



DET KONGELIGE  
UTENRIKSDEPARTEMENT

# Prop. 53 S

(2015–2016)

Proposisjon til Stortinget (forslag til stortingsvedtak)

---

Samtykke til godkjenning av  
EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015  
av 25. september 2015 om innlemmelse  
i EØS-avtalen av forordning (EU)  
nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger  
av legemidler for mennesker



## Innhold

<b>1</b>	<b>Innledning .....</b>	<b>5</b>	<b>Vedlegg</b>	
<b>2</b>	<b>Bakgrunn .....</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering) .....
<b>3</b>	<b>Nærmere om innholdet i forordningen .....</b>	<b>6</b>		11
<b>4</b>	<b>EØS-komiteens beslutning .....</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	Europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om oppheving av direktiv 2001/20/EF .....
<b>5</b>	<b>Forholdet til norsk rett .....</b>	<b>8</b>		12
<b>6</b>	<b>Økonomiske og administrative konsekvenser .....</b>	<b>8</b>		
<b>7</b>	<b>Konklusjon og tilrådning .....</b>	<b>9</b>		
	<b>Forslag til vedtak om samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker .....</b>	<b>10</b>		





DET KONGELIGE  
UTENRIKSDEPARTEMENT

# Prop. 53 S

(2015–2016)

Proposisjon til Stortinget (forslag til stortingsvedtak)

## Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

*Tilråding fra Utenriksdepartementet 5. februar 2016,  
godkjent i statsråd samme dag.  
(Regjeringen Solberg)*

### 1 Innledning

EØS-komiteen vedtok ved beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 å endre EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), kapittel XIII (Legemidler) ved å innlemme europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om oppheving av direktiv 2001/20/EF av 4. april om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis ved gjennomføring av legemidler for mennesker.

Forordningen regulerer framgangsmåten for godkjenning av kliniske utprøvinger. Slike studier skal som i dag forhåndsgodkjennes på grunnlag av en vitenskapelig og en etisk vurdering. Godkjenningen skal skje på grunnlag av en søknad som skal sendes inn til en felles EU-portal. Mens hver enkelt stat i dag godkjenner slike studier, legger forordningen opp til at statene skal samarbeide om å godkjenne slike studier ved at en stat utreder søknaden på vegne av de øvrige statene.

Gjennomføringen av EØS-komiteens beslutning vil kreve bevilgningsvedtak. Det er derfor nødvendig å innhente Stortingets samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning i medhold av Grunnloven § 26 andre ledd.

EØS-komiteens beslutning og europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 i uoffisiell norsk oversettelse følger som trykte vedlegg til proposisjonen.

### 2 Bakgrunn

Klinisk utprøving av legemidler innebærer en systematisk studie av legemidler hvor formålet er å få kunnskap om legemidlenes sikkerhet, effekt, påvirkning av fysiologisk funksjoner, interaksjoner (legemidlets (negative) samvirkning med andre legemidler), bivirkninger, opptak, fordeling, metabolisme (hvordan legemidlet omdannes i kroppen) og utskillelse, eller å studere deres terapeutiske verdi. Studien gjennomføres i henhold til en protokoll som er forhåndsgodkjent av myndighetene. Protokollen beskriver målsettinger, utfor-

ming, metoder, statistiske betraktninger og organisering i forbindelse med en klinisk utprøving.

Gjennomføring av kliniske utprøvinger er viktig for å kunne utvikle nye og sikre legemidler, og for å kunne forbedre og sammenligne eksisterende legemidler. Resultatene fra kliniske utprøvinger kan benyttes som dokumentasjon i søknad om markedsføringstillatelse for legemiddel, og for å vurdere hvilken plass legemidlene skal gis i helsetjenesten.

Kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker er i dag regulert av flere EU-direktiv innført i EØS-avtalen og gjennomført i norsk rett. Regelverket gir pasientene beskyttelse mot den risiko slik utprøving innebærer og fremmer europeisk farmasøytisk industri.

Det er en nedgang i kliniske legemiddelstudier i EØS. Det eksisterende regelverket for klinisk utprøving av legemidler er kritisert av både industri, forskere og pasienter som uforholdsmessig tyngende. Fra 2007 til 2011 falt antallet søknader om kliniske utprøvinger i EU med 25 prosent, og kostnadene for å kunne gjennomføre slike utprøvinger har økt vesentlig. Et av hovedformålene med den nye forordningen er å gjøre EØS-området mer attraktivt for gjennomføring av kliniske utprøvinger.

Gjennom vedtakelsen av forordning (EU) nr. 536/2014 tar EU sikte på å bedre rammebetingelsene for kliniske studier. I hovedsak viderefører europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 det rettslige rammeverket for klinisk legemiddelutprøving i EØS. EU har imidlertid valgt å vedta regelverket som en forordning i stedet for et direktiv. Siden forordninger har direkte virkning i EUs medlemsstater, og ikke skal gjennomføres i nasjonalt regelverk, forventes det en mer harmonisert gjennomføring av regelverket i EU.

### 3 Nærmere om innholdet i forordningen

Artikkel 1 fastsetter forordningens virkeområde. Som i dag får regelverket anvendelse på alle kliniske utprøvinger som gjennomføres, mens det ikke får anvendelse på observasjonsstudier (dvs. studier der den terapeutiske strategi for pasienten fastsettes ikke på forhånd i en prøvingsprotokoll, men følger alminnelig praksis, og beslutningen om å forskrive legemiddelet er klart atskilt fra beslutningen om å la pasienten delta i undersøkelsen).

Forordningen innfører lettelsener i kravene til såkalte «low-intervention clinical trials». Et av vil-

kårene for å omfattes av disse reglene, er at legemidlene som inngår i studien har markedsføringstillatelse. Begrunnelsen for lettelsene er at kravene skal stå i forhold til den risikoen pasientene utsettes for, og normalt vil risikoen være lavere når legemidlene som benyttes har markedsføringstillatelse.

Kapittel II inneholder bestemmelser om fremgangsmåte for godkjenning av en klinisk utprøving. En klinisk utprøving kan bare gjennomføres dersom forsøkspersonens rettigheter, sikkerhet, menneskeverd og velferd vernes og går foran alle andre interesser. I tillegg skal studien utformes for å generere pålitelige og robuste data.

Som i dag skal alle slike studier i Norge godkjennes av Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) og en regionalkomite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Godkjenningen skjer på grunnlag av en vitenskapelig og en etisk vurdering. Søknadsprosedyrene er imidlertid forenklet, ved at søker skal sende inn kun én søknad elektronisk via en EU-portal, og ikke lenger sende søknad til hvert aktuelt medlemsland.

Mens hver enkelt stat i dag nasjonalt behandler slike studier, skal statene nå samarbeide om å godkjenne. Er studien søkt godkjent i flere land, utpekes derfor et rapportørland som utreder søknaden på vegne av de øvrige landene (berørte land). Berørte land kan anerkjenne rapportørlandets utredning, men kan også nekte å godkjenne studien dersom man er uenig med rapportørlandet. Det er den enkelte stat som til slutt treffer vedtak om godkjenning av utprøvingen.

Reguleringen av søknads-, godkjennings- og endringsprosessene er mer detaljert enn det som følger av dagens regelverk. Det er blant annet satt en rekke tidsfrister som skal sikre en raskere behandling av søknaden.

Som i dag inneholder regelverket bestemmelser om hvilke forhold myndighetene skal vurdere når de behandler søknaden, og hver stat skal gi en samlet tilbakemelding vedrørende den vitenskapelige og etiske vurderingen. I Norge gjøres dette av Legemiddelverket og REK.

Kapittel III inneholder bestemmelser om fremgangsmåte for godkjenning av en vesentlig endring av en klinisk utprøving.

Forordningen gir i kapittel IV detaljerte og omfattende bestemmelser om hvilke opplysninger en søknad om klinisk utprøving skal inneholde. Hovedkravet er at den skal inneholde det som er nødvendig for at myndighetene skal kunne gjennomføre den etiske og vitenskapelige vurderingen av studien. De nærmere kravene til

søknadens innhold fremgår av vedlegg I til forordningen.

Kapittel V inneholder bestemmelser om vern av forsøkspersoner og informert samtykke. Nyten for forsøkspersonene skal berettige risikoen deltakelsen innebærer. Studien skal være utført slik at den medfører minst mulig smerte, ubehag, redsel og andre forutsigbare risikoer for forsøkspersonene, og en kvalifisert lege eller tannlege skal være ansvarlig for den medisinske behandlingen. I tillegg skal forsøkspersonene ikke utsettes for noen utilbørlig påvirkning for å delta i den kliniske utprøvingen. Retten til fysisk og mental integritet, privatliv og vern av personopplysninger, skal være ivarettatt.

Forsøkspersonene skal videre informeres og avgi samtykke til deltakelsen. Samtykket kan når som helst trekkes tilbake. Forordningen gir detaljerte krav til det informerte samtykket, hvordan dette skal avgis og hvilken informasjon forsøkspersonen skal motta før han samtykker. Informasjonen skal blant annet gjøre forsøkspersonen i stand til å forstå den kliniske utprøvingens art, mål, nytte, konsekvenser, risikoer og ulemper.

Kapitlet inneholder også særlige bestemmelser om beskyttelse av beslutningsudyktige og mindreårige med hensyn til deltakelse i kliniske legemiddelstudier. Deltakelse tillates bare dersom studien er avgjørende for disse, og data med tilsvarende gyldighet ikke kan oppnås i kliniske utprøvinger på personer som er i stand til å gi informert samtykke, eller gjennom andre forskningsmetoder. I tillegg må deltakelsen innebære en direkte nytte for forsøkspersonen som oppveier for de risikoer og byrder som er forbundet med utprøvingen. Forordningen beskytter også gravide og ammende og har særlige regler for klinisk utprøving i nødssituasjoner hvor det haster som følge av en plutselig livstruende eller annen alvorlig medisinsk tilstand.

Forordningens kapittel VI regulerer igangsetting og stans av utprøvingen. Den ansvarlige for utprøvingen (sponsor) skal varsle alle berørte land både om igangsetting, stans eller avslutning av studien. Forordningen innebærer mer åpenhet som blant annet innebærer at også studier med negativt resultat skal offentliggjøres.

Forordningens kapittel VII regulerer rapportering av sikkerhetsmeldinger (bivirkninger) under utprøvingen. Utprøverne skal rapportere slike til sponsor som igjen rapporterer til det europeiske legemiddelkontoret (EMA). Medlemsstatens skal samarbeide om å vurdere sikkerhetsmeldingene som mottas.

Forordningens kapittel VIII gir bestemmelser om at utprøvingen skal skje i samsvar med myndighetsgodkjenningen og i overensstemmelse med den harmoniserte internasjonale standarden for god utprøvningspraksis for legemidler (ICH-GCP). Sponsor skal overvåke gjennomføringen. Utprøver skal være lege eller ha annen utdanning som gir kunnskap og erfaring med pasientbehandling. Sponsor skal rapportere til myndighetene om brudd på regelverket og andre forhold med betydning for forholdet mellom nytte og risiko i studien.

Forordningens kapittel IX gir regler for tilvirking og import av legemidlet som benyttes. Tilvirking og import av slike legemidler krever tilatelse fra myndighetene.

Forordningens kapittel X gir regler om merking av legemidlet.

Forordningens kapittel XI gir regler om sponsor og utprøvsleder. Utprøvslederen skal sikre at studien gjennomføres i samsvar med regelverket.

Forordningens kapittel XII stiller krav om at det skal være forsikringsordninger for forsøkspersonene.

Forordningens kapittel XIII regulerer myndighetenes tilsyn med kliniske studier. Ved feil kan myndighetene stanse utprøvingen eller be sponsor om å gjøre nødvendige endringer.

Forordningens kapittel XIV gir regler for opprettelse av en felles EU-portal og database for klinisk utprøving. All informasjon som skal sendes myndighetene i forbindelse med søknad om og gjennomføring av kliniske studier skal gå gjennom portalen og lagres i databasen. Databasen skal legge til rette for samarbeid mellom medlemsstatene og skal ha en offentlig del tilgjengelig for allmennheten.

Forordningens kapittel XV gir regler om samarbeid mellom medlemsstatene ved at landene skal opprette et nasjonalt kontaktpunkt, at EMA og EU-kommisjonen skal bidra i samarbeidet og at det opprettes en ekspertgruppe bestående av de nasjonale kontaktpunktene.

Forordningens kapittel XVI fastslår at den enkelte stat kan ilegge gebyr for virksomheten som er beskrevet i forordningen.

Forordningens kapittel XVII gir regler for EU-kommisjonens vedtakelse av gjennomføringsrettsakter.

Forordningens kapittel XVIII gir bestemmelser om at forordningen ikke innskrenker statens mulighet til å forby visse typer legemidler der en slik rett følger av annet regelverk. Videre skal legemidler som mottas under studien være gratis

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

for forsøkspersonen og behandling av personopplysninger skal skje i henhold til personverndirektivet. Statens skal videre vedta regler om straff ved brudd på bestemmelsene i forordningen.

Forordningens kapittel XIX opphever direktiv 2001/20/EF, og bestemmer samtidig at forordningen tidligst skal gjelde fra 28. mai 2016. Hvert femte år skal EU-kommisjonen oversende en rapport til Europaparlamentet og til Rådet om anvendelsen av forordningen.

#### **4 EØS-komiteens beslutning**

I henhold til EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 skal EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering), kapittel XIII (Legemidler) endres.

EØS-komiteens beslutning inneholder en innledning og 4 artikler.

*Artikkel 1* fastsetter at europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om oppheving av direktiv 2001/20/EF skal innlemmes i EØS-avtalens vedlegg II, kapittel XIII.

Videre fastsetter den at europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF skal oppheves med virkning fra seks måneder etter at meldingen nevnt i forordning (EU) nr. 536/2014 artikkel 82 nr. 3 er kunngjort, men ikke før 28. mai 2016.

*Artikkel 2* fastsetter at teksten til europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 på islandsk og norsk, som vil bli kunngjort i EØS-tillegget til Den europeiske unions tidende, skal gis gyldighet.

*Artikkel 3* fastsetter at beslutningen trer i kraft 26. september 2015, forutsatt at EØS-komiteen har mottatt alle meddelelser etter avtalens artikkel 103 nr. 1.

*Artikkel 4* slår fast at beslutningen skal kunngjøres i EØS-avdelingen av og EØS-tillegget til Den europeiske unions tidende.

#### **5 Forholdet til norsk rett**

I EØS er kliniske utprøvinger av legemidler til mennesker i dag regulert gjennom direktiv 2001/20/EF av 4. april om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis ved gjennomføring av legemidler for mennesker, direktiv 2005/28/EF av 8. april 2005 om

fastsetting av prinsipp og detaljerte retningslinjer for god klinisk praksis med omsyn til prøvingspreparat for menneske og om krav i samband med løyve til framstilling eller import av slike preparat og direktiv 2003/94/EF av 8. oktober 2003 om prinsipper og retningslinjer for god tilvirkingspraksis for legemidler for mennesker og prøvingspreparater for mennesker. I Norge er de ovennevnte direktivene gjennomført i forskrift om klinisk utprøving og i forskrift om tilvirkning- og import av legemidler.

Det fremgår av europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 at direktiv 2001/20/EF oppheves. Det er imidlertid ikke uttalt at direktiv 2005/28/EF eller de bestemmelser som gjelder tilvirkning av utprøvningspreparater i direktiv 2003/94/EF oppheves. Flere av bestemmelsene i direktiv 2005/28/EF og 2003/94/EF er imidlertid videreført i den nye forordningen. Kommisjonen tar videre sikte på å fastsette de resterende bestemmelsene fra de to sistnevnte direktivene i en delegert rettsakt og en gjennomføringsrettsakt.

Legemiddeloven § 3 bestemmer at Kongen gir forskrifter om klinisk utprøving av legemidler på mennesker og dyr. I forskriften kan bl.a. fastsettes hva som skal regnes som klinisk utprøving av legemidler, at slik utprøving skal godkjennes av den myndighet Kongen bestemmer og de nærmere vilkår for godkjenning. Myndigheten til å gi forskrifter er delegert til Helse- og omsorgsdepartementet.

Gjennomføringen av europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 536/2014 vil skje med hjemmel i legemiddeloven § 3 ved henvisning i forskrift til at forordningen gjelder som forskrift med de tilpasninger som følger av vedlegg II protokoll 1 til EØS-avtalen og avtalen for øvrig. Som følge av at forordningen opphever direktiv 2001/20/EF, må de forskriftsbestemmelsene som gjennomfører direktivet oppheves.

#### **6 Økonomiske og administrative konsekvenser**

Det behandles ca. 120 søknader om kliniske legemiddelstudier i Norge årlig. Dette antallet kan øke som følge av den nye forordningen.

Forordningen fastsetter kortere frister for tilbakemelding på søknader om godkjenning av kliniske utprøvinger. I tillegg må Legemiddelverket og REK gi en samtidig tilbakemelding. Forordningen legger opp til at Legemiddelverket må behandle søknader på vegne av øvrige stater.



Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

Videre forutsetter forordningen at Legemiddelverket må utrede sikkerhetsinformasjon på vegne av fellesskapet, noe de ikke gjør i dag.

REK er i dag organisert slik at de ikke vil klare å holde seg til forordningens stramme tidsfrister. Det er derfor behov for økte ressurser for å gjennomføre forsvarlig saksbehandling innen fristene. For å håndtere søknadene innen fristen, er det behov for en annen organisering av REK-arbeidet. Flere modeller er til vurdering, herunder opprettelsen av en egen legemiddelkomité eller en felles nordisk etisk komité.

Legemiddelverket tar i dag 10 000 kroner for en søknad om klinisk utprøving fra kommersielle aktører, mens academia ikke betaler. I forbindelse med forskningsetikkloven, ble det bestemt at behandling av medisinsk og helsefaglig forskning skal være fullfinansiert fra statens side, slik at REK ikke tar gebyr.

Innføringen av ordningen er for Legemiddelverket vurdert å innebære årlige merkostnader på 3 millioner kroner til utredning og koordinering av søknader i Norge, hovedsakelig grunnet behov for flere ansatte.

Gjennomføring av forordningen vil videre kreve at det etableres en norsk kommunikasjonsplattform til 1,1 mill. kroner mellom Legemiddelverket og REK, mens norsk tilkobling til EU-portalen er beregnet å koste 1,0 mill. kroner i form av engangsutgifter. Annet gjennomføringsarbeid er anslått til 2 mill. kroner.

Innføringen av ordningen er av REK vurdert å koste i alt 4,5 mill. kroner årlig til komitéarbeid, klagebehandling, sekretariat og administrasjon. Utgiftene vil bli dekket over Helse- og omsorgsdepartementets budsjett.

## 7 Konklusjon og tilrådning

---

Forordningen kan bidra til at flere kliniske studier legges til EØS og Norge, noe som vurderes som positivt. Forordningen forventes videre å kunne bedre forutsetningene for gjennomføring av kliniske legemiddelstudier i EØS og Norge. Den vil sikre raskere og felles behandlinger av søknader, slik at utprøvingen kan starte tidligere enn etter dagens regelverk, samtidig som behovet for å beskytte forsøkspersonene ivaretas. Innsending av en felles søknad til EU-portalen blir vesentlig enklere for søker. For nasjonale myndigheter vil kortere frister og krav om samlet svar kreve utstrakt samarbeid. Det anses som positivt at forordningen gjennomføres i norsk rett.

Helse- og omsorgsdepartementet tilrår deltagelse i EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om oppheving av direktiv 2001/20/EF. Utenriksdepartementet slutter seg til dette.

