий принцип

Клиническое испытание может быть проведено только если:

a) права, безопасность, достоинство и благосостояние субъектов защищены и имеют приоритет перед всеми другими интересами; и

b) оно направлено на получение достоверных и надежных данных.

Глава II. ПРОЦЕДУРА АВТОРИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Статья 4

Предварительная авторизация

Клиническое испытание подлежит научной и этической экспертизе и авторизуется в соответствии с настоящим Регламентом.

Этическая экспертиза осуществляется комитетом по этике в соответствии с законодательством заинтересованного государства-члена ЕС. Экспертиза комитета по этике может включать аспекты, рассматриваемые в части I отчета об оценке для авторизации клинического испытания, как указано в статье 6, и рассматриваемые в части II данного отчета об оценке, как указано в статье 7, соответственно для каждого заинтересованного государства-члена ЕС.

Государства-члены ЕС должны обеспечить соответствие сроков и процедур для экспертизы комитетов по этике срокам и процедурам, указанным в настоящем Регламенте, для оценки заявления на авторизацию клинического испытания.

Статья 5

Подача заявления

1. Для получения авторизации спонсор подает заявочное досье в определенные заинтересованные государства-члены ЕС через портал, указанный в статье 80 ("портал ЕС").

Спонсор предлагает одно из государств-членов ЕС в качестве отчетного.

Если другое заинтересованное государство-член ЕС, чем предложенное в качестве отчетного, выразит желание быть отчетным государством-членом ЕС или если предложенное в качестве отчетного государство-член ЕС не желает быть таковым, об этом необходимо уведомить все заинтересованные государства-члены ЕС через портал ЕС не позднее трех дней после подачи заявочного досье.

Если только одно заинтересованное государство-член ЕС изъявляет желание быть отчетным государством-членом ЕС или если в клиническом испытании участвует только одно государство-член ЕС, то данное государство-член ЕС становится отчетным.

Если ни одно заинтересованное государство-член ЕС не изъявит желания быть отчетным государством-членом ЕС, то отчетное государство-член ЕС должно быть избрано по соглашению между заинтересованными государствами-членами ЕС с учетом рекомендаций, указанных в пункте "c" статьи 85 (2).

Если между заинтересованными государствами-членами ЕС отсутствует соглашение, то предложенное государство-член ЕС становится отчетным.

Отчетное государство-член ЕС должно уведомить спонсора и другие заинтересованные государства-члены ЕС о своем статусе отчетного через портал ЕС в течение шести дней с даты представления заявочного досье.

2. При подаче заявления на проведение клинического испытания с низкой степенью вмешательства, в котором исследуемое лекарственное средство не используется в соответствии с условиями разрешения на маркетинг, но использование данного средства основано на доказательствах и поддерживается опубликованными научными доказательствами о безопасности и эффективности указанного средства, спонсор предлагает одно из заинтересованных государств-членов ЕС, в котором средство используется на основе доказательств, в качестве отчетного.

3. В течение 10 дней с даты подачи заявочного досье отчетное государство-член ЕС должно валидировать заявление с учетом мнений других заинтересованных государств-членов ЕС и уведомить спонсора через портал ЕС о следующем:

a) подпадает ли клиническое испытание, о проведении которого подается заявление, под сферу действия настоящего Регламента;

b) является ли заявочное досье полным в соответствии с Приложением I.

Заинтересованные государства-члены ЕС могут сообщить отчетному государству-члену ЕС любые мнения относительно валидации заявления в течение семи дней с даты подачи заявочного досье.

4. В случае если государство-член ЕС не уведомило спонсора в течение срока, указанного в первом подпараграфе параграфа 3, считается, что клиническое испытание, в отношении которого подается заявление, подпадает под сферу действия настоящего Регламента и заявочное досье считается полным.

5. В случае если отчетное государство-член ЕС с учетом мнений других заинтересованных государств-членов ЕС приходит к заключению, что заявочное досье является неполным или что клиническое испытание, в отношении которого подается заявление, не подпадает под сферу действия настоящего Регламента, оно должно сообщить об этом спонсору через портал ЕС и предоставить спонсору 10-дневный срок для комментария заявления или дополнения заявочного досье через портал ЕС.

В течение пяти дней с даты получения комментариев или полного заявочного досье отчетное государство-член ЕС должно уведомить спонсора о соответствии или несоответствии заявления требованиям, указанным в пунктах "a" и "b" первого подпараграфа параграфа 3.

В случае если отчетное государство-член ЕС не уведомило спонсора в течение срока, указанного во втором подпараграфе, считается, что клиническое испытание подпадает под сферу действия настоящего Регламента и заявочное досье считается полным.

В случае если спонсор не представил комментарии или полное заявочное досье в течение срока, указанного в первом подпараграфе, заявление считается недействительным.

6. Для целей настоящей главы дата, когда спонсор был уведомлен в соответствии с параграфами 3 или 5, считается датой валидации заявления. В случае если спонсор не уведомлен, датой валидации считается последний день соответствующих сроков, указанных в параграфах 3 и 5.

Статья 6

Отчет об оценке - аспекты части I

1. Отчетное государство-член ЕС оценивает заявление в отношении следующих аспектов:

a) является ли клиническое испытание клиническим испытанием с низкой степенью вмешательства в случаях, заявленных спонсором;

b) соответствия главе V в отношении следующего:

i) предполагаемого терапевтического эффекта и пользы для здоровья населения, учитывая все нижеследующее:

- характеристики и знания об исследуемых лекарственных средствах;

- актуальность клинического испытания, включая представленность популяции, подлежащей лечению, группами субъектов, участвующих в клиническом испытании, или, если нет, то объяснение и обоснование, представляемые в соответствии с пунктом "y" параграфа 17 Приложения I к настоящему Регламенту; современный уровень научных знаний; рекомендованы ли или назначены клинические испытания контролирующими органами, ответственными за оценку лекарственных средств и авторизацию их размещения на рынке; и, где применимо, любое заключение Педиатрического комитета о Плане исследования в педиатрии (PIP) в соответствии с Регламентом (ЕС) 1901/2006 Европейского парламента или Совета ЕС <*>;

<*> Регламент (ЕС) 1901/2006 Европейского парламента и Совета ЕС от 12 декабря 2006 г. о лекарственных средствах, предназначенных для использования в педиатрии, и об изменении Регламента (ЕЭС) 1768/92, Директивы 2001/20/ЕС, Директивы 2001/83/ЕС и Регламента (ЕС) 726/2004 (ОЖ L 378, 27/11/2006, стр. 1).

- достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания, с учетом статистических подходов, плана клинического испытания и методологии, включая размер выборки и рандомизацию, препараты сравнения и конечные точки;

ii) рисков и неудобств для субъекта с учетом всего нижеследующего:

- характеристик и знаний об исследуемых лекарственных средствах и вспомогательных лекарственных средствах;

- характеристик интервенции по сравнению с обычной клинической практикой;

- мер безопасности, включая положения о мерах по снижению риска, мониторинге, отчете по безопасности и плане по безопасности;

- риска для здоровья субъекта, вызываемого медицинским состоянием, в отношении которого исследуется лекарственное средство;

c) соответствия требованиям, касающимся производства и импорта исследуемых лекарственных средств и вспомогательных лекарственных средств, указанных в главе IX;

d) соответствия требованиям к маркировке, указанным в главе X;

e) полноты и соответствия брошюры исследователя.

2. Отчетное государство-член ЕС готовит отчет об оценке. Оценка аспектов, указанных в параграфе 1, составляет часть I отчета об оценке.

3. Отчет об оценке должен содержать одно из следующих заключений по аспектам части I отчета об оценке:

a) проведение клинического испытания допустимо в свете требований настоящего Регламента;

b) проведение клинического испытания допустимо в свете требований настоящего Регламента, но при условии выполнения специальных требований, отдельно указанных в данном заключении; или

c) проведение клинического испытания недопустимо в свете требований настоящего Регламента.

4. Отчетное государство-член ЕС представляет через портал ЕС заключительную часть I отчета об оценке, включая заключение, спонсору и другим заинтересованным государствам-членам ЕС в течение 45 дней с даты валидации.

5. Для клинических испытаний, включающих более чем одно государство-член ЕС, процесс оценки состоит из трех этапов:

a) этап первоначальной оценки, осуществляемый отчетным государством-членом ЕС в течение 26 дней с даты валидации;

b) этап координированного рассмотрения, проводимый в течение 12 дней с даты окончания первоначального этапа оценки, включающий все заинтересованные государства-члены ЕС;

c) этап консолидации, осуществляемый отчетным государством-членом ЕС в течение семи дней с даты окончания этапа координированного рассмотрения.

На этапе первоначальной оценки отчетное государство-член ЕС подготавливает проект части I отчета об оценке и рассылает его всем заинтересованным государствам-членам ЕС.

На этапе координированного рассмотрения все заинтересованные государства-члены совместно рассматривают заявление, основываясь на проекте части I отчета об оценке и делятся мнениями относительно заявления.

На этапе консолидации отчетное государство-член ЕС при завершении части I отчета об оценке учитывает мнения других заинтересованных государств-членов ЕС и ведет записи о том, каким образом указанные мнения были рассмотрены. Отчетное государство-член ЕС представляет окончательную часть I отчета об оценке спонсору и другим заинтересованным государствам-членам ЕС в течение срока, указанного в параграфе 4.

6. Для целей настоящей главы дата, на которую окончательная часть I отчета об оценке представлена отчетным государством-членом ЕС спонсору и другим заинтересованным государствам-членам ЕС, считается отчетной датой.

7. Отчетное государство-член ЕС также может продлить срок, указанный в параграфе 4, на 50 дней для клинических испытаний с использованием исследуемого лекарственного средства с расширенными терапевтическими свойствами или лекарственного средства, указанного в пункте 1 Приложения к Регламенту (ЕС) 726/2004, для целей консультаций с экспертами. В таком случае сроки, указанные в параграфах 5 и 8 настоящей статьи, применяются mutatis mutandis.

8. В период между датой валидации и отчетной датой только отчетное государство-член ЕС может запрашивать дополнительную информацию от спонсора, принимая во внимание мнения, указанные в параграфе 5.

Для получения и рассмотрения такой дополнительной информации от спонсора в соответствии с третьим и четвертым подпараграфом, отчетное государство-член ЕС может продлить срок, указанный в параграфе 4, не более чем на 31 день.

Спонсор представляет запрошенную дополнительную информацию в течение срока, указанного государством-членом ЕС, который не должен превышать 12 дней с даты получения запроса.

После получения дополнительной информации заинтересованные государства-члены ЕС совместно рассматривают всю дополнительную информацию, представленную спонсором вместе с первоначальным заявлением, и обмениваются мнениями относительно заявления. Координированное рассмотрение осуществляется в срок, не превышающий 12 дней с момента получения дополнительной информации, и дальнейшая консолидация производится в срок не более семи дней с момента завершения координированного рассмотрения. При завершении части I отчета об оценке отчетное государство-член ЕС учитывает мнения других заинтересованных государств-членов ЕС и ведет записи о том, каким образом указанные мнения были рассмотрены.

В случае если спонсор не предоставил дополнительную информацию в течение срока, установленного отчетным государством-членом ЕС в соответствии с третьим подпараграфом, заявление считается недействительным во всех заинтересованных государствах-членах ЕС.

Запрос о дополнительной информации и дополнительная информация должны быть представлены через портал ЕС.

Статья 7

Отчет об оценке - аспекты части II

1. Каждое заинтересованное государство-член ЕС в отношении своей территории оценивает заявление относительно следующих аспектов:

a) соответствие требованиям к информированному согласию, указанным в главе V;

b) соответствие порядка и условий вознаграждения или компенсации субъектам в соответствии с требованиями, установленными в главе V, а также исследователями;

c) соответствие порядка и условий набора субъектов требованиям, указанным в главе V;

d) соответствие положениям Директивы 95/46/ЕС;

e) соответствие статье 49;

f) соответствие статье 50;

g) соответствие статье 76;

h) соответствие применимым правилам по сбору, хранению и будущему использованию биологических образцов субъекта.

Оценка аспектов, указанных в первом подпараграфе, составляет часть II отчета об оценке.

2. Каждое заинтересованное государство-член ЕС составляет свою оценку в течение 45 дней с даты валидации и представляет спонсору через портал ЕС часть II отчета об оценке, включая заключение.

Каждое заинтересованное государство-член ЕС имеет право запросить у спонсора по обоснованным причинам дополнительную информацию в отношении аспектов, указанных в параграфе 1, только в течение срока, указанного в первом подпараграфе.

3. Для получения и рассмотрения запрошенной дополнительной информации, указанной во втором подпараграфе параграфа 2, от спонсора в соответствии со вторым и третьим подпараграфами заинтересованное государство-член ЕС может продлить срок, указанный в первом подпараграфе параграфа 2, но не более чем на 31 день.

Спонсор представляет запрошенную дополнительную информацию в течение срока, указанного заинтересованным государством-членом ЕС, который не должен превышать 12 дней с даты получения запроса.

После получения дополнительной информации заинтересованное государство-член ЕС завершает свою оценку в течение не более чем 19 дней.

В случаях если спонсор не предоставляет дополнительную информацию в течение срока, установленного заинтересованным государством-членом ЕС в соответствии со вторым подпараграфом, заявление считается недействительным в этом заинтересованном государстве-члене ЕС.

Запрос о дополнительной информации и дополнительная информация должны быть поданы через портал ЕС.

Статья 8

Решение о клиническом испытании

1. Каждое заинтересованное государство-член ЕС уведомляет спонсора через портал ЕС об авторизации клинического испытания либо об авторизации под условием, либо об отказе в авторизации.

Уведомление осуществляется в форме единого решения в течение пяти дней с отчетной даты или с последнего дня оценки, указанной в статье 7, в зависимости от того, какая дата наступит позднее.

Авторизация клинического испытания под условием ограничивается условиями, которые по своей природе не могут быть выполнены в момент такой авторизации.

2. В случае если заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке является заключение о том, что проведение клинического испытания допустимо или допустимо при соблюдении специальных условий, то такое заключение считается заключением заинтересованного государства-члена ЕС.

Несмотря на положения первого подпараграфа, заинтересованное государство-член ЕС может не согласиться с заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке только по следующим основаниям:

a) если оно сочтет, что при участии в клиническом испытании субъект получит лечение более низкого качества, чем в обычной клинической практике в заинтересованном государстве-члене ЕС;

b) нарушение национального законодательства, как указано в статье 90;

c) замечания относительно безопасности субъекта и достоверности и надежности данных, представленные в соответствии с параграфами 5 или 8 статьи 6.

В случае если заинтересованное государство-член ЕС не согласится с заключением по основаниям, указанным во втором подпараграфе, оно сообщает о своем несогласии с предоставлением подробного обоснования, через портал ЕС Европейской комиссии, всем государствам-членам ЕС и спонсору.

3. В случае если в отношении вопросов, рассмотренных в части I отчета об оценке, клиническое испытание допустимо или допустимо при соблюдении специальных условий, то заинтересованное государство-член ЕС включает в свое решение заключение по части II отчета об оценке.

4. Заинтересованное государство-член ЕС отказывает в авторизации клинического испытания, если оно не согласно с заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке по любому из оснований, указанных во втором подпараграфе параграфа 2, или если оно обоснованно придет к выводу о несоответствии аспектов части II отчета об оценке, или в случае если комитет по этике выдал отрицательное заключение, которое в соответствии с законодательством заинтересованного государства-члена ЕС действует на территории всего государства-члена ЕС. Данное государство-член ЕС должно обеспечить процедуру обжалования такого отказа.

5. В случае если заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке является заключение о том, что клиническое испытание недопустимо, то такое заключение считается заключением всех заинтересованных государств-членов ЕС.

6. В случае если заинтересованное государство-член ЕС не уведомило спонсора о своем решении в течение соответствующих сроков, указанных в параграфе 1, то заключение в отношении

части I отчета об оценке считается решением заинтересованного государства-члена ЕС по заявке на авторизацию клинического испытания.

7. Заинтересованные государства-члены ЕС не должны запрашивать у спонсора дополнительную информацию относительно аспектов части I отчета об оценке после отчетной даты.

8. Для целей настоящей главы датой уведомления считается дата, когда спонсор был уведомлен о решении, указанном в параграфе 1.

9. Если ни один субъект не принял участия в клиническом испытании в заинтересованном государстве-члене ЕС в течение двух лет с даты авторизации, авторизация прекращает действие в данном заинтересованном государстве-члене ЕС, если только по запросу спонсора не было одобрено ее продление в соответствии с процедурой, указанной в главе III.

Статья 9

Лица, оценивающие заявление

1. Государства-члены ЕС гарантируют, что лица, оценивающие заявление, не имеют конфликта интересов, независимы от спонсора, места проведения клинического испытания и участвующих исследователей, от лиц, финансирующих проведение клинического испытания, а также свободны от любого ненадлежащего влияния.

Для обеспечения независимости и прозрачности государства-члены ЕС должны гарантировать, что лица, принимающие заявление и оценивающие его относительно аспектов части I и II отчета об оценке, не имеют финансовой или личной заинтересованности, которая могла бы повлиять на их беспристрастность. Указанные лица должны ежегодно подавать декларацию о своем участии в финансировании капиталовложений.

2. Государства-члены ЕС должны обеспечить совместное проведение оценки разумным количеством лиц, которые совместно обладают необходимой квалификацией и опытом.

3. В оценке должен участвовать как минимум один неспециалист.

Статья 10

Специальные положения для уязвимых популяций

1. В случае если субъектами являются несовершеннолетние, необходимо рассматривать оценку заявления на авторизацию клинического испытания на основе педиатрической экспертизы или после консультации по клиническим, этическим и психосоциологическим проблемам в области педиатрии.

2. В случае если субъектами являются ограниченно дееспособные, необходимо рассмотреть оценку заявления на авторизацию клинического испытания на основе экспертизы в области соответствующей болезни и рассматриваемой популяции пациентов или после консультации по клиническим, этическим и психосоциологическим вопросам в области соответствующей болезни и рассматриваемой популяции пациентов.

3. В случае если субъектами являются беременные и кормящие женщины, необходимо рассмотреть оценку заявления на авторизацию клинического испытания на основе экспертизы в области соответствующих состояний и популяции, представленной рассматриваемыми субъектами.

4. Если согласно протоколу клиническое испытание включает участие специальных групп или, где это применимо, подгрупп субъектов, особое внимание необходимо уделить оценке заявления на авторизацию данного клинического испытания на основе экспертизы популяции, представленной рассматриваемыми субъектами.

5. В любом заявлении на авторизацию клинического испытания, указанного в статье 35, необходимо рассмотреть обстоятельства проведения клинического испытания.

Статья 11

Подача и оценка заявлений, содержащих только аспекты части I или части II отчета об оценке

По требованию спонсора заявление на авторизацию клинического испытания, его оценка и заключение могут быть ограничены только аспектами части I отчета об оценке.

После уведомления о заключении по аспектам части I отчета об оценке спонсор в течение двух лет может обратиться за авторизацией, включающей только аспекты части II отчета об оценке. В данном заявлении спонсор декларирует, что ему неизвестно о какой-либо новой существенной информации, которая могла бы повлиять на валидность какого-либо пункта поданного заявления по аспектам части I отчета об оценке. В этом случае такое заявление оценивается в соответствии со статьей 7, и заинтересованное государство-член ЕС уведомляет о своем решении по клиническому испытанию в соответствии со статьей 8. В государствах-членах ЕС, в которых спонсор не обращается за авторизацией, включающей только аспекты части II отчета об оценке в течение двух лет, заявление, содержащее только аспекты части I отчета об оценке, считается недействительным.

Статья 12

Отзыв

Спонсор может отозвать заявление в любое время до отчетной даты. В таком случае заявление может быть отозвано только в отношении всех заинтересованных государств-членов ЕС. О причинах отзыва необходимо сообщить через портал ЕС.

Статья 13

Повторная подача

Настоящая глава применяется без ущерба для возможности спонсора после отказа в авторизации или отзыва заявления повторно подать заявление на авторизацию в любое заинтересованное государство-член ЕС. Это заявление считается новым заявлением на авторизацию другого клинического испытания.

Статья 14

Последующее вступление заинтересованного государства-члена ЕС

1. В случае если спонсор изъявит желание распространить авторизованное клиническое испытание на другое государство-член ЕС ("дополнительное государство-член ЕС"), то он подает заявочное досье в данное государство-член ЕС через портал ЕС.

Заявочное досье может быть представлено только после даты уведомления о решении по первоначальной авторизации.

2. Отчетным государством-членом ЕС по заявочному досье, указанному в параграфе 1, будет государство-член ЕС, являющееся отчетным в первоначальной процедуре авторизации.

3. Дополнительное заинтересованное государство-член ЕС уведомляет спонсора через портал ЕС в течение 52 дней с даты подачи заявочного досье, указанного в параграфе 1, посредством единого решения об авторизации клинического испытания или авторизации под условием, или об отказе в авторизации.

Авторизация клинического испытания под условием ограничивается условиями, которые по своей природе не могут быть выполнены в момент такой авторизации.

4. В случае если заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке является заключение о том, что проведение клинического испытания допустимо или допустимо при соблюдении специальных условий, то такое заключение считается заключением дополнительного заинтересованного государства-члена ЕС.

Несмотря на положения первого подпараграфа, дополнительное заинтересованное государство-член ЕС может не согласиться с заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке только по следующим основаниям:

a) если оно сочтет, что при участии в клиническом испытании субъект получит лечение более низкого качества, чем в обычной клинической практике в заинтересованном государстве-члене ЕС;

b) нарушение национального законодательства, как указано в статье 90;

c) замечания относительно безопасности субъекта и достоверности и надежности данных, представленные в соответствии с параграфами 5 или 6.

В случае если дополнительное заинтересованное государство-член ЕС не согласится с заключением по основаниям, указанным во втором подпараграфе, оно сообщает о своем несогласии с предоставлением подробного обоснования, через портал ЕС Европейской комиссии, всем государствам-членам ЕС и спонсору.

5. С даты подачи заявочного досье, указанной в параграфе 1, и за пять дней до даты окончания срока, указанного в параграфе 3, дополнительное заинтересованное государство-член ЕС может сообщить отчетному государству-члену ЕС и другим заинтересованным государствам-членам ЕС любые мнения относительно заявления через портал ЕС.

6. С даты подачи заявочного досье, указанной в параграфе 1, и до даты окончания срока, указанного в параграфе 3, дополнительное государство-член ЕС может запросить дополнительную информацию от спонсора, касающуюся аспектов части I отчета об оценке, с учетом соображений, указанных в параграфе 5.

Для получения и рассмотрения указанной дополнительной информации, предоставленной спонсором в соответствии с третьим и четвертым подпараграфами, отчетное государство-член ЕС может продлить срок, указанный в первом подпараграфе параграфа 3, но не более чем на 31 день.

Спонсор представляет запрошенную дополнительную информацию в течение срока, установленного отчетным государством-членом ЕС, не превышающего 12 дней с момента получения запроса.

После получения дополнительной информации дополнительное заинтересованное государство-член ЕС вместе с другими заинтересованными государствами-членами ЕС совместно рассматривают дополнительную информацию, предоставленную спонсором, вместе с первоначальным заявлением и обмениваются мнениями о заявлении. Координированное рассмотрение осуществляется в срок, не превышающий 12 дней с момента получения

дополнительной информации, и дальнейшая консолидация производится в срок, не более семи дней с момента завершения координированного рассмотрения. При завершении части I отчета об оценке отчетное государство-член ЕС учитывает мнения других заинтересованных государств-членов ЕС и ведет записи о том, каким образом эти мнения были рассмотрены.

В случае если спонсор не представил дополнительную информацию в течение срока, установленного отчетным государством-членом ЕС в соответствии с третьим подпараграфом, заявление считается недействительным в дополнительном заинтересованном государстве-члене ЕС.

Запрос о дополнительной информации и дополнительная информация должны быть представлены через портал ЕС.

7. Дополнительное заинтересованное государство-член ЕС оценивает в отношении своей территории аспекты части II отчета об оценке в течение срока, указанного в параграфе 3, и представляет спонсору через портал ЕС часть II отчета об оценке, включая заключение. В течение этого срока оно может запросить у спонсора по обоснованным причинам дополнительную информацию в отношении аспектов части II отчета об оценке по мере того, насколько это касается его территории.

8. Для получения и рассмотрения дополнительной информации, указанной в параграфе 7, предоставленной спонсором в соответствии с третьим и четвертым подпараграфами, дополнительное заинтересованное государство-член ЕС может продлить срок, указанный в параграфе 7, но не более чем на 31 день.

Спонсор представляет запрошенную дополнительную информацию в течение срока, установленного дополнительным заинтересованным государством-членом ЕС, не превышающего 12 дней с момента получения запроса.

После получения дополнительной информации заинтересованное государство-член ЕС завершает свою оценку не позднее 19 дней.

В случае если спонсор не представил дополнительную информацию в течение срока, установленного дополнительным заинтересованным государством-членом ЕС в соответствии со вторым подпараграфом, заявление считается недействительным в дополнительном заинтересованном государстве-члене ЕС.

Запрос о дополнительной информации и дополнительная информация должны быть представлены через портал ЕС.

9. В случае если в отношении аспектов части I отчета об оценке проведение клинического испытания допустимо или допустимо при соблюдении специальных условий, то дополнительное заинтересованное государство-член ЕС включает в свое решение заключение по части II отчета об оценке.

10. Дополнительное заинтересованное государство-член ЕС отказывает в авторизации клинического испытания, если оно не согласно с заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке по любому из оснований, указанных во втором подпараграфе параграфа 4, или если оно обоснованно придет к выводу о несоответствии аспектов части II отчета об оценке, или в случае если комитет по этике выдал отрицательное заключение, которое в соответствии с законодательством дополнительного заинтересованного государства-члена ЕС действует на территории всего государства-члена ЕС. Данное государство-член ЕС должно обеспечить процедуру обжалования такого отказа.

11. В случае если дополнительное заинтересованное государство-член ЕС не уведомило спонсора о своем решении в течение срока, указанного в параграфе 3, или если этот срок был

продлен в соответствии с параграфами 6 или 8, когда дополнительное заинтересованное государство-член ЕС не уведомило спонсора о своем решении в течение продленного срока, то заключение в отношении части I отчета об оценке считается решением дополнительного заинтересованного государства-члена ЕС по заявлению на авторизацию клинического испытания.

12. Спонсор не должен предоставлять заявочное досье в соответствии с настоящей статьей, если по процедуре, указанной в главе III, решение в отношении клинического испытания не принято.

Глава III. ПРОЦЕДУРА АВТОРИЗАЦИИ СУЩЕСТВЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Статья 15

Общие принципы

Существенное изменение, включая дополнительное место проведения клинического испытания или смена главного исследователя в месте клинического испытания, может быть произведено только после одобрения в соответствии с процедурой, установленной в настоящей главе.

Статья 16

Подача заявления

Для получения авторизации спонсор подает заявочное досье в заинтересованное государство-член ЕС через портал ЕС.

Статья 17

Валидация заявления на авторизацию существенного изменения аспекта, рассматриваемого в части I отчета об оценке

1. Отчетным государством-членом ЕС при авторизации существенного изменения будет государство-член ЕС, являющееся отчетным в первоначальной процедуре авторизации.

Заинтересованные государства-члены ЕС могут сообщить отчетному государству-члену ЕС любые мнения относительно валидации заявления о существенном изменении в течение пяти дней с даты подачи заявочного досье.

2. В течение шести дней с даты подачи заявочного досье отчетное государство-член ЕС валидирует заявление с учетом мнений, выраженных другими заинтересованными государствами-членами ЕС, и уведомляет спонсора через портал ЕС об одном из следующего:

a) существенном изменении, которое касается аспекта части I отчета об оценке; и

b) заявочном досье, которое является полным в соответствии с Приложением II.

3. Если отчетное государство-член ЕС не уведомило спонсора в течение срока, указанного в параграфе 2, считается, что существенное изменение, о котором подано заявление, касается аспекта части I отчета об оценке, а заявочное досье считается полным.

4. В случае если отчетное государство-член ЕС с учетом мнений других заинтересованных государств-членов ЕС приходит к заключению, что заявление не касается аспекта части I отчета об оценке или что заявочное досье является неполным, оно должно сообщить об этом спонсору через

портал ЕС и предоставить спонсору 10-дневный срок для комментария заявления или дополнения заявочного досье через портал ЕС.

В течение пяти дней с даты получения комментариев или полного заявочного досье отчетное государство-член ЕС должно уведомить спонсора о соответствии или несоответствии заявления требованиям, указанным в пунктах "a" и "b" параграфа 2.

В случае если отчетное государство-член ЕС не уведомило спонсора в течение срока, указанного во втором подпараграфе, считается, что существенное изменение касается вопроса, рассматриваемого в части I отчета об оценке, и заявочное досье считается полным.

В случае если спонсор не предоставил комментарии или полное заявочное досье в течение срока, указанного в первом подпараграфе, заявление считается недействительным во всех заинтересованных государствах-членах ЕС.

5. Для целей статей 18, 19 и 22, дата, когда спонсор был уведомлен в соответствии с параграфами 2 или 4, считается датой валидации заявления. В случае если спонсор не уведомлен, датой валидации считается последний день соответствующих сроков, указанных в параграфах 2 и 4.

Статья 18

Оценка существенного изменения аспекта части I отчета об оценке

1. Отчетное государство-член ЕС оценивает заявление в отношении аспекта части I отчета об оценке, в том числе относительно того, останется ли клиническое испытание испытанием с низкой степенью вмешательства после его существенного изменения, и составляет отчет об оценке.

2. Отчет об оценке должен содержать одно из следующих заключений в отношении аспектов части I отчета об оценке:

a) существенное изменение допустимо в свете требований настоящего Регламента;

b) существенное изменение допустимо в свете требований настоящего Регламента, но при условии выполнения специальных требований, отдельно указанных в этом заключении; или

c) существенное изменение недопустимо в свете требований настоящего Регламента.

3. Отчетное государство-член ЕС представляет через портал ЕС заключительный отчет об оценке, включая заключение, спонсору и другим заинтересованным государствам-членам ЕС в течение 38 дней с даты валидации.

Для целей настоящей статьи и статей 19 и 23, отчетной датой следует считать дату представления заключительного отчета об оценке спонсору и другим заинтересованным государствам-членам ЕС.

4. Для клинических испытаний, в которых участвует более чем одно государство-член ЕС, процесс оценки существенного изменения включает три этапа:

a) этап первоначальной оценки, осуществляемый отчетным государством-членом ЕС в течение 26 дней с даты валидации;

b) этап координированного рассмотрения, проводимый в течение 12 дней с даты окончания этапа первоначальной оценки с участием всех заинтересованных государств-членов ЕС;

c) этап консолидации, осуществляемый отчетным государством-членом ЕС в течение семи дней с даты окончания этапа координированного рассмотрения.

На этапе первоначальной оценки отчетное государство-член ЕС подготавливает проект части I отчета об оценке и рассылает его всем заинтересованным государствам-членам ЕС.

На этапе координированного рассмотрения все заинтересованные государства-члены совместно рассматривают заявление, основываясь на проекте отчета об оценке, и обмениваются мнениями относительно заявления.

На этапе консолидации отчетное государство-член ЕС при завершении отчета об оценке учитывает мнения других заинтересованных государств-членов ЕС и ведет записи о том, каким образом указанные мнения были рассмотрены. Отчетное государство-член ЕС представляет окончательный отчет об оценке спонсору и другим заинтересованным государствам-членам ЕС до отчетной даты.

5. Отчетное государство-член ЕС также может продлить срок, указанный в параграфе 3, на 50 дней для клинических испытаний с использованием исследуемого лекарственного средства с расширенными терапевтическими свойствами или лекарственного средства, указанного в пункте 1 приложения к Регламенту (ЕС) 726/2004, для целей консультаций с экспертами. В таком случае сроки, указанные в параграфах 4 и 6 настоящей статьи, применяются mutatis mutandis.

6. В период между датой валидации и отчетной датой только отчетное государство-член ЕС может запрашивать дополнительную информацию от спонсора, принимая во внимание мнения, указанные в параграфе 4.

Для получения и рассмотрения такой дополнительной информации от спонсора в соответствии с третьим и четвертым подпараграфами отчетное государство-член ЕС может продлить срок, указанный в первом подпараграфе параграфа 3, но не более чем на 31 день.

Спонсор предоставляет запрошенную дополнительную информацию в течение срока, указанного государством-членом ЕС, который не должен превышать 12 дней с даты получения запроса.

После получения дополнительной информации заинтересованные государства-члены ЕС совместно рассматривают всю дополнительную информацию, представленную спонсором вместе с первоначальным заявлением, и обмениваются мнениями относительно заявления. Координированное рассмотрение осуществляется в срок, не превышающий 12 дней с момента получения дополнительной информации, и дальнейшая консолидация производится в срок не более семи дней с момента завершения координированного рассмотрения. При завершении отчета об оценке отчетное государство-член ЕС учитывает мнения других заинтересованных государств-членов ЕС и ведет записи о том, каким образом указанные мнения были рассмотрены.

В случае если спонсор не предоставил дополнительную информацию в течение срока, установленного отчетным государством-членом ЕС в соответствии с третьим подпараграфом, заявление считается недействительным во всех заинтересованных государствах-членах ЕС.

Запрос о дополнительной информации и дополнительная информация должны быть представлены через портал ЕС.

Статья 19

Решение о существенном изменении аспекта части I отчета об оценке

1. Каждое заинтересованное государство-член ЕС уведомляет спонсора через портал ЕС об

авторизации существенного изменения, об авторизации существенного изменения под условием или об отказе в авторизации.

Уведомление осуществляется в форме единого решения в течение пяти дней с отчетной даты.

Авторизация существенного изменения под условием ограничивается условиями, которые по своей природе не могут быть выполнены в момент такой авторизации.

2. В случае если заключением отчетного государства-члена ЕС является заключение о том, что существенное изменение допустимо или допустимо при соблюдении специальных условий, то такое заключение считается заключением заинтересованного государства-члена ЕС.

Несмотря на положения первого подпараграфа, заинтересованное государство-член ЕС может не согласиться с заключением отчетного государства-члена ЕС только по следующим основаниям:

a) если оно сочтет, что при участии в клиническом испытании субъект получит лечение более низкого качества, чем в обычной клинической практике в заинтересованном государстве-члене ЕС;

b) нарушение национального законодательства, как указано в статье 90;

c) наличие замечаний относительно безопасности субъекта и достоверности и надежности данных, представленных в соответствии с параграфами 4 или 6 статьи 18.

В случае если заинтересованное государство-член ЕС не согласится с заключением по основаниям, указанным во втором подпараграфе, оно сообщает о своем несогласии, с предоставлением подробного обоснования, через портал ЕС Европейской комиссии, всем государствам-членам ЕС и спонсору.

Заинтересованное государство-член ЕС отказывает в авторизации существенного изменения, если оно не согласно с заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке по любому из оснований, указанных во втором подпараграфе, или в том случае, если комитет по этике выдал отрицательное заключение, которое в соответствии с законодательством заинтересованного государства-члена ЕС действует на территории всего государства-члена ЕС. Данное государство-член ЕС должно обеспечить процедуру обжалования такого отказа.

3. В случае если заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении существенного изменения аспектов части I отчета об оценке является заключение о том, что существенное изменение недопустимо, то такое заключение считается заключением всех заинтересованных государств-членов ЕС.

4. В случае если заинтересованное государство-член ЕС не уведомило спонсора о своем решении в течение срока, указанного в параграфе 1, то заключение отчета об оценке считается решением заинтересованного государства-члена ЕС по заявлению на авторизацию существенного изменения.

Статья 20

Валидация, оценка и решение в отношении существенного изменения аспекта части II отчета об оценке

1. В течение 6 дней с даты подачи заявочного досье, заинтересованное государство-член ЕС должно уведомить спонсора через портал ЕС о следующем:

a) затрагивает ли существенное изменение аспект части II отчета об оценке;

b) является ли заявочное досье полным в соответствии с Приложением II.

2. В случае если заинтересованное государство-член ЕС не уведомило спонсора в течение срока, указанного в параграфе 1, считается, что существенное изменение затрагивает аспект части II и заявочное досье считается полным.

3. В случае если заинтересованное государство-член ЕС приходит к заключению о том, что существенное изменение не затрагивает аспект части II отчета об оценке или что заявочное досье является неполным, оно должно сообщить об этом спонсору через портал ЕС и предоставить не более 10 дней для комментария заявления или дополнения заявочного досье через портал ЕС.

В течение пяти дней с даты получения комментариев или полного заявочного досье отчетное государство-член ЕС должно уведомить спонсора о соответствии или несоответствии заявления требованиям, указанным в пунктах "a" и "b" параграфа 1.

В случае если отчетное государство-член ЕС не уведомило спонсора в течение срока, указанного во втором подпараграфе, считается, что существенное изменение затрагивает аспект части II отчета об оценке и заявочное досье считается полным.

В случае если спонсор не представил комментарии или полное заявочное досье в течение срока, указанного в первом подпараграфе, заявление считается недействительным в заинтересованных государствах-членах ЕС.

4. Для целей настоящей статьи дата, когда спонсор был уведомлен в соответствии с параграфами 1 или 3, считается датой валидации заявления. В случае если спонсор не уведомлен, датой валидации считается последний день соответствующих сроков, указанных в параграфах 1 и 3.

5. Заинтересованное государство-член ЕС оценивает заявление и предоставляет спонсору через портал ЕС часть II отчета об оценке, включая свое заключение, и решение об авторизации существенного изменения, об авторизации существенного изменения под условием или об отказе в авторизации.

Уведомление осуществляется в форме единого решения в течение 38 дней с даты валидации.

Авторизация существенного изменения под условием ограничивается условиями, которые по своей природе не могут быть выполнены в момент такой авторизации.

6. В течение срока, указанного во втором подпараграфе параграфа 5, заинтересованное государство-член ЕС имеет право запросить у спонсора по обоснованным причинам дополнительную информацию в отношении существенного изменения по мере того, насколько это касается его территории.

Для получения и рассмотрения запрошенной дополнительной информации от спонсора заинтересованное государство-член ЕС может продлить срок, указанный во втором подпараграфе параграфа 5, но не более чем на 31 день.

Спонсор представляет запрошенную дополнительную информацию в течение срока, установленного заинтересованным государством-членом ЕС, который не должен превышать 12 дней с даты получения запроса.

После получения дополнительной информации заинтересованное государство-член ЕС завершает свою оценку в течение не более чем 19 дней.

В случаях если спонсор не предоставляет дополнительную информацию в течение срока, установленного заинтересованным государством-членом ЕС в соответствии с третьим

подпараграфом, заявление считается недействительным в данном государстве-члене ЕС.

Запрос о дополнительной информации и дополнительная информация должны быть поданы через портал ЕС.

7. Заинтересованное государство-член ЕС отказывает в авторизации существенного изменения, если оно обоснованно придет к выводу о несоблюдении аспектов части II отчета об оценке или если комитет по этике выдал отрицательное заключение, которое в соответствии с законодательством заинтересованного государства-члена ЕС действует на территории всего государства-члена ЕС. Данное государство-член ЕС должно обеспечить процедуру обжалования такого отказа.

8. В случае если заинтересованное государство-член ЕС не уведомило спонсора о своем решении в течение сроков, указанных в параграфах 5 и 6, существенное изменение считается авторизованным в этом государстве-члене ЕС.

Статья 21

Существенное изменение аспектов части I и II
отчета об оценке

1. В случае если существенное изменение относится к аспектам части I и II отчета об оценке, заявление на авторизацию этого существенного изменения валидируется в соответствии со статьей 17.

2. Аспекты части I отчета об оценке оцениваются в соответствии со статьей 18 и аспекты части II отчета об оценке оцениваются в соответствии со статьей 22.

Статья 22

Оценка существенного изменения аспектов части I и II отчета
об оценке - Оценка аспектов части II отчета об оценке

1. Каждое заинтересованное государство-член ЕС в отношении своей территории оценивает существенное изменение аспектов части II отчета об оценке и представляет указанный отчет, включая заключение, спонсору через портал ЕС в течение 38 дней с даты валидации.

2. В течение срока, указанного в параграфе 1, заинтересованное государство-член ЕС по обоснованным причинам может запросить дополнительную информацию от спонсора в отношении существенного изменения по мере того, насколько это касается его территории.

3. Для получения и рассмотрения дополнительной информации, указанной в параграфе 2, предоставленной спонсором в соответствии с третьим и четвертым подпараграфами, заинтересованное государство-член ЕС может продлить срок, указанный в параграфе 1, но не более чем на 31 день.

Спонсор представляет запрошенную дополнительную информацию в течение срока, установленного дополнительным заинтересованным государством-членом ЕС, не превышающего 12 дней с момента получения запроса.

После получения дополнительной информации заинтересованное государство-член ЕС завершает свою оценку не позднее 19 дней.

В случае если спонсор не представил дополнительную информацию в течение срока, установленного заинтересованным государством-членом ЕС в соответствии со вторым

подпараграфом, заявление считается недействительным в данном государстве-члене ЕС.

Запрос о дополнительной информации и дополнительная информация должны быть представлены через портал ЕС.

Статья 23

Решение о существенном изменении аспектов
части I и II отчета об оценке

1. Каждое заинтересованное государство-член ЕС уведомляет спонсора через портал ЕС об авторизации существенного изменения, об авторизации существенного изменения под условием или об отказе в авторизации.

Уведомление осуществляется в форме единого решения в течение пяти дней с отчетной даты или с даты истечения срока оценки, указанного в статье 22, в зависимости от того, что наступит позднее.

Авторизация существенного изменения под условием ограничивается условиями, которые по своей природе не могут быть выполнены в момент такой авторизации.

2. В случае если заключением отчетного государства-члена ЕС является заключение о том, что существенное изменение допустимо или допустимо при соблюдении специальных условий, то такое заключение считается заключением заинтересованного государства-члена ЕС.

Несмотря на положения первого подпараграфа, заинтересованное государство-член ЕС может не согласиться с заключением отчетного государства-члена ЕС только по следующим основаниям:

a) если оно сочтет, что при участии в клиническом испытании субъект получит лечение более низкого качества, чем в обычной клинической практике в заинтересованном государстве-члене ЕС;

b) нарушение национального законодательства, как указано в статье 90;

c) замечания относительно безопасности субъекта и достоверности и надежности данных, представленных в соответствии с параграфами 4 или 6 статьи 18.

В случае если заинтересованное государство-член ЕС не согласится с заключением о существенном изменении аспектов части I по основаниям, указанным во втором подпараграфе, оно сообщает о своем несогласии, с предоставлением подробного обоснования, через портал ЕС Европейской комиссии, всем государствам-членам ЕС и спонсору.

3. В случае если в отношении существенного изменения аспектов части I отчета об оценке существенное изменение допустимо или допустимо при соблюдении специальных условий, заинтересованное государство-член ЕС включает в свое решение заключение о существенном изменении аспектов части II отчета об оценке.

4. Заинтересованное государство-член ЕС отказывает в авторизации существенного изменения, если оно не согласно с заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении части I отчета об оценке по любому из оснований, указанных во втором подпараграфе параграфа 2, или если обоснованно придет к выводу о несоблюдении аспектов части II отчета об оценке, или если комитет по этике выдал отрицательное заключение, которое в соответствии с законодательством заинтересованного государства-члена ЕС действует на территории всего государства-члена ЕС. Указанное государство-член ЕС должно обеспечить процедуру обжалования такого отказа.

5. В случае если заключением отчетного государства-члена ЕС в отношении существенного

изменения аспектов части I отчета об оценке является заключение о том, что существенное изменение недопустимо, то такое заключение считается заключением всех заинтересованных государств-членов ЕС.

6. В случае если заинтересованное государство-член ЕС не уведомило спонсора о своем решении в течение срока, указанного в параграфе 1, то заключение о существенном изменении аспектов части I отчета об оценке считается решением заинтересованного государства-члена ЕС по заявлению на авторизацию существенного изменения.

Статья 24

Лица, оценивающие заявление о существенном изменении

К оценкам, проводимым в соответствии с настоящей главой, применяется статья 9.

Глава IV. ЗАЯВОЧНОЕ ДОСЬЕ

Статья 25

Данные, представляемые в заявочном досье

1. Заявочное досье на авторизацию клинического испытания должно содержать всю требуемую документацию и информацию, необходимые для валидации и оценки, указанных в главе II и относящихся к:

a) проведению клинического испытания, включая научный контекст и принимаемые меры;

b) спонсорам, исследователям, потенциальным субъектам, субъектам и местам проведения клинических испытаний;

c) исследуемым лекарственным средствам и при необходимости вспомогательным лекарственным средствам, в частности, их свойствам, маркировке, производству и контролю;

d) мерам по защите субъектов;

e) обоснованию причин, почему клиническое испытание является испытанием с низкой степенью вмешательства в случаях, когда это заявлено спонсором.

Перечень необходимой документации и информации указан в Приложении I.

2. Заявочное досье на авторизацию существенного изменения должно содержать всю требуемую документацию и информацию, необходимые для валидации и оценки, указанных в главе III:

a) ссылка на клиническое испытание или клинические испытания, которые существенно изменяются, с указанием номера испытания ЕС, как указано в статье 81 (1) ("номер испытания ЕС");

b) четкое описание существенного изменения, в частности, существа и причин существенного изменения;

c) презентация данных и при необходимости дополнительная информация в поддержку существенного изменения;

d) четкое описание последствий существенного изменения в отношении прав и безопасности субъекта, а также достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания.

Перечень требуемой документации и информации указан в Приложении II.

3. Неклиническая информация, представляемая в заявочном досье, должна быть основана на данных исследований, соответствующих законодательству Союза о принципах надлежащей лабораторной практики, в зависимости от обстоятельств во время проведения таких исследований.

4. В случае если в заявочном досье содержится ссылка на данные, полученные в ходе клинического исследования, то указанное исследование должно было быть проведено в соответствии с настоящим Регламентом, или, если оно проводилось до даты, указанной во втором параграфе статьи 99, - в соответствии с Директивой 2001/20/ЕС.

5. В случае если клиническое испытание, указанное в параграфе 4, проводилось за пределами Союза, то оно должно было проводиться в соответствии с принципами, эквивалентными принципам настоящего Регламента в отношении прав и безопасности субъекта и достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания.

6. Данные клинического испытания, начавшегося с даты, указанной во втором параграфе статьи 99, представляются в заявочном досье, только если указанное клиническое испытание до его начала было зарегистрировано в публичном реестре, который является основным или партнерским реестром или источником данных для WHO ICTRP.

Данные клинического испытания, начавшегося до даты, указанной во втором параграфе статьи 99, представляются в заявочном досье, если это клиническое испытание было зарегистрировано в публичном реестре, который является основным или партнерским реестром или источником данных для WHO ICTRP, или если результаты указанного клинического испытания были опубликованы в независимой рецензированной научной публикации.

7. Данные, представляемые в заявочном досье, которые не соответствуют параграфам 3 и 6, не учитываются при оценке заявления на авторизацию клинического испытания или существенного изменения.

Статья 26

Требования к языку

Язык заявочного досье или его частей определяется заинтересованным государством-членом ЕС.

При применении первого параграфа государства-члены ЕС для документации, не предназначенной для субъекта, должны рассмотреть использование языка, общепринятого в области медицины.

Статья 27

Приведение в соответствие путем принятия актов
делегированного законодательства

На Европейскую комиссию должны быть возложены полномочия по принятию актов делегированного законодательства в соответствии со статьей 85 в отношении внесения изменений в Приложения I и II, чтобы адаптировать их к техническому прогрессу или учесть международные регулятивные изменения Союза и государств-членов ЕС в области клинических испытаний.

Глава V. ЗАЩИТА СУБЪЕКТОВ И ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Статья 28

Общие правила

1. Клиническое испытание может быть проведено, только если соблюдены все следующие условия:

a) ожидаемая польза для субъектов или здоровья населения оправдывает предполагаемые риски и неудобства, и соблюдение настоящего условия постоянно контролируется;

b) субъект или, если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законный представитель, проинформированы в соответствии со статьей 29 (2) - (6);

c) субъект или если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законный представитель, дали информированное согласие в соответствии со статьей 29 (1), (7) и (8);

d) права субъектов на физическую и психическую неприкосновенность, личную жизнь и защиту персональных данных в соответствии с Директивой 95/46/ЕС защищены;

e) клиническое испытание разработано таким образом, чтобы минимизировать, насколько это возможно, боль, дискомфорт, страх и какой-либо другой предполагаемый риск для субъектов, и в протоколе должны быть отдельно определены степень мучений и пределы риска, которые должны постоянно контролироваться;

f) за предоставление медицинской помощи субъектам несет ответственность врач, имеющий соответствующую квалификацию, или в соответствующих случаях квалифицированный стоматолог;

g) субъекту или, если субъект не способен дать информированное согласие, его или ее законному представителю, были предоставлены контактные данные организации, где может быть получена дальнейшая информация в случае необходимости;

h) на субъекты, участвующие в клиническом испытании, не оказывается никакого ненадлежащего влияния, в том числе финансового характера.

2. Без ущерба действию Директивы 95/46/ЕС спонсор может попросить субъекта или, если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законного представителя в момент дачи субъектом или его или ее законным представителем информированного согласия на участие в клиническом испытании, разрешение на использование его или ее данных вне протокола клинического исследования исключительно для научных целей. Указанное согласие в любое время может быть отозвано субъектом или его или ее законным представителем.

Научные исследования с использованием данных вне протокола клинического исследования должны проводиться в соответствии с применимым законодательством о защите данных.

3. Любой субъект или, если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законный представитель могут без ущерба для себя и без необходимости представлять какое-либо обоснование прекратить участие в клиническом испытании, отозвав свое информированное согласие. Без ущерба действию Директивы 95/46/ЕС отзыв информированного согласия не влияет на уже проведенные действия и использование данных, полученных на основе информированного согласия до его отзыва.

Статья 29

Информированное согласие

1. Информированное согласие должно быть составлено в письменной форме, датировано и подписано лицом, проводящим интервью, указанным в пункте "c" параграфа 2, и субъектом или,

если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законным представителем, после надлежащего информирования в соответствии с параграфом 2. В случае если субъект не может писать, согласие может быть дано и записано при помощи соответствующих альтернативных средств в присутствии как минимум одного незаинтересованного свидетеля. В этом случае свидетель подписывает и датирует документ об информированном согласии. Субъекту или, если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законному представителю предоставляется копия документа (или запись), посредством которого дано информированное согласие. Информированное согласие должно быть задокументировано. Субъекту или его или ее законному представителю должно быть предоставлено соответствующее время для принятия решения об участии в клиническом испытании.

2. Информация, предоставляемая субъекту или, если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законному представителю, в целях получения информированного согласия, должна:

a) позволять субъекту или его или ее законному представителю понять:

i) природу, цели, преимущества, возможные последствия, риски и неудобства клинического испытания;

ii) права и гарантии субъекта в отношении его или ее защиты, в частности, его или ее права на отказ от участия и права на прекращение участия в клиническом испытании в любое время без ущерба для себя и без представления какого-либо обоснования;

iii) условия, при которых проводится клиническое испытание, включая ожидаемую продолжительность участия субъекта в клиническом испытании; и

iv) возможное альтернативное лечение, включая последующие мероприятия, в случае если участие субъекта в клиническом испытании прекращается;

b) быть понятной, краткой, ясной, релевантной и понятной неспециалисту;

c) предоставляться во время предварительного интервью с членом исследовательской команды, который имеет соответствующую квалификацию согласно законодательству заинтересованного государства-члена ЕС;

d) включать информацию о системе компенсации причиненного ущерба, указанную в статье 76 (1); и

e) включать номер испытания ЕС и информацию о доступности результатов клинического испытания в соответствии с параграфом 6.

3. Информация, указанная в параграфе 2, должна быть предоставлена в письменной форме и доступна субъекту или, если субъект неспособен дать информированное согласие, его или ее законному представителю.

4. В интервью, указанном в пункте "c" параграфа 2, следует уделить особое внимание информационным потребностям специальных популяций пациентов и отдельных субъектов, а также методам предоставления информации.

5. В интервью, указанном в пункте "c" параграфа 2, должно быть удостоверено, понимание субъектом информации.

6. Субъект должен быть проинформирован о том, что итоговые сведения о результатах клинического испытания и краткий отчет, представляемый в форме, понятной неспециалисту, будут доступны в базе данных ЕС, указанной в статье 81 ("база данных ЕС"), согласно статье 37 (4)

безотносительно результата клинического испытания и в случаях, когда это возможно, о том, в какой срок будут доступны краткие отчеты.

7. Настоящий Регламент применяется без ущерба действию национального законодательства, которое требует подписание формы информированного согласия и ограниченно дееспособным лицом, и его или ее законным представителем.

8. Настоящий Регламент применяется без ущерба действию национального законодательства, которое требует в дополнение к информированному согласию, данному законным представителем, чтобы несовершеннолетний, способный составить мнение и оценить предоставленную информацию, также дал согласие, чтобы участвовать в клиническом испытании.

Статья 30

Информированное согласие в кластерных испытаниях

1. В случае если клиническое испытание проводится исключительно в одном государстве-члене ЕС, данное государство-член ЕС может без ущерба действию статьи 35 путем частичного отступления от пунктов "b", "c" и "g" статьи 28 (1), статьи 29 (1), пункта "c" статьи 29 (2), статьи 29 (3), (4) и (5), пунктов "a", "b", и "c" статьи 31 (1) и пунктов "a", "b" и "c" статьи 32 (1) разрешить исследователю получить информированное согласие упрощенным способом, указанным в параграфе 2 настоящей статьи, при условии выполнения всех условий, указанных в параграфе 3 настоящей статьи.

2. Для клинических испытаний, которые удовлетворяют условиям, указанным в параграфе 3, информированное согласие считается полученным, если:

a) информация, требуемая согласно пунктам "a", "b", "d" и "e" статьи 29 (2), предоставлена в соответствии с протоколом, до включения субъекта в клиническое испытание, и в этой информации ясно указано, в частности, что субъект может отказаться от участия или в любое время прекратить участие в клиническом испытании без ущерба для себя;

b) потенциальный субъект после получения информации не возражает против участия в клиническом испытании.

3. Информированное согласие может быть получено упрощенным способом, указанным в параграфе 2, если выполняются все следующие условия:

a) упрощенный способ получения информированного согласия не противоречит национальному законодательству заинтересованного государства-члена ЕС;

b) методология клинического испытания требует, чтобы прием разных исследуемых лекарственных средств в клиническом испытании назначался группам субъектов, а не отдельным субъектам;

c) клиническое испытание является клиническим испытанием с низкой степенью вмешательства, и исследуемые лекарственные средства используются в соответствии с условиями разрешения на маркетинг;

d) не производится вмешательств, иных, чем стандартное лечение указанных субъектов;

e) в протоколе обоснованы причины получения информированного согласия упрощенным способом и описана информация, предоставленная субъектам, а также способы ее предоставления.

4. Исследователь должен задокументировать все отказы и прекращения участия и

гарантировать, что сбор данных субъектов, отказавшихся от участия или прекративших участие в клиническом испытании, не ведется.

Статья 31

Клинические испытания с участием ограниченно дееспособных субъектов

1. В случае если ограниченно дееспособные субъекты, которые не дали или отказались дать информированное согласие до установления ограничения дееспособности, клиническое испытание может быть проведено только, если в дополнение к условиям, указанным в статье 28, соблюдены все следующие условия:

a) получено информированное согласие их законного представителя;

b) ограниченно дееспособные субъекты получили информацию, указанную в статье 29 (2), соответствующим способом, учитывающим их способность ее понимать;

c) явно выраженное желание ограниченно дееспособного субъекта, который может сформировать мнение и оценить информацию, указанную в статье 29 (2), отказаться от участия в испытании или быть исключенным из его проведения в любое время, должно быть принято во внимание исследователем;

d) субъекты и их законные представители не получают никакого вознаграждения или финансового поощрения, кроме компенсации расходов и потери заработной платы, имеющих прямое отношение к участию в клиническом испытании;

e) клиническое испытание необходимо именно в отношении ограниченно дееспособных субъектов, и данные такой же валидности не могут быть получены в ходе клинических испытаний с участием лиц, способных дать информированное согласие, или с использованием других методов исследования;

f) клиническое испытание имеет непосредственное отношение к медицинскому состоянию, от которого страдает субъект;

g) имеются научные основания полагать, что участие в клиническом испытании принесет:

i) непосредственную пользу для ограниченно дееспособного субъекта, превышающую существующие риски и нагрузки;

ii) некоторую пользу для популяции, представленной заинтересованным ограниченно дееспособным субъектом, в том случае, если клиническое испытание напрямую относится к жизнеугрожающему или истощающему медицинскому состоянию, от которого страдает субъект, и такое испытание вызовет минимальный риск и минимальную нагрузку для заинтересованного ограниченно дееспособного субъекта по сравнению со стандартным лечением медицинского состояния ограниченно дееспособного субъекта.

2. Пункт "g"ii" параграфа 1 применяется без ущерба действию более строгих национальных правил, запрещающих проведение таких клинических испытаний с участием ограниченно дееспособных субъектов, в случае если отсутствуют научные основания полагать, что участие в клиническом испытании принесет прямую пользу субъекту, превышающую существующие риски и нагрузки.

3. Субъект должен, насколько это возможно, принимать участие в процедуре информированного согласия.

Статья 32

Клинические испытания с участием несовершеннолетних

1. Клиническое испытание с участием несовершеннолетних может быть проведено только в том случае, если в дополнение к условиям, указанным в статье 28, соблюдены все следующие условия:

a) получено информированное согласие их законного представителя;

b) до сведения несовершеннолетних доведена информация, указанная в статье 29 (2), в форме, адаптированной для их возраста и психической зрелости, исследователями или членами исследовательской команды, которые обучены или имеют опыт работы с детьми;

c) явно выраженное желание несовершеннолетнего, который может сформировать мнение и оценить информацию, указанную в статье 29 (2), отказаться от участия в испытании или быть исключенным из его проведения в любое время, должно быть принято во внимание исследователем;

d) субъекты и их законные представители не получают никакого вознаграждения или финансового поощрения, кроме компенсации расходов и потери заработной платы, имеющих прямое отношение к участию в клиническом испытании;

e) клиническое испытание направлено на исследование лечения медицинских состояний, характерных только для несовершеннолетних, или клиническое испытание необходимо именно в отношении несовершеннолетних для подтверждения данных, полученных в ходе клинических испытаний с участием лиц, способных дать информированное согласие, или при использовании иных методов исследования;

f) клиническое испытание либо непосредственно относится к медицинскому состоянию, от которого страдает заинтересованный несовершеннолетний, либо имеет характер, предполагающий его проведение только при участии несовершеннолетних;

g) имеются научные основания полагать, что участие в клиническом испытании принесет:

i) непосредственную пользу для несовершеннолетнего, превышающую существующие риски и нагрузки; или

ii) некоторую пользу для популяции, представленной заинтересованным несовершеннолетним, и такое испытание вызовет минимальный риск и минимальную нагрузку для заинтересованного несовершеннолетнего по сравнению со стандартным лечением медицинского состояния несовершеннолетнего.

2. Несовершеннолетний должен принимать участие в процедуре информированного согласия в форме, адаптированной для его или ее возраста и психической зрелости.

3. Если во время клинического испытания несовершеннолетний достигнет возраста дееспособности для дачи информированного согласия, определенного законодательством заинтересованного государства-члена ЕС, субъект должен выразить информированное согласие до продолжения участия в исследовании.

Статья 33

Клинические испытания с участием беременных
или кормящих женщин

Клиническое испытание с участием беременных или кормящих женщин может быть проведено, только если в дополнение к условиям, указанным в статье 28, соблюдены следующие условия:

a) клиническое испытание потенциально может принести прямую пользу заинтересованной беременной или кормящей женщине, ее эмбриону, плоду, или ребенку, превышающую существующие риски и нагрузки;

b) если такое клиническое испытание не приносит прямой пользы беременной или кормящей женщине, ее эмбриону, плоду или ребенку, оно может быть проведено только если:

i) клиническое испытание сравнимой эффективности не может быть проведено на женщинах, которые не являются беременными или кормящими;

ii) клиническое испытание помогает получить результаты, которые могут принести пользу беременным и кормящим женщинам или другим женщинам в отношении репродуктивности, или другим эмбрионам, плодам или детям; и

iii) клиническое испытание вызывает минимальный риск и нагрузку на заинтересованную беременную или кормящую женщину, ее эмбрион, плод или ребенка;

c) если исследование проводится на кормящих женщинах, особо следует избегать любого вредного воздействия на здоровье ребенка; и

d) субъект не получает никакого вознаграждения или финансового поощрения, кроме компенсации расходов и потери заработной платы, имеющих прямое отношение к участию в клиническом испытании.

Статья 34

Дополнительные национальные меры

Государства-члены ЕС могут продолжать применять дополнительные меры в отношении лиц, проходящих обязательную военную службу, лиц, находящихся в местах лишения свободы, лиц, которые вследствие судебного решения не могут принимать участие в клинических испытаниях, или лиц, которые содержатся в учреждениях, в которых им предоставляются проживание и уход.

Статья 35

Клинические испытания в чрезвычайных ситуациях

1. Путем частичного отступления от пунктов "b" и "c" статьи 28 (1), пунктов "a" и "b" статьи 31 (1) и пунктов "a" и "b" статьи 32 (1) получить информированное согласие на участие в клиническом испытании и предоставить информацию о клиническом испытании можно после принятия решения о включении субъекта в клиническое испытание при условии, что такое решение принимается в момент первого медицинского вмешательства в соответствии с протоколом данного клинического испытания и при соблюдении всех следующих условий:

a) в результате неотложной ситуации, вызванной внезапным жизнеугрожающим или внезапным серьезным медицинским состоянием, субъект не в состоянии дать предварительное информированное согласие и получить предварительную информацию о клиническом испытании;

b) имеются научные основания ожидать, что участие субъекта в клиническом испытании принесет прямую клиническую пользу для субъекта, выражающуюся в измеримом улучшении здоровья, облегчающем страдания и/или в улучшении здоровья субъекта или в диагнозе его

состояния;

c) в рамках терапевтического окна невозможно предоставить всю предварительную информацию и получить предварительное согласие его или ее законного представителя;

d) исследователь подтверждает, что ему или ей неизвестно о каких-либо возражениях относительно участия в клиническом испытании, ранее выраженных субъектом;

e) клиническое испытание должно иметь непосредственное отношение к медицинскому состоянию, из-за которого невозможно в рамках терапевтического окна получить предварительное информированное согласие субъекта или его или ее законного представителя и предоставить предварительную информацию, и клиническое испытание носит такой характер, что может проводиться только в чрезвычайных ситуациях;

f) клиническое испытание вызывает минимальный риск и оказывает минимальную нагрузку на субъект по сравнению со стандартным лечением его состояния.

2. После вмешательства согласно параграфу 1 должно быть получено информированное согласие в соответствии со статьей 29 для продолжения участия субъекта в клиническом испытании, а также должна быть предоставлена информация о клиническом испытании в соответствии со следующими требованиями:

a) в отношении ограниченно дееспособных субъектов и несовершеннолетних исследователем должно быть безотлагательно получено информированное согласие субъекта или его/ее законного представителя, а также информация, указанная в статье 29 (2), в кратчайшие сроки должна быть предоставлена субъекту или его/ее законному представителю, в зависимости от того, что быстрее;

b) в отношении других субъектов, исследователем должно быть безотлагательно получено информированное согласие субъекта или его или ее законного представителя, в зависимости от того, что быстрее, а также информация, указанная в статье 29 (2), в кратчайшие сроки должна быть предоставлена субъекту или его законному представителю, в зависимости от того, что быстрее.

Для целей пункта "b" в том случае, если получено информированное согласие законного представителя, для продолжения участия в клиническом испытании необходимо получить информированное согласие субъекта, как только он или она будут в состоянии его дать.

3. Если субъект или, где это применимо, его или ее законный представитель не дают информированного согласия, то ему или ей должно быть разъяснено право на возражения против использования данных, полученных в ходе клинического испытания.

Глава VI. НАЧАЛО, ЗАВЕРШЕНИЕ, ВРЕМЕННОЕ ПРИОСТАНОВЛЕНИЕ И ДОСРОЧНОЕ ПРЕКРАЩЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Статья 36

Уведомление о начале клинического испытания и о завершении набора субъектов

1. Спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС о начале клинического испытания в данном государстве-члене ЕС через портал ЕС.

Уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты начала клинического испытания в данном государстве-члене ЕС.

2. Спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС о первом

визите первого субъекта в данном государстве-члене ЕС через портал ЕС.

Уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты первого визита первого субъекта в данном государстве-члене ЕС.

3. Спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС о завершении набора субъектов для клинического испытания в данном государстве-члене ЕС.

Уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты завершения набора субъектов. В случае возобновления набора применяется параграф 1.

Статья 37

Завершение клинического испытания,
временное приостановление и досрочное прекращение
клинического испытания, а также представление результатов

1. Спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС о завершении клинического испытания в данном государстве-члене ЕС.

Уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты завершения клинического испытания в данном государстве-члене ЕС.

2. Спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС о завершении клинического испытания во всех заинтересованных государствах-членах ЕС через портал ЕС.

Уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты завершения клинического испытания в последнем заинтересованном государстве-члене ЕС.

3. Спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС о завершении клинического испытания во всех заинтересованных государствах-членах ЕС и во всех третьих странах, в которых проводилось клиническое испытание, через портал ЕС.

Уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты завершения клинического испытания в последнем из заинтересованных государств-членов ЕС и третьих стран, в которых проводилось клиническое испытание.

4. Независимо от результата клинического испытания спонсор должен представить в базу данных ЕС отчет о результатах клинического испытания в течение года с даты завершения клинического испытания во всех заинтересованных государствах-членах ЕС. Содержание указанного отчета указано в Приложении IV.

К отчету должен быть приложен краткий отчет, составленный таким образом, чтобы быть понятным неспециалистам. Содержание данного отчета указано в Приложении V.

Однако в случае если по научным причинам, изложенным в протоколе, невозможно представить отчет о результатах в течение года, отчет о результатах должен быть представлен незамедлительно после его составления. В данном случае в протоколе должно быть определено, когда будут представлены результаты вместе с обоснованием.

В дополнение к отчету о результатах, в случае если клиническое испытание проводилось с целью получения разрешения на маркетинг на исследуемое лекарственное средство, заявитель должен представить в базу данных ЕС отчет о клиническом исследовании в течение 30 дней после получения разрешения на маркетинг, завершения процедуры выдачи разрешения на маркетинг или после отзыва заявления о выдаче разрешения на маркетинг заявителем.

Для тех случаев, когда спонсор принимает решение о совместном использовании необработанных данных на добровольной основе, Европейская комиссия должна принять руководящие принципы для форматирования и представления этих данных.

5. Спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС о временном приостановлении клинического испытания во всех государствах-членах ЕС по причинам, не затрагивающим баланс "риск-польза", через портал ЕС.

Указанное уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты временного приостановления клинического испытания во всех заинтересованных государствах-членах ЕС и должно содержать причины такого приостановления.

6. Если временно приостановленное клиническое испытание, указанное в параграфе 5, возобновлено, спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС через портал ЕС.

Это уведомление должно быть сделано в течение 15 дней с даты возобновления временно приостановленного клинического испытания во всех заинтересованных государствах-членах ЕС.

7. Если временно приостановленное клиническое испытание не возобновлено в течение двух лет, дата окончания данного срока или дата решения спонсора об отказе возобновить клиническое испытание, в зависимости от того, какая дата наступит раньше, будет считаться датой завершения клинического испытания.

В случае досрочного прекращения клинического испытания по причинам, не затрагивающим баланс "риск-польза", спонсор должен уведомить каждое заинтересованное государство-член ЕС через портал ЕС о причинах такого завершения и, где применимо, о последующих мерах для субъектов.

8. Без ущерба действию параграфа 4 в том случае, если протокол клинического исследования предусматривает дату промежуточного анализа данных до завершения клинического испытания и соответствующие результаты клинического испытания доступны, то отчет о таких результатах должен быть представлен в базу данных ЕС в течение одного года с даты промежуточного анализа данных.

Статья 38

Временное приостановление или досрочное
прекращение испытания спонсором по причинам,
касающимся безопасности субъекта

1. Для целей настоящего Регламента о временном прекращении или досрочном завершении клинического испытания по причинам изменения баланса "риск-польза" необходимо уведомить все заинтересованные государства-члены ЕС через портал ЕС.

Указанное уведомление должно быть сделано безотлагательно, но не позднее 15 дней с даты временного приостановления или досрочного прекращения. В нем должны содержаться причины такого приостановления или прекращения и определены последующие меры.

2. Возобновление клинического испытания после временного приостановления, указанного в параграфе 1, считается существенным изменением, подлежащим процедуре авторизации, указанной в главе III.

Статья 39

Приведение в соответствие содержания краткого отчета
о результатах и отчета для неспециалистов

На Европейскую комиссию должны быть возложены полномочия по принятию актов делегированного законодательства в соответствии со статьей 89 для внесения изменений в Приложения IV и V в целях адаптации их к техническому прогрессу или учета международных регулятивных изменений, которые затрагивают Союз или государства-члены ЕС, в области клинических испытаний.

Глава VII. ОТЧЕТ ПО БЕЗОПАСНОСТИ В КОНТЕКСТЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Статья 40

Электронная база данных для отчетности по безопасности

1. Европейское агентство лекарственных средств, установленное Регламентом (ЕС) 726/2004 ("Агентство"), должно создать и вести электронную базу для отчетности, предусмотренной статьями 42 и 43. Указанная база данных является модулем базы данных, указанной в статье 24 Регламента (ЕС) 726/2004 ("Европейская база данных по фармаконадзору").

2. Агентство в сотрудничестве с государствами-членами ЕС разрабатывает стандартную сетевую структурированную форму для отчетности спонсоров через базу данных, указанную в параграфе 1, о подозрениях относительно непредвиденных серьезных нежелательных реакций.

Статья 41

Отчетность исследователя перед спонсором о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях

1. Исследователь должен вести записи и документировать нежелательные явления или лабораторные отклонения, указанные в протоколе как критические для оценки безопасности, и сообщать о них спонсору в соответствии с требованиями к отчетности и в сроки, установленные протоколом.

2. Исследователь должен вести записи и документировать все нежелательные явления, если иное не установлено протоколом. Исследователь должен сообщать спонсору обо всех серьезных нежелательных явлениях, возникающих у субъектов, которых он или она лечит в клиническом испытании, если иное не установлено протоколом.

Исследователь должен сообщать спонсору обо всех серьезных нежелательных явлениях безотлагательно, но не позднее 24 часов с момента, как ему стало известно об указанных явлениях, если протоколом не определено, что для определенных серьезных нежелательных явлений не требуется немедленный отчет. В соответствующих случаях исследователь должен отправить спонсору последующий отчет для оценки влияния серьезного нежелательного явления на баланс "риск-польза" клинического испытания.

3. Спонсор должен хранить подробные записи всех серьезных нежелательных явлений, о которых сообщено исследователем.

4. Если исследователю станет известно о серьезном нежелательном явлении с подозрением на причинно-следственную связь с исследуемым лекарственным средством, которое возникло после завершения клинического испытания у субъекта, которого он или она лечили, то исследователь должен незамедлительно сообщить о серьезном нежелательном явлении спонсору.

Статья 42

Отчетность спонсора перед Агентством
о непредвиденных нежелательных реакциях

1. Спонсор клинического испытания, проводимого как минимум в одном государстве-члене ЕС, должен незамедлительно сообщить в электронной форме в базу данных, указанную в статье 40 (1), всю соответствующую информацию о следующих подозрениях на непредвиденные серьезные нежелательные реакции:

a) все подозрения на непредвиденные серьезные нежелательные реакции на исследуемые лекарственные средства, возникающие в данном клиническом испытании, независимо от того, возникла ли непредвиденная нежелательная реакция в месте клинического испытания в Союзе или в третьей стране;

b) все подозрения на непредвиденные серьезные нежелательные реакции, имеющие отношение к одному и тому же активному веществу независимо от исследуемой фармацевтической формы и дозировки или показаний, входящему в состав исследуемых лекарственных средств, используемых в клиническом испытании, которые возникают в клиническом испытании, проводимом исключительно в третьей стране, если это испытание спонсируется:

i) данным спонсором:

ii) другим спонсором, который является либо частью той же основной компании, что и спонсор клинического испытания, или который совместно разрабатывает лекарственное средство на основе официального соглашения со спонсором клинического испытания; и

c) все подозрения на серьезные нежелательные реакции на исследуемые лекарственные средства, возникающие у каких-либо субъектов клинического испытания, которые идентифицированы или замечены спонсором после завершения клинического испытания.

2. Срок для сообщения спонсором Агентству о подозрении на непредвиденные серьезные нежелательные реакции должен учитывать серьезность реакции и составлять следующее:

a) в случае подозрений на смертельные или жизнеугрожающие непредвиденные серьезные нежелательные реакции - в кратчайшие сроки и в любом случае не позднее семи дней после того, как спонсору стало известно о реакции;

b) в случае подозрений на несмертельные или нежизнеугрожающие непредвиденные серьезные нежелательные реакции - не позднее чем 15 дней с того момента, как спонсору стало известно о реакции;

c) в случае подозрений на непредвиденную серьезную нежелательную реакцию, которая изначально считалась несмертельной и нежизнеугрожающей, но которая оказалась смертельной или жизнеугрожающей, - в кратчайшие сроки и в любом случае не позднее семи дней с того момента, как спонсору стало известно о том, что реакция стала смертельной или жизнеугрожающей.

В необходимых случаях для обеспечения своевременной отчетности спонсор может в соответствии с разделом 2.4 Приложения III сначала представить неполный отчет, а затем последующий полный отчет.

3. В случае если спонсор по причине недостатка ресурсов не может представить отчет в базу данных, указанную в статье 40 (1), и у него есть соглашение с заинтересованным государством-членом ЕС, то он может сообщить об этом тому государству-члену ЕС, в котором возникло подозрение на непредвиденную серьезную нежелательную реакцию. Данное государство-член ЕС

должно сообщить о подозрении на непредвиденную серьезную нежелательную реакцию в соответствии с параграфом 1 настоящей статьи.

Статья 43

Ежегодная отчетность спонсора перед Агентством

1. В отношении исследуемых лекарственных средств, кроме плацебо, спонсор должен ежегодно представлять Агентству через базу данных, указанную в статье 40 (1), отчет по безопасности.

2. В случае с клиническим испытанием, в котором используется более одного исследуемого лекарственного средства, спонсор имеет право, если это предусмотрено протоколом, представить единый отчет о безопасности по всем исследуемым лекарственным средствам, используемым в данном клиническом испытании.

3. Годовой отчет, указанный в параграфе 1, должен содержать только общие и обезличенные данные.

4. Обязательство, указанное в параграфе 1, возникает с момента первой авторизации клинического испытания в соответствии с настоящим Регламентом. Оно прекращается с завершением последнего клинического испытания, проводимого спонсором с использованием данного исследуемого лекарственного средства.

Статья 44

Оценка государств-членов ЕС

1. Агентство должно направить в электронной форме заинтересованным государствам-членам ЕС отчетную информацию, поданную в соответствии со статьями 42 и 43.

2. Государства-члены ЕС должны сотрудничать при оценке отчетной информации, поданной в соответствии со статьями 42 и 43. Европейская комиссия может посредством имплементационных актов устанавливать и изменять правила такого сотрудничества. Указанные имплементационные акты должны быть приняты в соответствии с процедурой проверки, указанной в статье 88 (2).

3. Комитет по этике должен участвовать в оценке информации, указанной в параграфах 1 и 2, если это предусмотрено законодательством заинтересованного государства-члена ЕС.

Статья 45

Технические аспекты

Технические аспекты для отчетности по безопасности в соответствии со статьями 41 - 44 указаны в Приложении III. В необходимых случаях для повышения уровня защиты субъектов Европейская комиссия наделяется полномочиями по принятию актов делегированного законодательства в соответствии со статьей 89 для внесения изменений в Приложение III в целях:

a) улучшения информации о безопасности лекарственных средств;

b) адаптации технических требований к техническому прогрессу;

c) учета международных регулятивных изменений в области требований по безопасности в клинических испытаниях, одобренных органами, в состав которых входит Союз или государства-члены ЕС.

Статья 46

Отчетность в отношении вспомогательных
лекарственных средств

Отчетность по безопасности в отношении вспомогательных лекарственных средств представляется в соответствии с главой 3 раздела IX Директивы 2001/83/ЕС.

Глава VIII. ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ,
НАДЗОР СПОНСОРА, ПОДГОТОВКА И ОПЫТ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Статья 47

Соблюдение протокола и надлежащая клиническая практика

Спонсор клинического испытания и исследователь должны обеспечить проведение клинического испытания в соответствии с протоколом и принципами надлежащей клинической практики.

Без ущерба действию каких-либо других положений права Союза или руководящих принципов Европейской комиссии спонсор и исследователь при подготовке протокола и применении настоящего Регламента и протокола также должны соответствующим образом учесть стандарты качества и руководящие принципы ICH надлежащей клинической практики.

Европейская комиссия должна довести до всеобщего сведения подробные руководящие принципы ICH надлежащей клинической практики, указанные во втором параграфе.

Статья 48

Мониторинг

Спонсор должен соответствующим образом вести мониторинг проведения клинического испытания, чтобы удостовериться, что права, безопасность и благосостояние субъектов защищены, сообщаемые данные достоверны и надежны, и что клиническое испытание проводится в соответствии с требованиями настоящего Регламента. Объем и существо мониторинга определяются спонсором на основе оценки, которая учитывает все характеристики клинического испытания, включая следующие:

a) является ли клиническое испытание испытанием с низкой степенью вмешательства;

b) цель и методология клинического испытания; и

c) уровень отклонения вмешательства от обычной клинической практики.

Статья 49

Профессиональная пригодность лиц, участвующих
в проведении клинического испытания

Исследователь должен быть врачом, как это определено в национальном законодательстве, или иметь профессию, которая признается в заинтересованном государстве-члене ЕС как соответствующая требованиям, предъявляемым к исследователю, относительно необходимых научных знаний и опыта по уходу за больными.

Другие лица, участвующие в проведении клинического испытания, должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт для выполнения задач.

Статья 50

Соответствие мест проведения клинических испытаний

Помещения, где должно проводиться клиническое испытание, должны быть пригодны для проведения клинического испытания согласно требованиям настоящего Регламента.

Статья 51

Отслеживаемость, хранение, возврат и уничтожение
исследуемых лекарственных средств

1. Исследуемые лекарственные средства должны быть отслеживаемы. Они должны храниться, должны быть возвращены и/или уничтожены надлежащим и соответствующим образом, чтобы обеспечить безопасность субъекта и достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания, в частности, принимая во внимание тот факт, является ли исследуемое лекарственное средство авторизованным исследуемым лекарственным средством и является ли клиническое испытание испытанием с низкой степенью вмешательства.

Первый подпараграф также должен применяться к неавторизованным вспомогательным лекарственным средствам.

2. Соответствующая информация об отслеживаемости, хранении, возврате и уничтожении лекарственных средств, указанных в параграфе 1, должна содержаться в заявочном досье.

Статья 52

Сообщение о существенных нарушениях

1. Спонсор должен немедленно или не позднее семи дней с момента, как ему стало это известно, уведомить заинтересованные государства-члены ЕС о существенном нарушении настоящего Регламента или о версии протокола, применяемого во время нарушения, через портал ЕС.

2. Для целей настоящей статьи "серьезное нарушение" означает нарушение, которое, вероятно, в значительной степени повлияет на права и безопасность субъекта или достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания.

Статья 53

Иные обязательства по отчетности в отношении
безопасности субъекта

1. Спонсор должен уведомить заинтересованные государства-члены ЕС через портал ЕС обо всех непредвиденных явлениях, которые оказывают влияние на баланс "риск-польза" клинического испытания, но при этом отсутствуют подозрения на непредвиденные серьезные нежелательные реакции, как указано в статье 42. Указанное уведомление следует сделать незамедлительно, но не позднее чем в течение 15 дней с того момента, как спонсору стало известно об этом явлении.

2. Спонсор должен представить заинтересованным государствам-членам ЕС через портал ЕС

все отчеты о проверках, проведенных органами третьих стран в отношении клинического испытания. По запросу заинтересованного государства-члена ЕС спонсор должен представить перевод отчета или краткого отчета на официальном языке Союза, указанном в запросе.

Статья 54

Неотложные меры, связанные с безопасностью

1. В случае если непредвиденное явление, вероятно, существенно повлияет на баланс "риск-польза", спонсор и исследователь должны предпринять соответствующие меры безопасности для защиты субъектов.

2. Спонсор должен уведомить заинтересованные государства-члены ЕС через портал ЕС о явлении и принятых мерах.

Указанное уведомление необходимо сделать незамедлительно, но не позднее семи дней с даты, когда были приняты меры.

3. Настоящая статья применяется без ущерба действию глав III и VII.

Статья 55

Брошюра исследователя

1. Спонсор должен предоставить исследователю брошюру исследователя.

2. В случае поступления новой и релевантной информации в брошюру исследователя должны вноситься изменения, а также она должна пересматриваться спонсором как минимум раз в год.

Статья 56

Запись, обработка, хранение и обращение с информацией

1. Спонсор или исследователь, где применимо, должны записывать, обрабатывать, хранить и обращаться со всей информацией по клиническому испытанию таким образом, чтобы она могла быть точно представлена, интерпретирована и удостоверена с одновременной защитой конфиденциальности записей и персональных данных субъектов в соответствии с применимым законодательством о защите персональных данных.

2. Должны быть предприняты соответствующие технические и организационные меры для защиты информации и обработанных персональных данных от незаконного доступа, разглашения, распространения, изменения или уничтожения или случайной утери, в частности, если обработка включает передачу по сети.

Статья 57

Основное досье клинического испытания

Спонсор и исследователь должны хранить основное досье клинического испытания. Основное досье клинического испытания должно обязательно содержать необходимые документы данного клинического испытания, которые позволяют подтвердить проведение клинического испытания и качество полученных данных с учетом всех характеристик клинического испытания, включая, в частности, подтверждение того, является ли клиническое испытание испытанием с низкой степенью вмешательства. Досье должно быть легко и непосредственно доступно по запросу государств-членов ЕС.