Utenriksdepartementet

tilrår:

At Deres Majestet godkjenner og skriver under et framlagt forslag til proposisjon til Stortinget om samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker.

---

Vi **HARALD**, Norges Konge

st a d f e s t e r :

Stortinget blir bedt om å gjøre vedtak om samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker, i samsvar med et vedlagt forslag.

---

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

## **Forslag**

# **til vedtak om samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker**

### I

Stortinget samtykker i godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker.

---

## Vedlegg 1

# EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om endring av EØS-avtalens vedlegg II (Tekniske forskrifter, standarder, prøving og sertifisering)

EØS-KOMITEEN HAR –

under henvisning til avtalen om Det europeiske økonomiske samarbeidsområde, heretter kalt EØS-avtalen, særlig artikkel 98, og på følgende bakgrunn:

1. Europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om oppheving av direktiv 2001/20/EF<sup>1</sup> skal innlemmes i EØS-avtalen.
2. Forordning (EU) nr. 536/2014 opphever europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF<sup>2</sup> som er innlemmet i EØS-avtalen, og som følgende skal oppheves i EØS-avtalen med virkning fra seks måneder etter at meldingen nevnt i forordning (EU) nr. 536/2014 artikkel 82 nr. 3 er kunngjort, men ikke før 28. mai 2016.
3. EØS-avtalens vedlegg II bør derfor endres –

TRUFFET DENNE BESLUTNING:

### Artikkel 1

I EØS-avtalens vedlegg II kapittel XIII gjøres følgende endringer:

1. Etter nr. 17 (kommisjonsdirektiv (EU) 2015/566) skal nytt nr. 18 lyde:

«18. **32014 R 0536:** Europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om opp-

<sup>1</sup> EUT L 158 av 27.5.2014, s. 1.

<sup>2</sup> EUT L 121 av 1.5.2001, s. 34.

heving av direktiv 2001/20/EF (EUT L 158 av 27.5.2014, s. 1).»

2. Teksten i nr. 15o (europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF) skal oppheves med virkning fra seks måneder etter at meldingen nevnt i forordning (EU) nr. 536/2014 artikkel 82 nr. 3 er kunngjort, men ikke før 28. mai 2016.

### Artikkel 2

Teksten til forordning (EU) nr. 536/2014 på islandsk og norsk, som skal kunngjøres i EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende*, skal gis gyldighet.

### Artikkel 3

Denne beslutning trer i kraft 26. september 2015, forutsatt at alle meddelelser etter EØS-avtalens artikkel 103 nr. 1 er inngitt<sup>3</sup>.

### Artikkel 4

Denne beslutning skal kunngjøres i EØS-avdelingen av og EØS-tillegget til *Den europeiske unions tidende*.

Utferdiget i Brussel 25. september 2015.

For EØS-komiteen  
*Ingrid Schulerud*  
Formann

<sup>3</sup> Forfatningsrettslige krav angitt.

**Vedlegg 2**

## **Europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 536/2014 av 16. april 2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker og om oppheving av direktiv 2001/20/EF**

EUROPAPARLAMENTET OG RÅDET FOR DEN EUROPEISKE UNION HAR –

under henvisning til traktaten om Den europeiske unions virkemåte, særlig artikkel 114 og artikkel 168 nr. 4 bokstav c),

under henvisning til forslag fra Europakommisjonen,

etter oversending av utkast til regelverksakt til nasjonalforsamlingene,

under henvisning til uttalelse fra Den europeiske økonomiske og sosiale komité<sup>1</sup>,

etter samråd med Regionkomiteen,

etter den ordinære regelverksprosessen<sup>2</sup> og ut fra følgende betraktninger:

- 1) I en klinisk utprøving bør det vernes om forsøkspersonenes rettigheter, sikkerhet, menneskeverd og velferd, og dataene som framkommer, bør være pålitelige og robuste. Forsøkspersonenes interesser bør alltid prioriteres høyere enn alle andre interesser.
- 2) Med henblikk på en uavhengig kontroll av om disse prinsipper overholdes, bør kliniske utprøvinger være underlagt forhåndsgodkjenning.
- 3) Den eksisterende definisjonen av klinisk utprøving i europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF<sup>3</sup> bør presiseres. For dette formål bør begrepet klinisk utprøving defineres mer presist ved å innføre det videre begrepet «klinisk studie», der den kliniske utprøvingen inngår som en kategori. Kategorien bør defineres på grunnlag av særlige kriterier. Denne framgangsmåten tar behørig hensyn til internasjonale retningslinjer og er i tråd med den unionsrett som regulerer legemidler, der man skiller

mellom begrepene «klinisk utprøving» og «observasjonsstudie».

- 4) Direktiv 2001/20/EF har som mål å forenkle og harmonisere de forskrifter som gjelder kliniske utprøvinger i Unionen. Det har imidlertid vist seg at regelverket for kliniske utprøvinger bare delvis er blitt harmonisert. Dette gjør det særlig vanskelig å gjennomføre en gitt klinisk utprøving i flere medlemsstater. Den vitenskapelige utvikling tyder likevel på at kliniske utprøvinger i framtiden vil bli rettet mot mer spesifikke pasientpopulasjoner, for eksempel undergrupper som identifiseres ved hjelp av genomopplysninger. For at de kliniske utprøvingene skal omfatte et tilstrekkelig antall pasienter, kan det bli nødvendig å involvere mange eller samtlige medlemsstater. De nye framgangsmåtene for godkjenning av kliniske utprøvinger bør oppmuntre til at så mange medlemsstater som mulig deltar. For å forenkle framgangsmåtene for innsending av søknadsdokumenter i forbindelse med godkjenning av en klinisk utprøving, bør flere innsendinger av tilnærmet identiske opplysninger unngås og erstattes med innsending av ett sett med søknadsdokumenter til alle berørte medlemsstater via en felles nettportal for innsending av søknader. Ettersom kliniske utprøvinger som gjennomføres i bare én medlemsstat, også er viktig for europeisk klinisk forskning, bør søknaden om slike kliniske utprøvinger også sendes inn via den felles portalen.
- 5) Med hensyn til direktiv 2001/20/EF har det også vist seg at en forordning som juridisk form vil være fordelaktig for sponsorer og utprøvere, for eksempel i forbindelse med kliniske utprøvinger som gjennomføres i mer enn én medlemsstat, fordi de da direkte vil kunne støtte seg på forordningens bestemmelser, men også i forbindelse med sikkerhetsrapportering og merking av utprøvningspreparater. Forskjeller i tilnæringsmåter mellom ulike

<sup>1</sup> EUT C 44 av 15.2.2013, s. 99.

<sup>2</sup> Europaparlamentets holdning av 3. april 2014 (ennå ikke offentliggjort i EUT) og rådsbeslutning av 14. april 2014.

<sup>3</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/20/EF av 4. april 2001 om tilnærming av medlemsstatenes lover og forskrifter om bruk av god klinisk praksis ved gjennomføring av kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker (EFT L 121 av 1.5.2001, s. 34).

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

medlemsstater vil derfor bli begrenset til et minimum.

- 6) De berørte medlemsstatene bør samarbeide med hensyn til å vurdere søknader om godkjenning av en klinisk utprøving. Samarbeidet bør ikke omfatte rent nasjonale forhold, som informert samtykke.
- 7) For å unngå administrative forsinkelser i forbindelse med igangsetting av en klinisk utprøving bør framgangsmåten være fleksibel og effektiv, uten at det går på bekostning av pasientens sikkerhet eller folkehelsen.
- 8) Fristene for å vurdere en søknad om en klinisk utprøving bør være lange nok til at dokumentasjonen kan vurderes, samtidig som det sikres at nye, nyskapende behandlinger raskt kan tas i bruk og at Unionen forblir et attraktivt sted å gjennomføre kliniske utprøvinger. Av den grunn innførte direktiv 2001/20/EF begrepet underforstått tillatelse. Begrepet bør opprettholdes for å sikre at tidsfristene overholdes. Ved en eventuell trussel mot folkehelsen bør det være mulig for medlemsstatene å vurdere og godkjenne en klinisk utprøving raskt. Det bør derfor ikke fastsettes minste-frister for godkjenning.
- 9) Kliniske utprøvinger i forbindelse med utvikling av legemidler mot sjeldne sykdommer som definert i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 141/2000<sup>4</sup> og legemidler rettet mot forsøkspersoner som lider av alvorlige, invalidiserende og ofte livstruende sykdommer som høyst rammer 1 av 50 000 personer i Unionen (svært sjeldne sykdommer), bør fremmes.
- 10) Medlemsstatene bør vurdere alle søknader om kliniske utprøvinger effektivt innenfor de fastsatte frister. En rask, men likevel dyptgående vurdering er særlig viktig i forbindelse med kliniske utprøvinger som gjelder alvorlig invalidiserende og/eller livstruende medisinske tilstander som det bare finnes begrensede eller ikke-eksisterende behandlingsalternativer for, noe som er tilfellet med sjeldne og svært sjeldne sykdommer.
- 11) Sikkerhetsrisikoen for forsøkspersoner i kliniske utprøvinger har i hovedsak to opphav: utprøvningspreparatet og intervensjonen. Mange kliniske utprøvinger innebærer imidlertid bare en minimal sikkerhetsrisiko for forsøkspersonene i forhold til normal klinisk

praksis. Dette gjelder særlig når utprøvningspreparatet omfattes av en markedsføringstillatelse, dvs. at kvalitet, sikkerhet og virkning allerede er blitt vurdert i forbindelse med framgangsmåten for markedsføringstillatelse eller, dersom utprøvningspreparatet ikke brukes i samsvar med vilkårene for markedsføringstillatelsen, at denne bruken er bevisbasert og understøttes av offentliggjort vitenskapelig dokumentasjon om utprøvningspreparatets sikkerhet og virkning, og der intervensjonen bare innebærer en svært begrenset ytterligere risiko for forsøkspersonen sammenlignet med normal klinisk praksis. Disse kliniske lavintervensjonsutprøvingene har ofte stor betydning for vurderingen av standardbehandlinger og standarddiagnoser, noe som optimerer bruken av legemidler og bidrar til et høyt folkehelsenivå. Slike kliniske utprøvinger bør være underlagt mindre strenge regler med hensyn til overvåking, krav til innholdet i hoveddokumentet og sporbarheten til utprøvningspreparater. For å sikre forsøkspersonenes sikkerhet bør de imidlertid være underlagt samme framgangsmåte for søknad som andre kliniske utprøvinger. De offentliggjorte vitenskapelige bevis for sikkerheten og virkningen til et utprøvningspreparat som ikke anvendes i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen, kan omfatte data av høy kvalitet offentliggjort i artikler i vitenskapelige tidsskrifter, samt nasjonale, regionale eller institusjonelle behandlingsprotokoller, rapporter om vurdering av medisinsk teknologi eller andre relevante bevis.

- 12) Anbefalingen av 10. desember 2010 fra Organisasjonen for økonomisk samarbeid og utvikling (OECD) om håndteringen av kritiske utprøvinger innførte ulike risikokategorier for kliniske utprøvinger. Kategoriene stemmer overens med de kategorier av kliniske utprøvinger som fastsettes i denne forordning, ettersom OECDs kategori A og B(1) tilsvarer definisjonen i denne forordning av en klinisk lavintervensjonsutprøving, og OECDs kategori B(2) og C tilsvarer forordningens definisjon av en klinisk utprøving.
- 13) Vurderingen av en søknad om en klinisk utprøving bør ta hensyn særlig til den forventede terapeutiske nytten og nytten for folkehelsen (relevans) samt risikoer og ulemper for forsøkspersonen. Når det gjelder relevans, bør det tas hensyn til flere forhold, herunder om den kliniske utprøvingen er blitt anbefalt eller pålagt av reguleringsmyndighetene som er

<sup>4</sup> Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 141/2000 av 16. desember 1999 om legemidler mot sjeldne sykdommer (EFT L 18 av 22.1.2000, s. 1).

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- ansvarlige for å vurdere legemidler og tillate at de bringes i omsetning samt om surrogatendepunktene, når disse brukes, er berettigede.
- 14) Med mindre noe annet begrunnes i protokollen, bør forsøkspersoner som deltar i en klinisk utprøving, representere de populasjoner, f.eks. basert på kjønn og alder, som sannsynligvis kommer til å bruke legemiddelet som undersøkes i den kliniske utprøvingen.
  - 15) For å forbedre tilgjengelige behandlinger for sårbare grupper, som skrøpelige eller eldre personer, personer med flere kroniske lidelser og personer med psykiske lidelser, bør legemidler som sannsynligvis vil ha en betydelig klinisk verdi, undersøkes fullstendig og på en egnet måte for å kartlegge virkningen på disse særskilte gruppene, også med hensyn til krav knyttet til gruppenes særtrekk og vern av helse og velferd for personer som tilhører disse gruppene.
  - 16) Framgangsmåten for godkjenning bør gjøre det mulig å forlenge fristene for vurdering, slik at sponsoren får tid til å svare på spørsmål eller uttalelser som framsettes i forbindelse med vurderingen av søknadsdokumentene. Dessuten bør det sikres at det alltid er tilstrekkelig tid til å vurdere framlagte tilleggsopplysninger før utløpet av den forlengede fristen.
  - 17) I godkjenningen av en klinisk utprøving bør det tas hensyn til alle forhold ved forsøkspersonens sikkerhet og dataenes pålitelighet og robusthet. Godkjenningen bør derfor gis gjennom ett enkelt forvaltningsvedtak gjort av den berørte medlemsstat.
  - 18) Det bør overlates til den berørte medlemsstat å beslutte hvilket eller hvilke relevante organer som skal delta i vurderingen av en søknad om å gjennomføre en klinisk utprøving samt organisere etikkomiteenes medvirkning innenfor de frister for godkjenning av den kliniske utprøvingen som er fastsatt i denne forordning. Slike beslutninger avhenger av den interne organisasjonen i hver medlemsstat. Når medlemsstatene fastsetter det eller de relevante organer, bør de sikre at lekpersoner, særlig pasienter eller pasientorganisasjoner, får delta. De bør også sikre at all nødvendig sakkunnskap er tilgjengelig. I samsvar med internasjonale retningslinjer bør vurderingen gjøres i fellesskap av et rimelig antall personer som til sammen har de kvalifikasjoner og den erfaring som kreves. Personene som vurderer søknaden, bør være uavhengige av sponsoren, stedet for den kliniske utprøvingen og de involverte utprøverne, og ikke være under noen annen form for utilbørlig påvirkning.
  - 19) Vurderingen av søknader om godkjenning av kliniske utprøvinger bør bygge på relevant sakkunnskap. Det bør tas hensyn til særlig sakkunnskap ved vurdering av kliniske utprøvinger som omfatter forsøkspersoner i nødssituasjoner, mindreårige, beslutningsudyktige forsøkspersoner samt gravide og ammende og, når det er relevant, andre identifiserte særskilte populasjoner, for eksempel eldre eller personer som lider av sjeldne eller svært sjeldne sykdommer.
  - 20) I praksis har sponsorer ikke alltid alle de opplysninger som kreves for å sende inn en fullstendig søknad om godkjenning av en klinisk utprøving i alle medlemsstater hvor en klinisk utprøving i siste instans vil bli gjennomført. Det bør være mulig for sponsorer å sende inn en søknad utelukkende på grunnlag av de dokumenter som i fellesskap er vurdert av de medlemsstater hvor den kliniske utprøvingen kanskje vil bli gjennomført.
  - 21) Sponsoren bør ha rett til å trekke søknaden om godkjenning av en klinisk utprøving. For å sikre at framgangsmåten for vurdering fungerer på en pålitelig måte bør en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving imidlertid bare kunne trekkes tilbake for hele den kliniske utprøvingen. Det bør være mulig for sponsoren å sende inn en ny søknad om godkjenning av en klinisk utprøving etter at en søknad er blitt trukket tilbake.
  - 22) For å nå rekrutteringsmål eller av andre grunner kan det i praksis hende at sponsorer ønsker å utvide den kliniske utprøvingen til å omfatte ytterligere en medlemsstat etter den første godkjenningen av utprøvingen. Det bør finnes en særlig godkjenningsordning som gjør en slik utvidelse mulig uten at alle berørte medlemsstater som var involvert i den første godkjenningen av den kliniske utprøvingen, må vurdere søknaden på nytt.
  - 23) Det er vanlig at det gjøres mange endringer i kliniske utprøvinger etter at de er godkjent. Endringene kan gjelde gjennomføringen, utformingen, metodene, utprøvspreparatet, tilleggslegemiddelet, utprøveren eller utprøvsstedet. Når endringene i vesentlig grad påvirker forsøkspersonens sikkerhet eller rettigheter eller påliteligheten og robustheten til dataene som framkommer i den kliniske utprøvingen, bør de bli underlagt en framgangsmåte for godkjenning som ligner den opprinnelige framgangsmåten for godkjenning.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- 24) Innholdet i søknaden om godkjenning av en klinisk utprøving bør harmoniseres for å sikre at alle medlemsstater har tilgang til samme opplysninger og for å forenkle søknadsprosessen for kliniske utprøvinger.
- 25) For å øke innsynet på området kliniske utprøvinger bør data fra en klinisk utprøving bare sendes inn som støtte for en søknad om en klinisk utprøving dersom den kliniske utprøvingen er registrert i en offentlig tilgjengelig og gebyrfri database som er et primærregister eller partnerregister i eller som leverer data til Verdens helseorganisasjons internasjonale registerplattform for kliniske utprøvinger (WHO ICTRP). Dataleverandører til WHO ICTRP oppretter og forvalter oppføringer over kliniske utprøvinger på en måte som er forenlig med WHO's registerkrav. Det bør fastsettes særlige bestemmelser om data fra kliniske utprøvinger som er igangsatt før denne forordnings anvendelsesdato.
- 26) Medlemsstatene bør selv fastsette de språkkrav som gjelder søknaden. For å sikre at vurderingen av søknaden om godkjenning av en klinisk utprøving fungerer tilfredsstillende bør medlemsstatene overveie å godta at dokumenter som ikke er beregnet på forsøkspersonen, kan være på et språk som allment forstås på det medisinske område.
- 27) Menneskeverd og retten til vern av personlig integritet er anerkjent ved Den europeiske unions pakt om grunnleggende rettigheter (heretter kalt «pakten»). Pakten fastsetter særlig at ingen intervensjoner på det medisinske og biologiske område kan gjennomføres uten den berørte personens frie og informerte samtykke. Direktiv 2001/20/EF inneholder omfattende regler for vern av forsøkspersoner. Disse reglene bør opprettholdes. Reglene for fastsettelse av lovlig utpekte representanter for beslutningsdyktige personer og mindreårige varierer mellom medlemsstatene. Medlemsstatene bør derfor selv få fastsette den lovlig utpekte representanten for beslutningsdyktige personer og mindreårige. Beslutningsdyktige forsøkspersoner, mindreårige, gravide og ammende krever særlig vern.
- 28) En behørig kvalifisert lege eller, dersom det er relevant, en behørig kvalifisert tannlege, bør være ansvarlig for all medisinsk behandling av forsøkspersonen, herunder medisinsk behandling som besørges av annet helsepersonell.
- 29) Universiteter og andre forskningsinstitusjoner bør under visse omstendigheter som er forenlige med gjeldende personvernlovgivning, ha mulighet til å samle inn data fra kliniske utprøvinger til bruk i framtidig vitenskapelig forskning, for eksempel til medisinske, naturvitenskapelige eller samfunnsvitenskapelige forskningsformål. For å kunne samle inn data til slike formål er det nødvendig at forsøkspersonen samtykker i at hans eller hennes data kan brukes utenfor protokollen for den kliniske utprøvingen og at vedkommende har rett til å trekke tilbake samtykket når som helst. Videre er det nødvendig at forskningsprosjekter som bygger på slike data, blir gjenstand for vurderinger som er relevante for forskning på data fra mennesker, for eksempel etiske forhold, før de gjennomføres.
- 30) I samsvar med internasjonale retningslinjer bør forsøkspersonens informerte samtykke være skriftlig. Dersom forsøkspersonen ikke kan skrive, kan det registreres på en annen egnet måte, for eksempel gjennom tale- eller videoopptak. Før det innhentes informert samtykke bør den mulige forsøkspersonen få informasjon i et forhåndsintervju som avholdes på et språk som vedkommende lett forstår. Forsøkspersonen bør ha mulighet til når som helst å stille spørsmål. Forsøkspersonen bør gis tilstrekkelig tid til å overveie sin beslutning. I lys av at det i visse medlemsstater bare er leger som i henhold til nasjonal lovgivning er kvalifisert til å gjennomføre et intervju med en mulig forsøksperson, mens det i andre medlemsstater gjennomføres av andre fagpersoner, bør det fastsettes at forhåndsintervjuet med en mulig forsøksperson skal gjennomføres av et medlem av prøvingsgruppen som er behørig kvalifisert for denne oppgaven i samsvar med den nasjonale lovgivning i medlemsstaten der rekrutteringen skjer.
- 31) For å forsikre seg om at et informert samtykke er gitt frivillig, bør utprøveren ta hensyn til alle relevante omstendigheter som kan påvirke en mulig forsøkspersons beslutning om å delta i en klinisk utprøving, særlig om den mulige forsøkspersonen tilhører en økonomisk eller sosialt vanskeligstilt gruppe eller befinner seg i et institusjonelt eller hierarkisk avhengighetsforhold som på en utilbørlig måte vil kunne påvirke hans eller hennes beslutning om å delta.
- 32) Denne forordning bør ikke berøre nasjonal lovgivning som krever at en mindreårig som er i stand til å danne seg en mening og vurdere de opplysninger han eller hun får, utover den lovlig utpekte representantens informerte