Содержание основного досье клинического испытания, которое ведется исследователем и которое ведется спонсором, может быть различным, если это оправдано различием в обязанностях исследователя и спонсора.

Статья 58

Хранение основного досье клинического испытания

Если право Союза не требует более длительного срока хранения, спонсор и исследователь должны хранить содержимое основного досье клинического испытания как минимум в течение 25 лет после завершения клинического испытания. Однако медицинские файлы субъектов должны храниться в соответствии с национальным законодательством.

Содержимое основного досье клинического испытания должно храниться таким образом, чтобы обеспечить непосредственный доступ по запросу компетентных органов.

Любая передача права собственности на содержимое основного досье клинического испытания должна быть документирована. Новый собственник должен принять обязанности, установленные настоящей статьей.

Спонсор должен назначить лиц, ответственных за архивы. Доступ к архивам должен быть разрешен только данным лицам.

Средства, используемые для хранения содержимого основного досье клинического испытания, должны обеспечивать полноту и читаемость в течение всего срока, указанного в первом параграфе.

Любое изменение содержимого клинического испытания должно отслеживаться.

Статья 59

Вспомогательные лекарственные средства

1. В клиническом испытании могут использоваться только авторизованные вспомогательные лекарственные средства.

2. Параграф 1 не применяется, в случае если в Союзе не имеется авторизованного вспомогательного лекарственного средства или если спонсор не предполагает использование авторизованного вспомогательного лекарственного средства. Обоснование такого решения должно быть занесено в протокол.

3. Государства-члены ЕС должны гарантировать, что неавторизованные лекарственные средства могут поступать на их территорию для целей использования в клиническом испытании согласно параграфу 2.

Глава IX. ПРОИЗВОДСТВО И ИМПОРТ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Статья 60

Сфера применения настоящей главы

Настоящая глава применяется к производству и импорту исследуемых лекарственных средств и вспомогательных лекарственных средств.

Статья 61

Авторизация производства и импорта

1. Производство и импорт исследуемых лекарственных средств на территории Союза подлежат авторизации.

2. Для получения авторизации, указанной в параграфе 1, заявитель должен соответствовать следующим требованиям:

a) он должен иметь в своем распоряжении подходящие и достаточные для производства или импорта помещения, техническое оборудование и средства контроля, соответствующие требованиям, установленным настоящим Регламентом;

b) он должен иметь на постоянной и непрерывной основе в своем распоряжении услуги как минимум одного квалифицированного лица, которое удовлетворяет условиям о квалификации, указанным в статье 49 (2) и (3) Директивы 2001/83/ЕС ("квалифицированное лицо").

3. Заявитель должен указать в заявлении на авторизацию типы и фармацевтические формы производимого или импортируемого исследуемого лекарственного средства, операции по производству или импорту, производственный процесс, где это применимо, место предполагаемого производства исследуемых лекарственных средств или место на территории Союза, куда они импортируются, а также подробную информацию о квалифицированном лице.

4. Статьи 42 - 45 и пункт "e" статьи 46 Директивы 2001/83/ЕС применяются mutatis mutandis к авторизации, указанной в параграфе 1.

5. Параграф 1 не применяется к следующей деятельности:

a) повторной маркировке или повторной упаковке, если указанная деятельность осуществляется в больницах, центрах здоровья или клиниках фармацевтами или другими лицами, авторизованными законодательством в заинтересованном государстве-члене ЕС для такой деятельности и если исследуемые лекарственные средства предназначены для использования исключительно в больницах, центрах здоровья или клиниках, принимающих участие в этом же клиническом испытании в том же государстве-члене ЕС;

b) приготовление радиофармацевтических лекарственных средств, используемых в качестве диагностических лекарственных средств, в том случае, если эта деятельность осуществляется в больницах, центрах здоровья или клиниках фармацевтами или другими лицами, авторизованными законодательством в заинтересованном государстве-члене ЕС для проведения такого действия, и если исследуемые лекарственные средства предназначены для использования исключительно в больницах, центрах здоровья или клиниках, принимающих участие в этом же клиническом испытании в том же государстве-члене ЕС;

c) приготовление лекарственных средств, указанных в пунктах (1) и (2) статьи 3 Директивы 2001/83/ЕС, для использования в качестве исследуемых лекарственных средств в том случае, если эта деятельность осуществляется в больницах, центрах здоровья или клиниках фармацевтами или другими лицами, авторизованными законодательством в заинтересованном государстве-члене ЕС для такой деятельности, и если исследуемые лекарственные средства предназначены для использования исключительно в больницах, центрах здоровья или клиниках, принимающих участие в этом же клиническом испытании в том же государстве-члене ЕС;

6. Государства-члены ЕС должны установить соответствующие и пропорциональные требования к деятельности, указанной в параграфе 5, в целях обеспечения безопасности субъектов и достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания. Они должны регулярно проводить проверки указанной деятельности.

Статья 62

Обязанности квалифицированного лица

1. Квалифицированное лицо должно гарантировать, что каждая упаковка исследуемых лекарственных средств, импортируемых в Союз, соответствует требованиям, установленным в статье 63, и удостоверяет, что эти требования соблюдены.

2. Спонсор должен обеспечить доступность удостоверения, указанного в параграфе 1, заинтересованному государству-члену ЕС по запросу.

Статья 63

Производство и импорт

1. Исследуемые лекарственные средства должны производиться в соответствии с производственной практикой, которая гарантирует качество таких лекарственных средств, для обеспечения защиты субъектов и надежности и достоверности данных, полученных в ходе клинического испытания ("надлежащая производственная практика"). На Европейскую комиссию должны быть возложены полномочия по принятию актов делегированного законодательства в соответствии со статьей 89 в целях определения принципов и рекомендаций надлежащей производственной практики и подробного порядка проведения проверок для обеспечения качества исследуемых лекарственных средств с учетом безопасности субъектов или достоверности и надежности данных, технического прогресса и глобальных регулятивных изменений, которые затрагивают Союз или государства-члены ЕС.

Также Европейская комиссия должна принять и опубликовать подробные руководящие принципы, соответствующие указанным принципам надлежащей производственной практики, и пересматривать их при необходимости, чтобы учесть технический и научный прогресс.

2. Параграф 1 не применяется к деятельности, указанной в статье 61 (5).

3. Исследуемые лекарственные средства, импортированные в Союз, должны быть произведены с применением стандартов качества как минимум эквивалентных указанным в параграфе 1.

4. Государства-члены ЕС должны обеспечить соблюдение требований настоящей статьи посредством проведения проверок.

Статья 64

Модификация авторизованных исследуемых
лекарственных средств

Статьи 61, 62 и 63 применяются к авторизованным исследуемым лекарственным средствам только в отношении какой-либо модификации таких средств, не подпадающих под действие разрешения на маркетинг.

Статья 65

Производство вспомогательных лекарственных средств

В случае если вспомогательное лекарственное средство не авторизовано или если авторизованное лекарственное средство модифицировано, при этом такая модификация не

подпадает под действие разрешения на маркетинг, то оно должно производиться в соответствии с надлежащей производственной практикой, указанной в статье 63 (1), или как минимум эквивалентным стандартом для обеспечения соответствующего качества.

Глава X. МАРКИРОВКА

Статья 66

Неавторизованные исследуемые и вспомогательные лекарственные средства

1. Следующая информация должна быть указана на вторичной упаковке и на первичной упаковке неавторизованных исследуемых лекарственных средств и неавторизованных вспомогательных лекарственных средств:

a) информация для идентификации контактных лиц или лиц, участвующих в клиническом испытании;

b) информация для идентификации клинического испытания;

c) информация для идентификации лекарственного средства;

d) информация по использованию лекарственного средства.

2. Информация, которая должна быть указана на вторичной упаковке и первичной упаковке должна обеспечивать безопасность субъектов и достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания, с учетом плана клинического испытания, с учетом того, является ли лекарственное средство исследуемым или вспомогательным, имеются ли у лекарственного средства конкретные особенности.

Информация, указываемая на вторичной и первичной упаковке, должна быть легко читаема.

Перечень информации, которая должна быть указана на внешней и внутренней упаковке, содержится в Приложении VI.

Статья 67

Авторизованные исследуемые и авторизованные вспомогательные лекарственные средства

1. Авторизованные исследуемые лекарственные средства и авторизованные вспомогательные лекарственные средства должны быть маркированы:

a) в соответствии со статьей 66 (1); или

b) в соответствии с разделом V Директивы 2001/83/ЕС.

2. Несмотря на положения пункта "b" параграфа 1, где того требуют специальные условия, предусмотренные протоколом, для обеспечения безопасности субъектов и достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания, на вторичной и первичной упаковке авторизованных лекарственных средств должны быть указаны дополнительные сведения относительно идентификации клинического испытания и контактного лица. Перечень таких дополнительных сведений, указываемых на вторичной и первичной упаковке, указан в разделе C Приложения VI.

Статья 68

Радиофармацевтические лекарственные средства,
используемые в качестве исследуемых лекарственных средств
или в качестве вспомогательных лекарственных средств
для постановки медицинского диагноза

Статьи 66 и 67 не применяются к радиофармацевтическим лекарственным средствам, используемым в качестве диагностических исследуемых лекарственных средств или в качестве диагностических вспомогательных лекарственных средств.

Лекарственные средства, указанные в первом параграфе, должны быть маркированы соответствующим образом, чтобы обеспечить безопасность субъекта, а также достоверность и надежность данных, полученных в ходе клинического испытания.

Статья 69

Язык

Язык, на котором указывается информация маркировки, должен быть определен заинтересованным государством-членом ЕС. Лекарственное средство может быть маркировано на нескольких языках.

Статья 70

Акты делегированного законодательства

На Европейскую комиссию должны быть возложены полномочия по принятию актов делегированного законодательства в соответствии со статьей 89 в отношении внесения изменений в Приложение VI, для обеспечения безопасности субъектов, а также достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания, или для учета технического прогресса.

Глава XI. СПОНСОР И ИССЛЕДОВАТЕЛЬ

Статья 71

Спонсор

Клиническое испытание может спонсироваться одним или несколькими спонсорами.

Любой спонсор может делегировать путем письменного договора некоторые или все свои обязанности лицу, компании, институту или организации. Такое делегирование применяется без ущерба ответственности спонсора, в частности, в отношении безопасности субъектов и достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания.

Исследователь и спонсор могут являться одним лицом.

Статья 72

Совместное спонсорство

1. Без ущерба действию статьи 74 в том случае, если клиническое испытание спонсируют более одного спонсора, все спонсоры исполняют обязанности спонсора, установленные настоящим Регламентом, если только они не приняли решение об обратном путем заключения письменного договора, устанавливающего соответствующие обязанности каждого из них. Если в договоре не

оговорено, на ком из спонсоров лежит какая-либо обязанность, то такую обязанность исполняют все спонсоры.

2. Путем частичного отступления от положений параграфа 1 спонсоры совместно несут ответственность за утверждение:

a) спонсора, ответственного за выполнение обязанностей спонсора в процедурах авторизации, указанных в главах II и III;

b) спонсора, являющегося контактным пунктом для получения вопросов субъектов, исследователей или любых заинтересованных государств-членов ЕС относительно клинического испытания и представления ответов;

c) спонсора, ответственного за выполнение мер, предпринятых в соответствии со статьей 77.

Статья 73

Главный исследователь

Главный исследователь должен обеспечить соответствие клинического испытания и места его проведения требованиям настоящего Регламента.

Главный исследователь распределяет задачи между членами исследовательской команды без ущерба безопасности субъектов и достоверности и надежности данных, полученных в ходе клинического испытания, в данном месте проведения испытания.

Статья 74

Законный представитель спонсора в Союзе

1. В случае если спонсор клинического испытания зарегистрирован не в Союзе, то он должен назначить физическое или юридическое лицо, зарегистрированное в Союзе, в качестве своего законного представителя. Такой законный представитель несет ответственность за обеспечение соблюдения обязанностей спонсора согласно настоящему Регламенту и является адресатом для информационного взаимодействия со спонсором, предусмотренного настоящим Регламентом. Любое информационное взаимодействие с таким законным представителем считается взаимодействием со спонсором.

2. Государства-члены ЕС могут не применять положения параграфа 1 в отношении клинических испытаний, которые проводятся исключительно на их территории и территории третьей страны, при условии, что они гарантируют, что спонсор назначит как минимум одно контактное лицо на своей территории в отношении данного клинического испытания, которое будет адресатом для информационного взаимодействия со спонсором, предусмотренного настоящим Регламентом.

3. В отношении клинических испытаний, которые проводятся более чем в одном государстве-члене ЕС, все эти государства-члены ЕС могут не применять параграф 1 при условии, что они гарантируют, что спонсор назначит как минимум одно контактное лицо на своей территории в отношении данного клинического испытания, которое будет адресатом для информационного взаимодействия со спонсором, предусмотренного настоящим Регламентом.

Статья 75

Ответственность

Настоящая глава не распространяется на гражданскую и уголовную ответственность спонсора, исследователя или лиц, которым спонсор делегировал задачи.

Глава XII. КОМПЕНСАЦИЯ ВРЕДА

Статья 76

Компенсация вреда

1. Государства-члены ЕС гарантируют наличие систем компенсации любого вреда, нанесенного субъекту в результате его участия в клиническом испытании, проводимом на их территории, в форме систем страхования, гарантий или аналогичных мер, эквивалентных в отношении задач и соответствующих природе и размеру риска.

2. Спонсор и исследователь используют системы, указанные в параграфе 1, в форме, подходящей для заинтересованного государства-члена ЕС, где проводится клиническое испытание.

3. Государства-члены ЕС не могут требовать от спонсора клинического испытания с низкой степенью вмешательства дополнительного использования системы, указанной в параграфе 1, если любой возможный вред, который может быть нанесен субъекту в результате использования исследуемого лекарственного средства в соответствии с протоколом данного клинического испытания на территории указанного государства-члена ЕС, покрывается уже имеющейся системой компенсации вреда.

Глава XIII. НАДЗОР ГОСУДАРСТВ-ЧЛЕНОВ ЕС, ПРОВЕРКИ СОЮЗА И СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ

Статья 77

Корректирующие меры, предпринимаемые государствами-членами ЕС

1. В случае если заинтересованное государство-член ЕС имеет достаточные основания для принятия решения о том, что требования, установленные настоящим Регламентом, не соблюдаются, оно может предпринять следующие меры на своей территории:

a) отзыв авторизации клинического испытания;

b) приостановление клинического испытания;

c) требование к спонсору об изменении какого-либо аспекта клинического испытания.

2. До принятия заинтересованным государством-членом ЕС каких-либо мер, указанных в параграфе 1, оно может, за исключением случаев, где требуется немедленное реагирование, запросить у спонсора и/или исследователя их заключение. Указанное заключение должно быть представлено в течение семи дней.

3. Заинтересованное государство-член ЕС после принятия мер, указанных в параграфе 1, должно немедленно информировать все заинтересованные государства-члены ЕС через портал ЕС.

4. Каждое заинтересованное государство-член ЕС может консультироваться с другими заинтересованными государствами-членами ЕС перед принятием мер, указанных в параграфе 1.

Статья 78

Проверки государства-члена ЕС

1. Государства-члены ЕС должны назначить инспекторов для проведения проверок с целью надзора за соблюдением настоящего Регламента. Они должны гарантировать, что такие инспекторы обладают соответствующей квалификацией и подготовкой.

2. За проверки несет ответственность государство-член ЕС, в котором проводится проверка.

3. В случае если заинтересованное государство-член ЕС намерено провести проверку на своей территории или в третьей стране в отношении одного или нескольких клинических испытаний, которые проводятся более чем в одном заинтересованном государстве-члене ЕС, оно должно уведомить о своем намерении другие государства-члены ЕС, Европейскую комиссию и Агентство через портал ЕС и проинформировать их о результатах.

4. От платы за проверки могут быть освобождены некоммерческие спонсоры.

5. В целях эффективного использования доступных ресурсов и во избежание дублирования Агентство должно координировать сотрудничество между заинтересованными государствами-членами ЕС в отношении проверок, проводимых в государствах-членах ЕС, третьих странах, и проверок, проводимых в рамках заявления на авторизацию согласно Регламенту (ЕС) 726/2004.

6. После проверки ответственное за ее проведение государство-член ЕС должно подготовить отчет о проверке. Указанное государство-член ЕС представляет отчет о проверке проверяемой организации и спонсору соответствующего клинического испытания, а также представляет отчет через портал ЕС.

7. Европейская комиссия определяет посредством актов делегированного законодательства подробные меры для процедур проверок, включая требования к квалификации и подготовке инспекторов. Указанные имплементационные акты должны быть приняты в соответствии с процедурой проверки, указанной в статье 88 (2).

Статья 79

Системы контроля Союза

1. Европейская комиссия может осуществлять контроль, чтобы удостовериться в том, что:

a) государства-члены ЕС правильно осуществляют надзор за соблюдением настоящего Регламента;

b) система правового регулирования, применяемая к клиническим испытаниям, проводимым за пределами Союза, обеспечивает соблюдение пункта 8 введения и общих принципов, указанных в Приложении I к Директиве 2001/83/ЕС;

c) система правового регулирования, применяемая к клиническим испытаниям, проводимым за пределами Союза, обеспечивает соблюдение статьи 25 (5) настоящего Регламента.

2. Система контроля Союза, указанная в пункте "a" параграфа 1, должна быть организована в сотрудничестве с заинтересованными государствами-членами ЕС.

Европейская комиссия должна подготовить в сотрудничестве с государствами-членами ЕС программу систем контроля Союза, указанных в пунктах "b" и "c" параграфа 1.

Европейская комиссия должна представить отчет о результатах проведения программ контроля Союза. Указанные отчеты должны содержать рекомендации, где это применимо. Европейская комиссия должна представить данные отчеты через портал ЕС.

Глава XIV. IT-ИНФРАСТРУКТУРА

Статья 80

Портал ЕС

Агентство в сотрудничестве с государствами-членами ЕС и Европейской комиссией устанавливает и осуществляет поддержку портала на уровне Союза в качестве единственного канала для представления данных и информации, относящихся к клиническим испытаниям, в соответствии с настоящим Регламентом. Портал ЕС должен быть технически оснащен и удобен для пользователя во избежание излишней работы.

Статья 81

База данных ЕС

1. Агентство в сотрудничестве с государствами-членами ЕС и Европейской комиссией устанавливает и осуществляет поддержку базы данных на уровне Союза. Агентство считается лицом, контролирующим базу данных ЕС, в обязанности которого входит недопущение ненужного дублирования между базой данных ЕС и базой данных по фармаконадзору.

База данных ЕС должна содержать данные и информацию, представленные в соответствии с настоящим Регламентом.

База данных ЕС должна идентифицировать каждое клиническое испытание путем присвоения уникального номера испытания ЕС. Спонсор должен ссылаться на этот номер испытания ЕС при любом последующем представлении информации, имеющей отношение к данному клиническому испытанию.

2. База данных ЕС должна быть создана для обеспечения сотрудничества между компетентными органами заинтересованных государств-членов ЕС в объеме, необходимом для применения настоящего Регламента и поиска отдельных клинических испытаний. Она также обеспечит информационное взаимодействие между спонсорами и заинтересованными государствами-членами ЕС и даст возможность спонсорам обращаться к ранее поданным заявлениям на авторизацию клинического испытания или существенного изменения. Она также даст доступ гражданам Союза к клинической информации о лекарственных средствах. В связи с этим все данные, содержащиеся в базе данных ЕС, должны быть в формате, обеспечивающем легкий поиск, а также все релевантные данные должны быть сгруппированы вместе по номеру испытания ЕС, а все гиперссылки должны обеспечивать связь между данными и документами, содержащимися в базе данных ЕС и в других базах данных Агентства.

3. База данных ЕС должна поддерживать запись и представление в Словарь лекарственных средств, содержащийся в Европейской базе данных по фармаконадзору, всех данных по лекарственным средствам без разрешения на маркетинг в Союзе и всех веществ, неавторизованных в качестве составной части лекарственного средства в Союзе, которые необходимы для ведения указанного Словаря. Для этих целей, а также для обеспечения возможности спонсора обращаться к ранее поданным заявлениям, каждому лекарственному средству без разрешения на маркетинг должен быть присвоен номер лекарственного средства ЕС, и каждому новому активному веществу, ранее не авторизованному в качестве составной части лекарственного средства в Союзе, должен быть присвоен код активного вещества ЕС. Номера и коды должны быть присвоены до или во время подачи заявления на авторизацию первого клинического испытания с данным лекарственным средством или активным веществом в соответствии с настоящим Регламентом. Эти номера должны быть указаны во всех последующих заявлениях на клинические испытания и внесение

существенных изменений.

Данные, представленные в соответствии с первым подпараграфом, определяющие лекарственные средства и вещества, должны соответствовать стандартам Союза и международным стандартам по идентификации лекарственных средств и активных веществ. Если исследуемое лекарственное средство, уже имеющее разрешение на маркетинг в Союзе, должно использоваться в клиническом испытании, номера соответствующего лекарственного средства и активного вещества должны быть указаны в заявлении на проведение клинического испытания.

4. База данных ЕС должна быть открытой для общего доступа, если только вся информация или ее часть, содержащаяся в базе обоснованно, не является конфиденциальной по следующим основаниям:

a) защита персональных данных в соответствии с Регламентом (ЕС) 45/2001;

b) защита информации, составляющей коммерческую тайну, в частности, посредством учета статуса разрешения на маркетинг лекарственного средства, если только в раскрытии информации не преобладает общественный интерес;

c) защита конфиденциальности информационного взаимодействия между государствами-членами ЕС в отношении подготовки отчета об оценке;

d) обеспечение эффективного надзора за проведением клинического испытания государствами-членами ЕС.

5. Без ущерба действию параграфа 4, если только в раскрытии информации не преобладает общественный интерес, данные, содержащиеся в заявочном досье, не должны быть открыты для общего доступа до принятия решения о клиническом испытании.

6. В базе данных ЕС должны содержаться персональные данные, только если это необходимо для целей параграфа 2.

7. Персональные данные не должны быть открыты для общего доступа.

8. Пользовательский интерфейс базы данных ЕС должен быть доступен на всех официальных языках Союза.

9. Спонсор должен постоянно обновлять информацию в базе данных ЕС в связи с любыми изменениями в клинических испытаниях, не являющимися существенными, но относящимися к надзору за клиническим испытанием заинтересованных государств-членов ЕС.

10. Агентство, Европейская комиссия и государства-члены ЕС должны гарантировать, что субъекты персональных данных могут эффективно осуществлять свои права на информацию, доступ, внесение изменений и возражения в соответствии с Регламентом (ЕС) 45/2001 и национальным законодательством о защите данных, имплементирующим Директиву 95/46 ЕС соответственно. Они должны обеспечить эффективное осуществление субъектами персональных данных права на доступ к данным, которые к ним относятся, и право на исправление или удаление неполных данных. В рамках своих соответствующих обязанностей Агентство, Европейская комиссия и государства-члены ЕС должны гарантировать, что неточные или незаконно обработанные данные удалены в соответствии с применимым законодательством. Исправление и удаление должны проводиться незамедлительно, но не позднее 60 дней с даты запроса субъекта персональных данных.

Статья 82

Функциональность портала ЕС и базы данных ЕС

1. Агентство в сотрудничестве с государствами-членами ЕС и Европейской комиссией должно составить функциональные спецификации для портала ЕС и базы данных ЕС и определить сроки их имплементации.

2. Правление Агентства должно на основе независимого аудиторского отчета сообщить Европейской комиссии, если установлено, что портал ЕС и база данных ЕС достигли полной функциональности, и системы отвечают функциональным спецификациям, составленным в соответствии с параграфом 1.

3. Когда Европейская комиссия убедится, что условия, указанные в параграфе 2, соблюдены, она должна опубликовать уведомление соответствующего содержания в Официальном журнале Европейского Союза.

Глава XV. СОТРУДНИЧЕСТВО МЕЖДУ ГОСУДАРСТВАМИ-ЧЛЕНАМИ ЕС

Статья 83

Национальные контактные пункты

1. Каждое государство-член ЕС должно назначить один национальный контактный пункт для обеспечения функционирования процедур, установленных в главах II и III.

2. Каждое государство-член ЕС должно сообщить о контактном пункте, указанном в параграфе 1, Европейской комиссии. Европейская комиссия должна опубликовать перечень национальных контактных пунктов.

Статья 84

Поддержка Агентства и Европейской комиссии

Агентство должно поддерживать функционирование сотрудничества государств-членов ЕС в рамках процедур авторизации, установленных в главах II и III настоящего Регламента, посредством поддержания и обновления портала ЕС и базы данных ЕС в соответствии с опытом, полученным в процессе имплементации настоящего Регламента.

Европейская комиссия должна поддерживать сотрудничество государств-членов ЕС, как указано в статье 44 (2).

Статья 85

Координационная и консультативная группа по клиническим испытаниям

1. Настоящим учреждается Координационная и консультативная группа по клиническим испытаниям (CTAG), состоящая из национальных контактных пунктов, указанных в статье 83.

2. Задачи CTAG:

a) поддерживать обмен информацией между государствами-членами ЕС и Европейской комиссией по опыту, полученному в отношении имплементации настоящего Регламента;

b) оказывать содействие Европейской комиссии в обеспечении поддержки, указанной во втором параграфе статьи 84;

c) подготавливать рекомендации по критериям в отношении выбора отчетного государства-члена ЕС.

3. CTAG возглавляется представителем Европейской комиссии.

4. CTAG собирается через равные промежутки времени и в случае, если того требует ситуация, по запросу Европейской комиссии или государства-члена ЕС. По запросу Европейской комиссии или государства-члена ЕС утверждается любой пункт повестки собрания.

5. Секретариат обеспечивается Европейской комиссией.

6. CTAG должна определить правила процедуры. Правила процедуры должны находиться в открытом доступе.

Глава XVI. СБОРЫ

Статья 86

Общий принцип

Настоящий Регламент применяется без ущерба праву государств-членов ЕС взимать плату за действия, указанные в настоящем Регламенте, при условии, что размер платы установлен, прозрачен и основан на принципах возмещения издержек. Государства-члены ЕС могут установить сниженные ставки для некоммерческих клинических испытаний.

Статья 87

Один платеж за действие в одном государстве-члене ЕС

За оценку, указанную в главах II и III, государство-член ЕС не вправе требовать внесения нескольких платежей в различные органы, участвующие в данной оценке.

Глава XVII. ИМПЛЕМЕНТАЦИОННЫЕ АКТЫ И АКТЫ ДЕЛЕГИРОВАННОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

Статья 88

Процедура комитета

1. Европейской комиссии оказывает содействие Постоянный комитет по лекарственным средствам, предназначенным для использования человеком, установленный Директивой 2001/83/ЕС. Данный Комитет является комитетом в значении Регламента (ЕС) 182/2011.

2. При ссылке на настоящий параграф применяется статья 5 Регламента (ЕС) 182/2001.

В случае если Комитет не выдает заключение, Европейская комиссия не принимает проект имплементационного акта и применяется третий подпараграф статьи 5 (4) Регламента (ЕС) 182/2011.

Статья 89

Осуществление делегирования

1. Полномочия по принятию актов делегированного законодательства возлагаются на Европейскую комиссию с соблюдением условий, указанных в настоящей статье.

2. Полномочия по принятию актов делегированного законодательства, указанные в статьях 27, 39, 45, 63 (1) и 70, возлагаются на Европейскую комиссию на срок 5 лет начиная с даты, указанной во втором параграфе статьи 99. Европейская комиссия составляет отчет о возложенных полномочиях не позднее шести месяцев до окончания пятилетнего срока. Делегирование полномочий автоматически продляется на такой же срок, если Европейский парламент или Совет ЕС не возразили против такого продления не позднее трех месяцев до окончания каждого срока.

3. Делегирование полномочий, указанное в статьях 27, 39, 45, 63 (1) и 70, может быть отменено в любое время Европейским парламентом или Советом ЕС. Решение об отмене прекращает действие делегированного полномочия, указанного в таком решении. Оно вступает в силу на следующий день после опубликования в Официальном журнале Европейского Союза или в более поздний срок, в нем указанный. Это не прекращает действие других актов делегированного законодательства, вступивших в силу.

4. По мере принятия акта делегированного законодательства Европейская комиссия информирует одновременно Европейский парламент и Совет ЕС.

5. Акт делегированного законодательства, принятый в соответствии со статьями 27, 39, 45, 63 (1) и 70, вступает в силу только в том случае, если не поступит возражений от Европейского парламента и Совета ЕС в течение двух месяцев со дня их извещения о принятии данного акта, или до истечения этого срока, если Европейский парламент и Совет ЕС уведомили Европейскую комиссию о намерении не заявлять возражений. Указанный период может быть продлен на два месяца по инициативе Европейского парламента или Совета ЕС.

Глава XVIII. ПРОЧИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 90

Специальные требования для отдельных групп лекарственных средств

Настоящий Регламент не затрагивает применение национального законодательства, запрещающего или ограничивающего использование любого специального вида клеток человека или животных, или продажу, поставку или использование лекарственных средств, содержащих, состоящих из этих клеток или происходящих из них, или лекарственных средств, используемых в качестве абортивных средств, или лекарственных средств, содержащих наркотические вещества в значении соответствующих действующих международных конвенций, таких как Единая конвенция ООН о наркотических средствах 1961 г. Государства-члены ЕС должны сообщить Европейской комиссии о таком национальном законодательстве.

Запрещается проведение клинических испытаний генной терапии, которая приводит к изменениям в генетической идентичности зародышевой линии субъекта.

Статья 91

Взаимосвязь с другим законодательством Союза

Настоящий Регламент применяется без ущерба действию Директивы 97/43/Евратом <1> Совета ЕС, Директивы 96/29/Евратом <2> Совета ЕС, Директивы 2001/18/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <3>, Директивы 2004/23/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <4>, Директивы 2002/98/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <5>, Директивы 2010/53/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <6>, Директивы 2009/41/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС <7>.

<1> Директива 97/43/Евратом Совета ЕС от 30 июня 1997 г. об индивидуальной защите от ионизирующего излучения в связи с медицинским облучением, отменяющая Директиву 84/466/Евратом (ОЖ N L 180, 9.7.1997, стр. 22).

<2> Директива 96/29/Евратом Совета ЕС от 13 мая 1996 г., устанавливающая базовые стандарты безопасности для защиты здоровья работников и общественности от опасностей, вызванных ионизирующим излучением (ОЖ N L 159, 29.6.1996, стр. 1).

<3> Директива 2001/18/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 12 марта 2001 г. о преднамеренном выпуске в окружающую среду генетически модифицированных организмов и об отмене Директивы 90/220/ЕЭС Совета ЕС (ОЖ N L 106, 17.4.2001, стр. 1).

<4> Директива 2004/23/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 31 марта 2004 г. об установлении стандартов качества и безопасности для донорства, приобретения, контроля, обработки, сохранения, хранения и распределения человеческих тканей и клеток (ОЖ N L 102, 7.4.2004, стр. 48).

<5> Директива 2002/98/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 27 января 2003 г., устанавливающая стандарты качества и безопасности для сбора, тестирования, обработки, хранения и реализации крови человека и ее компонентов и об изменении Директивы 2001/83/ЕС (ОЖ N L 33, 8.2.2003, стр. 30).

<6> Директива 2010/53/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 7 июля 2010 г. о стандартах качества и безопасности человеческих органов, предназначенных для трансплантации (ОЖ N L 207, 6.8.2010, стр. 14).

<7> Директива 2009/41/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6 мая 2009 г. об ограничении использования генетически модифицированных микроорганизмов (ОЖ N L 125, 21.5.2009, стр. 75).

Статья 92

Исследуемые лекарственные средства,
иные лекарственные средства и процедуры,
предоставляемые субъекту на безвозмездной основе

Без ущерба действию сферы полномочий государств-членов ЕС по определению политики в области здравоохранения, а также организации и оказания услуг в сфере здравоохранения и медицинского обслуживания, расходы на исследуемые лекарственные средства, вспомогательные лекарственные средства, медицинское оборудование для их приема и процедуры, специально требуемые протоколом, не должны возлагаться на субъекта, если иное не предусмотрено законодательством заинтересованного государства-члена ЕС.

Статья 93

Защита данных

1. Государства-члены ЕС применяют Директиву 95/46/ЕС к обработке персональных данных, осуществляемую государствами-членами ЕС согласно настоящему Регламенту.

2. Регламент (ЕС) 45/2001 применяется к обработке персональных данных, проводимой Европейской комиссией и Агентством согласно настоящему Регламенту.

Статья 94

Санкции

1. Государства-члены ЕС устанавливают правила о санкциях, применяемые в результате нарушений настоящего Регламента, и принимают все необходимые меры для обеспечения их исполнения. Предусмотренные санкции должны быть эффективными, пропорциональными и оказывающими сдерживающее воздействие.

2. Правила, указанные в параграфе 1, распространяются inter alia на следующее:

a) несоблюдение положений, установленных настоящим Регламентом, по представлению в базу данных ЕС информации, предназначенной для общего доступа;

b) несоблюдение положений, установленных настоящим Регламентом, о безопасности субъекта.

Статья 95

Гражданская и уголовная ответственность

Настоящий Регламент применяется без ущерба действию национального законодательства и законодательства Союза о гражданской и уголовной ответственности спонсора и исследователя.

Глава XIX. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 96

Отмена

1. Директива 2001/20/ЕС утрачивает силу с даты, указанной во втором параграфе статьи 99.

2. Ссылки на Директиву 2001/20/ЕС считаются ссылками на настоящий Регламент и читаются в соответствии с корреляционной таблицей, указанной в Приложении VII.

Статья 97

Пересмотр

Через пять лет с даты, указанной во втором параграфе статьи 99, и каждые последующие пять лет, Европейская комиссия представляет Европейскому парламенту и Совету ЕС отчет о применении настоящего Регламента. Указанный отчет должен включать оценку влияния Регламента на научный и технологический прогресс, исчерпывающую информацию о различных видах клинических испытаний, авторизованных согласно настоящему Регламенту, и меры, требуемые для поддержания конкурентоспособности европейского клинического исследования. В необходимых случаях отчет должен сопровождаться законодательным предложением, основанным на отчете, для приведения в соответствие положений настоящего Регламента.

Статья 98

Переходные положения

1. Путем частичного отступления от статьи 96 (1) настоящего Регламента в том случае, если запрос на авторизацию клинического испытания представлен до даты, указанной во втором параграфе статьи 99 настоящего Регламента в соответствии с Директивой 2001/20/ЕС, осуществление данного клинического испытания продолжает регулироваться положениями

указанной Директивы до истечения трех лет.

2. Путем частичного отступления от статьи 96 (1) настоящего Регламента, в случае если запрос на авторизацию клинического испытания представляется между шестью месяцами после даты публикации уведомления, указанного в статье 82 (3) настоящего Регламента, и 18 месяцами после даты публикации данного уведомления, или, если публикация этого уведомления происходит ранее 28 ноября 2015 г., если запрос подается в период между 28 мая 2016 г. и 28 мая 2017 г., указанное клиническое испытание может быть начато в соответствии со статьями 6, 7 и 9 Директивы 2001/20/ЕС. Осуществление данного клинического испытания продолжает регулироваться указанной Директивой до истечения 42 месяцев после даты публикации уведомления, указанного в статье 82 (3) настоящего Регламента, или, если публикация произошла ранее 28 ноября 2015 г., до 28 мая 2019 г.

Статья 99

Вступление в силу

Настоящий Регламент вступает в силу на двадцатый день после его опубликования в Официальном журнале Европейского Союза.

Он должен применяться по истечении шести месяцев с даты публикации уведомления, указанного в статье 82 (3), но в любом случае не ранее 28 мая 2016 г.

Настоящий Регламент является обязательным в полном объеме и подлежит прямому применению во всех государствах-членах ЕС.

Совершено в Страсбурге 16 апреля 2014 г.

(Подписи)

Приложение I

ЗАЯВОЧНОЕ ДОСЬЕ ПРИ ПЕРВОНАЧАЛЬНОМ ЗАЯВЛЕНИИ

А. ВСТУПЛЕНИЕ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

1. Спонсор, где это применимо, должен сослаться на предыдущие заявления. Если такие заявления были представлены другим спонсором, необходимо представить письменное соглашение.

2. В случае если клиническое испытание спонсируется более чем одним спонсором, подробная информация об обязанностях каждого из спонсоров должна быть представлена в заявочном досье.

3. Заявление должно быть подписано спонсором или его представителем. Подпись подтверждает, что спонсор считает, что:

a) предоставлена полная информация;

b) прилагаемые документы содержат полный отчет о доступной информации;

c) клиническое испытание проводится в соответствии с протоколом; и

d) клиническое испытание проводится в соответствии с настоящим Регламентом.

4. На заявочное досье к заявлению, содержащему только аспекты части I отчета об оценке, указанного в статье 11, распространяются только разделы B - J и Q настоящего Приложения.

5. Без ущерба действию статьи 26 на заявочное досье к заявлению, содержащему только аспекты части II отчета об оценке, указанного в статье 11, и на заявочное досье к заявлению, указанному в статье 14, распространяются только разделы K - R настоящего Приложения.

B. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО

6. В сопроводительном письме необходимо указать номер испытания ЕС и универсальный номер испытания и акцентировать внимание на каких-либо особенностях клинического испытания.

7. Однако в сопроводительном письме нет необходимости воспроизводить информацию, уже содержащуюся в форме заявления ЕС, за исключением следующего:

a) специфические признаки популяции клинического испытания, такие как субъекты, которые не в состоянии дать информированное согласие, несовершеннолетние и беременные и кормящие женщины;

b) включает ли клиническое испытание первое назначение нового активного вещества человеку;

c) была ли получена научная консультация Агентства, государства-члена ЕС или третьей страны в отношении клинического испытания или исследуемого лекарственного средства;

d) является ли клиническое испытание частью или предназначено для того, чтобы стать частью Плана исследования в педиатрии (PIP), как указано в разделе II главы 3 Регламента (ЕС) 1901/2006 (если Агентство уже вынесло решение о PIP, сопроводительное письмо содержит ссылку на решение Агентства на своем веб-сайте);

e) являются ли исследуемые лекарственные средства или вспомогательные лекарственные средства наркотическими, психотропными или радиофармацевтическими лекарственными средствами;

f) состоят ли исследуемые лекарственные средства из генетически модифицированного организма или организмов или содержат их;

g) получил ли спонсор статус орфанного лекарственного средства в отношении исследуемого лекарственного средства для орфанного состояния;

h) исчерпывающий перечень, включая правовой статус, всех лекарственных средств и перечень всех вспомогательных лекарственных средств; и

i) перечень медицинского оборудования, которое исследуется в клиническом испытании, но которое не является частью исследуемого лекарственного средства или средств, вместе с утверждением о маркировке CE оборудования для предполагаемого использования.

8. В сопроводительном письме необходимо указать, где в заявочном досье содержится информация, указанная в параграфе 7.

9. В сопроводительном письме необходимо указать, считает ли спонсор клиническое испытание испытанием с низкой степенью вмешательства, включая подробное обоснование.

10. В сопроводительном письме необходимо указать, требует ли методология клинического испытания назначения приема различных исследуемых лекарственных средств группе субъектов, нежели отдельным субъектам, и, как следствие, будет ли получено информированное согласие упрощенным способом.

11. В сопроводительном письме необходимо указать, где в заявочном досье содержится информация, необходимая для оценки того, является ли нежелательная реакция подозрением на непредвиденную серьезную нежелательную реакцию, являющаяся справочной информацией по безопасности.

12. В случае повторной подачи в сопроводительном письме необходимо указать номер испытания ЕС предыдущего заявления о клиническом испытании, выделить изменения по сравнению с предыдущим заявлением, и, где применимо, указать, каким образом были рассмотрены вопросы, не разрешенные при первой подаче документов.

C. ФОРМА ЗАЯВЛЕНИЯ ЕС

13. Форма заявления ЕС, заполненная надлежащим образом.

D. ПРОТОКОЛ

14. Протокол описывает цель, план, методологию, статистические вопросы, задачи и организацию клинического испытания.

15. Протокол идентифицируется путем указания на:

a) наименование клинического испытания;

b) номер испытания ЕС;

c) номер кода протокола спонсора, определенный для всех его версий (где применимо);

d) дату и номер версии, подлежащей приведению в соответствие при внесении изменений;

e) краткое название или наименование, присвоенное протоколу; и

f) наименование и адрес спонсора, а также наименование и обязанности представителя и представителей спонсора, авторизованного подписывать протокол или любое существенное изменение протокола.

16. Протокол предпочтительно составлять по возможности в письменной форме и формате с возможностью легкого доступа и поиска, нежели в сканированных изображениях.

17. Протокол как минимум должен включать следующее:

a) заявление о том, что клиническое испытание проводится в соответствии с протоколом, настоящим Регламентом и принципами надлежащей клинической практики;

b) исчерпывающий перечень всех исследуемых лекарственных средств и всех вспомогательных лекарственных средств;

c) краткий отчет о сведениях, полученных в ходе неклинических исследований, которые потенциально обладают клинической значимостью, и других клинических испытаний, релевантных данному клиническому испытанию;

d) краткое изложение известных и потенциальных рисков и пользы, включая оценку

ожидаемой пользы и рисков для оценки в соответствии со статьей 6; для субъектов, находящихся в чрезвычайной ситуации, должны быть документированы научные обоснования, позволяющие ожидать, что участие субъектов потенциально принесет прямую пользу в клиническом отношении;

e) в случае если пациенты участвовали в разработке клинического испытания - описание их участия;

f) описание и обоснование дозы, режима дозирования, способ приема и введения, период лечения для всех исследуемых лекарственных средств и вспомогательных лекарственных средств;

g) заявление о том, авторизованы ли исследуемые лекарственные средства и вспомогательные лекарственные средства, используемые в клиническом испытании, если авторизованы, то, предполагается ли, что они будут использованы в соответствии с условиями разрешения на маркетинг, если не авторизованы - то обоснование использования неавторизованных вспомогательных лекарственных средств в клиническом испытании;

h) описание групп или подгрупп субъектов, участвующих в клиническом испытании, включая, где применимо, группы субъектов с особыми нуждами, например, учитывая возраст, пол, участие здоровых волонтеров, субъектов с редкими и ультра-редкими болезнями;

i) ссылки на литературу и данные, которые относятся к клиническому испытанию и обеспечивают его основание;

j) рассмотрение вопроса актуальности клинического испытания для обеспечения возможности оценки в соответствии со статьей 6;

k) описание вида проводимого клинического испытания и рассмотрение вопроса плана испытания (включая схематическую диаграмму плана испытания, процедур и этапов, где применимо);

l) спецификация первичных критических точек, если таковые имеются, подлежащих измерению в процессе клинического испытания;

m) описание мер, предпринимаемых для минимизации систематических ошибок оценки, включая, где применимо, рандомизацию и маскирование;

n) описание ожидаемой продолжительности участия субъекта и описание последовательности и продолжительности всех периодов клинических испытаний, включая последующее наблюдение;

o) четкое и однозначное определение завершения рассматриваемого клинического испытания с учетом того, что им не является дата последнего визита последнего субъекта, указание расчетной даты завершения и ее обоснование;

p) описание критериев прекращения частей клинического испытания и клинического испытания в целом;

q) меры по сохранности рандомизационных кодов схем лечения в клиническом испытании и процедур раскрытия кодов, где применимо;

r) описание процедур идентификации данных, подлежащих занесению в индивидуальные регистрационные карты, рассматриваемые в качестве источника данных;

s) описание мер по соблюдению применимых правил для сбора, хранения и будущего использования биологических образцов субъектов клинического испытания, где применимо, если оно не содержится в отдельном документе;

t) описание мер по отслеживанию, хранению, уничтожению и возврату исследуемого лекарственного средства и неавторизованного вспомогательного лекарственного средства в соответствии со статьей 51;

u) описание применяемых статистических методов, включая, где это применимо:

- время любого запланированного промежуточного анализа и количество субъектов, запланированное для контроля;

- причины определения размера выборки;

- расчет мощности клинического испытания и клинической значимости;

- используемый уровень значимости;

- критерии прекращения клинического испытания;

- процедуры расчета утерянных, неиспользованных и ложных данных и процедуры отчетности о любых отклонениях от первоначального статистического плана; и

- выбор субъектов, включаемых в анализ;

v) описание критериев для включения и для отказа во включении субъектов, в том числе критерии для исключения субъектов из лечения или клинического испытания;

w) описание процедур по исключению субъектов из лечения или клинического испытания, в том числе процедуры по сбору данных в отношении исключенных субъектов, процедур по замене субъектов и последующее наблюдение за субъектами, которые были исключены из лечения или из клинического испытания;

x) обоснование для включения субъектов, которые не в состоянии дать информированное согласие, или других особых популяций, таких как несовершеннолетние;

y) обоснование распределения пола и возраста субъектов и, если отдельная группа по полу или возрасту исключена из клинических испытаний или недостаточно представлена, - объяснение причин и обоснование критериев отказа во включении;

z) подробное описание процедур набора и получения информированного согласия, особенно если субъекты не в состоянии дать информированное согласие;

aa) описание лечения, включая лекарственные средства, которые разрешены или не разрешены до или во время клинического испытания;

ab) описание процедур учета поставки и назначения лекарственных средств субъектам, включая сохранение маскирования, где применимо;

ac) описание процедур мониторинга соблюдения субъектом, где применимо;

ad) описание мероприятий по мониторингу проведения клинического испытания;

ae) описание мероприятий по уходу за субъектами после их завершения участия в клиническом испытании, если такой дополнительный уход необходим вследствие участия субъекта в клиническом испытании и если состояние отличается от ожидаемого в отношении рассматриваемого медицинского состояния;

af) спецификация параметров эффективности и безопасности, а также методов и сроков для оценки, записи и анализа этих параметров;

ag) описание этических вопросов в отношении клинического испытания, если таковые не описаны где-либо еще;

ah) заявление спонсора (в протоколе или в отдельном документе), подтверждающее, что исследователи и институты, участвующие в клиническом испытании, должны дать разрешение на мониторинг в отношении клинического испытания, аудит и обязательные проверки, включая обеспечение прямого доступа к источнику данных и документам;

ai) описание политики в отношении публикации;

aj) надлежащим образом обоснованные причины представления краткого отчета о результатах клинических испытаний по истечении года;

ak) описание мероприятий для соблюдения применяемых правил о защите персональных данных; в частности, организационные и технические мероприятия, которые будут выполнены во избежание несанкционированного доступа, распространения, разглашения, изменения или утери информации и обработанных данных;

al) описание мер, которые будут выполнены для обеспечения конфиденциальности записей и персональных данных субъектов;

am) описание мер по снижению возможных неблагоприятных эффектов, которые будут выполнены в случае нарушения безопасности данных.

18. Если клиническое испытание проводится с использованием активного вещества, доступного в Союзе под разными торговыми наименованиями в ряде авторизованных лекарственных средств, в протоколе можно описать лечение в терминах названия активного вещества или только анатомо-терапевтическо-химического (АТС) кода (уровень 3 - 5) и не указывать торговое наименование каждого средства.

19. В отношении уведомления о нежелательных явлениях в протоколе должны быть идентифицированы категории:

a) серьезные явления или лабораторные отклонения, являющиеся критическими для оценивания безопасности и о которых исследователь должен сообщить спонсору, и

b) серьезные нежелательные явления, о которых не требуется немедленно сообщить спонсору;

20. В протоколе должны быть описаны следующие процедуры:

a) выявление и запись нежелательных явлений исследователем, а также сообщение о них спонсору;

b) сообщение исследователя спонсору об этих серьезных нежелательных явлениях, которые были идентифицированы в протоколе как не требующие немедленного сообщения;

c) сообщение спонсора о подозрениях на серьезные нежелательные реакции в базу данных по фармаконадзору; и

d) последующее наблюдение за субъектами после нежелательных реакций, включая его вид и продолжительность.

21. В случае если спонсор намерен представить единый отчет по безопасности по всем исследуемым лекарственным средствам, используемым в клиническом испытании в соответствии со статьей 43 (2), в протоколе должны быть указаны причины.

22. В протоколе должны быть рассмотрены вопросы, касающиеся маркировки и снятия маскировки исследуемых лекарственных средств при необходимости.

23. Протокол должен сопровождаться Уставом Комитета по мониторингу и защите данных пациентов, где применимо.

24. К протоколу должно быть приложено краткое изложение протокола.

E. БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ (IB)

25. Необходимо представить IB, составленную в соответствии с уровнем научных знаний и международных рекомендаций.

26. Задачей IB является предоставление исследователям и другим участникам клинического испытания информации для содействия в понимании оснований для ключевых характеристик протокола и обеспечения их соблюдения, таких как доза, частота приема/интервал приема, способ применения и процедуры мониторинга безопасности.

27. Информация в IB должна быть краткой, простой, объективной, должна быть представлена в сбалансированной форме и не должна носить рекламного характера, чтобы врач или исследователь могли понять и провести объективную оценку актуальности предполагаемого клинического испытания. В нее должна быть включена вся доступная информация и доказательства, которые подтверждают основания предполагаемого клинического испытания и безопасное использование исследуемого лекарственного средства в клиническом испытании, также IB должна быть представлена в виде кратких справок.

28. Если исследуемое лекарственное средство авторизовано и используется в соответствии с условиями разрешения на маркетинг, одобренная справка о характеристиках лекарственного средства (SmPC) будет являться IB. Если условия использования клинического испытания отличаются от авторизованных, SmPC должна быть дополнена краткой справкой по соответствующим неклиническим и клиническим данным, которые подтверждают использование исследуемого лекарственного средства в клиническом испытании. Если исследуемое лекарственное средство идентифицировано в протоколе только по активному веществу, спонсор должен выбрать одну SmPC в качестве эквивалента IB для всех лекарственных средств, которые содержат данное активное вещество и используются в любом месте проведения испытания.

29. В отношении многонационального клинического испытания в том случае, если используемое лекарственное средство авторизовано на национальном уровне в каждом государстве-члене ЕС и SmPC отличается в заинтересованных государствах-членах ЕС, спонсор должен выбрать одну SmPC для всего клинического испытания. Данная SmPC должна наилучшим образом обеспечивать безопасность пациента.

30. Если IB не является SmPC, то она должна содержать четко идентифицируемый раздел, именуемый "Справочная информация по безопасности" (RSI). В соответствии с параграфами 10 и 11 Приложения III, RSI должна содержать информацию об исследуемом лекарственном средстве и о том, как определить, какие нежелательные реакции будут считаться предвидимыми нежелательными реакциями, а также о частоте и природе этих нежелательных реакций.

F. ДОКУМЕНТАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ (GMP) ПО ИССЛЕДУЕМОМУ ЛЕКАРСТВЕННОМУ СРЕДСТВУ

31. В отношении документации по соблюдению GMP применяется следующее.

32. Не требуется представления никакой документации, если исследуемое лекарственное средство авторизовано и не было модифицировано, независимо от того, произведено оно в Союзе

или нет.

33. Если исследуемое лекарственное средство не было авторизовано и у него отсутствует разрешение на маркетинг третьей страны, являющейся участником Конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтической продукции, предназначенной для использования человеком (ICH), и не произведено в Союзе, то должна быть представлена следующая документация:

a) копия авторизации, указанной в статье 61; и

b) подтверждение квалифицированного лица Союза, что производство соответствует GMP, как минимум эквивалентной GMP Союза, если во взаимных соглашениях между Союзом и третьими странами не предусмотрены какие-либо специальные мероприятия.

34. Во всех иных случаях должна быть представлена копия авторизации, указанной в статье 61.

35. Для процессов, связанных с исследуемым лекарственным средством, установленных в статье 61 (5), которые подлежат авторизации в соответствии со статьей 61, должна быть представлена документация для доказательства соответствия требованиям, указанным в статье 61 (6).

G. ДОСЬЕ ИССЛЕДУЕМОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА (IMPD)

36. IMPD предоставляет информацию о качестве любого исследуемого лекарственного средства, о производстве, контроле исследуемого лекарственного средства и данных неклинических исследований и клинического использования.

1.1. Данные по исследуемому лекарственному средству

Вступление

37. В отношении данных IMPD может быть заменено другой документацией, которая представляется отдельно или вместе с упрощенным IMPD. Детали такого "упрощенного IMPD" указаны в разделе 1.2 "Упрощенное IMPD путем отсылки к иной документации".

38. Перед каждым разделом IMPD должны находиться содержание и глоссарий.

39. Информация в IMPD должна быть краткой.

Данные о качестве

40. Данные о качестве должны быть представлены в виде логической структуры, такой как модуль 3 Общего формата технических документов ICH.

Данные по неклинической фармакологии и токсикологии

41. IMPD должно также содержать краткую сводку данных по неклинической фармакологии и токсикологии для любого исследуемого лекарственного средства, используемого в клиническом испытании в соответствии с международными рекомендациями. В досье должен содержаться справочный перечень проведенных исследований и ссылки на соответствующую литературу. Где это целесообразно, предпочтительно представлять данные в форме таблицы с приложением краткого описания, выделяющего наиболее существенные позиции. Краткие отчеты о проведенных исследованиях обеспечат оценку точности исследования и того, было ли исследование проведено в соответствии с надлежащим протоколом.

42. Данные по неклинической фармакологии и токсикологии должны быть представлены в виде логической структуры, такой как модуль 4 Общего формата технических документов ICH.

43. IMPD должно не столько представлять только фактический отчет о проведенных исследованиях, сколько обеспечить критический анализ данных, включая обоснование неточности данных и оценку безопасности средства в контексте предполагаемого клинического испытания.

44. В IMPD должно содержаться заявление о статусе надлежащей лабораторной практики или эквивалентных стандартах, как указано в статье 25 (3).

45. Тестовый материал, используемый в токсикологических исследованиях, должен быть репрезентативным для клинического испытания в значениях качественного и количественного содержания примесей. Приготовление тестового материала подлежит контролю для обеспечения репрезентативности и, таким образом, валидности исследования.

Данные предыдущих клинических испытаний и исследований на людях

46. Данные предыдущих клинических испытаний и исследований на людях должны быть представлены в виде логической структуры, такой как модуль 4 Общего формата технических документов ICH.

47. Настоящий раздел обеспечивает изложение всех доступных данных предыдущих клинических испытаний и исследований на людях с использованием исследуемых лекарственных средств.

В настоящем разделе должны содержаться заявление о соответствии таких предыдущих клинических испытаний надлежащей клинической практике, а также ссылка на публичную регистрацию, указанная в статье 25 (6).

Общая оценка соотношения риска и пользы

48. Настоящий раздел представляет краткий сводный отчет, в котором критически анализируются неклинические и клинические данные в отношении потенциальных рисков и пользы от исследуемого лекарственного средства в предполагаемом клиническом испытании, если только информация уже не представлена в протоколе. В последнем случае необходимо сослаться на соответствующий раздел в протоколе. В тексте должны быть идентифицированы любые исследования, которые были прекращены преждевременно, и должны быть рассмотрены причины. Любая оценка предполагаемых рисков и ожидаемой пользы исследований с участием несовершеннолетних или ограниченно дееспособных взрослых должна учитывать специальные положения, установленные настоящим Регламентом.

49. Где это целесообразно, необходимо рассмотреть профили безопасности в значениях относительного систематического воздействия исследуемого лекарственного средства, предпочтительно основанных на данных "площади под фармакокинетической кривой" (AUC) или данных пиковой концентрации (C_{max}), в зависимости от того, какие данные будут более релевантными, нежели в значениях применяемой дозы. Необходимо также рассмотреть клиническую релевантность любых сведений неклинических и клинических исследований вместе с рекомендациями по дальнейшему мониторингу эффектов и безопасности клинических исследований.

1.2. Упрощенное IMPD со ссылкой на иную документацию

50. Заявитель может сослаться на иную документацию, представленную отдельно или вместе с упрощенным IMPD.

Возможность ссылки на IB

51. Заявитель может представить либо отдельное IMPD, либо сослаться на IB в отношении справочной информации и краткие отчеты доклинических и клинических частей IMPD. В последнем случае краткое обобщение доклинической информации и клинической информации должно включать данные, предпочтительно в таблицах, предоставляющие достаточно подробных сведений, чтобы позволить оценивающим лицам принять решение о потенциальной токсичности исследуемого лекарственного средства и безопасности его использования в предполагаемом клиническом испытании. Если имеется какой-либо специальный аспект доклинических данных или клинические данные, которые требуют подробного объяснения эксперта или рассмотрения вопросов, выходящих за пределы того, что обычно включается в IB, доклиническая и клиническая информация представляется в виде части IMPD.

Возможность ссылки на SmPC

52. Заявитель может представить версию SmPC, валидную на момент подачи заявления, в качестве IMPD, если исследуемое лекарственное средство авторизовано. Подробные требования представлены в таблице 1. Если представляются новые данные, то они должны быть четко идентифицированы.

Таблица 1

Содержание упрощенного IMPD

Виды предыдущей оценки	Данные по качеству	Неклинические данные	Клинические данные
Исследуемое лекарственное средство авторизовано или имеется разрешение на маркетинг страны ICH, и оно используется в клиническом испытании: - в рамках условий SmPC - вне условий SmPC - после модификации (например, смешивания)			
	SmPC		
	SmPC	Если целесообразно	Если целесообразно
	P + A	SmPC	SmPC
Другая фармацевтическая форма или дозировка исследуемого лекарственного средства авторизована или имеется разрешение на маркетинг страны ICH, и оно поставляется владельцем разрешения на маркетинг	SmPC + P + A	Да	Да
Исследуемое лекарственное средство не было авторизовано, и отсутствует разрешение на маркетинг страны ICH, но активное вещество содержится в авторизованном лекарственном средстве, и - поставляется тем же производителем - поставляется другим производителем			
	SmPC + P + A	Да	Да
	SMPC + S + P + A	Да	Да
Исследуемое лекарственное средство являлось предметом ранее поданного			
	Ссылка на ранее поданное заявление		

заявления на клиническое испытание и было авторизовано в заинтересованном государстве-члене ЕС, не было модифицировано, и - с даты последнего изменения заявления на клиническое испытание новые данные не поступили, - с даты последнего изменения заявления на клиническое испытание поступили новые данные, - используется при других условиях	Новые данные	Новые данные	Новые данные
	Если целесообразно	Если целесообразно	Если целесообразно
(S: Данные, имеющие отношение к активному веществу; P: Данные, имеющие отношение к исследуемому лекарственному средству; A: Дополнительная информация об условиях и оборудовании, Оценка безопасности в отношении занесенных агентов, Новые вспомогательные вещества и Растворители для растворения и разбавители)			

53. Если исследуемое лекарственное средство определено в протоколе в понятиях активное вещество или код АТС (см. выше, параграф 18), заявитель может заменить IMPD одной репрезентативной SmPC для каждого активного вещества/активного вещества, относящегося к этой группе АТС. Как альтернативный вариант, заявитель может предоставить объединенный документ, содержащий информацию, эквивалентную содержащейся в репрезентативной SmPC для каждого активного вещества, которое может быть использовано в клиническом испытании в качестве исследуемого лекарственного средства.

1.3. IMPD в случаях плацебо

54. Если исследуемое лекарственное средство является плацебо, требования к информации ограничиваются данными по качеству. Дополнительной информации не требуется, если плацебо имеет такой же состав, что и тестируемое исследуемое лекарственное средство (за исключением активного вещества), производится тем же производителем и не является стерильным.

H. ДОСЬЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

55. Без ущерба действию статьи 65 требования к документации, установленные в разделах F и H, также применяются к вспомогательным лекарственным средствам. Однако если вспомогательное лекарственное средство авторизовано в заинтересованном государстве-члене ЕС, то дополнительной информации не требуется.

I. НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАЦИИ И ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ (PIP)

56. По возможности должна быть представлена копия справки по научной консультации Агентства или какого-либо государства-члена ЕС, или третьей страны в отношении клинического испытания.

57. Если клиническое испытание является частью согласованного PIP, должны быть представлены копия решения Агентства по соглашению о PIP и заключение Педиатрического комитета, если указанные документы недоступны посредством сети Интернет. В последнем случае необходима ссылка на данную документацию (см. раздел B).

J. СОДЕРЖАНИЕ МАРКИРОВКИ ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

58. Необходимо представить описание содержания маркировки исследуемого лекарственного средства в соответствии с Приложением VI.

K. МЕРОПРИЯТИЯ ПО НАБОРУ (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

59. Если иное не определено протоколом, в отдельном документе должны быть подробно описаны процедуры по включению субъектов и должно быть четко указано, что является первым действием по набору.

60. В случае если набор происходит по рекламному объявлению, должны быть представлены копии рекламного материала, включая любые печатные материалы, и аудио- и видеозаписи. Должны быть определены процедуры обработки ответов на объявления. Таковые включают копии сообщений, используемых для приглашения субъектов для участия в клиническом испытании, и мероприятия по информированию или консультированию субъектов, не подходящих для включения в клиническое испытание.

L. ИНФОРМАЦИЯ О СУБЪЕКТЕ, ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО

СОГЛАСИЯ И ПРОЦЕДУРА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

61. Вся информация, предоставляемая субъектам (или, где это применимо, их законным представителям) до их решения об участии или воздержании от участия должна быть представлена вместе с формой информированного согласия или других альтернативных средств согласно статье 29 (1) для записи информированного согласия.

62. Описание процедур, касающихся информированного согласия, для всех субъектов, и, в частности:

a) в случае с клиническими испытаниями с участием несовершеннолетних или ограниченно дееспособных субъектов, должны быть описаны процедуры получения информированного согласия законных представителей, а также участие несовершеннолетнего или ограниченно дееспособного субъекта;

b) если применяется процедура получения согласия, засвидетельствованная незаинтересованным свидетелем, то должна быть представлена соответствующая информация о причинах использования незаинтересованного свидетеля, о выборе незаинтересованного свидетеля и о процедуре получения информированного согласия;

c) в случае с клиническими испытаниями в чрезвычайных ситуациях, как указано в статье 35, должна быть описана процедура получения информированного согласия субъекта или законного представителя для продолжения клинического испытания;

d) в случае с клиническими испытаниями в чрезвычайных ситуациях, как указано в статье 35, описание выполненных процедур для определения экстренности ситуации или для ее документирования;

e) в случае с клиническими испытаниями, в которых методология требует, чтобы прием исследуемых лекарственных средств назначался скорее группам субъектов, чем отдельным субъектам, как указано в статье 30, и если, как следствие, будут использованы упрощенные способы получения информированного согласия, должны быть описаны такие упрощенные способы.

63. В случаях, указанных в параграфе 62, должна быть предоставлена информация, предоставляемая субъекту или его законному представителю.

M. СООТВЕТСТВИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

64. Должен быть представлен перечень планируемых мест проведения испытания, имена и должности главных исследователей и планируемое число субъектов в этих местах.

65. Должно быть представлено описание квалификации исследователей в текущих анкетных данных и другие соответствующие документы. Должна быть описана любая предыдущая подготовка по принципам надлежащей производственной практики или опыт, полученный в связи с работой в сфере клинических испытаний и ухода за пациентами.

66. Должны быть указаны любые условия, такие как экономические интересы и аффилированность институтам, которые могут повлиять на беспристрастность исследователей.

N. ПРИГОДНОСТЬ УСЛОВИЙ (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

67. Должно быть представлено надлежаще обоснованное письменное заявление о

пригодности условий клинических испытаний, адаптированных к природе и использованию исследуемого лекарственного средства, включая описание пригодности условий, оборудования, трудовых ресурсов и описание экспертизы, выданное главой клиники/института на месте клинического испытания или другим ответственным лицом в соответствии с системой заинтересованного государства-члена ЕС.

O. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СТРАХОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИЛИ ГАРАНТИИ ВОЗМЕЩЕНИЯ (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

68. Где это применимо, должны быть представлены доказательства страхования, гарантии или других подобных мер.

P. ФИНАНСОВЫЕ И ДРУГИЕ МЕРЫ (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

69. Должно быть представлено краткое описание финансирования клинического испытания.

70. Должна быть представлена информация о финансовых сделках и компенсации, выплаченной субъектам и исследователю/месту проведения за участие в клиническом испытании.

71. Должно быть представлено описание какого-либо другого соглашения между спонсором и местом проведения испытания.

Q. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ОПЛАТЫ СБОРА (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

72. Где это применимо, должно быть представлено доказательство оплаты.

R. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ОБРАБОТКИ ДАННЫХ В СООТВЕТСТВИИ С ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВОМ СОЮЗА О ЗАЩИТЕ ДАННЫХ

73. Должно быть представлено заявление спонсора или его законного представителя, что данные будут собраны и обработаны в соответствии с Директивой 95/46/ЕЭС.

Приложение II

A. ВСТУПЛЕНИЕ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

1. В случае если существенное изменение затрагивает более чем одно клиническое испытание того же спонсора и с тем же исследуемым лекарственным средством, спонсор может сделать единый запрос на авторизацию существенного изменения. В сопроводительном письме должен содержаться перечень всех клинических испытаний, к которым относится заявление о существенном изменении с указанием номеров испытаний ЕС и соответствующих номеров кодов изменений каждого из указанных клинических испытаний.

2. Заявление должно быть подписано спонсором или его представителем. Подпись подтверждает, что спонсор заявляет о том, что:

а) представлена полная информация;

b) приложенные документы содержат подробный отчет о доступной информации; и

c) клиническое испытание проводится в соответствии с приложенной документацией.

B. СОПРОВОДИТЕЛЬНОЕ ПИСЬМО

3. Сопроводительное письмо содержит следующую информацию:

a) в теме письма - номер испытания ЕС с наименованием клинического испытания и номера кода существенного изменения, которые обеспечивают уникальную идентификацию существенного изменения и систематически используются в заявочном досье;

b) идентификация заявителя;

c) идентификация существенного изменения (номер кода существенного изменения, присвоенного спонсором, и дата), с помощью которого изменение может отсылать к нескольким изменениям в протоколе или подтверждающих научных документах;

d) выделенное указание каких-либо особых вопросов в отношении изменения и указание на то, где в заявочном досье находятся соответствующая информация или текст;

e) идентификация любой информации, не содержащейся в форме заявления о существенном изменении, которая может повлиять на риск для субъектов; и

f) где применимо, перечень клинических испытаний, которые существенно изменены, с указанием номеров испытаний ЕС и номеров кодов соответствующих изменений.

C. ФОРМА ЗАЯВЛЕНИЯ ОБ ИЗМЕНЕНИИ

4. Форма заявления, заполненная надлежащим образом.

D. ОПИСАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

5. Изменение должно быть представлено и описано следующим образом:

a) выдержка из документов, подлежащих изменению, указывающая предыдущую и новую формулировку посредством маркированных исправлений, а также выдержка, указывающая только новую формулировку и пояснение изменений; и

b) несмотря на пункт "a", если изменения настолько многочисленны и широко распространены, что они представляют новую редакцию всего документа (в таких случаях в дополнительной таблице перечисляются изменения в документы, посредством которых можно сгруппировать тождественные изменения).

6. Новая редакция документа идентифицируется датой и новым номером.

E. СОПРОВОЖДАЮЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

7. Где это применимо, дополнительная сопровождающая информация как минимум должна включать:

a) краткие справки по данным;

b) обновленная общая оценка риска/пользы;

c) возможные последствия для субъектов, уже включенных в клиническое испытание;

d) возможные последствия для оценки результатов;

e) документы, которые относятся к любым изменениям информации, предоставленной субъектам или их законным представителям, процедуры информированного согласия, формы информированного согласия; информационные листы или пригласительные письма; и

f) обоснование изменений, о которых подается заявление о существенном изменении.

F. ОБНОВЛЕНИЕ ФОРМЫ ЗАЯВЛЕНИЯ ЕС

8. Если существенное изменение влечет изменения в графах формы заявления ЕС, указанной в Приложении I, то должна быть представлена измененная редакция этой формы.

G. ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ОПЛАТЫ СБОРА (ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАИНТЕРЕСОВАННЫМ ГОСУДАРСТВАМ-ЧЛЕНАМ ЕС)

9. Где это применимо, должны быть представлены доказательства оплаты.

Приложение III

ОТЧЕТНОСТЬ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

1. СООБЩЕНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ О СЕРЬЕЗНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СПОНСОРУ

1. Исследователь не обязан вести активный мониторинг субъектов на предмет нежелательных явлений после завершения клинического испытания в отношении субъектов, находившихся у него на лечении, если иное не предусмотрено в протоколе.

2. СООБЩЕНИЕ СПОНСОРА О ПОДОЗРЕНИЯХ НА СЕРЬЕЗНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ (SUSAR) АГЕНТСТВУ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАТЬЕЙ 42

2.1. Нежелательные явления и причинно-следственная связь

2. Об ошибках дозирования, беременности и использования, помимо указанного в протоколе, включая неправильное применение или неправильное употребление лекарственного средства, также необходимо сообщать, как и о нежелательных реакциях.

3. При определении того, является ли нежелательное явление нежелательной реакцией, необходимо учесть, существует ли предполагаемая вероятность установления причинно-следственной связи между явлением и исследуемым лекарственным средством, основанном на анализе имеющихся доказательств.

4. В отсутствие информации о причинно-следственной связи, предоставленной отчетным исследователем, спонсор должен проконсультироваться с ним и рекомендовать выразить мнение на этот счет. Оценка исследователем причинно-следственной связи не должна быть занижена спонсором. Если спонсор не согласен с оценкой исследователя причинно-следственной связи, то с отчетом должны быть представлены оба мнения.

2.2. Ожидаемость, непредвиденность и RSI

5. При определении того, является ли нежелательное явление непредвиденным, следует учесть, привносит ли явление значимую информацию к специфичности, увеличению распространения или тяжести известной, уже задокументированной серьезной нежелательной реакции.

6. Ожидаемость нежелательной реакции определяется спонсором в RSI. Ожидаемость определяется на основе ранее наблюдаемых явлений с активным веществом, но не основываясь на ожидаемых фармакологических свойствах лекарственного средства, или явлений, имеющих отношение к болезни субъекта.

7. RSI содержится в SmPC или IB. В сопроводительном письме должна быть отсылка к местонахождению RSI в заявочном досье. Если исследуемое лекарственное средство авторизовано в нескольких заинтересованных государствах-членах ЕС с различными SmPC, спонсор выбирает наиболее соответствующий безопасности субъекта SmPC, как и RSI.

8. RSI может меняться на протяжении клинического испытания. Для целей отчетности о SUSAR должна применяться редакция RSI, существующая в момент возникновения SUSAR. Таким образом, об изменении воздействия RSI на ряд нежелательных реакций необходимо сообщать, как сообщается о SUSAR. Что касается применения RSI для целей годового отчета по безопасности, см. раздел 3 настоящего Приложения.

9. Если информация о вероятности была предоставлена отчетным исследователем, то это должно быть учтено спонсором.

2.3. Информация для сообщения о SUSAR

10. Информация как минимум должна включать:

a) валидный номер испытания ЕС;

b) номер исследования спонсора;

c) идентифицируемый кодированный субъект;

d) идентифицируемое отчетное лицо;

e) SUSAR;

f) подозреваемое исследуемое лекарственное средство (включая наименование-код активного вещества);

g) оценка причинно-следственной связи.

11. Также для надлежащей электронной обработки отчета необходимо предоставить следующую информацию:

a) уникальный идентификатор отчета по безопасности отправителя (случая);

b) дату получения первоначальной информации из первичного источника;

c) дату получения последней информации;

d) международный уникальный идентификационный номер случая;

e) идентификатор отправителя.

2.4. Последующие отчеты о SUSAR

12. Если первоначальный отчет о SUSAR, указанный в пункте "a" статьи 42 (2), (летальная или жизнеугрожающая) неполный, например, в том случае, если спонсор не предоставил всю информацию в течение семи дней, то он должен представить полный отчет на основе первичной информации в течение дополнительных восьми дней.

13. Отсчет срока для предоставления первоначальной отчетности (день 0 = Di 0) начинается с момента получения спонсором информации, содержащей минимальные критерии отчетности.

14. Если спонсор получает значимую новую информацию об уже сообщенном случае, отсчет срока снова начинается со дня 0, который является датой получения новой информации. Об информации необходимо сообщить в последующем отчете в течение 15 дней.

15. Если первоначальный отчет о SUSAR, указанный в статье 42 (2) "c", (первоначально не считающийся летальной или жизнеугрожающей) неполный, то последующий отчет должен быть представлен как можно раньше, но в течение семи дней с момента, как стало известно о том, что реакция летальная или жизнеугрожающая. Спонсор должен представить полный отчет в течение дополнительных восьми дней.

16. В случаях если SUSAR становится летальной или жизнеугрожающей, если сначала она не считалась летальной или жизнеугрожающей и первоначальный отчет еще не представлен, то необходимо составить объединенный отчет.

2.5. Раскрытие назначенного лечения

17. Исследователь может раскрыть назначенное лечение субъекта в клиническом испытании, если это относится к безопасности субъекта.

18. При сообщении о SUSAR Агентству спонсор раскрывает назначенное лечение только субъекта, у которого возникла SUSAR.

19. Если явление потенциально является SUSAR, то раскрытие в отношении этого субъекта производится только спонсором. Маскирование данных сохраняет свое действие для иных лиц, ответственных за проведение клинического испытания (таких как менеджеры, наблюдатели, исследователи), и лиц, ответственных за анализ данных и интерпретацию результатов в конце клинического испытания, таких как персонал по биометрии.

20. Раскрытая информация должна быть доступна только лицам, которые должны принимать участие в предоставлении отчетности Агентству, независимым комитетам по мониторингу безопасности данных ("DSMB") или лицам, проводящим текущую оценку безопасности в процессе проведения клинического испытания.

21. Однако для клинических испытаний, проводящихся в отношении болезни с высокой заболеваемостью или высокой смертностью, где критические точки эффективности также могут быть SUSAR, или если смертность или другой "серьезный" результат, о котором можно сообщить как о SUSAR, является эффективной критической точкой клинического испытания, целостность клинического испытания может быть нарушена, если маскирование данных систематически нарушается.

22. Если после раскрытия явление оказывается SUSAR, то применяются правила сообщения о SUSAR, установленные в статье 42 и разделе 2 настоящего Приложения.

3. ЕЖЕГОДНЫЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ СПОНСОРА

23. В приложении к отчету должна содержаться информация о действующем RSI и начале периода отчетности.

24. RSI, действующая в начале периода отчетности, продолжает действовать на протяжении всего периода отчетности.

25. Если в RSI вносятся существенные изменения в течение отчетного периода, то они должны быть указаны в годовом отчете по безопасности. Более того, в этом случае пересмотренная RSI должна быть представлена в качестве приложения к отчету, дополнительно к RSI, действующей на начало периода отчетности. Несмотря на изменения в RSI, RSI, действующая на начало периода отчетности, продолжает действовать на протяжении всего периода.

Приложение IV

СОДЕРЖАНИЕ КРАТКОГО ОТЧЕТА
О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Краткий отчет о результатах клинического испытания должен содержать информацию о следующих элементах:

А. ИНФОРМАЦИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ИСПЫТАНИИ

1. идентификация клинического испытания (включая наименование клинического испытания и номер протокола);

2. идентификаторы (включая номер испытания ЕС, и другие);

3. данные о спонсоре (включая научные и общественные контактные пункты);

4. педиатрические регулятивные особенности, включая информацию о том, является ли клиническое испытание частью плана исследования в педиатрии);

5. этап анализа результатов (включая информацию о промежуточной дате анализа данных, промежуточный или финальный этап анализа, дату общего завершения клинического испытания). Для клинических испытаний, воспроизводящих исследования уже авторизованных исследуемых лекарственных средств и используемых в соответствии с условиями разрешения на маркетинг, краткий отчет о результатах также должен указывать на обнаруженные вопросы среди общих результатов клинического испытания, относящиеся к соответствующим аспектам эффективности рассматриваемого лекарственного средства;

6. общая информация о клиническом испытании (включая информацию об основных целях испытания, плане испытания, научной основе, разъяснении основания для испытания, дате начала испытания, предпринятых мерах по защите субъектов, основном лечении и используемых статистических методах);

7. популяции субъектов (включая информацию о действующем номере субъектов, включенных в клиническое испытание в заинтересованном государстве-члене ЕС, в Союзе и третьих странах, о распределении по возрастным группам).

В. ГРУППИРОВАНИЕ СУБЪЕКТОВ

1. набор (включая информацию о количестве осмотренных субъектов, отобранных и исключенных, о критериях включения и отказа во включении, рандомизации и деталях маскирования, об используемых исследуемых лекарственных средствах);

2. период предварительного назначения;

3. периоды последующего назначения.

C. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

1. основные характеристики (обязательно) возраст;

2. основные характеристики (обязательно) пол;

3. основные характеристики (необязательно) особые характеристики исследования.

D. КРИТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ

1. определения критических точек <*>.

<*> Информация предоставляется для всех критических точек, определенных в протоколе.

2. Критическая точка N 1.

Статистические расчеты

3. Критическая точка N 2.

Статистические расчеты

E. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

1. информация о нежелательных явлениях;

2. группа отчетности по нежелательным явлениям;

3. серьезное нежелательное явление;

4. несерьезное нежелательное явление.

F. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. общие существенные изменения;

2. общие приостановления и возобновления;

3. ограничения, касающиеся источников возможных отклонений и погрешностей, предупреждения;

4. декларация предоставляющей стороны о точности предоставленной информации.

Приложение V

СОДЕРЖАНИЕ КРАТКОГО ОТЧЕТА

О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ДЛЯ НЕСПЕЦИАЛИСТОВ

Краткий отчет о результатах клинического испытания для неспециалистов должен содержать информацию о следующих элементах:

1. идентификация клинического испытания (включая информацию о наименовании испытания, номер протокола, номер испытания ЕС и другие идентификаторы);

2. наименование спонсора и контактная информация;

3. общая информация о клиническом испытании (включая информацию о том, где и когда проводилось клиническое испытание, об основных целях испытания и разъяснении причин его проведения);

4. популяция субъектов (включая информацию о количестве субъектов, включенных в испытание в заинтересованном государстве-члене ЕС, в Союзе и третьих странах, распределении по возрастным группам и по полу, о критериях включения и отказа во включении);

5. используемые исследуемые лекарственные средства;

6. описание нежелательных реакций и частота их возникновения;

7. общие результаты клинического испытания;

8. комментарии о результате клинического испытания;

9. указание на вероятность проведения последующих клинических испытаний;

10. указание на источники дополнительной информации.

Приложение VI

МАРКИРОВКА ИССЛЕДУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

A. НЕАВТОРИЗОВАННЫЕ ИССЛЕДУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

A.1. Общие правила

1. Следующие положения должны быть указаны на вторичной и первичной упаковке:

a) наименование, адрес и номер телефона основного контактного лица по информации о лекарственном средстве, клиническое испытание и экстренное раскрытие; это может быть спонсор, контактная исследовательская организация или исследователь (для целей настоящего Приложения именуемое "основной контакт");

b) наименование вещества, его дозировка и эффективность и, в случае со слепыми клиническими исследованиями, наименование вещества должно быть указано вместе с наименованием препарата сравнения или плацебо на упаковке и неавторизованного исследуемого лекарственного средства и препарата сравнения или плацебо;

c) фармацевтическая форма, способ применения, количество единиц дозирования;

d) номер партии или кода, идентифицирующего содержимое и операцию по упаковке;

e) справочный код клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, место проведения, исследователя и спонсора, если не указано в ином месте;

f) идентификационный номер субъекта и/или номер лечения и, где это применимо, номер визита;

g) наименование исследователя (если не включено в "a" или "e");

h) указания по применению (может быть сделана ссылка на информационный листок или другой разъясняющий документ, предназначенный для субъекта или лица, назначающего лекарственное средство);

i) "Только для использования в клиническом испытании" или подобная формулировка;

j) условия хранения;

k) период использования (срок годности или дата повторного тестирования, где это применимо), в формате "месяц и год" и таким способом, чтобы избежать разночтений; и

l) "Хранить в местах, недоступных для детей", за исключением случаев, когда средство предназначено для клинических испытаний, в которых средство не выдается на руки пациентам.

2. Символы или пиктограммы могут быть также указаны для ясности определенной информации, указанной выше. Может быть указана дополнительная информация, предупреждения или инструкции по обращению.

3. Адрес и номер телефона основного контакта необязательно указывается на маркировке, если субъектам выдается информационный листок или карточка с такими данными, и они проинструктированы о необходимости всегда держать их при себе.

A.2. Ограниченная маркировка и первичная упаковка

A.2.1. Первичная и вторичная упаковка, представленные вместе

4. Если лекарственное средство передается субъекту или лицу, назначающему применение лекарственного средства в первичной упаковке, идущей вместе со вторичной упаковкой, и на вторичной упаковке указаны положения раздела A.1., следующие положения должны быть указаны на первичной упаковке (или любом запечатанном дозаторе, содержащем первичную упаковку):

a) наименование основного контакта:

b) фармацевтическая форма, способ применения (может не указываться для твердых лекарственных форм), количество единиц дозирования, и в случае с клиническими испытаниями, которые не включают маскирование, наименование/идентификатор и дозировка/эффективность;

c) номер партии и/или кода, идентифицирующего содержимое и операцию по упаковке;

d) справочный код клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, место проведения, исследователя и спонсора, если это не указано в ином месте;

e) идентификационный номер субъекта и/или номер лечения, а также, где это применимо, номер визита;

f) период использования (срок годности или дата повторного тестирования, где это

применимо), в формате "месяц и год" и таким способом, чтобы избежать разночтений.

A.2.2. Малая первичная упаковка

5. Если первичная упаковка имеет форму блистеров или небольших единиц, таких как ампулы, на которых невозможно указать сведения, указанные в разделе A.1, то на вторичной упаковке должна быть маркировка с данными сведениями. На первичной упаковке должно быть указано следующее:

a) наименование основного контакта;

b) способ применения (может не указываться для твердых лекарственных форм), и в случае с клиническими испытаниями, которые не включают маскирование, наименование/идентификатор и дозировка/эффективность;

c) номер партии и/или кода, идентифицирующий содержимое и операцию по упаковке;

d) справочный код клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, место проведения, исследователя и спонсора, если это не указано в ином месте;

e) идентификационный номер субъекта и/или номер лечения, а также, где это применимо, номер визита; и

f) период использования (срок годности или дата повторного тестирования, где применимо), в формате "месяц и год" и таким способом, чтобы избежать разночтений.

B. НЕАВТОРИЗОВАННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

6. Следующие сведения должны быть указаны на первичной и вторичной упаковке:

a) наименование основного контакта;

b) наименование лекарственного средства с указанием дозировки и фармацевтической формы;

c) указание активных веществ, выраженных количественно и качественно на единицу дозировки;

d) номер партии и/или кода, идентифицирующего содержимое и операцию по упаковке;

e) справочный код клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, место проведения, исследователя, спонсора и субъекта;

f) указания по применению (может быть сделана ссылка на информационный листок или другой разъясняющий документ, предназначенный для субъекта или лица, назначающего лекарственное средство);

g) "Только для использования в клиническом испытании" или подобная формулировка;

h) условия хранения;

i) период использования (срок годности или дата повторного тестирования, где применимо).

C. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ МАРКИРОВКА ДЛЯ АВТОРИЗОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

7. В соответствии со статьей 67 (2) следующие сведения должны быть указаны на первичной

и вторичной упаковке:

a) наименование основного контакта;

b) справочный код клинического испытания, позволяющий идентифицировать испытание, место проведения, исследователя, спонсора и субъекта;

c) "Только для использования в клиническом испытании" или подобная формулировка.

D. ЗАМЕНА ИНФОРМАЦИИ

8. Сведения, перечисленные в разделах A, B и C, иные, чем указаны в параграфе 9, могут не содержаться в маркировке, а указываться иными способами, например, с использованием централизованной электронной системы рандомизации, с использованием централизованной информационной системы, при условии, что не наносится ущерба безопасности субъекта и достоверности и надежности данных. Это должно быть обосновано в протоколе.

9. Сведения, указанные в следующих пунктах, обязательно должны быть указаны маркировке лекарственного средства:

a) параграф 1, пункты "b", "c", "d", "f", "j" и "k";

b) параграф 4, пункты "b", "c", "e" и "f";

c) параграф 5, пункты "b", "c", "e" и "f";

d) параграф 6, пункты "b", "d", "e", "h" и "i".

Приложение VII

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ТАБЛИЦА

Директива 2001/20/ЕС	Настоящий Регламент
Статья 1 (1)	Статья 1 и статья 2 (1) и (2), пункты (1), (2) и (4)
Статья 1 (2)	Статья 2 (2), пункт (30)
Статья 1 (3), первый подпараграф	-
Статья 1 (3), второй подпараграф	Статья 47, третий подпараграф
Статья 1 (4)	Статья 47, второй подпараграф
Статья 2	Статья 2
Статья 3 (1)	-
Статья 3 (2)	Статьи 4, 28, 29 и 76
Статья 3 (3)	Статья 28 (1) "f"
Статья 3 (4)	Статья 28 (1) "g"
Статья 4	Статья 10 (1), 28, 29 и 32
Статья 5	Статья 10 (2), 28, 29 и 31
Статья 6	Статьи 4 - 14
Статья 7	Статьи 4 - 14
Статья 8	-
Статья 9	Статьи 4 - 14

Статья 10 "a"	Статьи 15 - 24
Статья 10 "b"	Статья 54
Статья 10 "c"	Статьи 37 и 38
Статья 11	Статья 81
Статья 12	Статья 77
Статья 13 (1)	Статья 61 (1) - (4)
Статья 13 (2)	Статья 61 (2)
Статья 13 (3), первый подпараграф	Статья 62 (1) и 63 (1) и (3)
Статья 13 (3), второй подпараграф	Статья 63 (1)
Статья 13 (3), третий подпараграф	-
Статья 13 (4)	Статья 62
Статья 13 (5)	-
Статья 14	Статьи 66 - 70
Статья 15 (1)	Статья 78 (1), (2) и (5)
Статья 15 (2)	Статья 78 (6)
Статья 15 (3)	-
Статья 15 (4)	-
Статья 15 (5)	Статьи 57, 58 и 78 (7)
Статья 16	Статья 41

Статья 17 (1) "a" - "c"	Статья 42
Статья 17 (1) "d"	-
Статья 17 (2)	Статья 43
Статья 17 (3) "a"	-
Статья 17 (3) "b"	Статья 44 (1)
Статья 18	-
Статья 19, первый параграф, первое предложение	Статья 75
Статья 19, первый параграф, второе предложение	Статья 74
Статья 19, второй параграф	Статья 92
Статья 19, третий параграф	-
Статья 20	-
Статья 21	Статья 88
Статья 22	-
Статья 23	-
Статья 24	-

REGULATION (EU) No. 536/2014
OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
ON CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE,
AND REPEALING DIRECTIVE 2001/20/EC

(Strasbourg, 16.IV.2014)

(Text with EEA relevance)

The European Parliament and the Council of the European Union,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Articles 114 and 168(4)(c) thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,

Having regard to the opinion of the European Economic and Social Committee <*>,

---

<*> OJ C 44, 15.2.2013, p. 99.

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the ordinary legislative procedure <*>,

---

<*> Position of the European Parliament of 3 April 2014 (not yet published in the Official Journal) and decision of the Council of 14 April 2014.

Whereas:

(1) In a clinical trial the rights, safety, dignity and well-being of subjects should be protected and the data generated should be reliable and robust. The interests of the subjects should always take priority over all other interests.

(2) In order to allow for independent control as to whether these principles are adhered to, a clinical trial should be subject to prior authorisation.

(3) The existing definition of a clinical trial as contained in Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council <*> should be clarified. For that purpose, the concept of clinical trial should be more precisely defined by introducing the broader concept of "clinical study" of which the clinical trial is a category. That category should be defined on the basis of specific criteria. This approach takes due account of international guidelines, and is in line with the Union law governing medicinal products, which builds on the dichotomy of "clinical trial" and "non-interventional study".

<*> Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (OJ L 121, 1.5.2001, p. 34).

(4) Directive 2001/20/EC aims to simplify and harmonise the administrative provisions governing clinical trials in the Union. However, experience shows that a harmonised approach to the regulation of clinical trials has only been partly achieved. This makes it in particular difficult to perform a given clinical trial in several Member States. Scientific development, however, suggests that future clinical trials will target more specific patient populations, such as subgroups identified through genomic information. In order to include a sufficient number of patients for such clinical trials it may be necessary to involve many, or all, Member States. The new procedures for the authorisation of clinical trials should stimulate the inclusion of as many Member States as possible. Therefore, in order to simplify the procedures for the submission of an application dossier for the authorisation of a clinical trial, the multiple submission of largely identical information should be avoided and replaced by the submission of one application dossier to all the Member States concerned through a single submission portal. Given that clinical trials carried out in a single Member State are equally important to European clinical research, the application dossier for such clinical trials should also be submitted through that single portal.

(5) As regards Directive 2001/20/EC, experience also indicates that the legal form of a Regulation would present advantages for sponsors and investigators, for example in the context of clinical trials taking place in more than one Member State, since they will be able to rely on its provisions directly, but also in the context of safety reporting and labelling of investigational medicinal products. Divergences of approach among different Member States will be therefore kept to a minimum.

(6) The Member States concerned should cooperate in assessing a request for authorisation of a clinical trial. This cooperation should not include aspects of an intrinsically national nature, such as informed consent.

(7) In order to avoid administrative delays for starting a clinical trial, the procedure to be used should be flexible and efficient, without compromising patient safety or public health.

(8) The timelines for assessing an application dossier for clinical trials should be sufficient to assess the file while, at the same time, ensuring quick access to new, innovative treatments and ensuring that the Union remains an attractive place for conducting clinical trials. Against this background, Directive 2001/20/EC introduced the concept of tacit authorisation. This concept should be maintained in order to ensure that timelines are adhered to. In the event of a public health crisis, Member States should have the possibility to assess and authorise a clinical trial application swiftly. No minimal timelines for approval should therefore be established.

(9) Clinical trials for the development of orphan medicinal products as defined in Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council <*> and of medicinal products addressed to subjects affected by severe, debilitating and often life-threatening diseases affecting no more than one person in 50000 in the Union (ultra-rare diseases) should be fostered.

<*> Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1).

(10) Member States should efficiently assess all clinical trials applications within the given timelines. A rapid yet in-depth assessment is of particular importance for clinical trials concerning medical conditions which are severely debilitating and/or life threatening and for which therapeutic options are limited or non-existent, as in the case of rare and ultra-rare diseases.

(11) The risk to subject safety in a clinical trial mainly stems from two sources: the investigational medicinal product and the intervention. Many clinical trials, however, pose only a minimal additional risk to subject safety compared to normal clinical practice. This is particularly the case where the investigational medicinal product is covered by a marketing authorisation, that is the quality, safety and efficacy has already been assessed in the course of the marketing authorisation procedure" or, if that product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation, that use is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of that product, and the intervention poses only very limited additional risk to the subject compared to normal clinical practice. Those low-intervention clinical trials are often of crucial importance for assessing standard treatments and diagnoses, thereby optimising the use of medicinal products and thus contributing to a high level of public health. Those clinical trials should be subject to less stringent rules, as regards monitoring, requirements for the contents of the master file and traceability of investigational medicinal products. In order to ensure subject safety they should however be subject to the same application procedure as any other clinical trial. The published scientific evidence supporting the safety and efficacy of an investigational medicinal product not used in accordance with the terms of the marketing authorisation could include high quality data published in scientific journal articles, as well as national, regional or institutional treatment protocols, health technology assessment reports or other appropriate evidence.

(12) The Recommendation of the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) Council on the Governance of Clinical Trials of 10 December 2012 introduced different risk categories for clinical trials. Those categories are compatible with the categories of clinical trials defined in this Regulation as the OECD Categories A and B(1) correspond to the definition of a low-intervention clinical trial as set out in this Regulation, and the OECD Categories B(2) and C correspond to the definition of a clinical trial as set out in this Regulation.

(13) The assessment of the application for a clinical trial should address in particular the anticipated therapeutic and public health benefits (relevance) and the risk and inconvenience for the subject. In respect of the relevance, various aspects should be taken into account, including whether the clinical trial has been recommended or imposed by regulatory authorities in charge of the assessment of medicinal products and the authorisation of their placing on the market and whether surrogate end-points, when they are used, are justified.

(14) Unless otherwise justified in the protocol, the subjects participating in a clinical trial should represent the population groups, for example gender and age groups, that are likely to use the medicinal product investigated in the clinical trial.

(15) In order to improve treatments available for vulnerable groups such as frail or older people, people suffering from multiple chronic conditions, and people affected by mental health disorders, medicinal products which are likely to be of significant clinical value should be fully and appropriately studied for their effects in these specific groups, including as regards requirements related to their specific characteristics and the protection of the health and well-being of subjects belonging to these groups.

(16) The authorisation procedure should provide for the possibility to extend the timelines for the assessment in order to allow the sponsor to address questions or comments raised during the assessment of the application dossier. Moreover, it should be ensured that, within the extension period, there is always sufficient time for assessing the additional information submitted.

(17) The authorisation to conduct a clinical trial should address all aspects of subject protection and data reliability and robustness. That authorisation should therefore be contained in a single administrative decision by the Member State concerned.

(18) It should be left to the Member State concerned to determine the appropriate body or bodies to be involved in the assessment of the application to conduct a clinical trial and to organise the involvement of ethics committees within the timelines for the authorisation of that clinical trial as set out in this Regulation. Such decisions are a matter of internal organisation for each Member State. When

determining the appropriate body or bodies, Member States should ensure the involvement of laypersons, in particular patients or patients' organisations. They should also ensure that the necessary expertise is available. In accordance with international guidelines, the assessment should be done jointly by a reasonable number of persons who collectively have the necessary qualifications and experience. The persons assessing the application should be independent of the sponsor, the clinical trial site, and the investigators involved, as well as free from any other undue influence.

(19) The assessment of applications for the authorisation of clinical trials should be conducted on the basis of appropriate expertise. Specific expertise should be considered when assessing clinical trials involving subjects in emergency situations, minors, incapacitated subjects, pregnant and breastfeeding women and, where appropriate, other identified specific population groups, such as elderly people or people suffering from rare and ultra rare diseases.

(20) In practice, sponsors do not always have all the information needed for submitting a complete application for authorisation of a clinical trial in all of the Member States where a clinical trial is eventually going to be conducted. It should be possible for sponsors to submit an application solely on the basis of documents assessed jointly by those Member States where the clinical trial might be conducted.

(21) The sponsor should be allowed to withdraw the application for authorisation of a clinical trial. To ensure the reliable functioning of the assessment procedure, however, an application for authorisation of a clinical trial should be withdrawn only for the entire clinical trial. It should be possible for the sponsor to submit a new application for authorisation of a clinical trial following the withdrawal of an application.

(22) In practice, in order to reach recruitment targets or for other reasons, sponsors may have an interest in extending the clinical trial to an additional Member States after the initial authorisation of the clinical trial. An authorisation mechanism should be provided to allow for such extension, while avoiding the re-assessment of the application by all the Member States concerned which were involved in the initial authorisation of the clinical trial.

(23) Clinical trials are usually subject to many modifications after they have been authorised. Those modifications may relate to the conduct, the design, the methodology, the investigational or auxiliary medicinal product, or the investigator or clinical trial site involved. Where those modifications have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, they should be subject to an authorisation procedure similar to the initial authorisation procedure.

(24) The content of the application dossier for authorisation of a clinical trial should be harmonised in order to ensure that all Member States have the same information available and to simplify the application process for clinical trials.

(25) In order to increase transparency in the area of clinical trials, data from a clinical trial should only be submitted in support of a clinical trial application if that clinical trial has been recorded in a publicly accessible and free of charge database which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the international clinical trials registry platform of the World Health Organization (WHO ICTRP). Data providers to the WHO ICTRP create and manage clinical trial records in a manner that is consistent with the WHO registry criteria. Specific provision should be made for data from clinical trials started before the date of application of this Regulation.

(26) It should be left to Member States to establish the language requirements for the application dossier. To ensure that the assessment of the application for authorisation of a clinical trial functions smoothly, Member States should consider accepting a commonly understood language in the medical field as the language for the documentation not destined for the subject.

(27) Human dignity and the right to the integrity of the person are recognised in the Charter of Fundamental Rights of the European Union (the "Charter"). In particular, the Charter requires that any

intervention in the field of biology and medicine cannot be performed without free and informed consent of the person concerned. Directive 2001/20/EC contains an extensive set of rules for the protection of subjects. These rules should be upheld. Regarding the rules concerning the determination of the legally designated representatives of incapacitated persons and minors, those rules diverge in Member States. It should therefore be left to Member States to determine the legally designated representatives of incapacitated persons and minors. Incapacitated subjects, minors, pregnant women and breastfeeding women require specific protection measures.

(28) An appropriately qualified medical doctor or, where appropriate, a qualified dental practitioner should be responsible for all medical care provided to the subject, including the medical care provided by other medical staff.

(29) It is appropriate that universities and other research institutions, under certain circumstances that are in accordance with the applicable law on data protection, be able to collect data from clinical trials to be used for future scientific research, for example for medical, natural or social sciences research purposes. In order to collect data for such purposes it is necessary that the subject gives consent to use his or her data outside the protocol of the clinical trial and has the right to withdraw that consent at any time. It is also necessary that research projects based on such data be made subject to reviews that are appropriate for research on human data, for example on ethical aspects, before being conducted.

(30) In accordance with international guidelines, the informed consent of a subject should be in writing. When the subject is unable to write, it may be recorded through appropriate alternative means, for instance through audio or video recorders. Prior to obtaining informed consent, the potential subject should receive information in a prior interview in a language which is easily understood by him or her. The subject should have the opportunity to ask questions at any moment. Adequate time should be provided for the subject to consider his or her decision. In view of the fact that in certain Member States the only person qualified under national law to perform an interview with a potential subject is a medical doctor while in other Member States this is done by other professionals, it is appropriate to provide that the prior interview with a potential subject should be performed by a member of the investigating team qualified for this task under the national law of the Member State where the recruitment takes place.

(31) In order to certify that informed consent is given freely, the investigator should take into account all relevant circumstances which might influence the decision of a potential subject to participate in a clinical trial, in particular whether the potential subject belongs to an economically or socially disadvantaged group or is in a situation of institutional or hierarchical dependency that could inappropriately influence her or his decision to participate.

(32) This Regulation should be without prejudice to national law requiring that, in addition to the informed consent given by the legally designated representative, a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information given to him or her, should himself or herself assent in order to participate in a clinical trial.

(33) It is appropriate to allow that informed consent be obtained by simplified means for certain clinical trials where the methodology of the trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products. In those clinical trials the investigational medicinal products are used in accordance with the marketing authorisations, and the individual subject receives a standard treatment regardless of whether he or she accepts or refuses to participate in the clinical trial, or withdraws from it, so that the only consequence of non-participation is that data relating to him or her are not used for the clinical trial. Such clinical trials, which serve to compare established treatments, should always be conducted within a single Member State.

(34) Specific provisions should be defined for the protection of pregnant and breastfeeding women participating in clinical trials and in particular when the clinical trial does not have the potential to produce results of direct benefit to her or to her embryo, foetus or child after birth.

(35) Persons performing mandatory military service, persons deprived of liberty, persons who, due to a judicial decision, cannot take part in clinical trials, and persons, who due to their age, disability or state of health are reliant on care and for that reason accommodated in residential care institutions, that is accommodations providing an uninterrupted assistance for persons who necessitate such assistance, are in a situation of subordination or factual dependency and therefore may require specific protective measures. Member States should be allowed to maintain such additional measures.

(36) This Regulation should provide for clear rules concerning informed consent in emergency situations. Such situations relate to cases where for example a patient has suffered a sudden life-threatening medical condition due to multiple traumas, strokes or heart attacks, necessitating immediate medical intervention. For such cases, intervention within an ongoing clinical trial, which has already been approved, may be pertinent. However, in certain emergency situations, it is not possible to obtain informed consent prior to the intervention. This Regulation should therefore set clear rules whereby such patients may be enrolled in the clinical trial under very strict conditions. In addition, the said clinical trial should relate directly to the medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative. Any previously expressed objection by the patient should be respected, and informed consent from the subject or from his or her legally designated representative should be sought as soon as possible.

(37) In order to allow patients to assess possibilities to participate in a clinical trial, and to allow for effective supervision of a clinical trial by the Member State concerned, the start of the clinical trial, the end of the recruitment of subjects for the clinical trial and the end of the clinical trial should be notified. In accordance with international standards, the results of the clinical trial should be reported within one year from the end of the clinical trial.

(38) The date of the first act of recruitment of a potential subject is the date on which the first act of the recruitment strategy described in the protocol was performed, e.g. the date of a contact with a potential subject or the date of the publication of an advertisement for a particular clinical trial.

(39) The sponsor should submit a summary of the results of the clinical trial together with a summary that is understandable to a layperson, and the clinical study report, where applicable, within the defined timelines. Where it is not possible to submit the summary of the results within the defined timelines for scientific reasons, for example when the clinical trial is still ongoing in third countries and data from that part of the trial are not available, which makes a statistical analysis not relevant, the sponsor should justify this in the protocol and specify when the results are going to be submitted.

(40) In order for the sponsor to assess all potentially relevant safety information, the investigator should, as a rule, report to him all serious adverse events.

(41) The sponsor should assess the information received from the investigator, and report safety information on serious adverse events which are suspected unexpected serious adverse reactions to the European Medicines Agency ("the Agency").

(42) The Agency should forward that information to the Member States for them to assess it.

(43) The members of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) have agreed on a detailed set of guidelines on good clinical practice which is an internationally accepted standard for designing, conducting, recording and reporting clinical trials, consistent with principles that have their origin in the World Medical Association's Declaration of Helsinki. When designing, conducting, recording and reporting clinical trials, detailed questions may arise as to the appropriate quality standard. In such a case, the ICH guidelines on good clinical practice should be taken appropriately into account for the application of the rules set out in this Regulation, provided that there is no other specific guidance issued by the Commission and that those guidelines are compatible with this Regulation.

(44) The conduct of a clinical trial should be adequately monitored by the sponsor in order to ensure the reliability and robustness of the results. Monitoring may also contribute to subject safety, taking into account the characteristics of the clinical trial and respect for fundamental rights of subjects. When establishing the extent of monitoring, the characteristics of the clinical trial should be taken into account.

(45) The individuals involved in conducting a clinical trial, in particular investigators and other healthcare professionals, should be sufficiently qualified to perform their tasks, and the facilities where a clinical trial is to be conducted should be suitable for that clinical trial.

(46) In order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data from clinical trials, it is appropriate to provide that there should be arrangements for traceability, storage, return and destruction of investigational medicinal products, depending on the nature of the clinical trial. For the same reasons, there should also be such arrangements for unauthorised auxiliary medicinal products.

(47) During a clinical trial, a sponsor may become aware of serious breaches of the rules for the conduct of that clinical trial. This should be reported to the Member States concerned in order for action to be taken by those Member States, where necessary.

(48) Apart from the reporting of suspected unexpected serious adverse reactions, there may be other events which are relevant in terms of benefit-risk balance and which should be reported in a timely manner to the Member States concerned. It is important for subject safety that, in addition to serious adverse events and reactions, all unexpected events that might materially influence the benefit-risk assessment of the medicinal product or that would lead to changes in the administration of a medicinal product or in overall conduct of a clinical trial are notified to the Member States concerned. Examples of such unexpected events include an increase in the rate of occurrence of expected serious adverse reactions which may be clinically important, a significant hazard to the patient population, such as lack of efficacy of a medicinal product, or a major safety finding from a newly completed animal study (such as carcinogenicity).

(49) Where unexpected events require an urgent modification of a clinical trial, it should be possible for the sponsor and the investigator to take urgent safety measures without awaiting prior authorisation. If such measures constitute a temporary halt of the clinical trial, the sponsor should apply for a substantial modification before restarting the clinical trial.

(50) In order to ensure compliance of the conduct of a clinical trial with the protocol, and in order for investigators to be informed about the investigational medicinal products they administer, the sponsor should supply the investigators with an investigator's brochure.

(51) The information generated in a clinical trial should be recorded, handled and stored adequately for the purpose of ensuring subject rights and safety, the robustness and reliability of the data generated in the clinical trial, accurate reporting and interpretation, effective monitoring by the sponsor and effective inspection by Member States.

(52) In order to be able to demonstrate compliance with the protocol and with this Regulation, a clinical trial master file, containing relevant documentation to allow effective supervision (monitoring by the sponsor and inspection by Member States), should be kept by the sponsor and by the investigator. The clinical trial master file should be archived appropriately to allow for supervision after the clinical trial has ended.

(53) Where there are problems with respect to the availability of authorised auxiliary medicinal products, unauthorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial in justified cases. The price of the authorised auxiliary medicinal product should not be considered as having an effect on the availability of such medicinal products.

(54) Medicinal products intended for research and development trials fall outside the scope of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council <*>. Such medicinal products include

medicinal products used in the context of a clinical trial. They should be covered by specific rules taking account of their peculiarities. In establishing these rules, a distinction should be made between investigational medicinal products (the tested product and its reference products, including placebos) and auxiliary medicinal products (medicinal products used in the context of a clinical trial but not as investigational medicinal products), such as medicinal products used for background treatment, challenge agents, rescue medication, or used to assess end-points in a clinical trial. Auxiliary medicinal products should not include concomitant medications, that is medications unrelated to the clinical trial and not relevant for the design of the clinical trial.

<*> Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).

(55) In order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, and in order to allow for the distribution of investigational and auxiliary medicinal products to clinical trial sites throughout the Union, rules on the manufacturing and import of both investigational and auxiliary medicinal products should be established. As is already the case for Directive 2001/20/EC, those rules should reflect the existing rules of good manufacturing practices for products covered by Directive 2001/83/EC. In some specific cases, it should be possible to allow deviations from those rules in order to facilitate the conduct of a clinical trial. Therefore, the applicable rules should allow for some flexibility, provided that subject safety, as well as reliability and robustness of the data generated in the clinical trial are not compromised.

(56) The requirement to hold an authorisation for manufacture or import of investigational medicinal products should not apply to the preparation of investigational radiopharmaceuticals from radionuclide generators, kits or radionuclide precursors in accordance with the manufacturer's instructions for use in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State.

(57) Investigational and auxiliary medicinal products should be appropriately labelled in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in clinical trials, and in order to allow for the distribution of those products to clinical trial sites throughout the Union. The rules for labelling should be adapted to the risks to subject safety and the reliability and robustness of data generated in clinical trials. Where the investigational or auxiliary medicinal product have already been placed on the market as an authorised medicinal product in accordance with Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council <*>, as a general rule no additional labelling should be required for clinical trials that do not involve the blinding of the label. Moreover, there are specific products, such as radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal product, where the general rules on labelling are inappropriate in view of the very controlled setting of the use of radiopharmaceuticals in clinical trials.

<*> Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (OJ L 136, 30.4.2004, p. 1).

(58) In order to ensure clear responsibilities, the concept of a "sponsor" of a clinical trial, in line with international guidelines, was introduced by Directive 2001/20/EC. This concept should be upheld.

(59) In practice, there may be loose, informal networks of researchers or research institutions which jointly conduct a clinical trial. Those networks should be able to be co-sponsors of a clinical trial. In order not to weaken the concept of responsibility in a clinical trial, where a clinical trial has several sponsors, they should all be subject to the obligations of a sponsor under this Regulation. However, the co-sponsors

should be able to split up the responsibilities of the sponsor by contractual agreement.

(60) In order to ensure that enforcement action may be taken by Member States and that legal proceedings may be brought in appropriate cases, it is appropriate to provide that sponsors that are not established in the Union should be represented by a legal representative in the Union. However in view of the divergent approaches of the Member States as regards civil and criminal liability, it is appropriate to leave to each Member State concerned, as regards its territory, the choice as to whether or not to require such a legal representative, provided that at least a contact person is established in the Union.

(61) Where, in the course of a clinical trial, damage caused to the subject leads to the civil or criminal liability of the investigator or the sponsor, the conditions for liability in such cases, including issues of causality and the level of damages and sanctions, should remain governed by national law.

(62) In clinical trials compensation should be ensured for damages successfully claimed in accordance with the applicable laws. Therefore Member States should ensure that systems for compensation for damages suffered by a subject are in place which are appropriate to the nature and the extent of the risk.

(63) The Member State concerned should be given the power to revoke the authorisation of a clinical trial, suspend a clinical trial or require the sponsor to modify a clinical trial.

(64) In order to ensure compliance with this Regulation, Member States should be able to conduct inspections and should have adequate inspection capacities.

(65) The Commission should be able to control whether Member States correctly supervise compliance with this Regulation. Moreover, the Commission should be able to control whether regulatory systems of third countries ensure compliance with the specific provisions of this Regulation and Directive 2001/83/EC concerning clinical trials conducted in third countries.

(66) In order to streamline and facilitate the flow of information between sponsors and Member States as well as between Member States, the Agency should, in collaboration with Member States and the Commission, set up and maintain an EU database, accessed through an EU portal.

(67) In order to ensure a sufficient level of transparency in the clinical trials, the EU database should contain all relevant information as regards the clinical trial submitted through the EU portal. The EU database should be publicly accessible and data should be presented in an easily searchable format, with related data and documents linked together by the EU trial number and with hyperlinks, for example linking together the summary, the layperson's summary, the protocol and the clinical study report of one clinical trial, as well as linking to data from other clinical trials which used the same investigational medicinal product. All clinical trials should be registered in the EU database prior to being started. As a rule, the start and end dates of the recruitment of subjects should also be published in the EU database. No personal data of data subjects participating in a clinical trial should be recorded in the EU database. The information in the EU database should be public, unless specific reasons require that a piece of information should not be published, in order to protect the right of the individual to private life and the right to the protection of personal data, recognised by Articles 7 and 8 of the Charter. Publicly available information contained in the EU database should contribute to protecting public health and fostering the innovation capacity of European medical research, while recognising the legitimate economic interests of sponsors.

(68) For the purposes of this Regulation, in general the data included in a clinical study report should not be considered commercially confidential once a marketing authorisation has been granted, the procedure for granting the marketing authorisation has been completed, the application for marketing authorisation has been withdrawn. In addition, the main characteristics of a clinical trial, the conclusion on Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial, the decision on the authorisation of a clinical trial, the substantial modification of a clinical trial, and the clinical trial results including

reasons for temporary halt and early termination, in general, should not be considered confidential.

(69) Within a Member State, there may be several bodies involved in the authorisation of clinical trials. In order to allow for effective and efficient cooperation between Member States, each Member State should designate one contact point.

(70) The authorisation procedure set out in this Regulation is largely controlled by Member States. Nevertheless, the Commission and the Agency should support the good functioning of that procedure, in accordance with this Regulation.

(71) In order to carry out the activities provided for in this Regulation, Member States should be allowed to levy fees. However, Member States should not require multiple payments to different bodies involved in the assessment, in a given Member State, of an application for authorisation of a clinical trial.

(72) In order to ensure uniform conditions for the implementation of this Regulation, implementing powers should be conferred on the Commission in respect of the establishment and modification of rules on cooperation between the Member States when assessing the information provided by the sponsor on the Eudravigilance database and the specification of detailed arrangements for inspection procedures. Those powers should be exercised in accordance with Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council <*>.

<*> Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council of 16 February 2011 laying down the rules and general principles concerning mechanisms for control by Member States of the Commission's exercise of implementing powers (OJ L 55, 28.2.2011, p. 13).

(73) In order to supplement or amend certain non-essential elements of this Regulation, the power to adopt acts in accordance with Article 290 of the Treaty on the Functioning of the European Union (TFEU) should be delegated to the Commission in respect of: the amendment of Annexes I, II, IV and V to this Regulation in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials; the amendment of Annex III in order to improve the information on the safety of medicinal products, to adapt technical requirements to technical progress or to take account of international regulatory developments in the field of safety requirements in clinical trials endorsed by bodies in which the Union or the Member States participate; the specification of the principles and guidelines of good manufacturing practice and the detailed arrangements for inspection for ensuring the quality of investigational medicinal products; the amendment of Annex VI in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial or to take account of technical progress. It is of particular importance that the Commission carry out appropriate consultations during its preparatory work, including at expert level. The Commission, when preparing and drawing-up delegated acts, should ensure a simultaneous, timely and appropriate transmission of relevant documents to the European Parliament and to the Council.

(74) Directive 2001/83/EC provides that that Directive does not affect the application of national legislation prohibiting or restricting the sale, supply or use of medicinal products as abortifacients. Directive 2001/83/EC provides that national legislation prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells is not, in principle, affected by either that Directive or any of the Regulations referred to therein. Likewise, this Regulation should not affect national law prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells, or the sale, supply or use of medicinal products used as abortifacients. In addition, this Regulation should not affect national law prohibiting or restricting the sale, supply or use of medicinal products containing narcotic substances within the meaning of the relevant international conventions in force such as the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 of the United Nations. Member States should communicate those national provisions to the Commission.

(75) Directive 2001/20/EC provides that no gene therapy trials may be carried out which result in

modifications to the subject's germ line genetic identity. It is appropriate to maintain that provision.

(76) Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council <*> applies to the processing of personal data carried out in the Member States within the framework of this Regulation, under the supervision of the Member States competent authorities, in particular the public independent authorities designated by the Member States and Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council <**> applies to the processing of personal data carried out by the Commission and the Agency within the framework of this Regulation, under the supervision of the European Data Protection Supervisor. Those instruments strengthen personal data protection rights, encompassing the right to access, rectification and withdrawal, as well as specify the situations when restriction on those rights may be imposed. With a view to respecting those rights, while safeguarding the robustness and reliability of data from clinical trials used for scientific purposes and the safety of subjects participating in clinical trials, it is appropriate to provide that, without prejudice to Directive 95/46/EC, the withdrawal of informed consent should not affect the results of activities already carried out, such as the storage and use of data obtained on the basis of informed consent before withdrawal.

<*> Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data (OJ L 281, 23.11.1995, p. 31).

<**> Regulation (EC) No 45/2001 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2000 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data by the Community institutions and bodies and on the free movement of such data (OJ L 8, 12.1.2001, p. 1).

(77) Subjects should not have to pay for investigational medicinal products, auxiliary medicinal products, medical devices used for their administration and procedures specifically required by the protocol, unless the law of the Member State concerned provides otherwise.

(78) The authorisation procedure set out in this Regulation should apply as soon as possible, in order for sponsors to reap the benefits of a streamlined authorisation procedure. However, in view of the importance of the extensive IT functionalities required for the authorisation procedure, it is appropriate to provide that this Regulation should only become applicable once it has been verified that the EU portal and the EU database are fully functional.

(79) Directive 2001/20/EC should be repealed to ensure that only one set of rules applies to the conduct of clinical trials in the Union. In order to facilitate the transition to the rules set out in this Regulation, sponsors should be allowed to start and conduct a clinical trial in accordance with Directive 2001/20/EC during a transitional period.

(80) This Regulation is in line with the major international guidance documents on clinical trials, such as the 2008 version of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and good clinical practice, which has its origins in the Declaration of Helsinki.

(81) As regards Directive 2001/20/EC, experience also shows that a large proportion of clinical trials are conducted by non-commercial sponsors. Non-commercial sponsors frequently rely on funding which comes partly or entirely from public funds or charities. In order to maximise the valuable contribution of such non-commercial sponsors and to further stimulate their research but without compromising the quality of clinical trials, measures should be taken by Member States to encourage clinical trials conducted by those sponsors.

(82) This Regulation is based on the double legal basis of Articles 114 and 168(4)(c) TFEU. It aims at achieving an internal market as regards clinical trials and medicinal products for human use, taking as a base a high level of protection of health. At the same time, this Regulation sets high standards of quality

and safety for medicinal products in order to meet common safety concerns as regards these products. Both objectives are being pursued simultaneously. These two objectives are inseparably linked and one is not secondary to another. Regarding Article 114 TFEU, this Regulation harmonises the rules for the conduct of clinical trials in the Union, therefore ensuring the functioning of the internal market in view of the conduct of a clinical trial in several Member States, the acceptability throughout the Union of data generated in a clinical trial and submitted in the application for the authorisation of another clinical trial or of the placing on the market of a medicinal product, and the free movement of medicinal products used in the context of a clinical trial. Regarding Article 168(4)(c) TFEU, this Regulation sets high standards of quality and safety for medicinal products by ensuring that data generated in clinical trials are reliable and robust, thus ensuring that treatments and medicines which are intended to be an improvement of a treatment of patients build on reliable and robust data. Moreover, this Regulation sets high standards of quality and safety of medicinal products used in the context of a clinical trial, thus ensuring the safety of subjects in a clinical trial.

(83) This Regulation respects the fundamental rights and observes the principles recognised in particular by the Charter and notably human dignity, the integrity of the person, the rights of the child, respect for private and family life, the protection of personal data and the freedom of art and science. This Regulation should be applied by the Member States in accordance with those rights and principles.

(84) The European Data Protection Supervisor has given an opinion <*> pursuant to Article 28(2) of Regulation (EC) No 45/2001.

<*> OJ C 253, 3.9.2013, p. 10.

(85) Since the objective of this Regulation, namely to ensure that, throughout the Union, clinical trial data are reliable and robust while ensuring respect for the rights, safety, dignity and well-being of subjects, cannot be sufficiently achieved by the Member States but can rather, by reason of its scale, be better achieved at Union level, the Union may adopt measures, in accordance with the principle of subsidiarity as set out in Article 5 of the Treaty on European Union. In accordance with the principle of proportionality, as set out in that Article, this Regulation does not go beyond what is necessary in order to achieve that objective,

Have adopted this Regulation:

Chapter I. GENERAL PROVISIONS

Article 1

Scope

This Regulation applies to all clinical trials conducted in the Union.

It does not apply to non-interventional studies.

Article 2

Definitions

1. For the purposes of this Regulation, the definitions of "medicinal product", "radiopharmaceutical", "adverse reaction", "serious adverse reaction", "immediate packaging" and "outer packaging" set out in points (2), (6), (11), (12), (23) and (24), respectively, of Article 1 of Directive 2001/83/EC apply.

2. For the purposes of this Regulation, the following definitions also apply:

(1) "Clinical study" means any investigation in relation to humans intended:

(a) to discover or verify the clinical, pharmacological or other pharmacodynamic effects of one or more medicinal products;

(b) to identify any adverse reactions to one or more medicinal products; or

(c) to study the absorption, distribution, metabolism and excretion of one or more medicinal products;

with the objective of ascertaining the safety and/or efficacy of those medicinal products;

(2) "Clinical trial" means a clinical study which fulfils any of the following conditions:

(a) the assignment of the subject to a particular therapeutic strategy is decided in advance and does not fall within normal clinical practice of the Member State concerned;

(b) the decision to prescribe the investigational medicinal products is taken together with the decision to include the subject in the clinical study; or

(c) diagnostic or monitoring procedures in addition to normal clinical practice are applied to the subjects.

(3) "Low-intervention clinical trial" means a clinical trial which fulfils all of the following conditions:

(a) the investigational medicinal products, excluding placebos, are authorised;

(b) according to the protocol of the clinical trial,

(i) the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation; or

(ii) the use of the investigational medicinal products is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of those investigational medicinal products in any of the Member States concerned; and

(c) the additional diagnostic or monitoring procedures do not pose more than minimal additional risk or burden to the safety of the subjects compared to normal clinical practice in any Member State concerned;

(4) "Non-interventional study" means a clinical study other than a clinical trial;

(5) "Investigational medicinal product" means a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial;

(6) "Normal clinical practice" means the treatment regime typically followed to treat, prevent, or diagnose a disease or a disorder;

(7) "Advanced therapy investigational medicinal product" means an investigational medicinal product which is an advanced therapy medicinal product as defined in point (a) of Article 2(1) of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council <*>;

<*> Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC)

No 726/2004 (OJ L 324, 10.12.2007, p. 121).

(8) "Auxiliary medicinal product" means a medicinal product used for the needs of a clinical trial as described in the protocol, but not as an investigational medicinal product;

(9) "Authorised investigational medicinal product" means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004 or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an investigational medicinal product;

(10) "Authorised auxiliary medicinal product" means a medicinal product authorised in accordance with Regulation (EC) No 726/2004, or in any Member State concerned in accordance with Directive 2001/83/EC, irrespective of changes to the labelling of the medicinal product, which is used as an auxiliary medicinal product;

(11) "Ethics committee" means an independent body established in a Member State in accordance with the law of that Member State and empowered to give opinions for the purposes of this Regulation, taking into account the views of laypersons, in particular patients or patients' organisations;

(12) "Member State concerned" means the Member State where an application for authorisation of a clinical trial or of a substantial modification has been submitted under Chapters II or III of this Regulation respectively;

(13) "Substantial modification" means any change to any aspect of the clinical trial which is made after notification of a decision referred to in Articles 8, 14, 19, 20 or 23 and which is likely to have a substantial impact on the safety or rights of the subjects or on the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial;

(14) "Sponsor" means an individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, for the management and for setting up the financing of the clinical trial;

(15) "Investigator" means an individual responsible for the conduct of a clinical trial at a clinical trial site;

(16) "Principal investigator" means an investigator who is the responsible leader of a team of investigators who conduct a clinical trial at a clinical trial site;

(17) "Subject" means an individual who participates in a clinical trial, either as recipient of an investigational medicinal product or as a control;

(18) "Minor" means a subject who is, according to the law of the Member State concerned, under the age of legal competence to give informed consent;

(19) "Incapacitated subject" means a subject who is, for reasons other than the age of legal competence to give informed consent, incapable of giving informed consent according to the law of the Member State concerned;

(20) "Legally designated representative" means a natural or legal person, authority or body which, according to the law of the Member State concerned, is empowered to give informed consent on behalf of a subject who is an incapacitated subject or a minor;

(21) "Informed consent" means a subject's free and voluntary expression of his or her willingness to participate in a particular clinical trial, after having been informed of all aspects of the clinical trial that are relevant to the subject's decision to participate or, in case of minors and of incapacitated subjects, an authorisation or agreement from their legally designated representative to include them in the clinical trial;

(22) "Protocol" means a document that describes the objectives, design, methodology, statistical considerations and organisation of a clinical trial. The term "protocol" encompasses successive versions of the protocol and protocol modifications;

(23) "Investigator's brochure" means a compilation of the clinical and non-clinical data on the investigational medicinal product or products which are relevant to the study of the product or products in humans;

(24) "Manufacturing" means total and partial manufacture, as well as the various processes of dividing up, packaging and labelling (including blinding);

(25) "Start of a clinical trial" means the first act of recruitment of a potential subject for a specific clinical trial, unless defined differently in the protocol;

(26) "End of a clinical trial" means the last visit of the last subject, or at a later point in time as defined in the protocol;

(27) "Early termination of a clinical trial" means the premature end of a clinical trial due to any reason before the conditions specified in the protocol are complied with;

(28) "Temporary halt of a clinical trial" means an interruption not provided in the protocol of the conduct of a clinical trial by the sponsor with the intention of the sponsor to resume it;

(29) "Suspension of a clinical trial" means interruption of the conduct of a clinical trial by a Member State;

(30) "Good clinical practice" means a set of detailed ethical and scientific quality requirements for designing, conducting, performing, monitoring, auditing, recording, analysing and reporting clinical trials ensuring that the rights, safety and well-being of subjects are protected, and that the data generated in the clinical trial are reliable and robust;

(31) "Inspection" means the act by a competent authority of conducting an official review of documents, facilities, records, quality assurance arrangements, and any other resources that are deemed by the competent authority to be related to the clinical trial and that may be located at the clinical trial site, at the sponsor's and/or contract research organisation's facilities, or at other establishments which the competent authority sees fit to inspect;

(32) "Adverse event" means any untoward medical occurrence in a subject to whom a medicinal product is administered and which does not necessarily have a causal relationship with this treatment;

(33) "Serious adverse event" means any untoward medical occurrence that at any dose requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, results in a congenital anomaly or birth defect, is life-threatening, or results in death;

(34) "Unexpected serious adverse reaction" means a serious adverse reaction, the nature, severity or outcome of which is not consistent with the reference safety information;

(35) "Clinical study report" means a report on the clinical trial presented in an easily searchable format, prepared in accordance with Annex I, Part I, Module 5 of Directive 2001/83/EC and accompanying an application for marketing authorisation.