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- Samtykke, også selv bør si seg villig til å delta i en klinisk utprøving.
- 33) Det er hensiktsmessig å tillate at informert samtykke kan innhentes etter en forenklet framgangsmåte for visse kliniske utprøvinger der prøvingens metode krever at det utpekes grupper av forsøkspersoner, snarere enn enkeltstående forsøkspersoner, til å motta ulike utprøvningspreparater. I slike kliniske utprøvinger anvendes utprøvningspreparatene i samsvar med markedsføringstillatelsene, og den enkelte forsøksperson får en standardbehandling, uansett om vedkommende godtar eller avslår å delta i den kliniske utprøvingen eller trekker seg fra den, slik at den eneste konsekvensen av ikke å delta, er at data om forsøkspersonen ikke anvendes innenfor rammen av den kliniske utprøvingen. Slike kliniske utprøvinger, som har som formål å sammenligne etablerte behandlinger, bør alltid utføres bare i én medlemsstat.
- 34) Det bør fastsettes særlige bestemmelser om vern av gravide og ammende som deltar i kliniske utprøvinger, særlig når den kliniske utprøvingen ikke har mulighet for å gi resultater som er til direkte nytte for kvinnen, kvinnens embryo, foster eller barn etter fødselen.
- 35) Vernepliktige, frihetsberøvede personer, personer som grunnet en rettsavgjørelse ikke kan delta i kliniske utprøvinger samt personer som på grunn av sin alder, funksjonshemming eller helsetilstand er pleietrengende og derfor bosatt på helseinstitusjon, dvs. innkvartering der det gis støtte døgnet rundt til personer som har behov for det, befinner seg i en underordnet situasjon eller i et reelt avhengighetsforhold og kan derfor ha behov for særlige vernetiltak. Medlemsstatene bør ha rett til å opprettholde slike ytterligere tiltak.
- 36) Denne forordning bør fastsette klare regler for informert samtykke i nødssituasjoner. Dette dreier seg for eksempel om situasjoner hvor en pasient rammes av en plutselig livstruende medisinsk tilstand som følge av flere skader, slag eller hjerteinfarkt som krever øyeblikkelig medisinsk intervensjon. I slike tilfeller kan det være relevant å foreta en intervensjon innenfor en pågående klinisk utprøving som allerede er godkjent. I visse nødssituasjoner er det imidlertid ikke mulig å innhente informert samtykke før intervensjonen. Denne forordning bør derfor fastsette klare regler for hvordan slike pasienter på svært strenge vilkår kan inkluderes i en klinisk utprøving. Videre bør nevnte kliniske utprøving direkte berøre den medisinske tilstanden som gjør at det ikke er mulig å innhente informert samtykke på forhånd fra forsøkspersonen eller dennes lovlig utpekte representant innenfor behandlingstidsrommet. Eventuelle innvendinger som pasienten tidligere har hatt, bør respekteres, og det bør snarest mulig innhentes informert samtykke fra forsøkspersonen eller dennes lovlig utpekte representant.
- 37) For at pasientene skal kunne vurdere mulighetene for å delta i en klinisk utprøving og for at de berørte medlemsstater skal ha mulighet til å utøve effektivt tilsyn med kliniske utprøvinger, bør det gis melding om igangsettingen av utprøvingen, avslutningen av rekrutteringen av forsøkspersoner til utprøvingen samt avslutningen av utprøvingen. I samsvar med internasjonale standarder bør resultatene av kliniske utprøvinger rapporteres innen ett år etter at de er avsluttet.
- 38) Datoen for første rekruttering av en mulig forsøksperson er datoen da rekrutteringsstrategien beskrevet i protokollen ble innledet, f.eks. datoen da det ble tatt kontakt med en mulig forsøksperson eller da en annonse om en gitt klinisk utprøving ble offentliggjort.
- 39) Sponsoren bør innenfor de fastsatte fristene framlegge et sammendrag av resultatene fra den kliniske utprøvingen sammen med et sammendrag som kan forstås av lekpersoner og, dersom det er relevant, rapporten om den kliniske studien. Dersom det av vitenskapelige grunner ikke er mulig å framlegge sammendraget før de fastsatte frister, for eksempel dersom den kliniske utprøvingen fortsatt pågår i tredjestater og data fra den delen av utprøvingen ikke er tilgjengelige, slik at en statistisk analyse dermed blir irrelevant, bør sponsoren begrunne dette i protokollen og angi når resultatene vil bli innsendt.
- 40) For at sponsoren skal kunne vurdere alle relevante sikkerhetsopplysninger som kan være av betydning, bør utprøveren normalt rapportere alle alvorlige uønskede hendelser til sponsoren.
- 41) Sponsoren bør vurdere opplysningene fra utprøveren og rapportere sikkerhetsopplysninger om alvorlige uønskede hendelser som er mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger, til Det europeiske legemiddelkontor (heretter kalt «Kontoret»).
- 42) Kontoret bør videresende disse opplysningene til medlemsstatene for vurdering.
- 43) Medlemmene i Den internasjonale konferanse om harmonisering av tekniske krav til registre-



ring av legemidler for mennesker (ICH) er blitt enige om detaljerte retningslinjer for god klinisk praksis, som nå er en internasjonalt anerkjent standard for utforming, gjennomføring, registrering og rapportering av kliniske utprøvinger, i samsvar med prinsipper som har sin opprinnelse i Helsinkideklarasjonen fra Verdens legeförening. I forbindelse med utforming, gjennomføring, registrering og rapportering av kliniske utprøvinger kan det oppstå usikkerhet om hva som utgjør en passende kvalitetsstandard. I slike tilfeller bør det tas behørig hensyn til ICHs retningslinjer for god klinisk praksis når reglene i denne forordning skal anvendes, forutsatt at Kommisjonen ikke har gitt noen annen særlig veiledning og at retningslinjene er i samsvar med denne forordning.

- 44) Gjennomføringen av en klinisk utprøving bør overvåkes på en hensiktsmessig måte av sponsoren for å sikre pålitelige og robuste resultater. Overvåking kan også bidra til forsøkspersonens sikkerhet, idet det tas hensyn til den kliniske utprøvingens egenskaper og respekt for forsøkspersonens grunnleggende rettigheter. Når overvåkingens omfang skal fastsettes, bør det tas hensyn til den kliniske utprøvingens egenskaper.
- 45) Personer som deltar i gjennomføringen av en klinisk utprøving, særlig utprøvere og annet helsepersonell, bør være tilstrekkelig kvalifiserte til å utføre sine oppgaver, og lokalene hvor en klinisk utprøving skal foregå, bør være egnet til utprøvingen.
- 46) For å sikre forsøkspersonenes sikkerhet samt påliteligheten og robustheten til data fra kliniske utprøvinger er det hensiktsmessig å fastsette at det bør finnes ordninger for sporbarhet, lagring, retur og tilintetgjøring av utprøvningspreparater, avhengig av arten av den kliniske utprøvingen. Av samme grunn bør det også finnes slike ordninger for ikke-godkjente tilleggslegemidler.
- 47) Under en klinisk utprøving kan det hende at en sponsor oppdager alvorlige overtredelser av reglene for gjennomføring av den kliniske utprøvingen. Dette bør rapporteres til de berørte medlemsstater, slik at de ved behov kan treffe tiltak.
- 48) Utover rapportering av mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger kan det forekomme andre hendelser som er relevante med hensyn til nytte-risikoforholdet, og som i behørig tid bør rapporteres til de berørte medlemsstater. Det er viktig for forsøkspersonens sikkerhet at de berørte medlemsstater underrettes ikke bare om alvorlige uønskede hendelser og alvorlige bivirkninger, men også om alle uventede hendelser som i betydelig grad vil kunne påvirke nytte-risikovurderingen av legemidlet eller føre til endringer i tilførselen av et legemiddel i den overordnede gjennomføringen av en klinisk utprøving. Eksempler på slike uventede hendelser kan være økt forekomst av forventede alvorlige bivirkninger som kan være klinisk viktige, en betydelig risiko for pasientpopulasjonen, f.eks. manglende virkning av et legemiddel, eller et vesentlig sikkerhetsfunn fra et nylig avsluttet dyreforsøk (f.eks. kreftframkallende egenskaper).
- 49) Når uventede hendelser krever at en klinisk utprøving endres raskt, bør det være mulig for sponsoren og utprøveren å treffe sikkerhetstiltak raskt uten å vente på forhåndsgodkjenning. Dersom tiltakene innebærer en midlertidig stans i den kliniske utprøvingen, bør sponsoren søke om en vesentlig endring før den kliniske utprøvingen gjenopptas.
- 50) For å sikre at en klinisk utprøving gjennomføres i samsvar med protokollen og for at utprøverne skal få informasjon om utprøvningspreparatene de tilfører, bør sponsoren framlegge en orientering til utprøveren.
- 51) Opplysninger som framkommer i en klinisk utprøving, bør registreres, behandles og oppbevares på en egnet måte slik at forsøkspersonens rettigheter og sikkerhet blir ivaretatt, at dataene fra den kliniske utprøvingen er pålitelige og solide og at de rapporteres og tolkes riktig samt at sponsorens overvåking og medlemsstatenes inspeksjoner utføres effektivt.
- 52) For å kunne påvise samsvar med protokollen og denne forordning bør sponsoren og utprøveren samle all relevant dokumentasjon om den kliniske utprøvingen i et hoveddokument for å muliggjøre et effektivt tilsyn (overvåking utført av sponsoren og inspeksjon utført av medlemsstatene). Hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen bør arkiveres på en egnet måte for å muliggjøre tilsyn etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet.
- 53) Ved problemer med tilgangen til godkjente tilleggslegemidler kan ikke-godkjente tilleggslegemidler i begrunnede tilfeller brukes i en klinisk utprøving. Prisen på det godkjente tilleggslegemidlet bør ikke anses å påvirke tilgjengeligheten av slike legemidler.
- 54) Legemidler som er beregnet på forsknings- og utviklingsutprøvinger omfattes ikke av europa-

parlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF<sup>5</sup>. Slike legemidler omfatter legemidler som brukes i forbindelse med en klinisk utprøving. De bør omfattes av særlige regler som tar hensyn til deres særlige egenskaper. Når det fastsettes slike regler, bør det skilles mellom utprøvningspreparater (legemiddelet som utprøves og dets referanselegemidler, herunder placebopreparater) og tilleggslegemidler (legemidler som brukes i forbindelse med en klinisk utprøving, men ikke som utprøvningspreparat), f.eks. legemidler som brukes til bakgrunnsbehandling, som provokasjonslegemidler, anfallsmedisin eller til å vurdere endepunkter i en klinisk utprøving. Tilleggslegemidler bør ikke omfatte samtidig behandling med andre legemidler, dvs. legemidler som ikke har noen forbindelse med den kliniske utprøvingen og som ikke er relevante for utprøvingens utforming.

- 55) For å sikre forsøkspersonenes sikkerhet og påliteligheten og robustheten til dataene som framkommer i en klinisk utprøving samt for å muliggjøre distribusjon av utprøvningspreparater og tilleggslegemidler til utprøvningssteder i hele Unionen, bør det fastsettes regler for framstilling og import av både utprøvningspreparater og tilleggslegemidler. På samme måte som i direktiv 2001/20/EF bør nevnte regler gjenspeile gjeldende regler for god framstillingspraksis for legemidler som omfattes av direktiv 2001/83/EF. I visse særlige tilfeller bør det være mulig å fravike reglene for å lette gjennomføringen av en klinisk utprøving. Gjeldende regler bør derfor gi mulighet for en viss fleksibilitet, forutsatt at det ikke virker negativt inn på forsøkspersonens sikkerhet eller påliteligheten og robustheten til dataene som framkommer i den kliniske utprøvingen.
- 56) Kravet om å inneha en tillatelse til å framstille eller importere utprøvningspreparater bør ikke gjelde tillaging av radioaktive utprøvningspreparater fra radionuklidgeneratorer, radionuklidslett eller forløpere til radionuklider som skjer i samsvar med produsentens instruksjoner til bruk på sykehus, helsesentre eller klinikker som deltar i en og samme kliniske utprøving i en og samme medlemsstat.
- 57) For å sikre forsøkspersonenes sikkerhet og påliteligheten og robustheten til dataene som framkommer i en klinisk utprøving samt å muliggjøre distribusjon av utprøvningspreparater og tilleggslegemidler til utprøvningssteder i hele Unionen, bør det fastsettes regler for framstilling og import av både utprøvningspreparater og tilleggslegemidler. På samme måte som i direktiv 2001/20/EF bør nevnte regler gjenspeile gjeldende regler for god framstillingspraksis for legemidler som omfattes av direktiv 2001/83/EF. I visse særlige tilfeller bør det være mulig å fravike reglene for å lette gjennomføringen av en klinisk utprøving. Gjeldende regler bør derfor gi mulighet for en viss fleksibilitet, forutsatt at det ikke virker negativt inn på forsøkspersonens sikkerhet eller påliteligheten og robustheten til dataene som framkommer i den kliniske utprøvingen.
- 58) For å sikre klart definerte ansvarsområder ble begrepet «sponsor» for en klinisk utprøving innført ved direktiv 2001/20/EF i samsvar med internasjonale retningslinjer. Begrepet bør fortsatt brukes.
- 59) I praksis kan det finnes løse, uformelle nettverk av forskere eller forskningsinstitusjoner som i fellesskap gjennomfører kliniske utprøvinger. Disse nettverkene bør kunne være medsponsorer for en klinisk utprøving. For at ansvarsbegrepet ikke skal svekkes i forbindelse med en klinisk utprøving, bør alle sponsorer i en klinisk utprøving med flere sponsorer være underlagt de forpliktelser som gjelder for en sponsor i henhold til denne forordning. Medsponsorer bør likevel kunne fordele sponsorens ansvarsområder mellom seg etter avtale.
- 60) For å sikre at medlemsstatene kan treffe tvangstiltak og i visse tilfeller innlede rettergang, bør det fastsettes at sponsorer som ikke er etablert i Unionen, bør representeres av en juridisk representant i Unionen. Med tanke på at medlemsstatene har ulik tilnærming til sivil- og strafferettslig ansvar, bør det imidlertid være opptil hver berørte medlemsstat å bestemme om det skal kreves en slik juridisk

<sup>5</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/83/EF av 6. november 2001 om innføring av et fellesskapsregelverk for legemidler for mennesker (EFT L 311 av 28.11.2001, s. 67).

<sup>6</sup> Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 726/2004 av 31. mars 2004 om fastsettelse av framgangsmåter i Fellesskapet for godkjenning og overvåking av legemidler for mennesker og veterinærpreparater og om opprettelse av et europeisk legemiddelkontor (EUT L 136 av 30.04.2004, s. 1).

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

representant innenfor statens territorium, forutsatt at det minst finnes én kontaktperson som er etablert i Unionen.

- 61) Dersom en forsøksperson påføres skade under en klinisk utprøving og utprøveren eller sponsoren holdes sivil- eller strafferettslig ansvarlig, bør vilkårene for ansvar i slike tilfeller, herunder spørsmål om årsakssammenheng og omfanget av skadeserstatningen og sanksjonene, fortsatt være regulert av nasjonal lovgivning.
- 62) I kliniske utprøvinger bør det sikres at krav om skadeserstatning som er vedtatt i henhold til gjeldende lovgivning, utbetales. Medlemsstatene bør derfor sikre at det finnes en ordning for skadeserstatning for de skader som en forsøksperson kan pådra seg, og at den er tilpasset risikoens art og omfang.
- 63) Den berørte medlemsstaten bør ha rett til å tilbakekalle godkjenningen av en klinisk utprøving, oppheve en klinisk utprøving eller kreve at sponsoren endrer en klinisk utprøving.
- 64) For å sikre overholdelsen av denne forordning bør medlemsstatene kunne gjennomføre inspeksjoner og ha tilstrekkelig kapasitet til dette.
- 65) Kommisjonen bør kunne kontrollere om medlemsstatene fører tilsyn på riktig måte i samsvar med denne forordning. Kommisjonen bør også kunne kontrollere om tredjestaters regelverksordninger sikrer overholdelse av de særlige bestemmelsene i denne forordning og i direktiv 2001/83/EF om kliniske utprøvinger som gjennomføres i tredjestater.
- 66) For å effektivisere og forenkle informasjonsflyten mellom sponsorer og medlemsstater samt medlemsstatene seg imellom bør Kontoret, i samarbeid med medlemsstatene og Kommisjonen, opprette og ajourføre en EU-database som er tilgjengelig via en EU-portal.
- 67) For å sikre et tilstrekkelig nivå av innsyn i de kliniske utprøvingene bør EU-databasen inneholde alle relevante opplysninger om den kliniske utprøvingen som er innsendt via EU-portal. EU-databasen bør være offentlig tilgjengelig, og data bør presenteres i et søkevennlig format, hvor beslektede data og dokumenter er knyttet til hverandre gjennom EU-utprøvningsnummeret og hyperlenker, for eksempel slik at sammendraget, lekpersonnens sammendrag, protokollen og rapporten om den kliniske studien knyttes sammen og også har lenker til data fra andre kliniske utprøvinger som har brukt samme utprøvningspreparat. Alle kliniske utprøvinger bør registreres i EU-databasen før de igangsettes. Generelt bør også start- og sluttdatoen for rekruttering av forsøkspersoner offentliggjøres i EU-databasen. Ingen personopplysninger om forsøkspersoner som deltar i en klinisk utprøving, bør registreres i EU-databasen. Opplysningene i EU-databasen bør være offentlige, med mindre det finnes særlige årsaker til at en bestemt opplysning ikke bør offentliggjøres for å beskytte den enkeltes rett til privatliv og vern av personopplysninger i henhold til artikkel 7 og 8 i pakten. Offentlig tilgjengelige opplysninger i EU-databasen bør bidra til å verne folkehelsen og fremme arbeidet med nyskaping innenfor europeisk medisinsk forskning, samtidig som sponsorens legitime økonomiske interesser anerkjennes.
- 68) Med henblikk på denne forordning bør de data som inngår i rapporten om en klinisk studie, ikke anses som kommersielt fortrolige etter at det er utstedt en markedsføringstillatelse, når framgangsmåten for å utstede markedsføringstillatelse er avsluttet eller når en søknad om markedsføringstillatelse er trukket tilbake. Videre bør den kliniske utprøvingens hovedtrekk, konklusjonen om del I av vurderingsrapporten om godkjenning av en klinisk utprøving, beslutningen om godkjenning av en klinisk utprøving, vesentlige endringer i den kliniske utprøvingen og resultatene av den kliniske utprøvingen, herunder årsakene til at den er midlertidig stanset eller tidlig avsluttet, heller ikke anses som fortrolige.
- 69) Godkjenning av kliniske utprøvinger kan omfatte flere organer i en medlemsstat. For at samarbeidet mellom medlemsstatene skal foregå på en smidig måte, bør hver medlemsstat utpeke et kontaktpunkt.
- 70) Den framgangsmåte for godkjenning som fastsettes i denne forordning, kontrolleres i stor grad av medlemsstatene. Kommisjonen og Kontoret bør likevel bidra til at framgangsmåten fungerer tilfredsstillende, i samsvar med denne forordning.
- 71) For å kunne utføre oppgavene i henhold til denne forordning bør medlemsstatene ha rett til å kreve gebyrer. Medlemsstatene bør imidlertid ikke kreve at det betales gebyrer til flere ulike organer som i en gitt medlemsstat er involvert i vurderingen av en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving.
- 72) For å sikre ensartede vilkår for gjennomføring av denne forordning bør Kommisjonen bli tillagt gjennomføringsmyndighet med hensyn til

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

fastsettelse og endring av regler for samarbeid mellom medlemsstatene ved vurderingen av de opplysninger som sponsoren har lagt inn i Eudravigilance-databasen og nærmere bestemmelser om inspeksjonsordninger. Denne myndighet skal utøves i samsvar med europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 182/2011<sup>7</sup>.

- 73) For å utfylle eller endre visse ikke-grunnleggende deler i denne forordning bør myndigheten til å vedta rettsakter i samsvar med artikkel 290 i traktaten om Den europeiske unions virkemåte (TEUV) delegeres til Kommisjonen med hensyn til endring av vedlegg I, II, IV og V til denne forordning for å tilpasse dem til den tekniske utvikling eller for å ta hensyn til den internasjonale regelverksutviklingen som Unionen eller medlemsstatene er involvert i på området kliniske utprøvinger, endring av vedlegg III for å forbedre opplysningene om legemidlers sikkerhet, tilpasse tekniske krav til den tekniske utvikling eller ta høyde for endringer i det internasjonale regelverket for sikkerhetskrav til kliniske utprøvinger som godkjennes av organer som Unionen eller medlemsstatene deltar i, klargjøring av prinsippene og retningslinjene for god framstillingspraksis og nærmere bestemmelser om inspeksjonsordninger for å sikre kvaliteten på utprøvningspreparater samt endring av vedlegg VI for å sikre forsøkspersonens sikkerhet og påliteligheten og robustheten til data som framkommer i en klinisk utprøving eller for å ta hensyn til den tekniske utvikling. Det er særlig viktig at Kommisjonen holder hensiktsmessige samråd under det forberedende arbeidet, herunder på ekspertnivå. Kommisjonen bør, når den forbereder og utarbeider delegerte rettsakter, sørge for at relevante dokumenter oversendes til Europaparlamentet og til Rådet samtidig, til rett tid og på hensiktsmessig måte.
- 74) Direktiv 2001/83/EF fastsetter at det direktivet ikke berører anvendelsen av nasjonal lovgivning som forbyr eller begrenser salg, utlevering eller bruk av legemidler som abortframkallende midler. Direktiv 2001/83/EF fastsetter at nasjonal lovgivning som forbyr eller begrenser bruk av bestemte celletyper fra mennesker eller dyr, i prinsippet ikke blir

berørt av verken nevnte direktiv eller av noen av forordningene som det henviser til. Tilsvarende bør denne forordning ikke berøre nasjonal lovgivning som forbyr eller begrenser bruk av bestemte celletyper fra mennesker eller dyr, eller salg, utlevering eller bruk av legemidler som brukes som abortframkallende midler. I tillegg bør denne forordning ikke berøre nasjonal lovgivning som forbyr eller begrenser salg, utlevering eller bruk av legemidler som inneholder narkotiske stoffer i henhold til relevante, gjeldende internasjonale konvensjoner, f.eks. De forente nasjoners alminnelige narkotikakonvensjon av 1961. Medlemsstatene bør underrette Kommisjonen om disse nasjonale bestemmelsene.

- 75) Direktiv 2001/20/EF fastsetter at det ikke kan gjennomføres utprøvinger med genterapi som kan føre til endringer i kjønnsellers genetiske identitet hos forsøkspersonen. Det er hensiktsmessig å beholde denne bestemmelsen.
- 76) Europaparlaments- og rådsdirektiv 95/46/EF<sup>8</sup> får anvendelse på den behandling av personopplysninger som skjer i medlemsstatene innenfor rammen av denne forordning under tilsyn av medlemsstatenes vedkommende myndigheter, særlig de uavhengige offentlige myndigheter som er utpekt av medlemsstatene, og europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 45/2001<sup>9</sup> får anvendelse på den behandling av personopplysninger som Kommisjonen og Kontoret foretar innenfor rammen av denne forordning under tilsyn av EUs datatilsynsmann. Disse virkemidlene styrker retten til vern av personopplysninger og omfatter retten til tilgang, retting og tilbaketrekking, og angir i hvilke situasjoner disse rettighetene kan begrenses. Med henblikk på å respektere disse rettighetene og samtidig ivareta robustheten og påliteligheten til data fra kliniske utprøvinger som brukes til vitenskapelige formål, samt sikkerheten til forsøkspersoner som deltar i kliniske utprøvinger, er det hensiktsmessig å fastsette at tilbaketrekking av et informert samtykke, uten at det berører direktiv 95/46/EF, ikke bør påvirke resultatene av

<sup>7</sup> Europaparlaments- og rådsforordning (EU) nr. 182/2011 av 16. februar 2011 om fastsettelse av allmenne regler og prinsipper for medlemsstatenes kontroll med Kommisjonens utøvelse av sin gjennomføringsmyndighet (EUT L 55 av 28.2.2011, s. 13).

<sup>8</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 95/46/EF av 24. oktober 1995 om vern av fysiske personer i forbindelse med behandling av personopplysninger og om fri utveksling av slike opplysninger (EFT L 281 av 23.11.1995, s. 31).

<sup>9</sup> Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 45/2001 av 18. desember 2000 om personvern i forbindelse med behandling av personopplysninger i Fellesskapets institusjoner og organer og om fri utveksling av slike opplysninger (EFT L 8 av 12.1.2001 s. 1).

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

virksomhet som allerede er gjennomført, som lagring og bruk av data som er innhentet på grunnlag av det informerte samtykket før det ble trukket tilbake.

- 77) Forsøkspersoner bør ikke betale for utprøvningspreparater, tilleggslegemidler, medisinsk utstyr som brukes til å tilføre dem eller framgangsmåter som er særlig påkrevd i henhold til protokollen, med mindre lovgivningen i den berørte medlemsstaten krever det.
- 78) Framgangsmåten for godkjenning fastsatt i denne forordning bør få anvendelse snarest mulig, slik at sponsorer kan dra nytte av fordelene ved en ensartet framgangsmåte. I betraktning av betydningen av de omfattende IT-funksjonene som kreves for framgangsmåten for godkjenning, er det hensiktsmessig å fastsette at denne forordning bare bør få anvendelse etter at det er kontrollert at EU-portalen og EU-databasen fungerer tilfredsstillende.
- 79) Direktiv 2001/20/EF bør oppheves for å sikre at det bare finnes ett regelverk for gjennomføring av kliniske utprøvinger i Unionen. For å lette overgangen til bestemmelsene som er fastsatt i denne forordning, bør sponsorer i en overgangsperiode få tillatelse til å igangsette og gjennomføre kliniske utprøvinger i samsvar med direktiv 2001/20/EF.
- 80) Denne forordning er i samsvar med de viktigste internasjonale retningslinjene for kliniske utprøvinger, f.eks. 2008-utgaven av Helsinkideklarasjonen fra Verdens legeforening og god klinisk praksis som bygger på Helsinkideklarasjonen.
- 81) Med hensyn til direktiv 2001/20/EF viser erfaringen også at en stor andel av kliniske utprøvinger gjennomføres av ikke-kommersielle sponsorer. Ikke-kommersielle sponsorer er ofte avhengig av finansiering som helt eller delvis kommer fra offentlige midler eller velledige organisasjoner. For å få mest mulig ut av det verdifulle bidraget fra slike ikke-kommersielle sponsorer og for å fremme deres forskning uten at det virker negativt inn på kvaliteten på de kliniske utprøvingene, bør medlemsstatene treffe tiltak for å oppmuntre til kliniske utprøvinger som gjennomføres av disse sponsorene.
- 82) Denne forordning har et dobbelt rettsgrunnlag ved artikkel 114 og 168 nr. 4 bokstav c) i TEUV. Den skal opprette et indre marked for kliniske utprøvinger og legemidler for mennesker, med utgangspunkt i et høyt nivå for vern av helsen. Samtidig fastsetter denne forordning høye standarder for legemidlers kvalitet og sikkerhet for å kunne løse felles sikkerhetsutfordringer knyttet til disse legemidlene. Begge mål forfølges samtidig. Målene er uløselig knyttet sammen, slik at de begge er like viktige. Med hensyn til artikkel 114 i TEUV harmoniserer denne forordning reglene for gjennomføring av kliniske utprøvinger i Unionen og sikrer dermed at det indre marked fungerer når det gjelder gjennomføring av kliniske utprøvinger i flere medlemsstater, at de data som framkommer i en klinisk utprøving og som inngår i en søknad om godkjenning av en annen klinisk utprøving eller i en søknad om å bringe et legemiddel i omsetning, anerkjennes i hele Unionen samt sikrer at det finnes fri bevegelighet for legemidler som brukes i forbindelse med kliniske utprøvinger. Med hensyn til artikkel 168 nr. 4 bokstav c) i TEUV fastsetter denne forordning høye standarder for legemidlers kvalitet og sikkerhet ved å sikre at data som framkommer i kliniske utprøvinger, er pålitelige og robuste, og sikrer dermed at de behandlinger og legemidler som er ment å føre til bedre pasientbehandling, bygger på pålitelige og robuste data. Videre fastsetter denne forordning høye standarder for kvaliteten og sikkerheten til legemidler som brukes i forbindelse med kliniske utprøvinger, og ivaretar dermed sikkerheten til de forsøkspersoner som deltar i kliniske utprøvinger.
- 83) Denne forordning er forenlig med de grunnleggende rettigheter og prinsipper som er anerkjent særlig i paktens, nærmere bestemt menneskerettighetene, personlig integritet, barns rettigheter, retten til privatliv og familieliv, vern av personopplysninger og frihet for kunst og vitenskap. Denne forordning bør få anvendelse i medlemsstatene i samsvar med disse rettigheter og prinsipper.
- 84) EUs datatilsynsmann har avgitt en uttalelse<sup>10</sup> i henhold til artikkel 28 nr. 2 i forordning (EF) nr. 45/2001.
- 85) Etersom målene for denne forordning, nemlig å sikre i hele Unionen at data fra kliniske utprøvinger er pålitelige og robuste, samtidig som forsøkspersonenes rettigheter, verdighet og velferd ivaretas, ikke kan nås i tilstrekkelig grad av medlemsstatene og på grunn av deres omfang derfor bedre kan nås på unionsplan, kan Unionen treffe tiltak i samsvar med nærhetsprinsippet som fastsatt i artikkel 5 i traktaten om Den europeiske union. I sam-

<sup>10</sup> EUT C 253 av 3.9.2013, s. 10.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

svar med forholdsmessighetsprinsippet fastsatt i nevnte artikkel går denne forordning ikke lenger enn det som er nødvendig for å nå det nevnte målet –

VEDTATT DENNE FORORDNING:

### Kapittel I

#### Alminnelige bestemmelser

##### Artikkel 1

#### Virkeområde

Denne forordning får anvendelse på alle kliniske utprøvinger som gjennomføres i Unionen.

Den får ikke anvendelse på observasjonsstudier.

##### Artikkel 2

#### Definisjoner

1. I denne forordning får definisjonene av «legemiddel», «radioaktivt legemiddel», «bivirkning», «alvorlig bivirkning», «indre emballasje» og «ytre emballasje» fastsatt i artikkel 1 nr. 2, 6 11, 12, 23 og 24 i direktiv 2001/83/EF anvendelse.
2. I denne forordning menes videre med:
  - 1) «klinisk studie» enhver undersøkelse i forbindelse med mennesker som gjennomføres for å
    - a) oppdage eller etterprøve de kliniske, farmakologiske eller farmakodynamiske virkninger av ett eller flere legemidler,
    - b) identifisere eventuelle bivirkninger av ett eller flere legemidler, eller
    - c) studere opptak, distribusjon, metabolisme og utskillelse av ett eller flere legemidler, med henblikk på å vurdere sikkerheten og/eller virkningen av disse legemidlene,
  - 2) «klinisk utprøving» en klinisk studie som oppfyller ett eller flere av følgende vilkår:
    - a) valget av en bestemt terapeutisk strategi for forsøkspersonen er gjort på forhånd og avviker fra normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat,
    - b) beslutningen om å forskrive utprøvningspreparatene tas samtidig med beslutningen om å inkludere forsøkspersonen i den kliniske studien, eller
    - c) det anvendes framgangsmåter for diagnostikk eller overvåking på forsøkspersonene utover normal klinisk praksis,

- 3) «klinisk lavintervensjonsutprøving» en klinisk utprøving som oppfyller samtlige av følgende vilkår:
  - a) utprøvningspreparatene, bortsett fra placebo-preparatene, er godkjente,
  - b) ifølge protokollen for den kliniske utprøvingen
    - i) brukes utprøvningspreparatet i samsvar med vilkårene i markedsføringsstillatelsen, eller
    - ii) er bruken av utprøvningspreparatet bevisbasert og underbygget av offentliggjort vitenskapelig dokumentasjon om sikkerheten og virkningen av disse utprøvningspreparatene i noen av de berørte medlemsstater, og
  - c) de utfyllende framgangsmåtene for diagnose eller overvåking utgjør bare en minimal ekstra risiko eller byrde for forsøkspersonenes sikkerhet sammenlignet med normal klinisk praksis i en berørt medlemsstat,
- 4) «observasjonsstudie» en klinisk studie som ikke er en klinisk utprøving,
- 5) «utprøvningspreparat» et legemiddel som prøves eller brukes som referanse, også som et placebo-preparat, i en klinisk utprøving,
- 6) «normal klinisk praksis» den behandlingsmetode som vanligvis følges for å behandle, forebygge eller diagnostisere en sykdom eller lidelse,
- 7) «utprøvningspreparat for avansert terapi» et utprøvningspreparat som er et legemiddel for avansert terapi som definert i artikkel 2 nr. 1 bokstav a) i europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1394/2007<sup>11</sup>,
- 8) «tilleggslegemiddel» et legemiddel som brukes i forbindelse med en klinisk utprøving som beskrevet i protokollen, men ikke som et utprøvningspreparat,
- 9) «godkjent utprøvningspreparat» et legemiddel som er godkjent i samsvar med forordning (EF) nr. 726/2004 eller i en av de berørte medlemsstater i samsvar med direktiv 2001/83/EF, uavhengig av endringer i merkingen av legemiddelet, og som brukes som et utprøvningspreparat,

<sup>11</sup> Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1394/2007 av 13. november 2007 om legemidler for avansert terapi og om endring av direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 324 av 10.12.2007, s. 121).

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- 10) «godkjent tilleggslegemiddel» et legemiddel som er godkjent i samsvar med forordning (EF) nr. 726/2004 eller i en av de berørte medlemsstater i samsvar med direktiv 2001/83/EF, uavhengig av endringer i merkingen av legemiddelet, og som brukes som et tilleggslegemiddel,
- 11) «etikkomité» et uavhengig organ opprettet i en medlemsstat i samsvar med denne medlemsstatens lovgivning og med myndighet til å avgi uttalelser med henblikk på denne forordning, idet det tas hensyn til synspunkter fra lekpersoner, særlig pasienter eller pasientorganisasjoner,
- 12) «berørt medlemsstat» den medlemsstat hvor en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving eller en vesentlig endring er inngitt i henhold til henholdsvis kapittel II eller III i denne forordning,
- 13) «vesentlig endring» enhver endring av en hvilken som helst del av en klinisk utprøving som skjer etter underretningen om en beslutning nevnt i artikkel 8, 14, 19, 20 eller 23, og som vesentlig kan påvirke forsøkspersonens sikkerhet eller rettigheter eller påliteligheten og robustheten til dataene som framkommer i den kliniske utprøvingen,
- 14) «sponsor» en person, et firma, en institusjon eller en organisasjon som påtar seg ansvaret for å innlede, lede og organisere finansieringen av en klinisk utprøving,
- 15) «utprøver» en person som er ansvarlig for gjennomføringen av en klinisk utprøving på et utprøvningssted,
- 16) «hovedutprøver» en utprøver som er ansvarlig leder for en gruppe med utprøvere som gjennomfører en klinisk utprøving på et utprøvningssted,
- 17) «forsøksperson» en person som deltar i en klinisk utprøving, enten som mottaker av et utprøvningspreparat eller som deltaker i en kontrollgruppe,
- 18) «mindreårig» en forsøksperson som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat er under den lovfestede alder for å gi informert samtykke,
- 19) «beslutningsudyktig forsøksperson» en forsøksperson som av andre grunner enn den lovfestede alder for å gi informert samtykke, er ute av stand til å gi informert samtykke i samsvar med lovgivningen i den berørte medlemsstat,
- 20) «lovlig utpekt representant» en fysisk eller juridisk person, myndighet eller organ som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat har myndighet til å gi informert samtykke på vegne av en beslutningsudyktig forsøksperson eller en mindreårig,
- 21) «informert samtykke» en forsøkspersons frie og frivillige uttrykk for sin vilje til å delta i en bestemt klinisk utprøving etter å ha blitt informert om alle sider ved den kliniske utprøvingen som er relevante for forsøkspersonens beslutning om å delta eller, dersom forsøkspersonen er mindreårig eller beslutningsudyktig, en tillatelse eller et samtykke fra deres lovlig utpekte representant til å la dem delta i den kliniske utprøvingen,
- 22) «protokoll» et dokument som beskriver målsettinger, utforming, metoder, statistiske betraktninger og organisering i forbindelse med en klinisk utprøving. Begrepet «protokoll» omfatter senere versjoner og endringer av protokollen,
- 23) «orientering til utprøveren» en samling av kliniske og ikke-kliniske data om utprøvningspreparatet eller utprøvningspreparatene som er relevante for å studere virkningen av preparatene på mennesker,
- 24) «framstilling» fullstendig og delvis framstilling samt de ulike prosessene for å dele opp, pakke inn og merke legemidler (herunder blinding),
- 25) «igangsetting av en klinisk utprøving» det første tiltaket for å rekruttere en mulig forsøksperson til en bestemt klinisk utprøving, med mindre noe annet er definert i protokollen,
- 26) «avslutning av en klinisk utprøving» den siste forsøkspersonens siste besøk, eller et senere tidspunkt som er angitt i protokollen,
- 27) «tidlig avslutning av en klinisk utprøving» at en klinisk utprøving av en eller annen årsak avsluttes for tidlig, før vilkårene i protokollen er oppfylt,
- 28) «midlertidig stans i en klinisk utprøving» at sponsoren avbryter gjennomføringen av en klinisk utprøving uten at dette er fastsatt i protokollen, men har til hensikt å gjenoppta utprøvingen,
- 29) «oppheving av en klinisk utprøving» at en medlemsstat avbryter gjennomføringen av en klinisk utprøving,
- 30) «god klinisk praksis» et sett med detaljerte etiske og vitenskapelige kvalitetskrav til utforming, gjennomføring, utføring, over-

våking, revisjon, registrering, analysering og rapportering av kliniske utprøvinger som sikrer at forsøkspersonens rettigheter, sikkerhet og velferd vernes og at data som framkommer i den kliniske utprøvingen, er pålitelige og robuste,