3. For the purposes of this Regulation, a subject who falls under the definition of both "minor" and "incapacitated subject" shall be deemed to be an incapacitated subject.

Article 3

General principle

A clinical trial may be conducted only if:

(a) the rights, safety, dignity and well-being of subjects are protected and prevail over all other interests; and

(b) it is designed to generate reliable and robust data.

Chapter II. AUTHORISATION PROCEDURE FOR A CLINICAL TRIAL

Article 4

Prior authorisation

A clinical trial shall be subject to scientific and ethical review and shall be authorised in accordance with this Regulation.

The ethical review shall be performed by an ethics committee in accordance with the law of the Member State concerned. The review by the ethics committee may encompass aspects addressed in Part I of the assessment report for the authorisation of a clinical trial as referred to in Article 6 and in Part II of that assessment report as referred to in Article 7 as appropriate for each Member State concerned.

Member States shall ensure that the timelines and procedures for the review by the ethics committees are compatible with the timelines and procedures set out in this Regulation for the assessment of the application for authorisation of a clinical trial.

Article 5

Submission of an application

1. In order to obtain an authorisation, the sponsor shall submit an application dossier to the intended Member States concerned through the portal referred to in Article 80 (the "EU portal").

The sponsor shall propose one of the Member States concerned as reporting Member State.

If a Member State concerned other than the proposed reporting Member State is willing to be the reporting Member State or where the proposed reporting Member State does not wish to be the reporting Member State, this shall be notified through the EU portal to all Member States concerned not later than three days after the application dossier is submitted.

If only one Member State concerned is willing to be the reporting Member State or if the clinical trial involves only one Member State, that Member State shall be the reporting Member State.

If there is no Member State concerned willing to be the reporting Member State or if there is more than one Member State concerned willing to be the reporting Member State, the reporting Member State shall be selected by agreement among the Member States concerned taking into account the recommendations referred to in point (c) of Article 85(2).

If there is no agreement among the Member States concerned, the proposed reporting Member State shall be the reporting Member State.

The reporting Member State shall notify the sponsor and the other Member States concerned that it is the reporting Member State, through the EU portal, within six days from the submission of the application dossier.

2. The sponsor shall, when applying for a low-intervention clinical trial, where the investigational medicinal product is not used in accordance with the terms of the marketing authorisation but the use of that product is evidence-based and supported by published scientific evidence on the safety and efficacy of that product, propose one of the Member States concerned where the use is evidence-based, as reporting Member State.

3. Within 10 days from the submission of the application dossier, the reporting Member State shall validate the application taking into account considerations expressed by the other Member States concerned and notify the sponsor, through the EU portal, of the following:

(a) whether the clinical trial applied for falls within the scope of this Regulation;

(b) whether the application dossier is complete in accordance with Annex I;

Member States concerned may communicate to the reporting Member State any considerations relevant to the validation of the application within seven days from the submission of the application dossier.

4. Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3, the clinical trial applied for shall be deemed to fall within the scope of this Regulation and the application dossier shall be considered complete.

5. Where the reporting Member State, taking into account considerations expressed by the other Member States concerned, finds that the application dossier is not complete, or that the clinical trial applied for does not fall within the scope of this Regulation, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of the first subparagraph of paragraph 3.

Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the clinical trial applied for shall be deemed to fall within the scope of this Regulation and the application dossier shall be considered complete.

Where the sponsor has not provided comments or completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

6. For the purposes of this Chapter, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 3 or 5 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 3 and 5.

Article 6

Assessment report - Aspects covered by Part I

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to the following aspects:

(a) Whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial, where claimed by the sponsor;

(b) Compliance with Chapter V with respect to the following:

(i) The anticipated therapeutic and public health benefits taking account of all of the following:

- the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products;

- the relevance of the clinical trial, including whether the groups of subjects participating in the clinical trial represent the population to be treated, or if not, the explanation and justification provided in accordance with point (y) of paragraph 17 of Annex I to this Regulation; the current state of scientific knowledge; whether the clinical trial has been recommended or imposed by regulatory authorities in charge of the assessment and authorisation of the placing on the market of medicinal products; and, where applicable, any opinion formulated by the Paediatric Committee on a paediatric investigation plan in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council <*>;

<*> Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (OJ L 378, 27.11.2006, p. 1).

- the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, taking account of statistical approaches, design of the clinical trial and methodology, including sample size and randomisation, comparator and endpoints;

(ii) The risks and inconveniences for the subject, taking account of all of the following:

- the characteristics of and knowledge about the investigational medicinal products and the auxiliary medicinal products;

- the characteristics of the intervention compared to normal clinical practice;

- the safety measures, including provisions for risk minimisation measures, monitoring, safety reporting, and the safety plan;

- the risk to subject health posed by the medical condition for which the investigational medicinal product is being investigated;

(c) Compliance with the requirements concerning the manufacturing and import of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products set out in Chapter IX;

(d) Compliance with the labelling requirements set out in Chapter X;

(e) The completeness and adequateness of the investigator's brochure.

2. The reporting Member State shall draw up an assessment report. The assessment of the aspects referred to in paragraph 1 shall constitute Part I of the assessment report.

3. The assessment report shall contain one of the following conclusions concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report:

(a) the conduct of the clinical trial is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation;

(b) the conduct of the clinical trial is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation, but subject to compliance with specific conditions which shall be specifically listed in that conclusion; or

(c) the conduct of the clinical trial is not acceptable in view of the requirements set out in this Regulation.

4. The reporting Member State shall submit, through the EU portal, the final Part I of the assessment

report, including its conclusion, to the sponsor and to the other Member States concerned within 45 days from the validation date.

5. For clinical trials involving more than one Member State, the assessment process shall include three phases:

(a) an initial assessment phase performed by the reporting Member State within 26 days from the validation date;

(b) a coordinated review phase performed within 12 days from the end of the initial assessment phase involving all Member States concerned;

(c) a consolidation phase performed by the reporting Member State within seven days from the end of coordinated review phase.

During the initial assessment phase, the reporting Member State shall develop a draft Part I of the assessment report and circulate it to all other Member States concerned.

During the coordinated review phase, all Member States concerned shall jointly review the application based on the draft Part I of the assessment report and shall share any considerations relevant to the application.

During the consolidation phase, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned when finalising Part I of the assessment report and shall record how all such considerations have been dealt with. The reporting Member State shall submit the final Part I of the assessment report to the sponsor and all other Member States concerned within the period referred to in paragraph 4.

6. For the purposes of this Chapter, the date on which the final Part I of the assessment report is submitted by the reporting Member State to the sponsor and to the other Member States concerned shall be the reporting date.

7. The reporting Member State may also extend the period referred to in paragraph 4 by a further 50 days for clinical trials involving an advanced therapy investigational medicinal products or a medicinal product as defined in point 1 of the Annex to Regulation (EC) No 726/2004, for the purpose of consulting with experts. In such case, the periods referred to in paragraphs 5 and 8 of this Article shall apply mutatis mutandis.

8. Between the validation date and the reporting date, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor, taking into account the considerations referred to in paragraph 5.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the reporting Member State may extend the period referred to in paragraph 4 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days of the receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days of the end of coordinated review. When finalising Part I of the assessment report, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 7

Assessment report - Aspects covered by Part II

1. Each Member State concerned shall assess, for its own territory, the application with respect to the following aspects:

(a) compliance with the requirements for informed consent as set out in Chapter V;

(b) compliance of the arrangements for rewarding or compensating subjects with the requirements set out in Chapter V and investigators;

(c) compliance of the arrangements for recruitment of subjects with the requirements set out in Chapter V;

(d) compliance with Directive 95/46/EC;

(e) compliance with Article 49;

(f) compliance with Article 50;

(g) compliance with Article 76;

(h) compliance with the applicable rules for the collection, storage and future use of biological samples of the subject.

The assessment of the aspects referred to in the first subparagraph shall constitute Part II of the assessment report.

2. Each Member State concerned shall complete its assessment within 45 days from the validation date and submit, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor.

Each Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding the aspects referred to in paragraph 1 only within the period referred to in the first subparagraph.

3. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in the second subparagraph of paragraph 2 from the sponsor in accordance with the second and third subparagraph, the Member State concerned may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 2 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have

lapsed in that Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 8

Decision on the clinical trial

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the clinical trial is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of one single decision within five days from the reporting date or from the last day of the assessment referred to in Article 7, whichever is later.

An authorisation of a clinical trial subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 5 or 8 of Article 6.

Where a Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

3. Where, regarding the aspects covered by Part I of the assessment report, the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the Member State concerned shall include in its decision its conclusion on Part II of the assessment report.

4. A Member State concerned shall refuse to authorise a clinical trial if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in the second subparagraph of paragraph 2, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects addressed in Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which in accordance with the law of the Member State concerned is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

5. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the clinical trial is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of all Member States concerned.

6. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the

relevant periods referred to in paragraph 1, the conclusion on Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the clinical trial.

7. The Member States concerned shall not request additional information regarding the aspects addressed in Part I of the assessment report from the sponsor after the reporting date.

8. For the purposes of this Chapter, the notification date shall be the date on which the decision referred to in paragraph 1 is notified to the sponsor. Where the sponsor has not been notified in accordance with paragraph 1, the notification date shall be deemed to be the last day of the period provided for in paragraph 1.

9. If no subject has been included in the clinical trial in a Member State concerned within two years from the notification date of the authorisation, the authorisation shall expire in that Member State concerned unless an extension, on request of the sponsor, has been approved following the procedure set out in Chapter III.

Article 9

Persons assessing the application

1. Member States shall ensure that the persons validating and assessing the application do not have conflicts of interest, are independent of the sponsor, of the clinical trial site and the investigators involved and of persons financing the clinical trial, as well as free of any other undue influence.

In order to guarantee independence and transparency, the Member States shall ensure that persons admitting and assessing the application as regards the aspects addressed in Parts I and II of the assessment report have no financial or personal interests which could affect their impartiality. These persons shall make an annual declaration of their financial interests.

2. Member States shall ensure that the assessment is done jointly by a reasonable number of persons who collectively have the necessary qualifications and experience.

3. At least one layperson shall participate in the assessment.

Article 10

Specific considerations for vulnerable populations

1. Where the subjects are minors, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of paediatric expertise or after taking advice on clinical, ethical and psycho-social problems in the field of paediatrics.

2. Where the subjects are incapacitated subjects, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant disease and the patient population concerned or after taking advice on clinical, ethical and psychosocial questions in the field of the relevant disease and the patient population concerned.

3. Where the subjects are pregnant or breastfeeding women, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of a clinical trial on the basis of expertise in the relevant condition and the population represented by the subject concerned.

4. If according to the protocol a clinical trial provides for the participation of specific groups or subgroups of subjects, where appropriate, specific consideration shall be given to the assessment of the application for authorisation of that clinical trial on the basis of expertise in the population represented

by the subjects concerned.

5. In any application for authorisation of a clinical trial referred to in Article 35, specific consideration shall be given to the circumstances of the conduct of the clinical trial.

Article 11

Submission and assessment of applications limited to aspects covered by Part I or Part II of the assessment report

Where the sponsor so requests, the application for authorisation of a clinical trial, its assessment and the conclusion shall be limited to the aspects covered by Part I of the assessment report.

After the notification of the conclusion on the aspects covered by Part I of the assessment report, the sponsor may within two years apply for an authorisation limited to aspects covered by Part II of the assessment report. In that application the sponsor shall declare that he is not aware of any new substantial scientific information that would change the validity of any item submitted in the application on the aspects covered by Part I of the assessment report. In this case, that application shall be assessed in accordance with Article 7 and the Member State concerned shall notify its decision on the clinical trial in accordance with Article 8. In those Member States where the sponsor does not apply for an authorisation limited to aspects covered by Part II of the assessment report within two years, the application on the aspects covered by Part I of the assessment report shall be deemed to have lapsed.

Article 12

Withdrawal

The sponsor may withdraw the application at any time until the reporting date. In such a case, the application may only be withdrawn with respect to all Member States concerned. The reasons for the withdrawal shall be communicated through the EU portal.

Article 13

Resubmission

This Chapter is without prejudice to the possibility for the sponsor to resubmit, following the refusal to grant an authorisation or the withdrawal of an application, an application for authorisation to any intended Member State concerned. That application shall be deemed to be a new application for authorisation of another clinical trial.

Article 14

Subsequent addition of a Member State concerned

1. Where the sponsor wishes to extend an authorised clinical trial to another Member State ("additional Member State concerned"), the sponsor shall submit an application dossier to that Member State through the EU portal.

The application dossier may be submitted only after the notification date of the initial authorisation decision.

2. The reporting Member State for the application dossier referred to in paragraph 1 shall be the reporting Member State for the initial authorisation procedure.

3. The additional Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal, within 52 days from the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1, by way of one single decision as to whether the clinical trial is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether the authorisation is refused.

An authorisation of a clinical trial subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

4. Where the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report is that the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the additional Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, an additional Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 5 or 6.

Where an additional Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

5. Between the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1 and five days before the expiry of the period referred to in paragraph 3, the additional Member State concerned may communicate to the reporting Member State and the other Member States concerned any considerations relevant to the application through the EU portal.

6. Between the date of submission of the application dossier referred to in paragraph 1 and the expiry of the period referred to in paragraph 3, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report, taking into account the considerations referred to in paragraph 5.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraphs, the reporting Member State may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the additional Member State concerned together with all other Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days from the receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days from the end of the coordinated review. The reporting Member State shall take due account of the considerations of the Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the reporting

Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the additional Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

7. The additional Member State concerned shall assess, for its territory, the aspects addressed in Part II of the assessment report within the period referred to in paragraph 3 and submit, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, to the sponsor. Within that period it may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding aspects addressed in Part II of the assessment report as far as its territory is concerned.

8. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in paragraph 7 from the sponsor in accordance with the second and third subparagraphs, the additional Member State concerned may extend the period referred to in paragraph 7 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the additional Member State concerned which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the additional Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the additional Member State concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

9. Where, regarding the aspects covered by Part I of the assessment report, the conduct of the clinical trial is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the additional Member State concerned shall include in its decision its conclusion on Part II of the assessment report.

10. The additional Member State concerned shall refuse to authorise the clinical trial if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in second subparagraph of paragraph 4, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects addressed in Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of the additional Member State concerned, is valid for that entire additional Member State. That additional Member State concerned shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

11. Where the additional Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the period referred to in paragraph 3, or in case that period has been extended in accordance with paragraph 6 or 8 where that additional Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the extended period, the conclusion on Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of that additional Member State concerned on the application for authorisation of the clinical trial.

12. A sponsor shall not submit an application dossier in accordance with this Article where a procedure set out in Chapter III is pending as regards that clinical trial.

Chapter III. AUTHORISATION PROCEDURE FOR A SUBSTANTIAL MODIFICATION OF A CLINICAL TRIAL

Article 15

General principles

A substantial modification, including the addition of a clinical trial site or the change of a principal investigator in the clinical trial site, may only be implemented if it has been approved in accordance with the procedure set out in this Chapter.

Article 16

Submission of application

In order to obtain an authorisation, the sponsor shall submit an application dossier to the Member States concerned through the EU portal.

Article 17

Validation of an application
for the authorisation of a substantial modification
of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. The reporting Member State for the authorisation of a substantial modification shall be the reporting Member State for the initial authorisation procedure.

Member States concerned may communicate to the reporting Member State any considerations relevant to the validation of the application of a substantial modification within five days from the submission of the application dossier.

2. Within six days from the submission of the application dossier, the reporting Member State shall validate the application taking into account considerations expressed by the other Member States concerned and notify the sponsor through the EU portal as to whether:

(a) the substantial modification concerns an aspect covered by Part I of the assessment report; and

(b) the application dossier is complete in accordance with Annex II.

3. Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in paragraph 2, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part I of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

4. Where the reporting Member State, taking into account considerations expressed by the other Member States concerned, finds that the application does not concern an aspect covered by Part I of the assessment report or that the application dossier is not complete, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of paragraph 2.

Where the reporting Member State has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part I of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

Where the sponsor has not provided comments or completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

5. For the purposes of Articles 18, 19 and 22, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 2 or 4 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 2 and 4.

Article 18

Assessment of a substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. The reporting Member State shall assess the application with regard to an aspect covered by Part I of the assessment report, including whether the clinical trial will remain a low-intervention clinical trial after its substantial modification, and draw up an assessment report.

2. The assessment report shall contain one of the following conclusions concerning the aspects addressed in Part I of the assessment report:

(a) the substantial modification is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation;

(b) the substantial modification is acceptable in view of the requirements set out in this Regulation, but subject to compliance with specific conditions which shall be specifically listed in that conclusion; or

(c) the substantial modification is not acceptable in view of the requirements set out in this Regulation.

3. The reporting Member State shall submit, through the EU portal, the final assessment report including its conclusion, to the sponsor and to the other Member States concerned within 38 days from the validation date.

For the purposes of this Article and Articles 19 and 23, the reporting date shall be the date on which the final assessment report is submitted to the sponsor and to the other Member States concerned.

4. For clinical trials involving more than one Member State the assessment process of substantial modification shall include three phases:

(a) an initial assessment phase performed by the reporting Member State within 19 days from the validation date;

(b) a coordinated review phase performed within 12 days from the end of the initial assessment phase involving all Member States concerned; and

(c) a consolidation phase performed by the reporting Member State within seven days from the end of coordinated review phase.

During the initial assessment phase, the reporting Member State shall develop a draft assessment report and circulate it to all Member States concerned.

During the coordinated review phase, all Member States concerned shall jointly review the application based on the draft assessment report and shall share any considerations relevant to the application.

During the consolidation phase, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned when finalising the assessment report and shall record how all such considerations have been dealt with. The reporting Member State shall submit the final assessment report to the sponsor and all other Member States concerned by the reporting date.

5. The reporting Member State may extend the period referred to in paragraph 3 by a further 50

days for clinical trials involving an advanced therapy investigational medicinal product or a medicinal product as set out in point 1 of the Annex to Regulation (EC) No 726/2004, for the purpose of consulting with experts. In such case, the periods referred to in paragraphs 4 and 6 of this Article shall apply mutatis mutandis.

6. Between the validation date and the reporting date, only the reporting Member State may request additional information from the sponsor, taking into account the considerations referred to in paragraph 4.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the reporting Member State may extend the period referred to in the first subparagraph of paragraph 3 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the reporting Member State which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member States concerned shall jointly review any additional information provided by the sponsor together with the original application and shall share any considerations relevant to the application. The coordinated review shall be performed within a maximum of 12 days from receipt of the additional information and the further consolidation shall be performed within a maximum of seven days from the end of the coordinated review. When finalising the assessment report, the reporting Member State shall take due account of the considerations of the other Member States concerned and shall record how all such considerations have been dealt with.

Where the sponsor does not provide additional information within the period determined by the reporting Member State in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in all Member States concerned.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 19

Decision on the substantial modification of an aspect covered by Part I of the assessment report

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within five days from the reporting date.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State is that the substantial modification is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with that conclusion of the reporting Member State only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 4 or 6 of Article 18.

Where the Member State concerned disagrees with the conclusion on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification, through the EU portal, to the Commission, to all Member States and to the sponsor.

A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in the second subparagraph, or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of that Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

3. Where the conclusion of the reporting Member State, as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report, is that the substantial modification is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of all Member States concerned.

4. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the period referred to in paragraph 1, the conclusion of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the substantial modification.

Article 20

Validation, assessment and decision regarding a substantial modification of an aspect covered by Part II of the assessment report

1. Within six days from the submission of the application dossier, the Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal of the following:

(a) whether the substantial modification concerns an aspect covered by Part II of the assessment report; and

(b) whether the application dossier is complete in accordance with Annex II.

2. Where the Member State concerned has not notified the sponsor within the period referred to in paragraph 1, the substantial modification applied for shall be deemed to concern an aspect covered by Part II of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

3. Where the Member State concerned finds that the substantial modification does not concern an aspect covered by Part II of the assessment report or that the application dossier is not complete, it shall inform the sponsor thereof through the EU portal and shall set a maximum of 10 days for the sponsor to comment on the application or to complete the application dossier through the EU portal.

Within five days from receipt of the comments or the completed application dossier, the reporting Member State shall notify the sponsor as to whether or not the application complies with the requirements set out in points (a) and (b) of paragraph 1.

Where the Member State concerned has not notified the sponsor within the period referred to in the second subparagraph, the substantial modification shall be deemed to concern an aspect covered by Part II of the assessment report and the application dossier shall be deemed to be complete.

Where the sponsor has not provided comments nor completed the application dossier within the period referred to in the first subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in the Member State concerned.

4. For the purpose of this Article, the date on which the sponsor is notified in accordance with paragraph 1 or 3 shall be the validation date of the application. Where the sponsor is not notified, the validation date shall be the last day of the respective periods referred to in paragraphs 1 and 3.

5. The Member State concerned shall assess the application and shall submit to the sponsor, through the EU portal, Part II of the assessment report, including its conclusion, and the decision as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within 38 days from the validation date.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

6. During the period referred to in the second subparagraph of paragraph 5, the Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding the substantial modification as far as its territory is concerned.

For the purpose of obtaining and reviewing this additional information from the sponsor, the Member State concerned may extend the period referred to in the second subparagraph of paragraph 5 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the third subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

7. A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it finds, on duly justified grounds, that the aspects covered by Part II of the assessment report are not complied with or where an ethics committee has issued a negative opinion which, in accordance with the law of that Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

8. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the periods set out in paragraphs 5 and 6, the substantial modification shall be deemed to be authorised in that Member State.

Article 21

Substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report

1. Where a substantial modification relates to aspects covered by Parts I and II of the assessment report, the application for authorisation of that substantial modification shall be validated in accordance with Article 17.

2. The aspects covered by Part I of the assessment report shall be assessed in accordance with Article 18 and the aspects covered by Part II of the assessment report shall be assessed in accordance with

Article 22.

Article 22

Assessment of a substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report - Assessment of the aspects covered by Part II of the assessment report

1. Each Member State concerned shall assess, for its own territory, the aspects of the substantial modification which are covered by Part II of the assessment report and submit, through the EU portal, that report, including its conclusion, to the sponsor within 38 days from the validation date.

2. During the period referred to in paragraph 1, the Member State concerned may request, with justified reasons, additional information from the sponsor regarding this substantial modification as far as its territory is concerned.

3. For the purpose of obtaining and reviewing the additional information referred to in paragraph 2 from the sponsor in accordance with the third and fourth subparagraph, the Member State concerned may extend the period referred to paragraph 1 by a maximum of 31 days.

The sponsor shall submit the requested additional information within the period set by the Member State concerned which shall not exceed 12 days from the receipt of the request.

Upon receipt of the additional information, the Member State concerned shall complete its assessment within a maximum of 19 days.

Where the sponsor does not provide the requested additional information within the period set by the Member State concerned in accordance with the second subparagraph, the application shall be deemed to have lapsed in that Member State.

The request for additional information and the additional information shall be submitted through the EU portal.

Article 23

Decision on the substantial modification of aspects covered by Parts I and II of the assessment report

1. Each Member State concerned shall notify the sponsor through the EU portal as to whether the substantial modification is authorised, whether it is authorised subject to conditions, or whether authorisation is refused.

Notification shall be done by way of a single decision within five days from the reporting date or from the last day of the assessment period referred to in Article 22, whichever is later.

An authorisation of a substantial modification subject to conditions is restricted to conditions which by their nature cannot be fulfilled at the time of that authorisation.

2. Where the conclusion of the reporting Member State is that the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

Notwithstanding the first subparagraph, a Member State concerned may disagree with the conclusion of the reporting Member State only on the following grounds:

(a) when it considers that participation in the clinical trial would lead to a subject receiving an inferior treatment than in normal clinical practice in the Member State concerned;

(b) infringement of its national law as referred to in Article 90;

(c) considerations as regards subject safety and data reliability and robustness submitted under paragraph 4 or 6 of Article 18.

Where the Member State concerned disagrees with the conclusion regarding the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report on the basis of the second subparagraph, it shall communicate its disagreement, together with a detailed justification through the EU portal to the Commission, to all Member States, and to the sponsor.

3. Where, regarding the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report, the substantial modification is acceptable or acceptable subject to compliance with specific conditions, the Member State concerned shall include in its decision its conclusion on the substantial modification of aspects covered by Part II of the assessment report.

4. A Member State concerned shall refuse to authorise a substantial modification if it disagrees with the conclusion of the reporting Member State as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report on any of the grounds referred to in second subparagraph of paragraph 2, or if it finds, on duly justified grounds, that the aspects covered by Part II of the assessment report are not complied with, or where an ethics committee has issued a negative opinion which in accordance with the law of the Member State concerned, is valid for that entire Member State. That Member State concerned shall provide for an appeal procedure in respect of such refusal.

5. Where the conclusion of the reporting Member State as regards the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report is that the substantial modification is not acceptable, that conclusion shall be deemed to be the conclusion of the Member State concerned.

6. Where the Member State concerned has not notified the sponsor of its decision within the periods referred to in paragraph 1, the conclusion on the substantial modification of aspects covered by Part I of the assessment report shall be deemed to be the decision of the Member State concerned on the application for authorisation of the substantial modification.

Article 24

Persons assessing the application for a substantial modification

Article 9 applies to assessments made under this Chapter.

Chapter IV. APPLICATION DOSSIER

Article 25

Data submitted in the application dossier

1. The application dossier for the authorisation of a clinical trial shall contain all required documentation and information necessary for the validation and assessment referred to in Chapter II and relating to:

(a) the conduct of the clinical trial, including the scientific context and arrangements taken,

(b) the sponsor, investigators, potential subjects, subjects, and clinical trial sites;

(c) the investigational medicinal products and, where necessary, the auxiliary medicinal products, in particular their properties, labelling, manufacturing and control;

(d) measures to protect subjects;

(e) justification as to why the clinical trial is a low-intervention clinical trial, in cases where this is claimed by the sponsor.

The list of required documentation and information is set out in Annex I.

2. The application dossier for the authorisation of a substantial modification shall contain all required documentation and information necessary for the validation and assessment referred to in Chapter III:

(a) a reference to the clinical trial or clinical trials which are substantially modified using the EU trial number referred to in the third subparagraph of Article 81(1) (the "EU trial number");

(b) a clear description of the substantial modification, in particular, the nature of and the reasons for substantial modification;

(c) a presentation of data and additional information in support of the substantial modification, where necessary;

(d) a clear description of the consequences of the substantial modification as regards the rights and safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

The list of required documentation and information is set out in Annex II.

3. Non-clinical information submitted in an application dossier shall be based on data derived from studies complying with Union law on the principles of good laboratory practice, as applicable at the time of performance of those studies.

4. Where reference is made in the application dossier to data generated in a clinical trial, that clinical trial shall have been conducted in accordance with this Regulation or, if conducted prior to the date referred to in the second paragraph of Article 99, in accordance with Directive 2001/20/EC.

5. Where the clinical trial referred to in paragraph 4 has been conducted outside the Union, it shall have been conducted in accordance with principles equivalent to those of this Regulation as regards the rights and safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

6. Data from a clinical trial started as from the date referred to in the second paragraph of Article 99 shall only be submitted in an application dossier if that clinical trial has been registered prior to its start in a public register which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the WHO ICTRP.

Data from a clinical trial started before the date referred to in the second paragraph of Article 99 shall only be submitted in an application dossier if that clinical trial is registered in a public register which is a primary or partner registry of, or a data provider to, the WHO ICTRP or if the results of that clinical trial have been published in an independent peer-reviewed scientific publication.

7. Data submitted in an application dossier which do not comply with paragraphs 3 to 6 shall not be considered in the assessment of an application for authorisation of a clinical trial or of a substantial modification.

Article 26

Language requirements

The language of the application dossier, or parts thereof, shall be determined by the Member State concerned.

Member States, in applying the first paragraph, shall consider accepting, for the documentation not addressed to the subject, a commonly understood language in the medical field.

Article 27

Update by way of delegated acts

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 85 in respect of amending Annexes I and II in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials.

Chapter V. PROTECTION OF SUBJECTS AND INFORMED CONSENT

Article 28

General rules

1. A clinical trial may be conducted only where all of the following conditions are met:

(a) the anticipated benefits to the subjects or to public health justify the foreseeable risks and inconveniences and compliance with this condition is constantly monitored;

(b) the subjects, or where a subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, have been informed in accordance with Article 29(2) to (6);

(c) the subjects, or where a subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, have given informed consent in accordance with Article 29(1), (7) and (8);

(d) the rights of the subjects to physical and mental integrity, to privacy and to the protection of the data concerning them in accordance with Directive 95/46/EC are safeguarded;

(e) the clinical trial has been designed to involve as little pain, discomfort, fear and any other foreseeable risk as possible for the subjects and both the risk threshold and the degree of distress are specifically defined in the protocol and constantly monitored;

(f) the medical care provided to the subjects is the responsibility of an appropriately qualified medical doctor or, where appropriate, a qualified dental practitioner;

(g) the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative has been provided with the contact details of an entity where further information can be received in case of need;

(h) no undue influence, including that of a financial nature, is exerted on subjects to participate in the clinical trial.

2. Without prejudice to Directive 95/46/EC, the sponsor may ask the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative at the time when the subject or the legally designated representative gives his or her informed consent to participate in the clinical trial to consent to the use of his or her data outside the protocol of the clinical trial exclusively for scientific purposes. That consent may be withdrawn at any time by the subject or his or her legally designated representative.

The scientific research making use of the data outside the protocol of the clinical trial shall be conducted in accordance with the applicable law on data protection.

3. Any subject, or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative, may, without any resulting detriment and without having to provide any justification, withdraw from the clinical trial at any time by revoking his or her informed consent. Without prejudice to Directive 95/46/EC, the withdrawal of the informed consent shall not affect the activities already carried out and the use of data obtained based on informed consent before its withdrawal.

Article 29

Informed consent

1. Informed consent shall be written, dated and signed by the person performing the interview referred to in point (c) of paragraph 2, and by the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative after having been duly informed in accordance with paragraph 2. Where the subject is unable to write, consent may be given and recorded through appropriate alternative means in the presence of at least one impartial witness. In that case, the witness shall sign and date the informed consent document. The subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative shall be provided with a copy of the document (or the record) by which informed consent has been given. The informed consent shall be documented. Adequate time shall be given for the subject or his or her legally designated representative to consider his or her decision to participate in the clinical trial.

2. Information given to the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative for the purposes of obtaining his or her informed consent shall:

(a) enable the subject or his or her legally designated representative to understand:

(i) the nature, objectives, benefits, implications, risks and inconveniences of the clinical trial;

(ii) the subject's rights and guarantees regarding his or her protection, in particular his or her right to refuse to participate and the right to withdraw from the clinical trial at any time without any resulting detriment and without having to provide any justification;

(iii) the conditions under which the clinical trial is to be conducted, including the expected duration of the subject's participation in the clinical trial; and

(iv) the possible treatment alternatives, including the follow-up measures if the participation of the subject in the clinical trial is discontinued;

(b) be kept comprehensive, concise, clear, relevant, and understandable to a layperson;

(c) be provided in a prior interview with a member of the investigating team who is appropriately qualified according to the law of the Member State concerned;

(d) include information about the applicable damage compensation system referred to in Article 76(1); and

(e) include the EU trial number and information about the availability of the clinical trial results in accordance with paragraph 6.

3. The information referred to in paragraph 2 shall be prepared in writing and be available to the subject or, where the subject is not able to give informed consent, his or her legally designated representative.

4. In the interview referred to in point (c) of paragraph 2, special attention shall be paid to the information needs of specific patient populations and of individual subjects, as well as to the methods used to give the information.

5. In the interview referred to in point (c) of paragraph 2, it shall be verified that the subject has understood the information.

6. The subject shall be informed that the summary of the results of the clinical trial and a summary presented in terms understandable to a layperson will be made available in the EU database, referred to in Article 81 (the "EU database"), pursuant to Article 37(4), irrespective of the outcome of the clinical trial, and, to the extent possible, when the summaries become available.

7. This Regulation is without prejudice to national law requiring that both the signature of the incapacitated person and the signature of his or her legally designated representative may be required on the informed consent form.

8. This Regulation is without prejudice to national law requiring that, in addition to the informed consent given by the legally designated representative, a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information given to him or her, shall also assent in order to participate in a clinical trial.

Article 30

Informed consent in cluster trials

1. Where a clinical trial is to be conducted exclusively in one Member State, that Member State may, without prejudice to Article 35, and by way of derogation from points (b), (c), and (g) of Article 28(1), Article 29(1), point (c) of Article 29(2), Article 29(3), (4) and (5), points (a), (b) and (c) of Article 31(1) and points (a), (b) and (c) of Article 32(1), allow the investigator to obtain informed consent by the simplified means set out in paragraph 2 of this Article, provided that all of the conditions set out in paragraph 3 of this Article are fulfilled.

2. For clinical trials that fulfil the conditions set out in paragraph 3, informed consent shall be deemed to have been obtained if:

(a) the information required under points (a), (b), (d) and (e) of Article 29(2) is given, in accordance with what is laid down in the protocol, prior to the inclusion of the subject in the clinical trial, and this information makes clear, in particular, that the subject can refuse to participate in, or withdraw at any time from, the clinical trial without any resulting detriment; and

(b) the potential subject, after being informed, does not object to participating in the clinical trial.

3. Informed consent may be obtained by the simplified means set out in paragraph 2, if all the following conditions are fulfilled:

(a) the simplified means for obtaining informed consent do not contradict national law in the Member State concerned;

(b) the methodology of the clinical trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products in a clinical trial;

(c) the clinical trial is a low-intervention clinical trial and the investigational medicinal products are used in accordance with the terms of the marketing authorisation;

(d) there are no interventions other than the standard treatment of the subjects concerned;

(e) the protocol justifies the reasons for obtaining informed consent with simplified means and

describes the scope of information provided to the subjects, as well as the ways of providing information.

4. The investigator shall document all refusals and withdrawals and shall ensure that no data for the clinical trial are collected from subjects that refuse to participate in or have withdrawn from the clinical trial.

Article 31

Clinical trials on incapacitated subjects

1. In the case of incapacitated subjects who have not given, or have not refused to give, informed consent before the onset of their incapacity, a clinical trial may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are met:

(a) the informed consent of their legally designated representative has been obtained;

(b) the incapacitated subjects have received the information referred to in Article 29(2) in a way that is adequate in view of their capacity to understand it;

(c) the explicit wish of an incapacitated subject who is capable of forming an opinion and assessing the information referred to in Article 29(2) to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator;

(d) no incentives or financial inducements are given to the subjects or their legally designated representatives, except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial;

(e) the clinical trial is essential with respect to incapacitated subjects and data of comparable validity cannot be obtained in clinical trials on persons able to give informed consent, or by other research methods;

(f) the clinical trial relates directly to a medical condition from which the subject suffers;

(g) there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce:

(i) a direct benefit to the incapacitated subject outweighing the risks and burdens involved; or

(ii) some benefit for the population represented by the incapacitated subject concerned when the clinical trial relates directly to the life-threatening or debilitating medical condition from which the subject suffers and such trial will pose only minimal risk to, and will impose minimal burden on, the incapacitated subject concerned in comparison with the standard treatment of the incapacitated subject's condition.

2. Point (g)(ii) of paragraph 1 shall be without prejudice to more stringent national rules prohibiting the conduct of those clinical trials on incapacitated subjects, where there are no scientific grounds to expect that participation in the clinical trial will produce a direct benefit to the subject outweighing the risks and burdens involved.

3. The subject shall as far as possible take part in the informed consent procedure.

Article 32

Clinical trials on minors

1. A clinical trial on minors may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, all of the following conditions are met:

(a) the informed consent of their legally designated representative has been obtained;

(b) the minors have received the information referred to in Article 29(2) in a way adapted to their age and mental maturity and from investigators or members of the investigating team who are trained or experienced in working with children;

(c) the explicit wish of a minor who is capable of forming an opinion and assessing the information referred to in Article 29(2) to refuse participation in, or to withdraw from, the clinical trial at any time, is respected by the investigator;

(d) no incentives or financial inducements are given to the subject or his or her legally designated representative except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial;

(e) the clinical trial is intended to investigate treatments for a medical condition that only occurs in minors or the clinical trial is essential with respect to minors to validate data obtained in clinical trials on persons able to give informed consent or by other research methods;

(f) the clinical trial either relates directly to a medical condition from which the minor concerned suffers or is of such a nature that it can only be carried out on minors;

(g) there are scientific grounds for expecting that participation in the clinical trial will produce:

(i) a direct benefit for the minor concerned outweighing the risks and burdens involved; or

(ii) some benefit for the population represented by the minor concerned and such a clinical trial will pose only minimal risk to, and will impose minimal burden on, the minor concerned in comparison with the standard treatment of the minor's condition.

2. The minor shall take part in the informed consent procedure in a way adapted to his or her age and mental maturity.

3. If during a clinical trial the minor reaches the age of legal competence to give informed consent as defined in the law of the Member State concerned, his or her express informed consent shall be obtained before that subject can continue to participate in the clinical trial.

Article 33

Clinical trials on pregnant or breastfeeding women

A clinical trial on pregnant or breastfeeding women may be conducted only where, in addition to the conditions set out in Article 28, the following conditions are met:

(a) the clinical trial has the potential to produce a direct benefit for the pregnant or breastfeeding woman concerned, or her embryo, foetus or child after birth, outweighing the risks and burdens involved; or

(b) if such clinical trial has no direct benefit for the pregnant or breastfeeding woman concerned, or her embryo, foetus or child after birth, it can be conducted only if:

(i) a clinical trial of comparable effectiveness cannot be carried out on women who are not pregnant or breastfeeding;

(ii) the clinical trial contributes to the attainment of results capable of benefitting pregnant or breastfeeding women or other women in relation to reproduction or other embryos, foetuses or children; and

(iii) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the pregnant or breastfeeding woman concerned, her embryo, foetus or child after birth;

(c) where research is undertaken on breastfeeding women, particular care is taken to avoid any adverse impact on the health of the child; and

(d) no incentives or financial inducements are given to the subject except for compensation for expenses and loss of earnings directly related to the participation in the clinical trial.

Article 34

Additional national measures

Member States may maintain additional measures regarding persons performing mandatory military service, persons deprived of liberty, persons who, due to a judicial decision, cannot take part in clinical trials, or persons in residential care institutions.

Article 35

Clinical trials in emergency situations

1. By way of derogation from points (b) and (c) of Article 28(1), from points (a) and (b) of Article 31(1) and from points (a) and (b) of Article 32(1), informed consent to participate in a clinical trial may be obtained, and information on the clinical trial may be given, after the decision to include the subject in the clinical trial, provided that this decision is taken at the time of the first intervention on the subject, in accordance with the protocol for that clinical trial" and that all of the following conditions are fulfilled:

(a) due to the urgency of the situation, caused by a sudden life-threatening or other sudden serious medical condition, the subject is unable to provide prior informed consent and to receive prior information on the clinical trial;

(b) there are scientific grounds to expect that participation of the subject in the clinical trial will have the potential to produce a direct clinically relevant benefit for the subject resulting in a measurable health-related improvement alleviating the suffering and/or improving the health of the subject, or in the diagnosis of its condition;

(c) it is not possible within the therapeutic window to supply all prior information to and obtain prior informed consent from his or her legally designated representative;

(d) the investigator certifies that he or she is not aware of any objections to participate in the clinical trial previously expressed by the subject;

(e) the clinical trial relates directly to the subject's medical condition because of which it is not possible within the therapeutic window to obtain prior informed consent from the subject or from his or her legally designated representative and to supply prior information, and the clinical trial is of such a nature that it may be conducted exclusively in emergency situations;

(f) the clinical trial poses a minimal risk to, and imposes a minimal burden on, the subject in comparison with the standard treatment of the subject's condition.

2. Following an intervention pursuant to paragraph 1, informed consent in accordance with Article 29 shall be sought to continue the participation of the subject in the clinical trial, and information on the clinical trial shall be given, in accordance with the following requirements:

(a) regarding incapacitated subjects and minors, the informed consent shall be sought by the investigator from his or her legally designated representative without undue delay and the information

referred to in Article 29(2) shall be given as soon as possible to the subject and to his or her legally designated representative;

(b) regarding other subjects, the informed consent shall be sought by the investigator without undue delay from the subject or his or her legally designated representative, whichever is sooner and the information referred to in Article 29(2) shall be given as soon as possible to the the subject or his or her legally designated representative, whichever is sooner.

For the purposes of point (b), where informed consent has been obtained from the legally designated representative, informed consent to continue the participation in the clinical trial shall be obtained from the subject as soon as he or she is capable of giving informed consent.

3. If the subject or, where applicable, his or her legally designated representative does not give consent, he or she shall be informed of the right to object to the use of data obtained from the clinical trial.

Chapter VI. START, END, TEMPORARY HALT, AND EARLY TERMINATION OF A CLINICAL TRIAL

Article 36

Notification of the start of a clinical trial and of the end of the recruitment of subjects

1. The sponsor shall notify each Member State concerned of the start of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the start of the clinical trial in relation to that Member State.

2. The sponsor shall notify each Member State concerned of the first visit of the first subject in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the first visit of the first subject in relation to that Member State.

3. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of the recruitment of subjects for a clinical trial in that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the recruitment of subjects. In case of re-start of recruitment, paragraph 1 shall apply.

Article 37

End of a clinical trial, temporary halt and early termination of a clinical trial and submission of the results

1. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in relation to that Member State through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in relation to that Member State.

2. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last Member State concerned.

3. The sponsor shall notify each Member State concerned of the end of a clinical trial in all Member States concerned and in all third countries in which the clinical trial has been conducted through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the end of the clinical trial in the last of the Member States concerned and third countries in which the clinical trial has been conducted.

4. Irrespective of the outcome of a clinical trial, within one year from the end of a clinical trial in all Member States concerned, the sponsor shall submit to the EU database a summary of the results of the clinical trial. The content of that summary is set out in Annex IV.

It shall be accompanied by a summary written in a manner that is understandable to laypersons. The content of that summary is set out in Annex V.

However, where, for scientific reasons detailed in the protocol, it is not possible to submit a summary of the results within one year, the summary of results shall be submitted as soon as it is available. In this case, the protocol shall specify when the results are going to be submitted, together with a justification.

In addition to the summary of the results, where the clinical trial was intended to be used for obtaining a marketing authorisation for the investigational medicinal product, the applicant for marketing authorisation shall submit to the EU database the clinical study report within 30 days after the day the marketing authorisation has been granted, the procedure for granting the marketing authorisation has been completed, or the applicant for marketing authorisation has withdrawn the application.

For cases where the sponsor decides to share raw data on a voluntary basis, the Commission shall produce guidelines for the formatting and sharing of those data.

5. The sponsor shall notify each Member State concerned of a temporary halt of a clinical trial in all Member States concerned for reasons not affecting the benefit-risk balance through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the temporary halt of the clinical trial in all Member States concerned and shall include the reasons for such action.

6. When a temporarily halted clinical trial referred to in paragraph 5 is resumed the sponsor shall notify each Member State concerned through the EU portal.

That notification shall be made within 15 days from the restart of the temporarily halted clinical trial in all Member States concerned.

7. If a temporarily halted clinical trial is not resumed within two years, the expiry date of this period or the date of the decision of the sponsor not to resume the clinical trial, whichever is earlier, shall be deemed to be the date of the end of the clinical trial. In the case of early termination of the clinical trial, the date of the early termination shall be deemed to be the date of the end of the clinical trial.

In the case of early termination of the clinical trial for reasons not affecting the benefit-risk balance, the sponsor shall notify each Member State concerned through the EU portal of the reasons for such action and, when appropriate, follow-up measures for the subjects.

8. Without prejudice to paragraph 4, where the clinical trial protocol provides for an intermediate data analysis date prior to the end of the clinical trial, and the respective results of the clinical trial are available, a summary of those results shall be submitted to the EU database within one year of the intermediate data analysis date.

Article 38

Temporary halt or early termination by the sponsor
for reasons of subject safety

1. For the purposes of this Regulation, the temporary halt or early termination of a clinical trial for reasons of a change of the benefit-risk balance shall be notified to the Member States concerned through the EU portal.

That notification shall be made without undue delay but not later than in 15 days of the date of the temporary halt or early termination. It shall include the reasons for such action and specify follow-up measures.

2. The restart of the clinical trial following a temporary halt as referred to in paragraph 1 shall be deemed to be a substantial modification subject to the authorisation procedure laid down in Chapter III.

Article 39

Update of the contents of the summary of results
and summary for laypersons

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to amend Annexes IV and V, in order to adapt them to technical progress or to take account of international regulatory developments, in which the Union or the Member States are involved, in the field of clinical trials.

Chapter VII. SAFETY REPORTING IN THE CONTEXT
OF A CLINICAL TRIAL

Article 40

Electronic database for safety reporting

1. The European Medicines Agency established by Regulation (EC) No 726/2004 (the "Agency") shall set up and maintain an electronic database for the reporting provided for in Articles 42 and 43. That database shall be a module of the database referred to in Article 24 of Regulation (EC) No 726/2004 (the "Eudravigilance database").

2. The Agency shall, in collaboration with Member States, develop a standard web-based structured form for the reporting by sponsors to the database referred to in paragraph 1 of suspected unexpected serious adverse reactions.

Article 41

Reporting of adverse events and serious adverse events
by the investigator to the sponsor

1. The investigator shall record and document adverse events or laboratory abnormalities identified in the protocol as critical to the safety evaluation and report them to the sponsor in accordance with the reporting requirements and within the periods specified in the protocol.

2. The investigator shall record and document all adverse events, unless the protocol provides differently. The investigator shall report to the sponsor all serious adverse events occurring to subjects

treated by him or her in the clinical trial, unless the protocol provides differently.

The investigator shall report serious adverse events to the sponsor without undue delay but not later than within 24 hours of obtaining knowledge of the events, unless, for certain serious adverse events, the protocol provides that no immediate reporting is required. Where relevant, the investigator shall send a follow-up report to the sponsor to allow the sponsor to assess whether the serious adverse event has an impact on the benefit-risk balance of the clinical trial.

3. The sponsor shall keep detailed records of all adverse events reported to it by the investigator.

4. If the investigator becomes aware of a serious adverse event with a suspected causal relationship to the investigational medicinal product that occurs after the end of the clinical trial in a subject treated by him or her, the investigator shall, without undue delay, report the serious adverse event to the sponsor.

Article 42

Reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Agency

1. The sponsor of a clinical trial performed in at least one Member State shall report electronically and without delay to the database referred to in Article 40(1) all relevant information about the following suspected unexpected serious adverse reactions:

(a) all suspected unexpected serious adverse reactions to investigational medicinal products occurring in that clinical trial, irrespective of whether the suspected unexpected serious adverse reaction has occurred at a clinical trial site in the Union or in a third country;

(b) all suspected unexpected serious adverse reactions related to the same active substance, regardless of pharmaceutical form and strength or indication investigated, in investigational medicinal products used in the clinical trial, occurring in a clinical trial performed exclusively in a third country, if that clinical trial is sponsored:

(i) by that sponsor, or

(ii) by another sponsor who is either part of the same parent company as the sponsor of the clinical trial, or who develops a medicinal product jointly, on the basis of a formal agreement, with the sponsor of the clinical trial. For this purpose, provision of the investigational medicinal product or information to a future potential marketing authorisation holder on safety matters shall not be considered a joint development; and

(c) all suspected unexpected serious adverse reactions to investigational medicinal products occurring in any of the subjects of the clinical trial, which are identified by or come to the attention of the sponsor after the end of the clinical trial.

2. The period for the reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Agency shall take account of the seriousness of the reaction and shall be as follows:

(a) in the case of fatal or life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions, as soon as possible and in any event not later than seven days after the sponsor became aware of the reaction;

(b) in the case of non-fatal or non-life-threatening suspected unexpected serious adverse reactions, not later than 15 days after the sponsor became aware of the reaction;

(c) in the case of a suspected unexpected serious adverse reaction which was initially considered to be non-fatal or non-life threatening but which turns out to be fatal or life-threatening, as soon as possible and in any event not later than seven days after the sponsor became aware of the reaction being fatal or

life-threatening.

Where necessary to ensure timely reporting, the sponsor may, in accordance with section 2.4 of Annex III, submit an initial incomplete report followed up by a complete report.

3. Where a sponsor, due to a lack of resources, does not have the possibility to report to the database referred to in Article 40(1) and the sponsor has the agreement of the Member State concerned, it may report to the Member State where the suspected unexpected serious adverse reaction occurred. That Member State shall report the suspected unexpected serious adverse reaction in accordance with paragraph 1 of this Article.

Article 43

Annual reporting by the sponsor to the Agency

1. Regarding investigational medicinal products other than placebo, the sponsor shall submit annually through the database referred to in Article 40(1) to the Agency a report on the safety of each investigational medicinal product used in a clinical trial for which it is the sponsor.

2. In the case of a clinical trial involving the use of more than one investigational medicinal product, the sponsor may, if provided for in the protocol, submit a single safety report on all investigational medicinal products used in that clinical trial.

3. The annual report referred to in paragraph 1 shall only contain aggregate and anonymised data.

4. The obligation referred to in paragraph 1 starts with the first authorisation of a clinical trial in accordance with this Regulation. It ends with the end of the last clinical trial conducted by the sponsor with the investigational medicinal product.

Article 44

Assessment by Member States

1. The Agency shall, by electronic means, forward to the Member States concerned the information reported in accordance with Article 42 and 43.

2. Member States shall cooperate in assessing the information reported in accordance with Articles 42 and 43. The Commission may, by means of implementing acts, set up and modify the rules on such cooperation. Those implementing acts shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 88(2).

3. The responsible ethics committee shall be involved in the assessment of the information referred to in paragraphs 1 and 2, if it has been provided for in the law of the Member State concerned.

Article 45

Technical aspects

Technical aspects for safety reporting in accordance with Articles 41 to 44 are contained in Annex III. Where necessary in order to improve the level of protection of subjects, the Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to amend Annex III for any of the following purposes:

(a) improving the information on the safety of medicinal products;

(b) adapting technical requirements to technical progress;

(c) taking account of international regulatory developments in the field of safety requirements in clinical trials, endorsed by bodies in which the Union or the Member States participate.

Article 46

Reporting with regard to auxiliary medicinal products

Safety reporting with regard to auxiliary medicinal products shall be made in accordance with Chapter 3 of Title IX of Directive 2001/83/EC.

Chapter VIII. CONDUCT OF A CLINICAL TRIAL, SUPERVISION BY THE SPONSOR, TRAINING AND EXPERIENCE, AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

Article 47

Compliance with the protocol and good clinical practice

The sponsor of a clinical trial and the investigator shall ensure that the clinical trial is conducted in accordance with the protocol and with the principles of good clinical practice.

Without prejudice to any other provision of Union law or Commission guidelines, the sponsor and the investigator, when drawing up the protocol and when applying this Regulation and the protocol, shall also take appropriate account of the quality standards and the ICH guidelines on good clinical practice.

The Commission shall make publicly available the detailed ICH guidelines on good clinical practice referred to in the second paragraph.

Article 48

Monitoring

In order to verify that the rights, safety and well-being of subjects are protected, that the reported data are reliable and robust, and that the conduct of the clinical trial is in compliance with the requirements of this Regulation, the sponsor shall adequately monitor the conduct of a clinical trial. The extent and nature of the monitoring shall be determined by the sponsor on the basis of an assessment that takes into consideration all characteristics of the clinical trial, including the following characteristics:

(a) whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial;

(b) the objective and methodology of the clinical trial; and

(c) the degree of deviation of the intervention from normal clinical practice.

Article 49

Suitability of individuals involved in conducting the clinical trial

The investigator shall be a medical doctor as defined in national law, or a person following a profession which is recognised in the Member State concerned as qualifying for an investigator because of the necessary scientific knowledge and experience in patient care.

Other individuals involved in conducting a clinical trial shall be suitably qualified by education, training and experience to perform their tasks.

Article 50

Suitability of clinical trial sites

The facilities where the clinical trial is to be conducted shall be suitable for the conduct of the clinical trial in compliance with the requirements of this Regulation.

Article 51

Traceability, storage, return and destruction
of investigational medicinal products

1. Investigational medicinal products shall be traceable. They shall be stored, returned and/or destroyed as appropriate and proportionate to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, in particular, taking into account whether the investigational medicinal product is an authorised investigational medicinal product, and whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial.

The first subparagraph shall also apply to unauthorised auxiliary medicinal products.

2. The relevant information regarding the traceability, storage, return and destruction of medicinal products referred to in paragraph 1 shall be contained in the application dossier.

Article 52

Reporting of serious breaches

1. The sponsor shall notify the Member States concerned about a serious breach of this Regulation or of the version of the protocol applicable at the time of the breach through the EU portal without undue delay but not later than seven days of becoming aware of that breach.

2. For the purposes of this Article, a "serious breach" means a breach likely to affect to a significant degree the safety and rights of a subject or the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

Article 53

Other reporting obligations relevant for subject safety

1. The sponsor shall notify the Member States concerned through the EU portal of all unexpected events which affect the benefit-risk balance of the clinical trial, but are not suspected unexpected serious adverse reactions as referred to in Article 42. That notification shall be made without undue delay but no later than 15 days from the date the sponsor became aware of this event.

2. The sponsor shall submit to the Member States concerned, through the EU portal, all inspection reports of third country authorities concerning the clinical trial. When requested by a Member State concerned, the sponsor shall submit a translation of the report or of its summary in an official language of the Union indicated in the request.

Article 54

Urgent safety measures

1. Where an unexpected event is likely to seriously affect the benefit-risk balance, the sponsor and the investigator shall take appropriate urgent safety measures to protect the subjects.

2. The sponsor shall notify the Member States concerned, through the EU portal, of the event and the measures taken.

That notification shall be made without undue delay but no later than seven days from the date the measures have been taken.

3. This Article is without prejudice to Chapters III and VII.

Article 55

Investigator's brochure

1. The sponsor shall provide the investigator with the investigator's brochure.

2. The investigator's brochure shall be updated where new and relevant safety information becomes available, and shall be reviewed by the sponsor at least once per year.

Article 56

Recording, processing, handling and storage of information

1. All clinical trial information shall be recorded, processed, handled, and stored by the sponsor or investigator, as applicable, in such a way that it can be accurately reported, interpreted and verified while the confidentiality of records and the personal data of the subjects remain protected in accordance with the applicable law on personal data protection.

2. Appropriate technical and organisational measures shall be implemented to protect information and personal data processed against unauthorised or unlawful access, disclosure, dissemination, alteration, or destruction or accidental loss, in particular where the processing involves the transmission over a network.

Article 57

Clinical trial master file

The sponsor and the investigator shall keep a clinical trial master file. The clinical trial master file shall at all times contain the essential documents relating to that clinical trial which allow verification of the conduct of a clinical trial and the quality of the data generated, taking into account all characteristics of the clinical trial, including in particular whether the clinical trial is a low-intervention clinical trial. It shall be readily available, and directly accessible upon request, to the Member States.

The clinical trial master file kept by the investigator and that kept by the sponsor may have a different content if this is justified by the different nature of the responsibilities of the investigator and the sponsor.

Article 58

Archiving of the clinical trial master file

Unless other Union law requires archiving for a longer period, the sponsor and the investigator shall

archive the content of the clinical trial master file for at least 25 years after the end of the clinical trial. However, the medical files of subjects shall be archived in accordance with national law.

The content of the clinical trial master file shall be archived in a way that ensures that it is readily available and accessible, upon request, to the competent authorities.

Any transfer of ownership of the content of the clinical trial master file shall be documented. The new owner shall assume the responsibilities set out in this Article.

The sponsor shall appoint individuals within its organisation to be responsible for archives. Access to archives shall be restricted to those individuals.

The media used to archive the content of the clinical trial master file shall be such that the content remains complete and legible throughout the period referred to in the first paragraph.

Any alteration to the content of the clinical trial master file shall be traceable.

Article 59

Auxiliary medicinal products

1. Only authorised auxiliary medicinal products may be used in a clinical trial.

2. Paragraph 1 shall not apply where no authorised auxiliary medicinal product is available in the Union or where the sponsor cannot reasonably be expected to use an authorised auxiliary medicinal product. A justification to this effect shall be included in the protocol.

3. Member States shall ensure that unauthorised auxiliary medicinal products may enter their territories for the purpose of their use in a clinical trial in accordance with paragraph 2.

Chapter IX. MANUFACTURING AND IMPORT OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

Article 60

Scope of this Chapter

This Chapter shall apply to the manufacture and import of investigational medicinal products and auxiliary medicinal products.

Article 61

Authorisation of manufacturing and import

1. The manufacturing and import of investigational medicinal products in the Union shall be subject to the holding of an authorisation.

2. In order to obtain the authorisation referred to in paragraph 1, the applicant shall meet the following requirements:

(a) it shall have at its disposal, for manufacture or import, suitable and sufficient premises, technical equipment and control facilities complying with the requirements set out in this Regulation;

(b) it shall have permanently and continuously at its disposal the services of at least one qualified person who fulfils the conditions of qualification set out in Article 49(2) and (3) of Directive 2001/83/EC ("qualified person").

3. The applicant shall specify, in the application for authorisation, the types and pharmaceutical forms of the investigational medicinal product manufactured or imported, the manufacturing or import operations, the manufacturing process where relevant, the site where the investigational medicinal products are to be manufactured or the site in the Union to which they are to be imported, and detailed information concerning the qualified person.

4. Articles 42 to 45, and point (e) of Article 46 of Directive 2001/83/EC shall apply mutatis mutandis to the authorisation referred to in paragraph 1.

5. Paragraph 1 shall not apply to any of the following processes:

(a) re-labelling or re-packaging, where those processes are carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member State concerned to carry out such processes, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State;

(b) preparation of radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics, by pharmacists or other persons legally authorised in the Member State concerned to carry out such process, and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State;

(c) the preparation of medicinal products referred to in points (1) and (2) of Article 3 of Directive 2001/83/EC for use as investigational medicinal products, where this process is carried out in hospitals, health centres or clinics legally authorised in the Member State concerned to carry out such process and if the investigational medicinal products are intended to be used exclusively in hospitals, health centres or clinics taking part in the same clinical trial in the same Member State.

6. Member States shall make the processes set out in paragraph 5 subject to appropriate and proportionate requirements to ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial. They shall subject the processes to regular inspections.

Article 62

Responsibilities of the qualified person

1. The qualified person shall ensure that each batch of investigational medicinal products manufactured in or imported into the Union complies with the requirements set out in Article 63 and shall certify that those requirements are fulfilled.

2. The certification referred to in paragraph 1 shall be made available by the sponsor at the request of the Member State concerned.

Article 63

Manufacturing and import

1. Investigational medicinal products shall be manufactured by applying manufacturing practice which ensures the quality of such medicinal products in order to safeguard the safety of the subject and the reliability and robustness of clinical data generated in the clinical trial ("good manufacturing practice"). The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in order to specify the principles and guidelines of good manufacturing practice and the detailed arrangements for inspection for ensuring the quality of investigational medicinal products, taking account of subject safety or data reliability and robustness, technical progress and global regulatory developments in which the Union or the Member States are involved.

In addition, the Commission shall also adopt and publish detailed guidelines in line with those principles of good manufacturing practice and revise them when necessary in order to take account of technical and scientific progress.

2. Paragraph 1 shall not apply to the processes referred to in Article 61(5).

3. Investigational medicinal products imported into the Union shall be manufactured by applying quality standards at least equivalent to those laid down pursuant to paragraph 1.

4. The Member States shall ensure compliance with the requirements of this Article by means of inspections.

Article 64

Modification of authorised investigational medicinal products

Articles 61, 62 and 63 shall apply to authorised investigational medicinal products only as regards any modification of such products not covered by a marketing authorisation.

Article 65

Manufacturing of auxiliary medicinal products

Where the auxiliary medicinal product is not authorised, or where an authorised auxiliary medicinal product is modified while such modification is not covered by a marketing authorisation, it shall be manufactured according to the good manufacturing practice referred to in Article 63(1) or to at least an equivalent standard, in order to ensure appropriate quality.

Chapter X. LABELLING

Article 66

Unauthorised investigational and unauthorised auxiliary medicinal products

1. The following information shall appear on the outer packaging and on the immediate packaging of unauthorised investigational medicinal products and unauthorised auxiliary medicinal products:

(a) information to identify contact persons or persons involved in the clinical trial;

(b) information to identify the clinical trial;

(c) information to identify the medicinal product;

(d) information related to the use of the medicinal product.

2. The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall ensure subject safety and reliability and robustness of the data generated in the clinical trial, while taking account of the design of the clinical trial, whether the products are investigational or auxiliary medicinal product, and whether they are products with particular characteristics.

The information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging shall be clearly legible.

A list of information which is to appear on the outer packaging and immediate packaging is set out

in Annex VI.

Article 67

Authorised investigational and authorised auxiliary medicinal products

1. Authorised investigational medicinal products and authorised auxiliary medicinal products shall be labelled:

(a) in accordance with Article 66(1); or

(b) in accordance with Title V of Directive 2001/83/EC.

2. Notwithstanding point (b) of paragraph 1, where the specific circumstances, provided for in the protocol, of a clinical trial so require in order to ensure the safety of the subject or the reliability and robustness of data generated in a clinical trial, additional particulars relating to the identification of the clinical trial and of the contact person shall appear on the outer packaging and the immediate packaging of authorised investigational medicinal products. A list of these additional particulars appearing on the outer packaging and immediate packaging is set out in section C of Annex VI.

Article 68

Radiopharmaceuticals used as investigational medicinal products or as auxiliary medicinal products for a medical diagnosis

Articles 66 and 67 shall not apply to radiopharmaceuticals used as diagnostic investigational medicinal products or as diagnostic auxiliary medicinal products.

The products referred to in the first paragraph shall be labelled appropriately in order to ensure the safety of the subject and the reliability and robustness of data generated in the clinical trial.

Article 69

Language

The language of the information on the label shall be determined by the Member State concerned. The medicinal product may be labelled in several languages.

Article 70

Delegated act

The Commission shall be empowered to adopt delegated acts in accordance with Article 89 in respect of amending Annex VI in order to ensure subject safety and the reliability and robustness of data generated in a clinical trial or to take account of technical progress.

Chapter XI. SPONSOR AND INVESTIGATOR

Article 71

Sponsor

A clinical trial may have one or several sponsors.

Any sponsor may delegate, in a written contract, any or all of its tasks to an individual, a company, an institution or an organisation. Such delegation shall be without prejudice to the responsibility of the sponsor, in particular regarding the safety of subjects and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial.

The investigator and the sponsor may be the same person.

Article 72

Co-sponsorship

1. Without prejudice to Article 74, where a clinical trial has more than one sponsor, all sponsors shall have the responsibilities of a sponsor set out in this Regulation, unless the sponsors decide otherwise in a written contract setting out their respective responsibilities. Where the contract does not specify to which sponsor a given responsibility is attributed, that responsibility shall lie with all sponsors.

2. By way of derogation from paragraph 1, the sponsors shall be jointly responsible for establishing:

(a) a sponsor responsible for compliance with the obligations of a sponsor in the authorisation procedures set out in Chapters II and III;

(b) a sponsor responsible for being a contact point for receiving all questions from subjects, investigators or any Member State concerned regarding the clinical trial and providing answers to them;

(c) a sponsor responsible for implementing the measures taken in accordance with Article 77.

Article 73

Principal investigator

A principal investigator shall ensure compliance of a clinical trial at a clinical trial site with the requirements of this Regulation.

The principal investigator shall assign tasks among the members of the team of investigators in a way which is not compromising the safety of subjects and the reliability and robustness of the data generated in the clinical trial at that clinical trial site.

Article 74

Legal representative of the sponsor in the Union

1. Where the sponsor of a clinical trial is not established in the Union, that sponsor shall ensure that a natural or legal person is established in the Union as its legal representative. Such legal representative shall be responsible for ensuring compliance with the sponsor's obligations pursuant to this Regulation, and shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation. Any communication to that legal representative shall be deemed to be a communication to the sponsor.

2. Member States may choose not to apply paragraph 1 as regards clinical trials to be conducted solely on their territory, or on their territory and the territory of a third country, provided that they ensure that the sponsor establishes at least a contact person on their territory in respect of that clinical trial who shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation.

3. As regards clinical trials to be conducted in more than one Member State, all those Member

States may choose not to apply paragraph 1 provided that they ensure that the sponsor establishes at least a contact person in the Union in respect of that clinical trial who shall be the addressee for all communications with the sponsor provided for in this Regulation.

Article 75

Liability

This Chapter shall not affect the civil and criminal liability of the sponsor, investigator, or persons to whom the sponsor has delegated tasks.

Chapter XII. DAMAGE COMPENSATION

Article 76

Damage compensation

1. Member States shall ensure that systems for compensation for any damage suffered by a subject resulting from participation in a clinical trial conducted on their territory are in place in the form of insurance, a guarantee, or a similar arrangement that is equivalent as regards its purpose and which is appropriate to the nature and the extent of the risk.

2. The sponsor and the investigator shall make use of the system referred to in paragraph 1 in the form appropriate for the Member State concerned where the clinical trial is conducted.

3. Member States shall not require any additional use of the system referred to in paragraph 1 from the sponsor for low-intervention clinical trials, if any possible damage that could be suffered by a subject resulting from the use of the investigational medicinal product in accordance with the protocol of that specific clinical trial on the territory of that Member State is covered by the applicable compensation system already in place.

Chapter XIII. SUPERVISION BY MEMBER STATES, UNION INSPECTIONS AND CONTROLS

Article 77

Corrective measures to be taken by Member States

1. Where a Member State concerned has justified grounds for considering that the requirements set out in this Regulation are no longer met, it may take the following measures on its territory:

(a) revoke the authorisation of a clinical trial;

(b) suspend a clinical trial;

(c) require the sponsor to modify any aspect of the clinical trial.

2. Before the Member State concerned takes any of the measures referred to in paragraph 1 it shall, except where immediate action is required, ask the sponsor and/or the investigator for their opinion. That opinion shall be delivered within seven days.

3. The Member State concerned shall immediately after taking a measure referred to in paragraph 1 inform all Member States concerned through the EU portal.

4. Each Member State concerned may consult the other Member States concerned before taking

any of the measures referred to in paragraph 1.

Article 78

Member State inspections

1. Member States shall appoint inspectors to perform inspections in order to supervise compliance with this Regulation. They shall ensure that those inspectors are adequately qualified and trained.

2. Inspections shall be conducted under the responsibility of the Member State where the inspection takes place.

3. Where a Member State concerned intends to carry out an inspection on its territory or in a third country with regard to one or several clinical trials which are conducted in more than one Member State concerned, it shall notify its intention to the other Member States concerned, the Commission and the Agency, through the EU portal, and shall inform them of its findings after the inspection.

4. Inspections fees, if any, may be waived for non-commercial sponsors.

5. In order to efficiently use the resources available and to avoid duplications, the Agency shall coordinate the cooperation between Member States concerned on inspections conducted in Member States, in third countries, and inspections conducted in the framework of an application for a marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004.

6. Following an inspection, the Member State under whose responsibility the inspection has been conducted shall draw up an inspection report. That Member State shall make the inspection report available to the inspected entity and the sponsor of the relevant clinical trial and shall submit the inspection report through the EU portal.

7. The Commission shall specify, by means of implementing acts, the detailed arrangements for the inspection procedures including the qualification and training requirements for inspectors. Those implementing acts shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 88(2).

Article 79

Union controls

1. The Commission may conduct controls in order to verify:

(a) whether Member States correctly supervise compliance with this Regulation;

(b) whether the regulatory system applicable to clinical trials conducted outside the Union ensures that point 8 of the Introduction and general principles contained in Annex I to Directive 2001/83/EC is complied with;

(c) whether the regulatory system applicable to clinical trials conducted outside the Union ensures that Article 25(5) of this Regulation is complied with.

2. The Union controls referred to in point (a) of paragraph 1 shall be organised in cooperation with the Member States concerned.

The Commission shall prepare in cooperation with the Member States a programme for the Union controls referred to in points (b) and (c) of paragraph 1.

The Commission shall report on the findings of each Union control carried out. Those reports shall,

if appropriate, contain recommendations. The Commission shall submit those reports through the EU portal.

Chapter XIV. IT INFRASTRUCTURE

Article 80

EU portal

The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a portal at Union level as a single entry point for the submission of data and information relating to clinical trials in accordance with this Regulation. The EU portal shall be technically advanced and user-friendly so as to avoid unnecessary work.

Data and information submitted through the EU portal shall be stored in the EU database.

Article 81

EU database

1. The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, set up and maintain a EU database at Union level. The Agency shall be considered to be the controller of the EU database and shall be responsible for avoiding unnecessary duplication between the EU database and the EudraCT and Eudravigilance databases.

The EU database shall contain the data and information submitted in accordance with this Regulation.

The EU database shall identify each clinical trial by a unique EU trial number. The sponsor shall refer to this EU trial number in any subsequent submission relating or referring to that clinical trial.

2. The EU database shall be established to enable cooperation between the competent authorities of the Member States concerned to the extent that it is necessary for the application of this Regulation and to search for specific clinical trials. It shall also facilitate the communication between sponsors and Member States concerned and enable sponsors to refer to previous submissions of an application for authorisation of a clinical trial or a substantial modification. It shall also enable citizens of the Union to have access to clinical information about medicinal products. To this end all data held in the EU database shall be in an easily searchable format, all related data shall be grouped together by way of the EU trial number, and hyperlinks shall be provided to link together related data and documents held on the EU database and other databases managed by the Agency.

3. The EU database shall support the recording and submission to the Medicinal Product Dictionary, contained in the Eudravigilance database, of all the data on medicinal products without a marketing authorisation in the Union and substances not authorised as part of a medicinal product in the Union, that are necessary for the maintenance of that dictionary. To this effect and also with the purpose of enabling the sponsor to cross-refer to prior applications, an EU medicinal product number shall be issued for every medicinal product without a marketing authorisation and an EU active substances code shall be issued for each new active substance not previously authorised as part of a medicinal product in the Union. This shall be done before or during the application for authorisation of the first clinical trial with that product or active substance submitted in accordance with this Regulation. Those numbers shall be mentioned in all subsequent applications for clinical trials and for substantial modifications.

The data submitted, in accordance with the first subparagraph, describing medicinal products and substances shall comply with Union and international standards for the identification of medicinal products and active substances. When an investigational medicinal product which already has a marketing

authorisation in the Union and/or an active substance which is part of a medicinal product with a marketing authorisation in the Union, is to be used in a clinical trial, the relevant product and active substance numbers shall be referred to in the application for that clinical trial.

4. The EU database shall be publicly accessible unless, for all or part of the data and information contained therein, confidentiality is justified on any of the following grounds:

(a) protecting personal data in accordance with Regulation (EC) No 45/2001;

(b) protecting commercially confidential information, in particular through taking into account the status of the marketing authorisation for the medicinal product, unless there is an overriding public interest in disclosure;

(c) protecting confidential communication between Member States in relation to the preparation of the assessment report;

(d) ensuring effective supervision of the conduct of a clinical trial by Member States.

5. Without prejudice to paragraph 4, unless there is an overriding public interest in disclosure, data contained in the application dossier shall not be publicly accessible before the decision on the clinical trial has been made.

6. The EU database shall contain personal data only insofar as this is necessary for the purposes of paragraph 2.

7. No personal data of subjects shall be publicly accessible.

8. The user interface of the EU database shall be available in all official languages of the Union.

9. The sponsor shall permanently update in the EU database information on any changes to the clinical trials which are not substantial modifications but are relevant for the supervision of the clinical trial by the Member States concerned.

10. The Agency, the Commission and Member States shall ensure that the data subject may effectively exercise his or her rights to information, to access, to rectify and to object in accordance with Regulation (EC) No 45/2001 and national data protection legislation implementing Directive 95/46/EC, respectively. They shall ensure that the data subject may effectively exercise the right of access to data relating to him or her, and the right to have inaccurate or incomplete data corrected or erased. Within their respective responsibilities, the Agency, the Commission and Member States shall ensure that inaccurate and unlawfully processed data are deleted, in accordance with the applicable law. Corrections and deletions shall be carried out as soon as possible, but no later than 60 days of a request being made by a data subject.

Article 82

Functionality of the EU portal and the EU database

1. The Agency shall, in collaboration with the Member States and the Commission, draw up the functional specifications for the EU portal and the EU database, together with the time frame for their implementation.

2. The Management Board of the Agency shall, on the basis of an independent audit report, inform the Commission when it has verified that the EU portal and the EU database have achieved full functionality and the systems meet the functional specifications drawn up pursuant to paragraph 1.

3. The Commission shall, when it is satisfied that the conditions referred to in paragraph 2 have

been fulfilled, publish a notice to that effect in the Official Journal of the European Union.

Chapter XV. COOPERATION BETWEEN MEMBER STATES

Article 83

National contact points

1. Each Member State shall designate one national contact point in order to facilitate the functioning of the procedures set out in Chapters II and III.

2. Each Member State shall communicate the contact point referred to in paragraph 1 to the Commission. The Commission shall publish a list of the national contact points.

Article 84

Support by the Agency and the Commission

The Agency shall support the functioning of the cooperation of the Member States in the framework of the authorisation procedures set out in Chapters II and III of this Regulation by maintaining and updating the EU portal and the EU database in accordance with the experience acquired during the implementation of this Regulation.

The Commission shall support the functioning of the cooperation of the Member States referred to in Article 44(2).

Article 85

Clinical Trials Coordination and Advisory Group

1. A Clinical Trials Coordination and Advisory Group (CTAG), composed of the national contact points referred to in Article 83 is hereby established.

2. The CTAG shall have the following tasks:

(a) to support the exchange of information between the Member States and the Commission on the experience acquired with regard to the implementation of this Regulation;

(b) to assist the Commission in providing the support referred to in the second paragraph of Article 84;

(c) to prepare recommendations on criteria regarding the selection of a reporting Member State.

3. The CTAG shall be chaired by a representative of the Commission.

4. The CTAG shall meet at regular intervals and whenever the situation requires, on a request from the Commission or a Member State. Any item of the agenda of the meeting shall be placed at the request of the Commission or a Member State.

5. The secretariat shall be provided by the Commission.

6. The CTAG shall draw up its rules of procedure. The rules of procedure shall be made public.

Chapter XVI. FEES

Article 86

General principle

This Regulation shall be without prejudice to the possibility for Member States to levy a fee for the activities set out in this Regulation, provided that the level of the fee is set in a transparent manner and on the basis of cost recovery principles. Member States may establish reduced fees for non-commercial clinical trials.

Article 87

One payment per activity per Member State

A Member State shall not require, for an assessment as referred to in Chapters II and III, multiple payments to different bodies involved in this assessment.

Chapter XVII. IMPLEMENTING ACTS AND DELEGATED ACTS

Article 88

Committee procedure

1. The Commission shall be assisted by the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use established by Directive 2001/83/EC. That committee shall be a committee within the meaning of Regulation (EU) No 182/2011.

2. Where reference is made to this paragraph, Article 5 of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.

Where the committee delivers no opinion, the Commission shall not adopt the draft implementing act and the third subparagraph of Article 5(4) of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.

Article 89

Exercise of the delegation

1. The power to adopt delegated acts is conferred on the Commission subject to the conditions laid down in this Article.

2. The power to adopt delegated acts referred to in Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 shall be conferred on the Commission for a period of five years from the date referred to in the second paragraph of Article 99. The Commission shall draw up a report in respect of the delegated powers not later than six months before the end of the five year period. The delegation of powers shall be tacitly extended for periods of an identical duration, unless the European Parliament or the Council opposes such extension not later than three months before the end of each period.

3. The delegation of power referred to in Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 may be revoked at any time by the European Parliament or by the Council. A decision of revocation shall put an end to the delegation of the power specified in that decision. It shall take effect the day following the publication of the decision in the Official Journal of the European Union or at a later date specified therein. It shall not affect the validity of any delegated acts already in force.

4. As soon as it adopts a delegated act, the Commission shall notify it simultaneously to the European Parliament and to the Council.

5. A delegated act adopted pursuant to Articles 27, 39, 45, 63(1) and 70 shall enter into force only if no objection has been expressed either by the European Parliament or the Council within a period of

two months from notification of that act to the European Parliament and the Council or if, before the expiry of that period, the European Parliament and the Council have both informed the Commission that they will not object. That period shall be extended by two months at the initiative of the European Parliament or the Council.

Chapter XVIII. MISCELLANEOUS PROVISIONS

Article 90

Specific requirements for special groups of medicinal products

This Regulation shall not affect the application of national law prohibiting or restricting the use of any specific type of human or animal cells, or the sale, supply or use of medicinal products containing, consisting of or derived from those cells, or of medicinal products used as abortifacients or of medicinal products containing narcotic substances within the meaning of the relevant international conventions in force such as the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 of the United Nations. The Member States shall communicate that national law to the Commission.

No gene therapy clinical trials may be carried out which result in modifications to the subject's germ line genetic identity.

Article 91

Relation with other Union legislation

This Regulation shall be without prejudice to Council Directive 97/43/Euratom <1>, Council Directive 96/29/Euratom <2>, Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council <3>, Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council <4>, Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council <5>, Directive 2010/53/EC of the European Parliament and of the Council <6>, and Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council <7>.

<1> Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing Directive 84/466/Euratom (OJ L 180, 9.7.1997, p. 22).

<2> Council Directive 96/29/Euratom of 13 May 1996 laying down basic safety standards for the protection of the health of workers and the general public against the dangers arising from ionizing radiation (OJ L 159, 29.6.1996, p. 1).

<3> Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC (OJ L 106, 17.4.2001, p. 1).

<4> Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells (OJ L 102, 7.4.2004, p. 48).

<5> Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC (OJ L 33, 8.2.2003, p. 30).

<6> Directive 2010/53/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards

of quality and safety of human organs intended for transplantation (OJ L 207, 6.8.2010, p. 14).

<7> Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified microorganisms (OJ L 125, 21.5.2009, p. 75).

Article 92

Investigational medicinal products, other products and procedures, free of charge for the subject

Without prejudice to the Member States' competence for the definition of their health policy and for the organisation and delivery of health services and medical care, the costs for investigational medicinal products, auxiliary medicinal products, medical devices used for their administration and procedures specifically required by the protocol shall not be borne by the subject, unless the law of the Member State concerned provides otherwise.

Article 93

Data protection

1. Member States shall apply Directive 95/46/EC to the processing of personal data carried out in the Member States pursuant to this Regulation.

2. Regulation (EC) No 45/2001 shall apply to the processing of personal data carried out by the Commission and the Agency pursuant to this Regulation.

Article 94

Penalties

1. Member States shall lay down rules on penalties applicable to infringements of this Regulation and shall take all measures necessary to ensure that they are implemented. The penalties provided for shall be effective, proportionate and dissuasive.

2. The rules referred to in paragraph 1 shall address, inter alia, the following:

(a) non-compliance with the provisions laid down in this Regulation on submission of information intended to be made publicly available to the EU database;

(b) non-compliance with the provisions laid down in this Regulation on subject safety.

Article 95

Civil and criminal liability

This Regulation is without prejudice to national and Union law on the civil and criminal liability of a sponsor or an investigator.

Chapter XIX. FINAL PROVISIONS

Article 96

Repeal

1. Directive 2001/20/EC is repealed as from the date referred to in the second paragraph of Article

99.

2. References to Directive 2001/20/EC shall be construed as references to this Regulation and shall be read in accordance with the correlation table laid down in Annex VII.

Article 97

Review

Five years after the date referred to in the second paragraph of Article 99, and every five years thereafter, the Commission shall present a report to the European Parliament and to the Council on the application of this Regulation. That report shall include an assessment of the impact that the Regulation has had on scientific and technological progress, comprehensive information on the different types of clinical trials authorised pursuant to this Regulation, and the measures required in order to maintain the competitiveness of European clinical research. The Commission shall, if appropriate, present a legislative proposal based on that report in order to update the provisions set out in this Regulation.

Article 98

Transitional provision

1. By way of derogation from Article 96(1) of this Regulation, where the request for authorisation of a clinical trial has been submitted before the date referred to in the second paragraph of Article 99 of this Regulation pursuant to Directive 2001/20/EC, that clinical trial shall continue to be governed by that Directive until three years from that date.

2. By way of derogation from Article 96(1) of this Regulation, where the request for authorisation of a clinical trial is submitted between six months after the date of publication of the notice referred to in Article 82(3) of this Regulation and 18 months after the date of publication of that notice, or, if the publication of that notice occurs earlier than 28 November 2015, where that request is submitted between 28 May 2016 and 28 May 2017, that clinical trial may be started in accordance with Articles 6, 7 and 9 of Directive 2001/20/EC. That clinical trial shall continue to be governed by that Directive until 42 months after the date of publication of the notice referred to in Article 82(3) of this Regulation, or, if that publication occurs earlier than 28 November 2015, until 28 May 2019.

Article 99

Entry into force

This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the Official Journal of the European Union.

It shall apply as from six months after the publication of the notice referred to in Article 82(3), but in any event no earlier than 28 May 2016.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Strasbourg, 16 April 2014.

Annex I

APPLICATION DOSSIER FOR THE INITIAL APPLICATION

A. INTRODUCTION AND GENERAL PRINCIPLES

1. The sponsor shall, where appropriate, refer to any previous applications. If these applications have been submitted by another sponsor, the written agreement from that sponsor shall be submitted.