- 31) «inspeksjon» virksomhet utført av en vedkommende myndighet i form av en offisiell kontroll av dokumenter, utstyr, registre, kvalitetssikringsordninger og andre ressurser som vedkommende myndighet mener angår den kliniske utprøvingen og som kan finne seg på utprøvsstedet, i lokalene til sponsoren og/eller organisasjonen som utfører forskning på kontrakt, eller på andre steder som vedkommende myndighet mener bør inspiseres,
  - 32) «uønsket hendelse» enhver uheldig medisinsk hendelse hos en forsøksperson etter tilførsel av et legemiddel, som ikke nødvendigvis er forårsaket av denne behandlingen,
  - 33) «alvorlig uønsket hendelse» enhver uheldig medisinsk hendelse som uansett dose krever sykehusinnleggelse eller forlengelse av et sykehusopphold, fører til vedvarende eller omfattende funksjonshemming eller uførhet, fører til en medfødt anomali eller misdannelse, er livstruende eller fører til død,
  - 34) «uventet og alvorlig bivirkning» en alvorlig bivirkning som er av en art eller alvorlighetsgrad eller har et resultat som ikke er i samsvar med referansesikkerhetsopplysningene,
  - 35) «rapport om klinisk utprøving» en rapport om den kliniske utprøvingen, utformet i et søkevennlig format, utarbeidet i samsvar med del I modul 5 i vedlegg I til direktiv 2001/83/EF og vedlagt en søknad om markedsføringstillatelse.
3. Med henblikk på denne forordning skal en forsøksperson som omfattes både av definisjonen av «mindreårig» og «beslutningsudyktig forsøksperson», anses som en beslutningsudyktig forsøksperson.

#### Artikkel 3

##### Alminnelig prinsipp

En klinisk utprøving kan gjennomføres bare dersom

- a) forsøkspersonens rettigheter, sikkerhet, menneskeverd og velferd vernes og går foran alle andre interesser, og
- b) den er utformet for å generere pålitelige og robuste data.

#### Kapittel II

##### Framgangsmåte for godkjenning av en klinisk utprøving

#### Artikkel 4

##### Forhåndsgodkjenning

En klinisk utprøving skal være underlagt en vitenskapelig og etisk vurdering og skal godkjennes i samsvar med denne forordning.

Den etiske vurderingen skal utføres av en etikkomité i samsvar med lovgivningen i den berørte medlemsstat. Etikkomiteens vurdering kan omfatte forhold som behandles i del I av vurderingsrapporten om godkjenning av en klinisk utprøving nevnt i artikkel 6, og i del II av vurderingsrapporten nevnt i artikkel 7, alt etter hva som passer for hver berørte medlemsstat.

Medlemsstatene skal sikre at fristene og framgangsmåtene for etikkomiteens vurdering er forenlige med de frister og framgangsmåter som er fastsatt i denne forordning for vurdering av søknaden om godkjenning av en klinisk utprøving.

#### Artikkel 5

##### Innsending av søknad

1. For å oppnå godkjenning må sponsoren sende inn en søknad til den berørte medlemsstat gjennom portalen nevnt i artikkel 80 (heretter kalt «EU-portal»).

Sponsoren skal foreslå en av de berørte medlemsstater som rapporterende medlemsstat.

Dersom en annen berørt medlemsstat enn den foreslåtte rapporterende medlemsstat er villig til å være rapporterende medlemsstat, eller dersom den foreslåtte rapporterende medlemsstat ikke ønsker å være rapporterende medlemsstat, skal alle berørte medlemsstater underrettes om dette via EU-portal senest tre dager etter at søknaden er innsendt.

Dersom bare én berørt medlemsstat er villig til å være rapporterende medlemsstat, eller dersom den kliniske utprøvingen bare berører én medlemsstat, skal denne medlemsstat være rapporterende medlemsstat.

Dersom ingen berørt medlemsstat er villig til å være rapporterende medlemsstat, eller dersom det finnes flere berørte medlemsstater som er villige til å være rapporterende medlemsstat, skal rapporterende medlemsstat velges etter avtale mellom de berørte medlemsstater, idet det tas hensyn til anbefalingene nevnt i artikkel 85 nr. 2 bokstav c).



Dersom det ikke foreligger en avtale mellom de berørte medlemsstater, skal den foreslåtte rapporterende medlemsstat være rapporterende medlemsstat.

Rapporterende medlemsstat skal underrette sponsoren og de andre berørte medlemsstater om at den er rapporterende medlemsstat via EU-portalen senest seks dager etter innsending av søknaden.

2. Sponsoren skal når det søkes om en lavintervensjonsutprøving der utprøvningspreparatet ikke brukes i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen, men bruken av utprøvningspreparatet er bevisbasert og underbygget av offentliggjort vitenskapelig dokumentasjon om sikkerheten og virkningen av disse utprøvningspreparatene, foreslå en av de berørte medlemsstater hvor bruken av utprøvningspreparatet er bevisbasert, som rapporterende medlemsstat.
3. Senest ti dager etter at søknaden er innsendt, skal den rapporterende medlemsstat validere søknaden idet den tar hensyn til de synspunkter som de øvrige berørte medlemsstater har gitt uttrykk for, og via EU-portalen underrette sponsoren om følgende:
  - a) om den kliniske utprøvingen søknaden gjelder, omfattes av virkeområdet for denne forordning,
  - b) om søknaden er fullstendig i samsvar med vedlegg I.  
De berørte medlemsstater kan underrette den rapporterende medlemsstat om alle eventuelle synspunkter som er relevante for valideringen av søknaden, innen sju dager etter at søknaden er innsendt.
4. Dersom den rapporterende medlemsstat ikke har underrettet sponsoren i løpet av tidsrommet nevnt i nr. 3 første ledd, skal den kliniske utprøvingen omhandlet i søknaden anses for å falle inn under virkeområdet for denne forordning og søknaden skal anses som fullstendig.
5. Når den rapporterende medlemsstat, idet den tar hensyn til synspunktene fra andre berørte medlemsstater, anser at søknaden ikke er fullstendig, eller at den kliniske utprøvingen søknaden gjelder, ikke omfattes av denne forordning, skal den underrette sponsoren om dette via EU-portalen og i tillegg fastsette for sponsoren en frist på høyst ti dager, slik at denne kan komme med merknader til søknaden eller gjøre søknaden fullstendig via EU-portalen.

Den rapporterende medlemsstat skal innen fem dager etter at den mottar merknader eller en fullstendig søknad, underrette sponsoren

om hvorvidt søknaden oppfyller kravene fastsatt i nr. 3 første ledd bokstav a) og b).

Dersom den rapporterende medlemsstat ikke har underrettet sponsoren i løpet av tidsrommet nevnt i annet ledd, skal den kliniske utprøvingen omhandlet i søknaden anses for å falle inn under virkeområdet for denne forordning og søknaden skal anses som fullstendig.

Dersom sponsoren ikke har kommet med merknader eller gjort søknaden fullstendig innenfor tidsrommet nevnt i første ledd, skal søknaden anses som bortfalt i alle berørte medlemsstater.

6. Med henblikk på dette kapittel skal søknadens valideringsdato være datoen for underretning av sponsoren i samsvar med nr. 3 eller 5. Dersom sponsoren ikke underrettes, er valideringsdatoen siste dag i de respektive tidsrom nevnt i nr. 3 og 5.

#### Artikkel 6

#### Vurderingsrapport – forhold som omfattes av del I

1. Den rapporterende medlemsstat skal vurdere søknaden med hensyn til følgende forhold:
  - a) hvorvidt den kliniske utprøvingen er en klinisk lavintervensjonsutprøving, dersom sponsoren hevder dette,
  - b) samsvar med kapittel V med hensyn til følgende:
    - i) den forventede nytten på terapeutisk plan og for folkehelsen, idet det tas hensyn til følgende:
      - egenskapene til og kunnskapene om utprøvningspreparatene,
      - den kliniske utprøvingens relevans, herunder om gruppene med forsøkspersoner som deltar i den kliniske utprøvingen, er representative for populasjonen som skal behandles eller, dersom dette ikke er tilfellet, den forklaring og begrunnelse som er gitt i samsvar med nr. 17 bokstav y) i vedlegg I til denne forordning, dagens vitenskapelige kunnskapsnivå, hvorvidt den kliniske utprøvingen er blitt anbefalt eller pålagt av de reguleringsmyndigheter som har ansvar for å vurdere legemidler og tillate at de bringes i omsetning samt, når det er relevant, en uttalelse utarbeidet av Den pediatriiske komité om et utviklingsprogram for pediatriiske

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- legemidler i samsvar med europa-parlaments- og rådsforordning nr. 1901/2006<sup>12</sup>,
- påliteligheten og robustheten til de data som framkommer i den kliniske utprøvingen, idet det tas hensyn til statistiske metoder, den kliniske utprøvingens utforming og metoder, herunder utvalgsstørrelse og randomisering, komparator og endepunkter,
  - ii) risikoene og ulempene for forsøkspersonen, idet det tas hensyn til følgende:
    - egenskapene til og kunnskapene om utprøvningspreparatene og tilleggslegemidlene,
    - intervensjonens egenskaper sammenlignet med normal klinisk praksis,
    - sikkerhetstiltakene, herunder bestemmelser om risikoreduserende tiltak, overvåking, sikkerhetsrapportering og sikkerhetsplanen,
    - risikoen for forsøkspersonenes helse som den medisinske tilstanden utprøvningspreparatet utprøves for, kan innebære,
  - c) samsvar med kravene som gjelder framstilling og import av utprøvningspreparater og tilleggslegemidler fastsatt i kapittel IX,
  - d) samsvar med kravene til merking fastsatt i kapittel X,
  - e) hvor fullstendig og hensiktsmessig orienteringen til utprøveren er.
2. Den rapporterende medlemsstat skal utarbeide en vurderingsrapport. Vurderingen av forholdene nevnt i nr. 1 skal utgjøre del I av vurderingsrapporten.
  3. Vurderingsrapporten skal inneholde en av følgende konklusjoner om de forhold som er omhandlet i del I av vurderingsrapporten:
    - a) Den kliniske utprøvingen kan godtas med hensyn til de krav som er fastsatt i denne forordning.
    - b) Den kliniske utprøvingen kan godtas med hensyn til de krav som er fastsatt i denne forordning, men er underlagt særlige vilkår som skal angis uttrykkelig i konklusjonen.
    - c) Den kliniske utprøvingen kan ikke godtas med hensyn til de krav som er fastsatt i denne forordning.
  4. Den rapporterende medlemsstat skal via EU-portalen sende inn den endelige versjonen av del I av vurderingsrapporten, herunder konklusjonen, til sponsoren og de andre berørte medlemsstater senest 45 dager etter valideringsdatoen.
  5. For kliniske utprøvinger som omfatter mer enn én medlemsstat, skal vurderingen bestå av tre faser:
    - a) en innledende vurdering utført av den rapporterende medlemsstat senest 26 dager etter valideringsdatoen,
    - b) en samordnet revidering der alle berørte medlemsstater deltar, utført senest 12 dager etter at den innledende vurderingen er avsluttet,
    - c) en konsolidering utført av den rapporterende medlemsstat senest sju dager etter at den samordnede revideringen er avsluttet.

Under den innledende vurderingen skal den rapporterende medlemsstat utarbeide et utkast til del I av vurderingsrapporten, og videre sende det til alle berørte medlemsstater.

Under den samordnede revideringen skal alle berørte medlemsstater i fellesskap vurdere søknaden på grunnlag av utkastet til del I av vurderingsrapporten, og dele eventuelle synspunkter på søknaden.

Under konsolideringen skal den rapporterende medlemsstat ta behørig hensyn til synspunktene til de andre berørte medlemsstatene når den slutfører del I av vurderingsrapporten, og registrere hvordan den behandlet alle synspunktene. Den rapporterende medlemsstat skal sende inn den endelige versjonen av del I av vurderingsrapporten til sponsoren og alle andre berørte medlemsstater i løpet av tidsrommet nevnt i nr. 4.
  6. Med henblikk på dette kapittel skal datoen når den rapporterende medlemsstat sender inn den endelige versjonen av del I av vurderingsrapporten til sponsoren og de andre berørte medlemsstatene, anses som rapporteringsdatoen.
  7. Den rapporterende medlemsstat kan også forlenge tidsrommet nevnt i nr. 4 med ytterligere 50 dager for kliniske utprøvinger som omfatter et utprøvningspreparat for avansert terapi eller et legemiddel som definert i nr. 1 i vedlegget til forordning (EF) nr. 726/2004, for å holde samråd med sakkyndige. I slike tilfeller får

<sup>12</sup> Europaparlaments- og rådsforordning (EF) nr. 1901/2006 av 12. desember 2006 om pediatriiske legemidler og om endring av forordning (EØF) nr. 1768/92, direktiv 2001/20/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 (EUT L 378 av 27.11.2006, s. 1).

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

tidsrommene nevnt i nr. 5 og 8 i denne artikkel tilsvarende anvendelse.

8. Mellom valideringsdatoen og rapporteringsdatoen kan bare den rapporterende medlemsstat anmode om tilleggsopplysninger fra sponsoren, idet det tas hensyn til synspunktene nevnt i nr. 5.

Med henblikk på å innhente og revidere tilleggsopplysningene fra sponsoren i samsvar med tredje og fjerde ledd, kan rapporterende medlemsstat forlenge tidsrommet nevnt i nr. 4 med høyst 31 dager.

Sponsoren skal sende inn tilleggsopplysningene det anmodes om i løpet av tidsrommet fastsatt av den rapporterende medlemsstat, som ikke må overskride 12 dager fra anmodningen ble mottatt.

Når tilleggsopplysningene er mottatt, skal de berørte medlemsstater i fellesskap revidere alle eventuelle tilleggsopplysninger fra sponsoren sammen med den opprinnelige søknaden og utveksle eventuelle synspunkter som er relevante for søknaden. Den samordnede revideringen skal utføres senest 12 dager etter at tilleggsopplysningene ble mottatt, og ytterligere konsolidering må skje senest sju dager etter at den samordnede revideringen er avsluttet. I forbindelse med slutføringen av del I av vurderingsrapporten skal den rapporterende medlemsstat ta behørig hensyn til synspunktene til de berørte medlemsstatene og registrere hvordan den har behandlet alle synspunktene.

Dersom sponsoren ikke kommer med tilleggsopplysninger innenfor tidsrommet fastsatt av den rapporterende medlemsstat i samsvar med tredje ledd, skal søknaden anses som bortfalt i alle berørte medlemsstater.

Anmodningen om tilleggsopplysninger og tilleggsopplysningene skal sendes inn via EU-portalene.

#### Artikkel 7

##### Vurderingsrapport – forhold som omfattes av del II

1. Hver berørte medlemsstat skal for sitt eget territorium vurdere søknaden med hensyn til følgende forhold:
  - a) samsvar med kravene til informert samtykke fastsatt i kapittel V,
  - b) samsvar mellom ordningene for godtgjøring eller kompensasjon til forsøkspersoner og kravene fastsatt i kapittel V og til utprøvere,

- c) samsvar mellom ordningene for rekruttering av forsøkspersoner og kravene fastsatt i kapittel V,
- d) samsvar med direktiv 95/46/EF,
- e) samsvar med artikkel 49,
- f) samsvar med artikkel 50,
- g) samsvar med artikkel 76,
- h) samsvar med gjeldende regler for innsamling, lagring og framtidig bruk av biologiske prøver fra forsøkspersonen.

Vurderingen av forholdene nevnt i første ledd skal utgjøre del II av vurderingsrapporten.

2. Hver berørte medlemsstat skal slutføre sin vurdering senest 45 dager etter valideringsdatoen og via EU-portalene sende inn del II av vurderingsrapporten, herunder konklusjonen, til sponsoren.

Hver berørte medlemsstat kan av berettigede grunner anmode om tilleggsopplysninger fra sponsoren om forholdene nevnt i nr. 1 bare i tidsrommet nevnt i første ledd.

3. Med henblikk på å innhente og revidere tilleggsopplysningene nevnt i nr. 2 annet ledd fra sponsoren i samsvar med annet og tredje ledd kan den berørte medlemsstat forlenge tidsrommet nevnt i nr. 2 første ledd med høyst 31 dager.

Sponsoren skal sende inn tilleggsopplysningene det anmodes om i løpet av tidsrommet fastsatt av den berørte medlemsstat, som ikke må overskride 12 dager fra anmodningen ble mottatt.

Når den berørte medlemsstat mottar tilleggsopplysningene, skal den slutføre sin vurdering i løpet av høyst 19 dager.

Dersom sponsoren ikke kommer med tilleggsopplysninger innenfor tidsrommet fastsatt av den berørte medlemsstat i samsvar med annet ledd, skal søknaden anses som bortfalt i denne berørte medlemsstat.

Anmodningen om tilleggsopplysninger og tilleggsopplysningene skal sendes inn via EU-portalene.

#### Artikkel 8

##### Beslutning om den kliniske utprøvingen

1. Hver berørte medlemsstat skal underrette sponsoren via EU-portalene om hvorvidt den kliniske utprøvingen godkjennes, om den godkjennes på visse vilkår eller om den ikke godkjennes.

Underretningen skal skje i form av én enkelt beslutning senest fem dager etter rapporteringsdatoen eller etter den siste dagen i

vurderingen nevnt i artikkel 7, avhengig av hvilket tidspunkt som kommer sist.

En godkjenning av en klinisk utprøving på visse vilkår er begrenset til vilkår som på grunn av sin karakter ikke kan oppfylles på tidspunktet for godkjenningen.

2. Dersom konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurderingsrapporten er at den kliniske utprøvingen kan godtas eller kan godtas på visse vilkår, skal denne konklusjon anses som konklusjonen til den berørte medlemsstat.

Uten at det berører første ledd, kan en berørt medlemsstat erklære seg uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurderingsrapporten bare av følgende grunner:

- a) dersom den anser at deltakelse i den kliniske utprøvingen vil kunne føre til at en forsøksperson får dårligere behandling enn i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat,
- b) ved overtredelse av den nasjonale lovgivning nevnt i artikkel 90,
- c) betraktninger rundt forsøkspersonens sikkerhet og dataenes pålitelighet og robusthet framlagt i henhold til artikkel 6 nr. 5 eller 8.

Dersom en berørt medlemsstat erklærer seg uenig i konklusjonen på grunnlag av annet ledd, skal den via EU-portalen underrette Kommisjonen, alle medlemsstater og sponsoren om sine innvendinger, sammen med en detaljert begrunnelse.

3. Dersom den kliniske utprøvingen med hensyn til de forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, kan godtas eller godtas på visse vilkår, skal den berørte medlemsstat i sin beslutning inkludere sin konklusjon om del II av vurderingsrapporten.
4. En berørt medlemsstat skal avslå å godkjenne en klinisk utprøving dersom den er uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurderingsrapporten av noen av de grunner som er nevnt i nr. 2 annet ledd, eller dersom den av behørig berettigede grunner mener at forholdene som omfattes av del II av vurderingsrapporten ikke er oppfylt, eller dersom en etikkkomité har avgitt en negativ uttalelse som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat gjelder for hele medlemsstaten. I forbindelse med et slikt avslag skal nevnte medlemsstat sørge for klageadgang.
5. Dersom konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurde-

ringsrapporten er at den kliniske utprøvingen ikke kan godtas, skal denne konklusjon anses som konklusjonen til alle berørte medlemsstater.

6. Dersom den berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren om sin beslutning i løpet av de relevante tidsrommene nevnt i nr. 1, skal konklusjonen om del I av vurderingsrapporten anses som den berørte medlemsstatens beslutning om søknaden om godkjenning av den kliniske utprøvingen.
7. De berørte medlemsstater skal etter rapporteringsdatoen ikke anmode om tilleggsopplysninger fra sponsoren om forholdene som omfattes av del I av vurderingsrapporten.
8. Med henblikk på dette kapittel skal datoen for underretning være datoen når sponsoren underrettes om beslutningen nevnt i nr. 1. Dersom sponsoren ikke er blitt underrettet i samsvar med nr. 1, skal datoen for underretning anses som siste dag i tidsrommet fastsatt i nr. 1.
9. Dersom ingen forsøkspersoner er blitt inkludert i den kliniske utprøvingen i en berørt medlemsstat innen to år etter datoen for underretning av godkjenningen, skal godkjenningen utløpe i nevnte berørte medlemsstat med mindre det på sponsorens anmodning er blitt innvilget en forlengelse etter framgangsmåten fastsatt i kapittel III.

#### Artikkel 9

##### Personer som vurderer søknaden

1. Medlemsstatene skal sikre at personene som validerer og vurderer søknaden, ikke har interessekonflikter, at de er uavhengige av sponsoren, stedet for den kliniske utprøvingen og de involverte utprøvere og personer som finansierer den kliniske utprøvingen, og at de ikke er under noen annen form for utilbørlig påvirkning.  
For å sikre uavhengighet og innsyn skal medlemsstatene sørge for at personer som mottar og vurderer søknader med hensyn til forholdene som omfattes av del I og II av vurderingsrapporten, ikke har økonomiske eller personlige interesser som vil kunne påvirke deres upartiskhet. Disse personene skal avgis en årlig erklæring om sine økonomiske interesser.
2. Medlemsstatene skal sikre at vurderingen gjøres i fellesskap av et rimelig antall personer som til sammen har de kvalifikasjoner og den erfaring som kreves.
3. Minst én lekpersion skal delta i vurderingen.

### Artikkel 10

#### Særlige hensyn i forbindelse med sårbare grupper

1. Dersom forsøkspersonene er mindreårige, skal det ved vurderingen av en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving tas særlig hensyn til sakkunnskap om pediatri eller til råd som er innhentet om kliniske, etiske og psykososiale spørsmål innenfor pediatrien.
2. Dersom forsøkspersonene er beslutningsdyktige, skal det ved vurderingen av en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving tas særlig hensyn til sakkunnskap om den aktuelle sykdommen og den berørte pasientgruppen eller til råd som er innhentet om kliniske, etiske og psykososiale spørsmål i forbindelse med den aktuelle sykdommen og den berørte pasientpopulasjonen.
3. Dersom forsøkspersonene er gravide eller ammende, skal det ved vurderingen av en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving tas særlig hensyn til sakkunnskap om den relevante tilstanden og populasjonen som den berørte forsøkspersonen tilhører.
4. Dersom en klinisk utprøving i henhold til protokollen krever at særlige grupper eller undergrupper av forsøkspersoner skal delta i en klinisk utprøving, skal det ved vurderingen av søknaden om godkjenning av denne kliniske utprøvingen, når det er relevant, tas særlig hensyn til sakkunnskap om populasjonen som de berørte forsøkspersoner tilhører.
5. I alle søknader om godkjenning av en klinisk utprøving nevnt i artikkel 35 skal det tas særlig hensyn til forholdene som den kliniske utprøvingen gjennomføres under.

### Artikkel 11

#### Innsending og vurdering av søknader som bare gjelder forhold som omfattes av del I eller del II av vurderingsrapporten

Dersom en sponsor anmoder om det, skal søknaden om godkjenning av en klinisk utprøving, vurderingen av den og konklusjonen bare gjelde de forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten.

Etter underretning om konklusjonen som angår forholdene som omfattes av del I av vurderingsrapporten, kan sponsoren innen to år anmode om en godkjenning som bare gjelder forholdene som omfattes av del II av vurderingsrapporten. I denne søknaden skal sponsoren erklære at vedkommende ikke har kjennskap til nye

vesentlige vitenskapelige opplysninger som kan endre gyldigheten av noen av delene i søknaden med hensyn til de forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten. Søknaden skal deretter vurderes i samsvar med artikkel 7, og den berørte medlemsstat skal underrette sin beslutning om den kliniske utprøvingen i samsvar med artikkel 8. I de medlemsstater hvor sponsoren i løpet av to år ikke søker om en godkjenning som bare gjelder forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten, skal søknaden med hensyn til forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, anses som bortfalt.

### Artikkel 12

#### Tilbaketrekking

Sponsoren kan trekke tilbake søknaden når som helst fram til rapporteringsdatoen. I slike tilfeller kan søknaden bare trekkes tilbake i alle berørte medlemsstater. Begrunnelsen for tilbaketrekkingen skal oppgis via EU-portalen.

### Artikkel 13

#### Ny søknad

Dette kapittel berører ikke sponsorens mulighet, etter et avslag om godkjenning eller etter tilbaketrekking av en søknad, til å sende inn en søknad om godkjenning på nytt i en annen berørt medlemsstat hvor sponsoren har til hensikt å gjennomføre en klinisk utprøving. Denne søknaden skal anses som en ny søknad om godkjenning av en annen klinisk utprøving.

### Artikkel 14

#### Senere utvidelse med en ytterligere berørt medlemsstat

1. Dersom sponsoren vil utvide en godkjent klinisk utprøving til en annen medlemsstat (heretter kalt «ytterligere berørt medlemsstat»), skal sponsoren sende inn en søknad til denne berørte medlemsstat via EU-portalen.

Søknaden kan sendes inn bare etter datoen for underretning av den opprinnelige beslutningen om godkjenning.

2. Den rapporterende medlemsstat for søknaden nevnt i nr. 1 skal være rapporterende medlemsstat for den opprinnelige framgangsmåten for godkjenning.
3. Den ytterligere berørte medlemsstat skal senest 52 dager etter datoen for innsending av søknaden nevnt i nr. 1 underrette sponsoren via EU-portalen, i form av én enkelt beslutning,

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

om hvorvidt den kliniske utprøvingen godkjennes, om den godkjennes på visse vilkår eller om den ikke godkjennes.

En godkjenning av en klinisk utprøving på visse vilkår er begrenset til vilkår som på grunn av sin karakter ikke kan oppfylles på tidspunktet for godkjenningen.

4. Dersom konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurderingsrapporten er at den kliniske utprøvingen kan godtas eller kan godtas på visse vilkår, skal denne konklusjon anses som konklusjonen til den ytterligere berørte medlemsstaten.

Uten at det berører første ledd, kan en ytterligere berørt medlemsstat erklære seg uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurderingsrapporten bare av følgende grunner:

- a) dersom den anser at deltakelse i den kliniske utprøvingen vil kunne føre til at en forsøksperson får dårligere behandling enn i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat,
- b) ved overtredelse av den nasjonale lovgivning nevnt i artikkel 90,
- c) betraktninger rundt forsøkspersonens sikkerhet og dataenes pålitelighet og robusthet framlagt i henhold til nr. 5 eller 6.

Dersom en ytterligere berørt medlemsstat erklærer seg uenig i konklusjonen på grunnlag av annet ledd, skal den via EU-portalen underrette Kommisjonen, alle medlemsstater og sponsoren om sine innvendinger, sammen med en detaljert begrunnelse.

5. Mellom datoen for innsending av søknaden nevnt i nr. 1 og fem dager før utløpet av tidsrommet nevnt i nr. 3 kan den ytterligere berørte medlemsstaten via EU-portalen underrette den rapporterende medlemsstat og de andre berørte medlemsstater om alle eventuelle synspunkter som er relevante for søknaden.
6. Mellom datoen for innsending av søknaden nevnt i nr. 1 og utløpet av tidsrommet nevnt i nr. 3 kan bare den rapporterende medlemsstat anmode om tilleggsopplysninger fra sponsoren med hensyn til de forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, idet det tas hensyn til synspunktene nevnt i nr. 5.

Med henblikk på å innhente og revidere tilleggsopplysningene fra sponsoren i samsvar med tredje og fjerde ledd, kan den rapporterende medlemsstat forlenge tidsrommet nevnt i nr. 3 første ledd med høyst 31 dager.

Sponsoren skal sende inn tilleggsopplysningene det anmodes om i løpet av tidsrommet fastsatt av den rapporterende medlemsstat, som ikke må overskride 12 dager fra anmodningen ble mottatt.

Når tilleggsopplysningene er mottatt, skal den ytterligere berørte medlemsstaten i fellesskap med alle andre berørte medlemsstater revidere alle eventuelle tilleggsopplysninger fra sponsoren sammen med den opprinnelige søknaden og utveksle eventuelle synspunkter som er relevante for søknaden. Den samordnede revideringen skal utføres senest 12 dager etter at tilleggsopplysningene ble mottatt, og ytterligere konsolidering må skje senest sju dager etter at den samordnede revideringen er avsluttet. Den rapporterende medlemsstat skal ta behørig hensyn til synspunktene til de berørte medlemsstatene og registrere hvordan den har behandlet alle synspunktene.

Dersom sponsoren ikke kommer med tilleggsopplysninger innenfor tidsrommet fastsatt av den rapporterende medlemsstat i samsvar med tredje ledd, skal søknaden anses som bortfalt i den ytterligere berørte medlemsstaten.

Anmodningen om tilleggsopplysninger og tilleggsopplysningene skal sendes inn via EU-portalen.

7. Den ytterligere berørte medlemsstat skal for sitt territorium vurdere de forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten, innenfor tidsrommet nevnt i nr. 3 og via EU-portalen sende inn del II av vurderingsrapporten, herunder konklusjonen, til sponsoren. Innenfor dette tidsrommet kan den av berettigede grunner anmode sponsoren om tilleggsopplysninger om forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten med hensyn til sitt territorium.
8. Med henblikk på å innhente og revidere tilleggsopplysningene nevnt i nr. 7 fra sponsoren i samsvar med annet og tredje ledd, kan den ytterligere berørte medlemsstat forlenge tidsrommet nevnt i nr. 7 med høyst 31 dager.

Sponsoren skal sende inn tilleggsopplysningene det anmodes om i løpet av tidsrommet fastsatt av den ytterligere berørte medlemsstat, som ikke må overskride 12 dager fra anmodningen ble mottatt.

Når den berørte medlemsstat mottar tilleggsopplysningene, skal den slutføre sin vurdering i løpet av høyst 19 dager.

Dersom sponsoren ikke kommer med tilleggsopplysninger innenfor tidsrommet fastsatt av den ytterligere berørte medlemsstat i samsvar med annet ledd, skal søknaden anses

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

som bortfalt i den ytterligere berørte medlemsstaten.

Anmodningen om tilleggsopplysninger og tilleggsopplysningene skal sendes inn via EU-portalen.

9. Dersom gjennomføringen av den kliniske utprøvingen med hensyn til de forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten kan godtas eller godtas på visse vilkår, skal den ytterligere berørte medlemsstat i sin beslutning inkludere sin konklusjon om del II av vurderingsrapporten.
10. Den ytterligere berørte medlemsstat skal avslå å godkjenne den kliniske utprøvingen dersom den er uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurderingsrapporten av noen av de grunner som er nevnt i nr. 4, eller dersom den av behørig berettigede grunner mener at forholdene som omfattes av del II av vurderingsrapporten ikke er oppfylt, eller dersom en etikkomité har avgitt en negativ uttalelse som i henhold til lovgivningen i den ytterligere berørte medlemsstat gjelder for hele den ytterligere medlemsstaten. I forbindelse med et slikt avslag skal nevnte ytterligere berørte medlemsstat sørge for klageadgang.
11. Dersom den ytterligere berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren om sin beslutning i løpet av tidsrommet nevnt i nr. 3, eller dersom tidsrommet er blitt forlenget i samsvar med nr. 6 eller 8 og den ytterligere berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren om sin beslutning i løpet av det forlengede tidsrommet, skal konklusjonen om del I av vurderingsrapporten anses som den ytterligere berørte medlemsstatens beslutning om søknaden om godkjenning av den kliniske utprøvingen.
12. En sponsor skal ikke sende inn en søknad i samsvar med denne artikkel dersom det fremdeles pågår en framgangsmåte fastsatt i kapittel III i forbindelse med den kliniske utprøvingen.

### Kapittel III

#### **Framgangsmåte for godkjenning av en vesentlig endring av en klinisk utprøving**

##### Artikkel 15

#### **Alminnelige prinsipper**

En vesentlig endring, herunder tilføyelse av et utprøvningssted eller bytte av hovedutprøver på utprøvningsstedet, kan gjennomføres bare dersom

den er blitt godkjent etter framgangsmåten fastsatt i dette kapittel.

##### Artikkel 16

#### **Innsending av søknad**

For å oppnå godkjenning må sponsoren sende inn en søknad til den berørte medlemsstat via EU-portalen.

##### Artikkel 17

#### **Validering av en søknad om godkjenning av en vesentlig endring av et forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten**

1. Rapporterende medlemsstat for søknaden om en vesentlig endring skal være den rapporterende medlemsstat for den opprinnelige framgangsmåten for godkjenning.

De berørte medlemsstater kan underrette den rapporterende medlemsstat om alle eventuelle synspunkter som er relevante for valideringen av søknaden om en vesentlig endring, innen fem dager etter at søknaden er innsendt.

2. Senest seks dager etter at søknaden er innsendt, skal den rapporterende medlemsstat validere søknaden idet den tar hensyn til de synspunkter som de øvrige berørte medlemsstater har gitt uttrykk for, og via EU-portalen underrette sponsoren om hvorvidt
  - a) den vesentlige endringen gjelder et forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, og
  - b) søknaden er fullstendig i samsvar med vedlegg II.
3. Dersom den rapporterende medlemsstat ikke har underrettet sponsoren i løpet av tidsrommet nevnt i nr. 2, skal den vesentlige endringen nevnt i søknaden anses for å gjelde et forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, og søknaden skal anses som fullstendig.
4. Når den rapporterende medlemsstat, idet den tar hensyn til synspunktene fra andre berørte medlemsstater, anser at søknaden ikke gjelder et forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten eller at søknaden ikke er fullstendig, skal den underrette sponsoren om dette via EU-portalen og i tillegg fastsette for sponsoren en frist på høyst ti dager, slik at denne kan komme med merknader til søknaden eller gjøre søknaden fullstendig via EU-portalen.

Den rapporterende medlemsstat skal innen fem dager etter at den mottar merknader eller

en fullstendig søknad, underrette sponsoren om hvorvidt søknaden oppfyller kravene fastsatt i nr. 2 bokstav a) og b).

Dersom den rapporterende medlemsstat ikke har underrettet sponsoren i løpet av tidsrommet nevnt i annet ledd, skal den vesentlige endringen nevnt i søknaden anses for å gjelde et forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, og søknaden skal anses som fullstendig.

Dersom sponsoren ikke har kommet med merknader eller gjort søknaden fullstendig innenfor tidsrommet nevnt i første ledd, skal søknaden anses som bortfalt i alle berørte medlemsstater.

5. Med henblikk på artikkel 18, 19 og 22 skal søknadens valideringsdato være datoen for underretning av sponsoren i samsvar med nr. 2 eller 4. Dersom sponsoren ikke underrettes, er valideringsdatoen siste dag i de respektive tidsrom nevnt i nr. 2 og 4.

#### Artikkel 18

##### **Vurdering av en vesentlig endring av et forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten**

1. Den rapporterende medlemsstat skal vurdere søknaden når det gjelder forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, herunder om den kliniske utprøvingen fortsatt vil være en lavintervensjonsutprøving etter den vesentlige endringen, og utarbeide en vurderingsrapport.
2. Vurderingsrapporten skal inneholde en av følgende konklusjoner om de forhold som er nevnt i del I av vurderingsrapporten:
  - a) den vesentlige endringen kan godtas med hensyn til de krav som er fastsatt i denne forordning,
  - b) den vesentlige endringen kan godtas med hensyn til de krav som er fastsatt i denne forordning, men er underlagt særlige vilkår som skal angis uttrykkelig i konklusjonen, eller
  - c) den vesentlige endringen kan ikke godtas med hensyn til de krav som er fastsatt i denne forordning.
3. Den rapporterende medlemsstat skal via EU-portalene sende inn den endelige versjonen av vurderingsrapporten, herunder konklusjonen, til sponsoren og de andre berørte medlemsstater senest 38 dager etter valideringsdatoen.

Med henblikk på denne artikkel og artikkel 19 og 23 skal datoen når den rapporte-

rende medlemsstat sender inn den endelige versjonen av vurderingsrapporten til sponsoren og de andre berørte medlemsstatene, anses som rapporteringsdatoen.

4. For kliniske utprøvinger som omfatter mer enn én medlemsstat, skal vurderingen av en vesentlig endring bestå av tre faser:
  - a) en innledende vurdering utført av den rapporterende medlemsstat senest 19 dager etter valideringsdatoen,
  - b) en samordnet revidering der alle berørte medlemsstater deltar, utført senest 12 dager etter at den innledende vurderingen er avsluttet, og
  - c) en konsolidering utført av den rapporterende medlemsstat senest sju dager etter at den samordnede revideringen er avsluttet.
 Under den innledende vurderingen skal den rapporterende medlemsstat utarbeide et utkast til vurderingsrapport og videresende det til alle berørte medlemsstater.

Under den samordnede revideringen skal alle berørte medlemsstater i fellesskap vurdere søknaden på grunnlag av utkastet til vurderingsrapport og dele eventuelle synspunkter som angår søknaden.

Under konsolideringen skal den rapporterende medlemsstat ta behørig hensyn til synspunktene til de andre berørte medlemsstatene når den slutfører vurderingsrapporten og registrere hvordan den behandlet alle synspunktene. Den rapporterende medlemsstat skal sende inn den endelige versjonen av vurderingsrapporten til sponsoren og alle andre berørte medlemsstater før rapporteringsdatoen.

5. Den rapporterende medlemsstat kan forlenge tidsrommet nevnt i nr. 3 med ytterligere 50 dager for kliniske utprøvinger som omfatter et utprøvningspreparat for avansert terapi eller et legemiddel som definert i nr. 1 i vedlegget til forordning (EF) nr. 726/2004, for å holde samråd med sakkyndige. I slike tilfeller får tidsrommene nevnt i nr. 4 og 6 i denne artikkel tilsvarende anvendelse.
6. Mellom valideringsdatoen og rapporteringsdatoen kan bare den rapporterende medlemsstat anmode om tilleggsopplysninger fra sponsoren, idet det tas hensyn til synspunktene nevnt i nr. 4.