2. Where a clinical trial has more than one sponsor, detailed information of the responsibilities of each of the sponsors shall be submitted in the application dossier.

3. The application shall be signed by the sponsor or a representative of the sponsor. This signature confirms that the sponsor is satisfied that:

(a) the information provided is complete;

(b) the attached documents contain an accurate account of the information available;

(c) the clinical trial is to be conducted in accordance with the protocol; and

(d) the clinical trial is to be conducted in accordance with this Regulation.

4. The application dossier for an application limited to Part I of the assessment report referred to in Article 11 shall be limited to sections B to J and Q of this Annex.

5. Without prejudice to Article 26, the application dossier for an application limited to Part II of the assessment report referred to in Article 11 and the application dossier for an application referred to in Article 14 shall be limited to sections K to R of this Annex.

B. COVER LETTER

6. The cover letter shall specify the EU trial number and the universal trial number and shall draw attention to any features which are particular to the clinical trial.

7. However, in the cover letter it is not necessary to reproduce information already contained in the EU application form, with the following exceptions:

(a) specific features of the clinical trial population, such as subjects not able to give informed consent, minors and pregnant or breastfeeding women;

(b) whether the clinical trial involves the first administration of a new active substance to humans;

(c) whether scientific advice relating to the clinical trial or the investigational medicinal product has been given by the Agency, a Member State or a third country;

(d) whether the clinical trial is part or is intended to be part of a Paediatric Investigation Plan (PIP) as referred to in Title II, Chapter 3, of Regulation (EC) No 1901/2006 (if the Agency has already issued a decision on the PIP, the cover letter contains the link to the decision of the Agency on its website);

(e) whether investigational medicinal products or auxiliary medicinal products are a narcotic, psychotropic or radiopharmaceutical;

(f) whether the investigational medicinal products consist of or contain a genetically-modified organism or organisms;

(g) whether the sponsor has obtained an orphan designation for the investigational medicinal product for an orphan condition;

(h) a comprehensive list, including the regulatory status, of all investigational medicinal products and a list of all auxiliary medicinal products; and

(i) a list of medical devices which are to be investigated in the clinical trial but which are not part of the investigational medicinal product or products, together with a statement as to whether the medical devices are CE-marked for the intended use.

8. The cover letter shall indicate where the information listed in paragraph 7 is contained in the application dossier.

9. The cover letter shall indicate if the clinical trial is considered by the sponsor to be a low-intervention clinical trial and shall contain a detailed justification thereof.

10. The cover letter shall indicate if the methodology of the clinical trial requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products in a clinical trial, and as a consequence whether informed consent will be obtained by simplified means.

11. The cover letter shall indicate the location in the application dossier of the information necessary for assessing whether an adverse reaction is a suspected unexpected serious adverse reaction, that is the reference safety information.

12. In the case of a resubmission, the cover letter shall specify the EU trial number for the previous clinical trial application, highlight the changes as compared to the previous submission and, if applicable, specify how any unresolved issues in the first submission have been addressed.

C. EU APPLICATION FORM

13. The EU application form, duly completed.

D. PROTOCOL

14. The protocol shall describe the objective, design, methodology, statistical considerations, purpose and organisation of the clinical trial.

15. The protocol shall be identified by:

(a) the title of the clinical trial;

(b) the EU trial number;

(c) the sponsor's protocol code number specific for all versions of it (if relevant);

(d) the date and number of the version, to be updated when it is amended;

(e) a short title or name assigned to the protocol; and

(f) the name and address of the sponsor, as well as the name and function of the representative or representatives of the sponsor authorised to sign the protocol or any substantial modification to the protocol.

16. The protocol shall, when possible, be written in an easily accessible and searchable format, rather than scanned images.

17. The protocol shall at least include:

(a) a statement that the clinical trial is to be conducted in compliance with the protocol, with this

Regulation and with the principles of good clinical practice;

(b) a comprehensive list of all investigational medicinal products and of all auxiliary medicinal products;

(c) a summary of findings from non-clinical studies that potentially have clinical significance and from other clinical trials that are relevant to the clinical trial;

(d) a summary of the known and potential risks and benefits including an evaluation of the anticipated benefits and risks to allow assessment in accordance with Article 6; for subjects in a clinical trial in an emergency situation, the scientific grounds for expecting that the participation of the subjects has the potential to produce a direct clinically relevant benefit shall be documented;

(e) where patients were involved in the design of the clinical trial, a description of their involvement;

(f) a description of, and justification for, the dosage, the dosage regime, the route and mode of administration, and the treatment period for all investigational medicinal products and auxiliary medicinal products;

(g) a statement of whether the investigational medicinal products and auxiliary medicinal products used in the clinical trial are authorised; if authorised, whether they are to be used in the clinical trial in accordance with the terms of their marketing authorisations, and, if not authorised, a justification for the use of non-authorised auxiliary medicinal products in the clinical trial;

(h) a description of the groups and subgroups of the subjects participating in the clinical trial, including, where relevant, groups of subjects with specific needs, for example, age, gender, participation of healthy volunteers, subjects with rare and ultra rare diseases;

(i) references to literature and data that are relevant to the clinical trial, and that provide background for the clinical trial;

(j) a discussion of the relevance of the clinical trial in order to allow assessment in accordance with Article 6;

(k) a description of the type of clinical trial to be conducted and a discussion of the trial design (including a schematic diagram of trial design, procedures and stages, if relevant);

(l) a specification of the primary end-points and the secondary end-points, if any, to be measured during the clinical trial;

(m) a description of the measures taken to minimise bias, including, if applicable, randomisation and blinding;

(n) a description of the expected duration of subject participation and a description of the sequence and duration of all clinical trial periods, including follow-up, if relevant;

(o) a clear and unambiguous definition of the end of the clinical trial in question and, if it is not the date of the last visit of the last subject, a specification of the estimated end date and a justification thereof;

(p) a description of the criteria for discontinuing parts of the clinical trial or the entire clinical trial;

(q) arrangements for the maintenance of clinical trial treatment randomisation codes and procedures for breaking codes, if relevant;

(r) a description of procedures for the identification of data to be recorded directly on the Case Report Forms considered as source data;

(s) a description of the arrangements to comply with the applicable rules for the collection, storage and future use of biological samples from clinical trial subjects, where applicable, unless contained in a separate document;

(t) a description of the arrangements for tracing, storing, destroying and returning the investigational medicinal product and unauthorised auxiliary medicinal product in accordance with Article 51;

(u) a description of the statistical methods to be employed, including, if relevant:

- timing of any planned interim analysis and the number of subjects planned to be enrolled;

- reasons for choice of sample size;

- calculations of the power of the clinical trial and clinical relevance;

- the level of significance to be used;

- criteria for the termination of the clinical trial;

- procedures for accounting for missing, unused, and spurious data and for reporting any deviation from the original statistical plan; and

- the selection of subjects to be included in the analyses;

(v) a description of the subject inclusion and exclusion criteria, including criteria for withdrawing individual subjects from treatment or from the clinical trial;

(w) a description of procedures relating to the withdrawal of subjects from treatment or from the clinical trial including procedures for the collection of data regarding withdrawn subjects, procedures for replacement of subjects and the follow-up of subjects that have withdrawn from treatment or from the clinical trial;

(x) a justification for including subjects who are incapable of giving informed consent or other special populations, such as minors;

(y) a justification for the gender and age allocation of subjects and, if a specific gender or age group is excluded from or underrepresented in the clinical trials, an explanation of the reasons and justification for these exclusion criteria;

(z) a detailed description of the recruitment and informed consent procedure, especially when subjects are incapable of giving informed consent;

(aa) a description of the treatments, including medicinal products, which are permitted or not permitted, before or during the clinical trial;

(ab) a description of the accountability procedures for the supply and administration of medicinal products to subjects including the maintenance of blinding, if applicable;

(ac) a description of procedures for monitoring subject compliance, if applicable;

(ad) a description of arrangements for monitoring the conduct of the clinical trial;

(ae) a description of the arrangements for taking care of the subjects after their participation in the clinical trial has ended, where such additional care is necessary because of the subjects' participation in the clinical trial and where it differs from that normally expected for the medical condition in question;

(af) a specification of the efficacy and safety parameters as well as the methods and timing for assessing, recording, and analysing these parameters;

(ag) a description of ethical considerations relating to the clinical trial if those have not been described elsewhere;

(ah) a statement from the sponsor (either in the protocol or in a separate document) confirming that the investigators and institutions involved in the clinical trial are to permit clinical trial-related monitoring, audits and regulatory inspections, including provision of direct access to source data and documents;

(ai) a description of the publication policy;

(aj) duly substantiated reasons for the submission of the summary of the results of the clinical trials after more than one year;

(ak) a description of the arrangements to comply with the applicable rules on the protection of personal data; in particular organisational and technical arrangements that will be implemented to avoid unauthorised access, disclosure, dissemination, alteration or loss of information and personal data processed;

(al) a description of measures that will be implemented to ensure confidentiality of records and personal data of subjects;

(am) a description of measures that will be implemented in case of data security breach in order to mitigate the possible adverse effects.

18. If a clinical trial is conducted with an active substance available in the Union under different trade names in a number of authorised medicinal products, the protocol may define the treatment in terms of the active substance or Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code (level 3 - 5) only and not specify the trade name of each product.

19. With regard to the notification of adverse events, the protocol shall identify the categories of:

(a) adverse events or laboratory anomalies that are critical to safety evaluations and must be reported by the investigator to the sponsor, and

(b) serious adverse events which do not require immediate reporting by the investigator to the sponsor.

20. The protocol shall describe the procedures for:

(a) eliciting and recording adverse events by the investigator, and the reporting of relevant adverse events by the investigator to the sponsor;

(b) reporting by the investigator to the sponsor of those serious adverse events which have been identified in the protocol as not requiring immediate reporting;

(c) reporting of suspected unexpected serious adverse reactions by the sponsor to the Eudravigilance database; and

(d) follow-up of subjects after adverse reactions including the type and duration of follow-up.

21. In case the sponsor intends to submit a single safety report on all investigational medicinal products used in the clinical trial in accordance with Article 43(2), the protocol shall indicate the reasons thereof.

22. Issues regarding labelling and the unblinding of investigational medicinal products shall be addressed in the protocol, where necessary.

23. The protocol shall be accompanied by the Charter of the Data Safety Monitoring Committee, if applicable.

24. The protocol shall be accompanied by a synopsis of the protocol.

E. INVESTIGATOR'S BROCHURE (IB)

25. An IB, which has been prepared in accordance with the state of scientific knowledge and international guidance, shall be submitted.

26. The purpose of the IB is to provide the investigators and others involved in the clinical trial with information to facilitate their understanding of the rationale for, and their compliance with, key features of the protocol, such as the dose, dose frequency/interval, methods of administration, and safety monitoring procedures.

27. The information in the IB shall be presented in a concise, simple, objective, balanced and non-promotional form that enables a clinician or investigator to understand it and make an unbiased risk-benefit assessment of the appropriateness of the proposed clinical trial. It shall be prepared from all available information and evidence that supports the rationale for the proposed clinical trial and the safe use of the investigational medicinal product in the clinical trial and be presented in the form of summaries.

28. If the investigational medicinal product is authorised, and is used in accordance with the terms of the marketing authorisation, the approved summary of product characteristics (SmPC) shall be the IB. If the conditions of use in the clinical trial differ from those authorised, the SmPC shall be supplemented with a summary of relevant non-clinical and clinical data that support the use of the investigational medicinal product in the clinical trial. Where the investigational medicinal product is identified in the protocol only by its active substance, the sponsor shall select one SmPC as equivalent to the IB for all medicinal products that contain that active substance and are used at any clinical trial site.

29. For a multinational clinical trial where the medicinal product to be used in each Member State concerned is authorised at national level, and the SmPC varies among Member States concerned, the sponsor shall choose one SmPC for the whole clinical trial. This SmPC shall be the one best suited to ensure patient safety.

30. If the IB is not an SmPC, it shall contain a clearly identifiable section called the "Reference Safety Information" (RSI). In accordance with paragraphs 10 and 11 of Annex III, the RSI shall contain product information on the investigational medicinal product and on how to determine what adverse reactions are to be considered as expected adverse reactions, and on the frequency and nature of those adverse reactions.

F. DOCUMENTATION RELATING TO COMPLIANCE WITH GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) FOR THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

31. As regards documentation relating to GMP compliance, the following shall apply.

32. No documentation needs to be submitted where the investigational medicinal product is authorised and is not modified, whether or not it is manufactured in the Union.

33. If the investigational medicinal product is not authorised, and does not have a marketing authorisation from a third country that is party to the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and is not

manufactured in the Union, the following documentation shall be submitted:

(a) a copy of the authorisation referred to in Article 61; and

(b) certification by the qualified person in the Union that the manufacturing complies with GMP at least equivalent to the GMP in the Union, unless there are specific arrangements provided for in mutual recognition agreements between the Union and third countries.

34. In all other cases, a copy of the authorisation referred to in Article 61 shall be submitted.

35. For processes related to investigational medicinal products set out in Article 61(5), which are not subject to an authorisation in accordance with Article 61, documentation to demonstrate compliance with the requirements referred to in Article 61(6) shall be submitted.

G. INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT DOSSIER (IMPD)

36. The IMPD shall give information on the quality of any investigational medicinal product, the manufacture and control of the investigational medicinal product, and data from non-clinical studies and from its clinical use.

1.1. Data relating to the investigational medicinal product

Introduction

37. Regarding data, the IMPD may be replaced by other documentation which may be submitted alone or with a simplified IMPD. The details of this "simplified IMPD" are set out in section 1.2 "Simplified IMPD by referring to other documentation".

38. Each section of the IMPD shall be prefaced with a detailed table of contents and a glossary of terms.

39. The information in the IMPD shall be concise. The IMPD must not be unnecessarily voluminous. It is preferable to present data in tabular form accompanied by a brief narrative highlighting the main salient points.

Quality data

40. Quality data shall be submitted in a logical structure such as that of Module 3 of the ICH Common Technical Document format.

Non-clinical pharmacology and toxicology data

41. The IMPD shall also contain summaries of non-clinical pharmacology and toxicology data for any investigational medicinal product used in the clinical trial in accordance with international guidance. It shall contain a reference list of studies conducted and appropriate literature references. Wherever appropriate, it is preferable to present data in tabular form accompanied by a brief narrative highlighting the main salient points. The summaries of the studies conducted shall allow an assessment of the adequacy of the study and whether the study has been conducted according to an acceptable protocol.

42. Non-clinical pharmacology and toxicology data shall be submitted in a logical structure, such as that of Module 4 of the ICH Common Technical Document format.

43. The IMPD shall provide a critical analysis of the data, including justification for omissions of data, and an assessment of the safety of the product in the context of the proposed clinical trial rather than a mere factual summary of the studies conducted.

44. The IMPD shall contain a statement of the good laboratory practice status or equivalent standards, as referred to in Article 25(3).

45. The test material used in toxicity studies shall be representative of that of the clinical trial use in terms of qualitative and quantitative impurity profiles. The preparation of the test material shall be subject to the controls necessary to ensure this and thus support the validity of the study.

Data from previous clinical trials and human experience

46. Data from previous clinical trials and human experience shall be submitted in a logical structure, such as that of Module 5 of the ICH Common Technical Document format.

47. This section shall provide summaries of all available data from previous clinical trials and human experience with the investigational medicinal products.

It shall also contain a statement of the compliance with good clinical practice of those previous clinical trials, as well as a reference to the public entry referred to in Article 25(6).

Overall risk and benefit assessment

48. This section shall provide a brief integrated summary that critically analyses the non-clinical and clinical data in relation to the potential risks and benefits of the investigational medicinal product in the proposed clinical trial unless this information is already provided in the protocol. In the latter case, it shall cross-refer to the relevant section in the protocol. The text shall identify any studies that were terminated prematurely and discuss the reasons. Any evaluation of foreseeable risks and anticipated benefits for studies on minors or incapacitated adults shall take account of the specific provisions set out in this Regulation.

49. Where appropriate, safety margins shall be discussed in terms of relative systemic exposure to the investigational medicinal product, preferably based on "area under the curve" (AUC) data, or peak concentration (C_{max}) data, whichever is considered more relevant, rather than in terms of applied dose. The clinical relevance of any findings in the non-clinical and clinical studies along with any recommendations for further monitoring of effects and safety in the clinical trials shall also be discussed.

1.2. Simplified IMPD by referring to other documentation

50. The applicant may refer to other documentation submitted alone or with a simplified IMPD.

Possibility of referring to the IB

51. The applicant may either provide a stand-alone IMPD or cross-refer to the IB for the reference safety information and the summaries of pre-clinical and clinical parts of the IMPD. In the latter case, the summaries of pre-clinical information and clinical information shall include data, preferably in tables, providing sufficient detail to allow assessors to reach a decision on the potential toxicity of the investigational medicinal product and the safety of its use in the proposed clinical trial. If there is some special aspect of the pre-clinical data or clinical data that requires a detailed expert explanation or discussion beyond what would usually be included in the IB, the pre-clinical and clinical information shall be submitted as part of the IMPD.

Possibility of referring to the SmPC

52. The applicant may submit the version of the SmPC valid at the time of application, as the IMPD if the investigational medicinal product is authorised. The exact requirements are detailed in Table 1. Where new data are provided, it should be clearly identified.

Table 1

Content of the simplified IMPD

Types of previous assessment	Quality data	Non-clinical data	Clinical data
The investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and is used in the clinical trial:			
- within the conditions of the SmPC	SmPC		
- outside the conditions of the SmPC	SmPC	If appropriate	If appropriate
- after modification (for example blinding)	P + A	SmPC	SmPC
Another pharmaceutical form or strength of the investigational medicinal product is authorised or has a marketing authorisation in an ICH country and the investigational medicinal product is supplied by the marketing authorisation holder	SmPC + P + A	Yes	Yes
The investigational medicinal product is not authorised and has no marketing authorisation in an ICH country but the active substance is contained in an authorised medicinal product, and			
- is supplied by the same manufacturer	SmPC + P + A	Yes	Yes
- is supplied by another manufacturer	SmPC + S + P + A	Yes	Yes
The investigational medicinal product was subject to a previous clinical trial application			

and authorised in the Member State concerned and has not been modified, and			
- no new data are available since last amendment to the clinical trial application,	Reference to previous submission		
- new data are available since last amendment to the clinical trial application,	New data	New data	New data
- is used under different conditions	If appropriate	If appropriate	If appropriate

(S: Data relating to the active substance; P: Data relating to the investigational medicinal product; A: Additional information on Facilities and Equipment, Adventitious Agents Safety Evaluation, Novel Excipients, and Solvents for Reconstitution and Diluents)

53. If the investigational medicinal product is defined in the protocol in terms of active substance or ATC code (see above, paragraph 18), the applicant may replace the IMPD by one representative SmPC for each active substance/active substance pertaining to that ATC group. Alternatively, the applicant may provide a collated document containing information equivalent to that in the representative SmPCs for each active substance that could be used as an investigational medicinal product in the clinical trial.

1.3. IMPD in cases of placebo

54. If the investigational medicinal product is a placebo, the information requirements shall be limited to quality data. No additional documentation is required if the placebo has the same composition as the tested investigational medicinal product (with the exception of the active substance), is manufactured by the same manufacturer, and is not sterile.

H. AUXILIARY MEDICINAL PRODUCT DOSSIER

55. Without prejudice to Article 65, the documentation requirements set out in sections F and G shall also apply to auxiliary medicinal products. However, where the auxiliary medicinal product is authorised in the Member State concerned, no additional information is required.

I. SCIENTIFIC ADVICE AND PAEDIATRIC INVESTIGATION PLAN (PIP)

56. If available, a copy of the summary of scientific advice of the Agency, or of any Member State or third country, with regard to the clinical trial shall be submitted.

57. If the clinical trial is part of an agreed PIP, a copy of the Agency's decision on the agreement on the PIP, and the opinion of the Paediatric Committee, unless these documents are fully accessible via the internet shall be submitted. In the latter case, a link to this documentation in the cover letter is sufficient (see section B).

J. CONTENT OF THE LABELLING OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

58. A description of the content of the labelling of the investigational medicinal product in accordance with Annex VI shall be provided.

K. RECRUITMENT ARRANGEMENTS (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

59. Unless described in the protocol, a separate document shall describe in detail the procedures for inclusion of subjects and shall provide a clear indication of what the first act of recruitment is.

60. Where the recruitment of subjects is done through advertisement, copies of the advertising material shall be submitted, including any printed materials, and audio or visual recordings. The procedures proposed for handling responses to the advertisement shall be outlined. This includes copies of communications used to invite subjects to participate in the clinical trial and arrangements for information or advice to the respondents found not to be suitable for inclusion in the clinical trial.

L. SUBJECT INFORMATION, INFORMED CONSENT FORM AND INFORMED CONSENT PROCEDURE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

61. All information given to the subjects (or, where applicable, to their legally designated representatives) before their decision to participate or abstain from participation shall be submitted

together with the form for written informed consent, or other alternative means according to Article 29(1) for recording informed consent.

62. A description of procedures relating to informed consent for all subjects, and in particular:

(a) in clinical trials with minors or incapacitated subjects, the procedures to obtain informed consent from the legally designated representatives, and the involvement of the minor or incapacitated subject shall be described;

(b) if a procedure with consent witnessed by an impartial witness is to be used, relevant information on the reason for using an impartial witness, on the selection of the impartial witness and on the procedure for obtaining informed consent shall be provided;

(c) in the case of clinical trials in emergency situations as referred to in Article 35, the procedure for obtaining the informed consent of the subject or the legally designated representative to continue the clinical trial shall be described;

(d) in the case of clinical trials in emergency situations as referred to in Article 35, the description of the procedures followed to identify the urgency of the situation and to document it;

(e) in the case of clinical trials where their methodology requires that groups of subjects rather than individual subjects are allocated to receive different investigational medicinal products, as referred to in Article 30, and where, as a consequence, simplified means for obtaining informed consent will be used, the simplified means shall be described.

63. In the cases set out in paragraph 62, the information given to the subject and to his or her legally designated representative shall be submitted.

M. SUITABILITY OF THE INVESTIGATOR (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

64. A list of the planned clinical trial sites, the name and position of the principal investigators and the planned number of subjects at the sites shall be submitted.

65. Description of the qualification of the investigators in a current curriculum vitae and other relevant documents shall be submitted. Any previous training in the principles of good clinical practice or experience obtained from work with clinical trials and patient care shall be described.

66. Any conditions, such as economic interests and institutional affiliations, that might influence the impartiality of the investigators shall be presented.

N. SUITABILITY OF THE FACILITIES (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

67. A duly justified written statement on the suitability of the clinical trial sites adapted to the nature and use of the investigational medicinal product and including a description of the suitability of facilities, equipment, human resources and description of expertise, issued by the head of the clinic/institution at the clinical trial site or by some other responsible person, according to the system in the Member State concerned, shall be submitted.

O. PROOF OF INSURANCE COVER OR INDEMNIFICATION (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

68. Proof of insurance, a guarantee, or a similar arrangement shall be submitted, if applicable.

P. FINANCIAL AND OTHER ARRANGEMENTS (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

69. A brief description of the financing of the clinical trial.

70. Information on financial transactions and compensation paid to subjects and investigator/site for participating in the clinical trial shall be submitted.

71. Description of any other agreement between the sponsor and the site shall be submitted.

Q. PROOF OF PAYMENT OF FEE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

72. Proof of payment shall be submitted, if applicable.

R. PROOF THAT DATA WILL BE PROCESSED IN COMPLIANCE WITH UNION LAW ON DATA PROTECTION

73. A statement by the sponsor or his or her representative that data will be collected and processed in accordance with Directive 95/46/EEC shall be provided.

Annex II

APPLICATION DOSSIER FOR SUBSTANTIAL MODIFICATION

A. INTRODUCTION AND GENERAL PRINCIPLES

1. Where a substantial modification concerns more than one clinical trial of the same sponsor and the same investigational medicinal product, the sponsor may make a single request for authorisation of the substantial modification. The cover letter shall contain a list of all clinical trials to which the application for substantial modification relates, with the EU trial numbers and respective modification code numbers of each of those clinical trials.

2. The application shall be signed by the sponsor or a representative of the sponsor. This signature shall confirm that the sponsor is satisfied that:

(a) the information provided is complete;

(b) the attached documents contain an accurate account of the information available; and

(c) the clinical trial will be conducted in accordance with the amended documentation.

B. COVER LETTER

3. A cover letter with the following information:

(a) in its subject line, the EU trial number with the title of the clinical trial and the substantial modification code number which allows unique identification of the substantial modification, and which shall be used consistently throughout the application dossier;

(b) identification of the applicant;

(c) identification of the substantial modification (the sponsor's substantial modification code number and date), whereby the modification may refer to several changes in the protocol or scientific supporting documents;

(d) a highlighted indication of any special issues relating to the modification and an indication as to where the relevant information or text is located in the original application dossier;

(e) identification of any information not contained in the modification application form that might impact on the risk to subjects; and

(f) where applicable, a list of all clinical trials which are substantially modified, with EU trial numbers and respective modification code numbers.

C. MODIFICATION APPLICATION FORM

4. The modification application form, duly completed.

D. DESCRIPTION OF THE MODIFICATION

5. The modification shall be presented and described as follows:

(a) an extract from the documents to be amended showing previous and new wording in track changes, as well as an extract showing only the new wording, and a explanation of the changes; and

(b) notwithstanding point (a), if the changes are so widespread or far-reaching that they justify an entirely new version of the document, a new version of the entire document (in such cases, an additional table lists the amendments to the documents, whereby identical changes can be grouped).

6. The new version of the document shall be identified by the date and an updated version number.

E. SUPPORTING INFORMATION

7. Where applicable, additional supporting information shall at least include:

(a) summaries of data;

(b) an updated overall risk/benefit assessment;

(c) possible consequences for subjects already included in the clinical trial;

(d) possible consequences for the evaluation of the results;

(e) documents which relate to any changes to the information provided to subjects or their legally designated representatives, the informed consent procedure, informed consent forms, information sheets, or to letters of invitation; and

(f) a justification for the changes sought in the application for a substantial modification.

F. UPDATE OF EU APPLICATION FORM

8. If a substantial modification involves changes to entries on the EU application form referred to in Annex I, a revised version of that form shall be submitted. The fields affected by the substantial modification shall be highlighted in the revised form.

G. PROOF OF PAYMENT OF FEE (INFORMATION PER MEMBER STATE CONCERNED)

9. Proof of payment shall be submitted, if applicable.

Annex III

SAFETY REPORTING

1. REPORTING OF SERIOUS ADVERSE EVENTS
BY THE INVESTIGATOR TO THE SPONSOR

1. The investigator does not need to actively monitor subjects for adverse events once the clinical trial has ended with regard to the subjects treated by him, unless otherwise provided for in the protocol.

2. REPORTING OF SUSPECTED UNEXPECTED SERIOUS
ADVERSE REACTIONS (SUSARS) BY THE SPONSOR TO THE AGENCY
IN ACCORDANCE WITH ARTICLE 42

2.1. Adverse Events and Causality

2. Medication errors, pregnancies and uses outside what is foreseen in the protocol, including misuse and abuse of the product, shall be subject to the same obligation to report as adverse reactions.

3. In determining whether an adverse event is an adverse reaction, consideration shall be given to whether there is a reasonable possibility of establishing a causal relationship between the event and the investigational medicinal product based on an analysis of available evidence.

4. In the absence of information on causality provided by the reporting investigator, the sponsor shall consult the reporting investigator and encourage him to express an opinion on this issue. The causality assessment given by the investigator shall not be downgraded by the sponsor. If the sponsor disagrees with the investigator's causality assessment, the opinion of both the investigator and the sponsor shall be provided with the report.

2.2. Expectedness, unexpectedness and the RSI

5. In determining whether an adverse event is unexpected, consideration shall be given to whether the event adds significant information on the specificity, increase of occurrence, or severity of a known, already documented serious adverse reaction.

6. The expectedness of an adverse reaction shall be set out by the sponsor in the RSI. Expectedness shall be determined on the basis of events previously observed with the active substance and not on the basis of the anticipated pharmacological properties of a medicinal product or events related to the subject's disease.

7. The RSI shall be contained in the SmPC or the IB. The covering letter shall refer to the location of the RSI in the application dossier. If the investigational medicinal product is authorised in several Member States concerned with different SmPCs, the sponsor shall select the most appropriate SmPC, with reference to subject safety, as the RSI.

8. The RSI may change during the conduct of a clinical trial. For the purpose of reporting SUSARs the version of the RSI at the moment of occurrence of the SUSAR shall apply. Thus, a change of the RSI impacts on the number of adverse reactions to be reported as SUSARs. Regarding the applicable RSI for the

purpose of the annual safety report, see section 3 of this Annex.

9. If information on expectedness has been provided by the reporting investigator, this shall be taken into consideration by the sponsor.

2.3. Information for the reporting of SUSARs

10. The information shall at least include:

(a) a valid EU trial number;

(b) a sponsor study number;

(c) an identifiable coded subject;

(d) an identifiable reporter;

(e) a SUSAR;

(f) a suspect investigational medicinal product (including active substance name-code);

(g) a causality assessment.

11. In addition, in order to properly process the report electronically, the following administrative information shall be provided:

(a) the sender's (case) safety report unique identifier;

(b) the receive date of the initial information from the primary source;

(c) the receipt date of the most recent information;

(d) the worldwide unique case identification number;

(e) the sender identifier.

2.4. Follow-up reports of SUSARs

12. If the initial report of a SUSAR referred to in point (a) of Article 42(2) (fatal or life-threatening) is incomplete, for example if the sponsor has not provided all the information within seven days, the sponsor shall submit a completed report based on the initial information within an additional eight days.

13. The clock for initial reporting (day 0 = Di 0) starts as soon as the information containing the minimum reporting criteria has been received by the sponsor.

14. If significant new information on an already reported case is received by the sponsor, the clock starts again at day zero, that is the date of receipt of the new information. This information shall be reported as a follow-up report within 15 days.

15. If the initial report of a SUSAR referred to in Article 42(2)(c) (initially considered to be non-fatal or non-life-threatening but which turns out to be fatal or life-threatening) is incomplete, a follow-up report shall be made as soon as possible, but within a maximum of seven days of first knowledge of the reaction being fatal or life-threatening. The sponsor shall submit a completed report within an additional eight days.

16. In cases where a SUSAR turns out to be fatal or life-threatening, whereas initially it was considered as non-fatal or not life-threatening, if the initial report has not yet been submitted, a combined

report shall be created.

2.5. Unblinding treatment allocation

17. The investigator shall only unblind the treatment allocation of a subject in the course of a clinical trial if unblinding is relevant to the safety of the subject.

18. When reporting a SUSAR to the Agency, the sponsor shall only unblind the treatment allocation of the affected subject to whom the SUSAR relates.

19. If an event is potentially a SUSAR the blind shall be broken for that subject only by the sponsor. The blind shall be maintained for other persons responsible for the ongoing conduct of the clinical trial (such as the management, monitors, investigators) and those persons responsible for data analysis and interpretation of results at the conclusion of the clinical trial, such as biometrics personnel.

20. Unblinded information shall be accessible only to persons who need to be involved in the safety reporting to the Agency, to Data Safety Monitoring Boards ("DSMB"), or to persons performing ongoing safety evaluations during the clinical trial.

21. However, for clinial trials carried out in high morbidity or high mortality disease, where efficacy end-points could also be SUSARs or when mortality or another "serious" outcome, that may potentially be reported as a SUSAR, is the efficacy end-point in a clinical trial, the integrity of the clinical trial may be compromised if the blind is systematically broken. Under these and similar circumstances, the sponsor shall highlight in the protocol which serious events are to be treated as disease-related and are not subject to systematic unblinding and expedited reporting.

22. If following unblinding, an event turns out to be a SUSAR the reporting rules for SUSARs set out in Article 42 and in Section 2 of this Annex shall apply.

3. ANNUAL SAFETY REPORTING BY THE SPONSOR

23. The report shall contain, in an appendix, the RSI in effect at the start of the reporting period.

24. The RSI in effect at the start of the reporting period shall serve as RSI during the reporting period.

25. If there are significant changes to the RSI during the reporting period they shall be listed in the annual safety report. Moreover, in this case the revised RSI shall be submitted as an appendix to the report, in addition to the RSI in effect at the start of the reporting period. Despite the change to the RSI, the RSI in effect at the start of the reporting period serves as RSI during the reporting period.

Annex IV

CONTENT OF THE SUMMARY OF THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL

The summary of the results of the clinical trial shall contain information on the following elements:

A. CLINICAL TRIAL INFORMATION

1. Clinical trial identification (including title of the trial and protocol number);

2. Identifiers (including EU trial number, other identifiers);

3. Sponsor details (including scientific and public contact points);

4. Paediatric regulatory details (including information whether the clinical trial is a part of a Paediatric Investigation Plan);

5. Result analysis stage (including information about intermediate data analysis date, interim or final analysis stage, date of global end of the clinical trial). For clinical trials replicating studies on already authorised investigational medicinal products and used in accordance with the terms of the marketing authorisation, the summary of the results should also indicate identified concerns in the overall results of the clinical trial relating to relevant aspects of the efficacy of the related medicinal product;

6. General information about the clinical trial (including information about main objectives of the trial, trial design, scientific background and explanation of rationale for the trial; date of the start of the trial, measures of protection of subjects taken, background therapy; and statistical methods used);

7. Population of subjects (including information with actual number of subjects included in the clinical trial in the Member State concerned, in the Union and in third countries; age group breakdown, gender breakdown).

B. SUBJECT DISPOSITION

1. Recruitment (including information on the number of subjects screened, recruited and withdrawn; inclusion and exclusion criteria; randomisation and blinding details; investigational medicinal products used);

2. Pre-assignment Period;

3. Post Assignment Periods.

C. BASELINE CHARACTERISTICS

1. Baseline Characteristics (Required) Age;

2. Baseline Characteristics (Required) Gender;

3. Baseline Characteristics (Optional) Study Specific Characteristic.

D. END POINTS

1. End point definitions <*>

<*> Information shall be provided for as many end points as defined in the protocol.

2. End Point N 1

Statistical Analyses

3. End Point N 2

Statistical Analyses

E. ADVERSE EVENTS

1. Adverse events information;

2. Adverse event reporting group;

3. Serious adverse event;

4. Non-serious adverse event.

F. ADDITIONAL INFORMATION

1. Global Substantial Modifications;

2. Global Interruptions and re-starts;

3. Limitations, addressing sources of potential bias and imprecisions and Caveats;

4. A declaration by the submitting party on the accuracy of the submitted information.

Annex V

CONTENT OF THE SUMMARY
OF THE RESULTS OF THE CLINICAL TRIAL FOR LAYPERSONS

The summary of the results of the clinical trial for laypersons shall contain information on the following elements:

1. Clinical trial identification (including title of the trial, protocol number, EU trial number and other identifiers);

2. Name and contact details of the sponsor;

3. General information about the clinical trial (including where and when the trial was conducted, the main objectives of the trial and an explanation of the reasons for conducting it);

4. Population of subjects (including information on the number of subjects included in the trial in the Member State concerned, in the Union and in third countries; age group breakdown and gender breakdown; inclusion and exclusion criteria);

5. Investigational medicinal products used;

6. Description of adverse reactions and their frequency;

7. Overall results of the clinical trial;

8. Comments on the outcome of the clinical trial;

9. Indication if follow up clinical trials are foreseen;

10. Indication where additional information could be found.

Annex VI

LABELLING OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS AND AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

A. UNAUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

A.1. General rules

1. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

(a) name, address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding; this may be the sponsor, contract research organisation or investigator (for the purpose of this Annex this is referred to as the "main contact");

(b) the name of the substance and its strength or potency, and in the case of blind clinical trials the name of the substance is to appear with the name of the comparator or placebo on the packaging of both the unauthorised investigational medicinal product and the comparator or placebo;

(c) pharmaceutical form, route of administration, quantity of dosage units;

(d) the batch or code number identifying the contents and packaging operation;

(e) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

(f) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number;

(g) the name of the investigator (if not included in (a) or (e));

(h) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product);

(i) "For clinical trial use only" or similar wording;

(j) the storage conditions;

(k) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity; and

(l) "Keep out of reach of children", except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.

2. Symbols or pictograms may be included to clarify certain information mentioned above. Additional information, warnings or handling instructions may be displayed.

3. The address and telephone number of the main contact shall not be required to appear on the label if subjects have been given a leaflet or card which provides these details and have been instructed to keep this in their possession at all times.

A.2. Limited labelling of immediate packaging

A.2.1. Immediate and outer packaging provided together

4. When the product is provided to the subject or the person administering the medicinal product in an immediate packaging and outer packaging intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in section A.1., the following particulars shall appear on the immediate packaging (or any sealed dosing device that contains the immediate package):

(a) name of the main contact;

(b) pharmaceutical form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/identifier and strength/potency;

(c) batch and/or code number identifying the contents and packaging operation;

(d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

(e) the subject identification number and/or the treatment number and, where relevant, the visit number; and

(f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.

A.2.2. Small immediate packaging

5. If the immediate packaging takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in section A.1. cannot be displayed, the outer packaging provided shall bear a label with those particulars. The immediate packaging shall contain the following:

(a) name of the main contact;

(b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and, in the case of clinical trials which do not involve the blinding of the label, the name/identifier and strength/potency;

(c) batch or code number identifying the contents and packaging operation;

(d) a clinical trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;

(e) the subject identification number/treatment number and, where relevant, the visit number; and

(f) period of use (expiry date or re-test date as applicable), in month and year format and in a manner that avoids any ambiguity.

B. UNAUTHORISED AUXILIARY MEDICINAL PRODUCTS

6. The following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

(a) name of the main contact;

(b) name of the medicinal product, followed by its strength and pharmaceutical form;

(c) statement of the active substances expressed qualitatively and quantitatively per dosage unit;

(d) batch or code number identifying the contents and packaging operation;

(e) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator and subject;

(f) directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the subject or person administering the product);

(g) "For clinical trial use only" or similar wording;

(h) the storage conditions; and

(i) period of use (expiry date or retest date as applicable).

C. ADDITIONAL LABELLING FOR AUTHORISED INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

7. In accordance with Article 67(2), the following particulars shall appear on the immediate and the outer packaging:

(a) name of the main contact;

(b) clinical trial reference code allowing identification of the clinical trial site, investigator, sponsor and subject;

(c) "For clinical trial use only" or similar wording.

D. REPLACING OF INFORMATION

8. The particulars listed in sections A, B and C, other than those particulars listed in paragraph 9, may be omitted from the label of a product and made available by other means, for example by use of a centralised electronic randomisation system, use of a centralised information system, provided that the safety of the subject and the reliability and robustness of data are not compromised. This shall be justified in the protocol.

9. The particulars referred to in the following points shall not be omitted from the label of a product:

(a) paragraph 1, points (b), (c), (d), (f), (j) and (k);

(b) paragraph 4, points (b), (c), (e), and (f);

(c) paragraph 5, points (b), (c), (e), and (f);

(d) paragraph 6, points (b), (d), (e), (h), and (i).

Annex VII

CORRELATION TABLE

Directive 2001/20/EC	This Regulation
Article 1(1)	Article 1 and Article 2(1) and (2) points (1), (2) and (4)
Article 1(2)	Article 2(2) point (30)
Article 1(3), first subparagraph	-
Article 1(3), second subparagraph	Article 47, third subparagraph
Article 1(4)	Article 47, second subparagraph
Article 2	Article 2
Article 3(1)	-
Article 3(2)	Articles 4, 28, 29 and 76
Article 3(3)	Article 28(1)(f)
Article 3(4)	Article 28(1)(g)
Article 4	Articles 10(1), 28, 29 and 32
Article 5	Articles 10(2), 28, 29 and 31
Article 6	Articles 4 to 14
Article 7	Articles 4 to 14
Article 8	-

Article 9	Articles 4 to 14
Article 10(a)	Articles 15 to 24
Article 10(b)	Article 54
Article 10(c)	Articles 37 and 38
Article 11	Article 81
Article 12	Article 77
Article 13(1)	Article 61(1) to (4)
Article 13(2)	Article 61(2)
Article 13(3), first subparagraph	Articles 62(1) and 63(1) and (3)
Article 13(3), second subparagraph	Article 63(1)
Article 13(3), third subparagraph	-
Article 13(4)	Article 62
Article 13(5)	-
Article 14	Articles 66 to 70
Article 15(1)	Article 78(1), (2) and (5)
Article 15(2)	Article 78(6)
Article 15(3)	-
Article 15(4)	-
Article 15(5)	Articles 57, 58 and 78(7)

Article 16	Article 41
Article 17(1)(a) to (c)	Article 42
Article 17(1)(d)	-
Article 17(2)	Article 43
Article 17(3)(a)	-
Article 17(3)(b)	Article 44(1)
Article 18	-
Article 19, first paragraph, first sentence	Article 75
Article 19, first paragraph, second sentence	Article 74
Article 19, second paragraph	Article 92
Article 19, third paragraph	-
Article 20	-
Article 21	Article 88
Article 22	-
Article 23	-
Article 24	-