Med henblikk på å innhente og revidere tilleggsopplysningene fra sponsoren i samsvar med tredje og fjerde ledd, kan den rapporterende medlemsstat forlenge tidsrommet nevnt i nr. 3 første ledd med høyst 31 dager.



Sponsoren skal sende inn tilleggsopplysningene det anmodes om i løpet av tidsrommet fastsatt av den rapporterende medlemsstat, som ikke må overskride 12 dager fra anmodningen ble mottatt.

Når tilleggsopplysningene er mottatt, skal de berørte medlemsstater i fellesskap revidere alle eventuelle tilleggsopplysninger fra sponsoren sammen med den opprinnelige søknaden og utveksle eventuelle synspunkter som er relevante for søknaden. Den samordnede revideringen skal utføres senest 12 dager etter at tilleggsopplysningene ble mottatt, og ytterligere konsolidering må skje senest sju dager etter at den samordnede revideringen er avsluttet. I forbindelse med slutføringen av vurderingsrapporten skal den rapporterende medlemsstat ta behørig hensyn til synspunktene til de andre berørte medlemsstatene og registrere hvordan den har behandlet alle synspunktene.

Dersom sponsoren ikke kommer med tilleggsopplysninger innenfor tidsrommet fastsatt av den rapporterende medlemsstat i samsvar med tredje ledd, skal søknaden anses som bortfalt i alle berørte medlemsstater.

Anmodningen om tilleggsopplysninger og tilleggsopplysningene skal sendes inn via EU-portalen.

#### Artikkel 19

##### **Beslutning om en vesentlig endring av et forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten**

1. Hver berørte medlemsstat skal underrette sponsoren via EU-portalen om hvorvidt den vesentlige endringen godkjennes, om den godkjennes på visse vilkår eller om den ikke godkjennes.

Underretningen skal skje i form av én enkelt beslutning senest fem dager etter rapporteringsdatoen.

En godkjenning av en vesentlig endring på visse vilkår er begrenset til vilkår som på grunn av sin karakter ikke kan oppfylles på tidspunktet for godkjenningen.

2. Dersom konklusjonen til den rapporterende medlemsstat er at den vesentlige endringen kan godtas eller kan godtas på visse vilkår, skal denne konklusjon anses som konklusjonen til den berørte medlemsstat.

Uten at det berører første ledd, kan en berørt medlemsstat erklære seg uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat bare av følgende grunner:

- a) dersom den anser at deltakelse i den kliniske utprøvingen vil kunne føre til at en forsøksperson får dårligere behandling enn i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat,
- b) ved overtredelse av den nasjonale lovgivning nevnt i artikkel 90,
- c) betraktninger rundt forsøkspersonens sikkerhet og dataenes pålitelighet og robusthet framlagt i henhold til artikkel 18 nr. 4 eller 6.

Dersom den berørte medlemsstat erklærer seg uenig i konklusjonen på grunnlag av annet ledd, skal den via EU-portalen underrette Kommissjonen, alle medlemsstater og sponsoren om sine innvendinger, sammen med en detaljert begrunnelse.

En berørt medlemsstat skal avslå å godkjenne en vesentlig endring dersom den er uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til del I av vurderingsrapporten av noen av de grunner som er nevnt i annet ledd, eller dersom en etikkkomité har avgitt en negativ uttalelse som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat gjelder for hele medlemsstaten. I forbindelse med et slikt avslag skal nevnte medlemsstat sørge for klageadgang.

3. Dersom konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, er at den vesentlige endringen ikke kan godtas, skal denne konklusjon anses som konklusjonen til alle berørte medlemsstater.
4. Dersom den berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren om sin beslutning i løpet av tidsrommet nevnt i nr. 1, skal konklusjonen om vurderingsrapporten anses som den berørte medlemsstatens beslutning om søknaden om godkjenning av den vesentlige endringen.

#### Artikkel 20

##### **Validering, vurdering og beslutning med hensyn til en vesentlig endring av et forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten**

1. Senest seks dager etter at søknaden er innsendt, skal den berørte medlemsstat via EU-portalen underrette sponsoren om følgende:
  - a) hvorvidt den vesentlige endringen gjelder et forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten, og

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- b) hvorvidt søknaden er fullstendig i samsvar med vedlegg II.
2. Dersom den berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren i løpet av tidsrommet nevnt i nr. 1, skal den vesentlige endringen nevnt i søknaden anses for å gjelde et forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten, og søknaden skal anses som fullstendig.
  3. Når den berørte medlemsstat anser at søknaden ikke gjelder et forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten eller at søknaden ikke er fullstendig, skal den underrette sponsoren om dette via EU-portalen og i tillegg fastsette for sponsoren en frist på høyst ti dager, slik at denne kan komme med merknader til søknaden eller gjøre søknaden fullstendig via EU-portalen.

Den rapporterende medlemsstat skal innen fem dager etter at den mottar merknader eller en fullstendig søknad, underrette sponsoren om hvorvidt søknaden oppfylder kravene fastsatt i nr. 1 bokstav a) og b).

Dersom den berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren i løpet av tidsrommet nevnt i annet ledd, skal den vesentlige endringen anses for å gjelde et forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten, og søknaden skal anses som fullstendig.

Dersom sponsoren ikke har kommet med merknader eller gjort søknaden fullstendig innenfor tidsrommet nevnt i første ledd, skal søknaden anses som bortfalt i den berørte medlemsstat.

4. Med henblikk på denne artikkel skal søknadens valideringsdato være datoen for underretning av sponsoren i samsvar med nr. 1 eller 3. Dersom sponsoren ikke underrettes, er valideringsdatoen siste dag i de respektive tidsrom nevnt i nr. 1 og 3.
5. Den berørte medlemsstat skal vurdere søknaden og via EU-portalen framlegge for sponsoren del II av vurderingsrapporten, herunder konklusjonen, samt beslutningen om hvorvidt den vesentlige endringen godkjennes, om den godkjennes på visse vilkår eller om den ikke godkjennes. Underretningen skal skje i form av én enkelt beslutning senest 38 dager etter valideringsdatoen. En godkjenning av en vesentlig endring på visse vilkår er begrenset til vilkår som på grunn av sin karakter ikke kan oppfylles på tidspunktet for godkjenningen.
6. Innenfor tidsrommet nevnt i nr. 5 annet ledd kan den berørte medlemsstat av berettigede

grunner anmode sponsoren om tilleggsopplysninger om den vesentlige endringen med hensyn til sitt territorium.

Med henblikk på å innhente og revidere tilleggsopplysningene fra sponsoren kan den berørte medlemsstat forlenge tidsrommet nevnt i nr. 5 annet ledd med høyst 31 dager.

Sponsoren skal sende inn tilleggsopplysningene det anmodes om i løpet av tidsrommet fastsatt av den berørte medlemsstat, som ikke må overskride 12 dager fra anmodningen ble mottatt.

Når den berørte medlemsstat mottar tilleggsopplysningene, skal den slutføre sin vurdering i løpet av høyst 19 dager.

Dersom sponsoren ikke kommer med tilleggsopplysninger innenfor tidsrommet fastsatt av den berørte medlemsstat i samsvar med tredje ledd, skal søknaden anses som bortfalt i denne berørte medlemsstat.

Anmodningen om tilleggsopplysninger og tilleggsopplysningene skal sendes inn via EU-portalen.

7. En berørt medlemsstat skal avslå å godkjenne en vesentlig endring dersom den av behørig berettigede grunner mener at forholdene som omfattes av del II av vurderingsrapporten ikke er oppfylt, eller dersom en etikkomité har avgitt en negativ uttalelse som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat gjelder for hele medlemsstaten. I forbindelse med et slikt avslag skal nevnte medlemsstat sørge for klageadgang.
8. Dersom den berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren om sin beslutning i løpet av tidsrommene fastsatt i nr. 5 og 6, skal den vesentlige endringen anses som godkjent i den medlemsstaten.

#### Artikkel 21

#### Vesentlig endring av forhold som omfattes av del I og II av vurderingsrapporten

1. Dersom en vesentlig endring gjelder forhold som omfattes av del I og II av vurderingsrapporten, skal søknaden om godkjenning av den vesentlige endringen valideres i samsvar med artikkel 17.
2. Forholdene som omfattes av del I av vurderingsrapporten, skal vurderes i samsvar med artikkel 18, og forholdene som omfattes av del II av vurderingsrapporten, skal vurderes i samsvar med artikkel 22.

### Artikkel 22

#### **Vurdering av en vesentlig endring av forhold som omfattes av del I og II av vurderingsrapporten – vurdering av de forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten**

1. Hver berørte medlemsstat skal, med hensyn til sitt eget territorium, vurdere de forhold ved den vesentlige endringen som omfattes av del II av vurderingsrapporten, og via EU-portalen sende inn denne rapporten, herunder konklusjonen, til sponsoren senest 38 dager etter valideringsdatoen.
2. Innenfor tidsrommet nevnt i nr. 1 kan den berørte medlemsstat av berettigede grunner anmode sponsoren om tilleggsopplysninger om denne vesentlige endringen med hensyn til sitt territorium.
3. Med henblikk på å innhente og revidere tilleggsopplysningene nevnt i nr. 2 fra sponsoren i samsvar med tredje og fjerde ledd, kan den berørte medlemsstat forlenge tidsrommet nevnt i nr. 1 med høyst 31 dager.

Sponsoren skal sende inn tilleggsopplysningene det anmodes om i løpet av tidsrommet fastsatt av den berørte medlemsstat, som ikke må overskride 12 dager fra anmodningen ble mottatt.

Når den berørte medlemsstat mottar tilleggsopplysningene, skal den slutføre sin vurdering i løpet av høyst 19 dager.

Dersom sponsoren ikke kommer med de forespurte tilleggsopplysninger innenfor tidsrommet fastsatt av den berørte medlemsstat i samsvar med annet ledd, skal søknaden anses som bortfalt i denne berørte medlemsstat.

Anmodningen om tilleggsopplysninger og tilleggsopplysningene skal sendes inn via EU-portalen.

### Artikkel 23

#### **Beslutning om den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del I og II av vurderingsrapporten**

1. Hver berørte medlemsstat skal underrette sponsoren via EU-portalen om hvorvidt den vesentlige endringen godkjennes, om den godkjennes på visse vilkår eller om den ikke godkjennes.

Underretningen skal skje i form av én enkelt beslutning senest fem dager etter rapporteringsdatoen eller etter den siste dagen i vurderingen nevnt i artikkel 22, avhengig av hvilket tidspunkt som kommer sist.

En godkjenning av en vesentlig endring på visse vilkår er begrenset til vilkår som på grunn av sin karakter ikke kan oppfylles på tidspunktet for godkjenningen.

2. Dersom konklusjonen til den rapporterende medlemsstat er at den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, kan godtas eller kan godtas på visse vilkår, skal denne konklusjon anses som konklusjonen til den berørte medlemsstat.

Uten at det berører første ledd, kan en berørt medlemsstat erklære seg uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat bare av følgende grunner:

- a) dersom den anser at deltakelse i den kliniske utprøvingen vil kunne føre til at en forsøksperson får dårligere behandling enn i normal klinisk praksis i den berørte medlemsstat,
- b) ved overtredelse av den nasjonale lovgivning nevnt i artikkel 90,
- c) betraktninger rundt forsøkspersonens sikkerhet og dataenes pålitelighet og robusthet framlagt i henhold til artikkel 18 nr. 4 eller 6.

Dersom den berørte medlemsstat på grunnlag av annet ledd erklærer seg uenig i konklusjonen om den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, skal den via EU-portalen underrette Kommisjonen, alle medlemsstater og sponsoren om sine innvendinger, sammen med en detaljert begrunnelse.

3. Dersom den vesentlige endringen med hensyn til de forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, kan godtas eller godtas på visse vilkår, skal den berørte medlemsstat i sin beslutning inkludere sin konklusjon om den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del II av vurderingsrapporten.
4. En berørt medlemsstat skal avslå å godkjenne en vesentlig endring dersom den er uenig i konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten av noen av de grunner som er nevnt i nr. 2 annet ledd, eller dersom den av berørt berettigede grunner mener at forholdene som omfattes av del II av vurderingsrapporten ikke er oppfylt, eller dersom en etikkomite har avgitt en negativ uttalelse som i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat gjelder for hele medlemsstaten. I forbindelse med et slikt avslag skal nevnte berørte medlemsstat sørge for klageadgang.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

5. Dersom konklusjonen til den rapporterende medlemsstat med hensyn til den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, er at den vesentlige endringen ikke kan godtas, skal denne konklusjon anses som konklusjonen til den berørte medlemsstat.
6. Dersom den berørte medlemsstat ikke har underrettet sponsoren om sin beslutning i løpet av tidsrommene nevnt i nr. 1, skal konklusjonen om den vesentlige endringen av forhold som omfattes av del I av vurderingsrapporten, anses som den berørte medlemsstatens beslutning om søknaden om godkjenning av den vesentlige endringen.

#### Artikkel 24

##### **Personer som vurderer søknaden om en vesentlig endring**

Artikkel 9 får anvendelse på vurderinger i henhold til dette kapittel.

#### Kapittel IV

##### **Søknadsdokumenter**

#### Artikkel 25

##### **Opplysninger i søknadsdokumentene**

1. En søknad om godkjenning av en klinisk utprøving skal omfatte all påkrevd dokumentasjon og alle opplysninger som er nødvendige for valideringen og vurderingen i henhold til kapittel II, og som gjelder følgende:
  - a) gjennomføringen av den kliniske utprøvingen, herunder vitenskapelig sammenheng og tiltak som er iverksatt,
  - b) sponsoren, utprøveren, mulige forsøkspersoner, forsøkspersoner og utprøvningssteder,
  - c) utprøvningspreparatet og, ved behov, tilleggslegemidlene, særlig deres egenskaper, merking, framstilling og kontroll,
  - d) tiltak for å verne forsøkspersonene,
  - e) begrunnelsen for hvorfor den kliniske utprøvingen er en klinisk lavintervensjonsutprøving, dersom sponsoren hevder dette.

Listen over nødvendig dokumentasjon er oppført i vedlegg I.
2. En søknad om godkjenning av en vesentlig endring skal omfatte all påkrevd dokumentasjon og alle opplysninger som er nødvendige for valideringen og vurderingen i henhold til kapittel III:

- a) en henvisning til den kliniske utprøving eller de kliniske utprøvinger som vil bli berørt av den vesentlige endringen, med angivelse av EU-utprøvningsnummeret nevnt i artikkel 81 nr. 1 tredje ledd (heretter kalt «EU-utprøvningsnummer»),
- b) en tydelig beskrivelse av den vesentlige endringen, særlig endringens art og årsakene til den,
- c) en presentasjon av data og tilleggsopplysninger som underbygger den vesentlige endringen, ved behov,
- d) en tydelig beskrivelse av konsekvensene av den vesentlige endringen for forsøkspersonenes rettigheter og sikkerhet samt for påliteligheten og robustheten til de data som framkommer i den kliniske utprøvingen.

Listen over nødvendig dokumentasjon er oppført i vedlegg II.

3. Ikke-kliniske opplysninger som oppgis i en søknad, skal bygge på data fra studier som er i samsvar med unionsretten med hensyn til prinsippene for god laboratoriepraksis, og som var gjeldende ved tidspunktet for gjennomføringen av studiene.
4. Når en søknad viser til data som er framkommet i en klinisk utprøving, skal nevnte utprøving være gjennomført i samsvar med denne forordning eller, dersom den er gjennomført før datoen nevnt i artikkel 99 annet ledd, i samsvar med direktiv 2001/20/EF.
5. Dersom den kliniske utprøvingen nevnt i nr. 4 er blitt gjennomført utenfor Unionen, skal den være gjennomført i samsvar med prinsipper som tilsvare dem som er fastsatt i denne forordning med hensyn til forsøkspersonenes rettigheter og sikkerhet samt påliteligheten og robustheten til data som framkommer i den kliniske utprøvingen.
6. Data fra en klinisk utprøving som er igangsatt på eller etter datoen nevnt i artikkel 99 annet ledd, skal bare oppgis i en søknad dersom den kliniske utprøvingen før igangsettingen ble registrert i et offentlig register som er et primærregister eller partnerregister i eller som leverer data til WHO ICTRP.
 

Data fra en klinisk utprøving som er igangsatt før datoen nevnt i artikkel 99 annet ledd, skal bare oppgis i en søknad dersom den kliniske utprøvingen er registrert i et offentlig register som er et primærregister eller partnerregister i eller som leverer data til WHO ICTRP, eller dersom resultatene av den aktuelle kli-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

niske utprøvingen er offentliggjort i et uavhengig, fagfellevurdert vitenskapelig tidsskrift.

7. Data som oppgis i en søknad og som ikke oppfyller kravene i nr. 3–6, skal ikke tas i betraktning når en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving eller en vesentlig endring skal vurderes.

#### Artikkel 26

##### Språkkrav

Språket i søknaden, eller i deler av den, skal fastsettes av den berørte medlemsstat.

Ved anvendelsen av første ledd skal medlemsstatene overveie å godta at dokumentasjon som ikke retter seg mot forsøkspersonen, utarbeides på et språk som allment forstås på det medisinske område.

#### Artikkel 27

##### Ajourføring gjennom delegerte rettsakter

Kommisjonen skal gis myndighet til å vedta delegerte rettsakter i samsvar med artikkel 85 med hensyn til endring av vedlegg I og II for å tilpasse dem til den vitenskapelige utvikling eller for å ta hensyn til den internasjonale utvikling i regelverk som Unionen eller medlemsstatene er involvert i, på området kliniske utprøvinger.

#### Kapittel V

##### Vern av forsøkspersoner og informert samtykke

#### Artikkel 28

##### Alminnelige regler

1. En klinisk utprøving kan gjennomføres bare dersom samtlige av følgende vilkår er oppfylt:
  - a) Den forventede nytten for forsøkspersonene eller folkehelsen berettiger de forutsigbare risikoer og ulemper, og overholdelsen av dette vilkår overvåkes kontinuerlig.
  - b) Forsøkspersonene eller, dersom en forsøksperson er ute av stand til å gi informert samtykke, vedkommendes lovlig utpekte representant, er blitt informert i samsvar med artikkel 29 nr. 2–6.
  - c) Forsøkspersonene eller, dersom en forsøksperson er ute av stand til å gi informert samtykke, vedkommendes lovlig utpekte representant, har gitt informert samtykke i samsvar med artikkel 29 nr. 1, 7 og 8.

- d) Forsøkspersonenes rett til fysisk og mental integritet, privatliv og vern av personopplysninger i samsvar med direktiv 95/46/EF, er ivaretatt.
  - e) Den kliniske utprøvingen er utformet for å medføre minst mulig smerte, ubehag, redsel og andre forutsigbare risikoer for forsøkspersonene, og både risikonivået og belastningsgraden er særlig definert i protokollen og overvåkes kontinuerlig.
  - f) En behørig kvalifisert lege eller, dersom det er relevant, en behørig kvalifisert tannlege, er ansvarlig for den medisinske behandlingen av forsøkspersonene.
  - g) Forsøkspersonen eller, dersom en forsøksperson er ute av stand til å gi informert samtykke, vedkommendes lovlig utpekte representant, har fått kontaktopplysningene til en enhet hvor det kan innhentes ytterligere informasjon ved behov.
  - h) Forsøkspersonene er ikke blitt utsatt for noen utilbørlig påvirkning, herunder av økonomisk art, for å delta i den kliniske utprøvingen.
2. Uten at det berører direktiv 95/46/EF, kan sponsoren på tidspunktet for avgivelse av det informerte samtykket om å delta i den kliniske utprøvingen, anmode forsøkspersonen eller, dersom forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke, vedkommendes lovlig utpekte representant, om samtykke til å bruke hans eller hennes data utenfor utprøvningsprotokollen utelukkende for vitenskapelige formål. Forsøkspersonen eller vedkommendes lovlig utpekte representant kan når som helst trekke tilbake dette samtykket.

Den vitenskapelige forskning som gjør bruk av dataene utenfor protokollen for den kliniske utprøvingen, skal foregå i samsvar med gjeldende personvernlovgivning.

3. Forsøkspersonen eller, dersom forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke, vedkommendes lovlig utpekte representant, kan når som helst uten negative konsekvenser og uten å måtte gi en begrunnelse, trekke seg fra den kliniske utprøvingen ved å trekke tilbake sitt informerte samtykke. Uten at det berører direktiv 95/46/EF, skal tilbaketreking av det informerte samtykket ikke påvirke virksomhet som allerede er gjennomført eller bruken av de data som er innhentet på grunnlag av det informerte samtykket, før det ble trukket tilbake.

*Artikkel 29***Informert samtykke**

1. Et informert samtykke skal være skriftlig, datert og underskrevet av personen som gjennomfører intervjuet nevnt i nr. 2 bokstav c) og av forsøksperson eller, dersom forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke, vedkommendes lovlig utpekte representant, etter å ha blitt behørig informert i samsvar med nr. 2. Dersom forsøkspersonen ikke kan skrive, kan samtykket gis og registreres på en annen egnet måte i nærvær av minst ett upartisk vitne. I slike tilfeller skal vitnet underskrive og datere dokumentet om informert samtykke. Forsøkspersonen eller, dersom en forsøksperson er ute av stand til å gi informert samtykke, vedkommendes lovlig utpekte representant, skal få en kopi av dokumentet (eller registreringen) med det informerte samtykket. Det informerte samtykket skal dokumenteres. Forsøkspersonen eller vedkommendes lovlig utpekte representant skal gis tilstrekkelig tid til å overveie sin beslutning om å delta i den kliniske utprøvingen.
2. Informasjon som gis til forsøkspersonen eller, dersom forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke, til vedkommendes lovlig utpekte representant, med henblikk på å få vedkommendes samtykke skal
  - a) gjøre det mulig for forsøkspersonen eller vedkommendes lovlig utpekte representant å forstå
    - i) den kliniske utprøvingens art, mål, nytte, konsekvenser, risikoer og ulemper,
    - ii) forsøkspersonens rettigheter og garantier med hensyn til vernet av ham eller henne, særlig retten til når som helst å trekke seg fra den kliniske utprøvingen uten at dette får negative konsekvenser og uten at det er nødvendig å gi en begrunnelse,
    - iii) omstendighetene rundt gjennomføringen av den kliniske utprøvingen, herunder hvor lenge forsøkspersonen forventes å delta i den kliniske utprøvingen, og
    - iv) mulige behandlingsalternativer, herunder oppfølgingstiltak dersom forsøkspersonens deltakelse i den kliniske utprøvingen blir avbrutt,
  - b) være fullstendig, kortfattet, tydelig, relevant og forståelig for en lekperson,
  - c) gis under et forhåndsintervju med et medlem av prøvingsgruppen som er behørig kvalifisert i samsvar med lovgivningen i den berørte medlemsstat,
  - d) inneholde informasjon om gjeldende ordning for skadeserstatning nevnt i artikkel 76 nr. 1 og
  - e) inneholde EU-utprøvningsnummeret og informasjon om tilgjengeligheten av resultatene av den kliniske utprøvingen i samsvar med nr. 6.
3. Informasjonen nevnt i nr. 2 skal utarbeides skriftlig og være tilgjengelig for forsøkspersonen eller, dersom forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke, for vedkommendes lovlig utpekte representant.
4. Under intervjuet nevnt i nr. 2 bokstav c) skal det rettes særlig oppmerksomhet mot informasjonsbehovet hos særlige pasientpopulasjoner og de enkelte forsøkspersoner, samt mot de metoder som brukes til å formidle informasjonen.
5. Under intervjuet nevnt i nr. 2 bokstav c) skal det kontrolleres at forsøkspersonen har forstått informasjonen.
6. Forsøkspersonen skal informeres om at sammendraget av resultatene av den kliniske utprøvingen og et sammendrag som er forståelig for lekpersoner, vil bli gjort tilgjengelig i EU-databasen nevnt i artikkel 81 (heretter kalt «EU-databasen»), i henhold til artikkel 37 nr. 4 uavhengig av resultatet av den kliniske utprøvingen og, i den grad det er mulig, så snart sammendragene blir tilgjengelige.
7. Denne forordning berører ikke nasjonal lovgivning som krever at dokumentet om informert samtykke inneholder underskriften til både den beslutningsudyktige forsøkspersonen og dennes lovlig utpekte representant.
8. Denne forordning berører ikke nasjonal lovgivning som krever at en mindreårig som er i stand til å danne seg en mening og vurdere de opplysninger han eller hun får, utover den lovlig utpekte representantens informerte samtykke, også skal si seg villig til å delta i en klinisk utprøving.

*Artikkel 30***Informert samtykke ved utprøvinger i klynger**

1. Når en klinisk utprøving skal gjennomføres utelukkende i én medlemsstat, kan denne medlemsstat, uten at det berører artikkel 35 og som unntak fra artikkel 28 nr. 1 bokstav b), c) og g), artikkel 29 nr. 1, artikkel 29 nr. 2 bokstav c), artikkel 29 nr. 3, 4 og 5, artikkel 31 nr. 1 bokstav a), b) og c) og artikkel 32 nr. 1 bokstav a), b) og c), tillate at utprøveren inn-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

henter informert samtykke etter den forenklede framgangsmåten fastsatt i nr. 2 i denne artikkel, forutsatt at samtlige vilkår fastsatt i nr. 3 i denne artikkel er oppfylt.

2. For kliniske utprøvinger som oppfyller vilkårene fastsatt i nr. 3, skal informert samtykke anses som innhentet dersom
  - a) informasjonen som kreves i henhold til artikkel 29 nr. 2 bokstav a), b), d) og e), i samsvar med det som er fastsatt i protokollen, er gitt før forsøkspersonen deltar i den kliniske utprøvingen, og denne informasjonen gjør det særlig klart at forsøkspersonen kan avslå å delta i eller når som helst trekke seg fra den kliniske utprøvingen uten at det får negative konsekvenser, og
  - b) den mulige forsøkspersonen, etter å ha blitt informert, ikke kommer med innsigelser mot å delta i den kliniske utprøvingen.
3. Informert samtykke kan innhentes etter den forenklede framgangsmåten fastsatt i nr. 2 dersom samtlige av følgende vilkår er oppfylt:
  - a) Den forenklede framgangsmåten for å innhente informert samtykke er ikke i strid med den nasjonale lovgivning i den berørte medlemsstat.
  - b) Den kliniske utprøvingens metode forutsetter at det utpekes grupper av forsøkspersoner, snarere enn enkeltstående forsøkspersoner, til å motta ulike utprøvningspreparater i en klinisk utprøving.
  - c) Den kliniske utprøvingen er en lavintervensjonsutprøving og utprøvningspreparatene brukes i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen.
  - d) Det finnes ingen andre intervensjoner enn standardbehandlingen av de berørte forsøkspersoner.
  - e) Protokollen begrunner hvorfor det innhentes informert samtykke etter den forenklede framgangsmåten og beskriver omfanget av informasjonen til forsøkspersonene samt hvordan informasjonen er formidlet.
4. utprøveren skal dokumentere alle avslag og tilbaketrekking og sikre at ingen data fra den kliniske utprøvingen samles inn fra forsøkspersoner som avslår å delta i eller har trukket seg fra den kliniske utprøvingen.

#### Artikkel 31

#### Kliniske utprøvinger på beslutningsudyktige forsøkspersoner

1. Når det gjelder beslutningsudyktige forsøkspersoner som ikke har gitt eller ikke har

avslått å gi et informert samtykke før de ble ute av stand til å gi samtykke, kan den kliniske utprøvingen gjennomføres bare dersom samtlige av følgende vilkår, i tillegg til vilkårene i artikkel 28, er oppfylt:

- a) Det er innhentet informert samtykke fra vedkommendes lovlig utpekte representant.
  - b) Den beslutningsudyktige forsøkspersonen har fått informasjonen nevnt i artikkel 29 nr. 2 på en måte som er tilpasset vedkommendes evne til å forstå den.
  - c) Utprøveren respekterer et uttrykkelig ønske fra en beslutningsudyktig forsøksperson som er i stand til å danne seg en mening og vurdere informasjonen nevnt i artikkel 29 nr. 2, om ikke å delta i eller om å trekke seg fra den kliniske utprøvingen på et hvilket som helst tidspunkt.
  - d) Det gis ingen incentiver eller økonomiske fordeler til forsøkspersonene eller deres lovlig utpekte representanter, bortsett fra kompensasjon for utgifter og tapt inntekt som er direkte forbundet med deltakelsen i den kliniske utprøvingen.
  - e) Den kliniske utprøvingen er avgjørende for beslutningsudyktige forsøkspersoner, og data med tilsvarende gyldighet kan ikke oppnås i kliniske utprøvinger på personer som er i stand til å gi informert samtykke, eller gjennom andre forskningsmetoder.
  - f) Den kliniske utprøvingen er direkte forbundet med en medisinsk tilstand som forsøkspersonen lider av.
  - g) Det finnes vitenskapelig belegg for å anta at deltakelse i den kliniske utprøvingen vil medføre
    - i) en direkte nytte for den beslutningsudyktige forsøkspersonen som vil oppveie for de risikoer og byrder som er forbundet med utprøvingen, eller
    - ii) en viss nytte for populasjonen som den beslutningsudyktige forsøkspersonen representerer, når den kliniske utprøvingen er direkte forbundet med en livstruende eller invalidiserende medisinsk tilstand som forsøkspersonen lider av, og en slik utprøving medfører bare en minimal risiko og byrde for den beslutningsudyktige forsøkspersonen sammenlignet med standardbehandlingen av den tilstand som han eller hun lider av.
2. Nr. 1 bokstav g) ii) skal ikke berøre strengere nasjonale regler som forbyr gjennomføring av

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

slike kliniske utprøvinger på beslutningsdyktige forsøkspersoner når det ikke finnes vitenskapelig belegg for å anta at deltakelse i den kliniske utprøvingen vil gi forsøkspersonen en direkte fordel som oppveier for de risikoer og byrder som er forbundet med utprøvingen.

3. Forsøkspersonen skal i størst mulig grad delta i framgangsmåten for informert samtykke.

#### Artikkel 32

##### Kliniske utprøvinger på mindreårige

1. En klinisk utprøving på mindreårige kan gjennomføres bare dersom samtlige av følgende vilkår, i tillegg til vilkårene i artikkel 28, er oppfylt:
  - a) Det er innhentet informert samtykke fra vedkommendes lovlig utpekte representant.
  - b) Utprøverne eller medlemmer i prøvingsgruppen som er utdannet til eller har erfaring med å arbeide med barn, har gitt de mindreårige informasjonen nevnt i artikkel 29 nr. 2 på en måte som er tilpasset deres alder og mentale modenhet.
  - c) Utprøveren respekterer et uttrykkelig ønske fra en mindreårig som er i stand til å danne seg en mening og vurdere informasjonen nevnt i artikkel 29 nr. 2, om ikke å delta i eller om å trekke seg fra den kliniske utprøvingen på et hvilket som helst tidspunkt.
  - d) Det gis ingen incentiver eller økonomiske fordeler til forsøkspersonen eller dennes lovlig utpekte representant, bortsett fra kompensasjon for utgifter og tapt inntekt som er direkte forbundet med deltakelsen i den kliniske utprøvingen.
  - e) Den kliniske utprøvingen har som formål å undersøke behandlinger av en medisinsk tilstand som bare forekommer hos mindreårige, eller den kliniske utprøvingen er avgjørende for mindreårige for å validere data fra kliniske utprøvinger på personer som er i stand til å gi informert samtykke, eller fra andre forskningsmetoder.
  - f) Den kliniske utprøvingen er enten direkte forbundet med en medisinsk tilstand som den berørte mindreårlige lider av, eller av en slik art at den kan gjennomføres bare på mindreårige.
  - g) Det finnes vitenskapelig belegg for å anta at deltakelse i den kliniske utprøvingen vil medføre

- i) en direkte nytte for den berørte mindreårige som vil oppveie for de risikoer og byrder som er forbundet med utprøvingen, eller
- ii) en viss nytte for populasjonen som den berørte mindreårige representerer, og en slik utprøving vil medføre bare en minimal risiko og byrde for den berørte mindreårige sammenlignet med standardbehandlingen av vedkommendes tilstand.

2. Den mindreårige skal delta i framgangsmåten for informert samtykke på en måte som er tilpasset vedkommendes alder og mentale modenhet.
3. Dersom den mindreårige i løpet av en klinisk utprøving oppnår den lovfestede alder for å gi informert samtykke i henhold til lovgivningen i den berørte medlemsstat, skal hans eller hennes uttrykkelige informerte samtykke innhentes før denne forsøkspersonen kan fortsette å delta den kliniske utprøvingen.

#### Artikkel 33

##### Kliniske utprøvinger på gravide eller ammende

En klinisk utprøving på gravide eller ammende kan gjennomføres bare dersom følgende vilkår, i tillegg til vilkårene i artikkel 28, er oppfylt:

- a) Den kliniske utprøvingen kan medføre en direkte nytte for den berørte gravide eller ammende kvinnen eller hennes embryo, foster eller barn etter fødselen som oppveier de risikoer og byrder som er forbundet med utprøvingen.
- b) Dersom den kliniske utprøvingen ikke medfører en direkte nytte for den berørte gravide eller ammende kvinnen eller hennes embryo, foster eller barn etter fødselen, kan den gjennomføres bare dersom
  - i) en klinisk utprøving med tilsvarende effektivitet ikke kan gjennomføres på kvinner som ikke er gravide eller ammende,
  - ii) den kliniske utprøvingen bidrar til å oppnå resultater som kan være til nytte for gravide eller ammende kvinner eller andre kvinner i forbindelse med reproduksjon eller andre embryoer, fostre eller barn, og
  - iii) den kliniske utprøvingen medfører en minimal risiko og byrde for den berørte gravide eller ammende kvinnen, hennes embryo, foster eller barn etter fødselen.
- c) Det ved forskning som gjennomføres på ammende kvinner, tas særlig hensyn for å



Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- unngå enhver negativ virkning på barnets helse.
- d) Det gis ingen incentiver eller økonomiske fordeler til forsøkspersonen bortsett fra kompensasjon for utgifter og tapt inntekt som er direkte forbundet med deltakelsen i den kliniske utprøvingen.

#### Artikkel 34

##### Ytterligere nasjonale tiltak

Medlemsstatene kan opprettholde ytterligere nasjonale tiltak med hensyn til vernepliktige, frihetsberøvede personer, personer som grunnet en rettsavgjørelse ikke kan delta i kliniske utprøvinger samt personer bosatt på helseinstitusjoner.

#### Artikkel 35

##### Kliniske utprøvinger i nødssituasjoner

1. Som unntak fra artikkel 28 nr. 1 bokstav b) og c), artikkel 31 nr. 1 bokstav a) og b) og artikkel 32 nr. 1 bokstav a) og b) kan det innhentes informert samtykke til å delta i en klinisk utprøving og gis informasjon om den kliniske utprøvingen, etter at det er besluttet å inkludere forsøkspersonen i den kliniske utprøvingen, forutsatt at beslutningen tas på tidspunktet for den første intervensjonen på forsøkspersonen i samsvar med protokollen for den kliniske utprøvingen, samt at samtlige av følgende vilkår er oppfylt:
  - a) Forsøkspersonen er ute av stand til å gi informert samtykke og få informasjon om den kliniske utprøvingen på forhånd fordi situasjonen haster som følge av en plutselig livstruende eller annen alvorlig medisinsk tilstand.
  - b) Det er vitenskapelig belegg for å anta at forsøkspersonens deltakelse i den kliniske utprøvingen kan medføre en direkte klinisk relevant nytte for forsøkspersonen, som kan føre til en målbar helsemessig forbedring som minsker forsøkspersonens lidelse og/eller forbedrer vedkommendes helse, eller til diagnostisering av forsøkspersonens tilstand.
  - c) Det er ikke mulig å gi all forhåndsinformasjon og innhente informert samtykke på forhånd fra vedkommendes lovlig utpekte representant innenfor behandlingstidsrommet.

- d) Utprøveren bekrefter at vedkommende ikke har kjennskap til at forsøkspersonen tidligere har innvendt mot å delta i den kliniske utprøvingen.
  - e) Den kliniske utprøvingen berører forsøkspersonens medisinske tilstand direkte, og gjør det derfor umulig å innhente informert samtykke på forhånd fra forsøkspersonen eller dennes lovlig utpekte representant innenfor behandlingstidsrommet eller å gi forhåndsinformasjon, og den kliniske utprøvingen er av en slik art at den kan gjennomføres utelukkende i nødssituasjoner.
  - f) Den kliniske utprøvingen medfører en minimal risiko og byrde for forsøkspersonen sammenlignet med standardbehandlingen av forsøkspersonens tilstand.
2. Etter en intervensjon i henhold til nr. 1 skal det i samsvar med artikkel 29 innhentes informert samtykke for å fortsette forsøkspersonens deltakelse i den kliniske utprøvingen, og det skal gis informasjon om den kliniske utprøvingen i samsvar med følgende krav:
    - a) Med hensyn til beslutningsudyktige forsøkspersoner og mindreårige skal utprøveren uten unødig forsinkelse innhente informert samtykke fra deres lovlig utpekte representanter, og informasjonen nevnt i artikkel 29 nr. 2 skal snarest mulig gis til forsøkspersonen og vedkommendes lovlig utpekte representant.
    - b) Med hensyn til andre forsøkspersoner skal utprøveren uten unødig forsinkelse innhente informert samtykke fra forsøkspersonen eller vedkommendes lovlig utpekte representant, avhengig av hva som er raskest, og informasjonen nevnt i artikkel 29 nr. 2 skal gis snarest mulig til forsøkspersonen eller vedkommendes lovlig utpekte representant, avhengig av hva som er raskest.

Dersom det er innhentet informert samtykke fra den lovlig utpekte representanten, skal det med henblikk på bokstav b) innhentes informert samtykke fra forsøkspersonen til fortsatt å delta i den kliniske utprøvingen så snart vedkommende er i stand til å gi informert samtykke.
  3. Dersom forsøkspersonen eller, når det er relevant, vedkommendes lovlig utpekte representant, ikke samtykker, skal de informeres om retten til å motsette seg bruken av data fra den kliniske utprøvingen.

*Kapittel VI***Igangsetting, avslutning, midlertidig stans og tidlig avslutning av en klinisk utprøving***Artikkel 36***Melding om igangsetting av en klinisk utprøving og om avslutning av rekruttering av forsøkspersoner**

1. Sponsoren skal via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om at en klinisk utprøving er igangsatt i den aktuelle medlemsstaten.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter at den kliniske utprøvingen er igangsatt i den aktuelle medlemsstaten.

2. Sponsoren skal via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om den første forsøkspersonens første besøk i den aktuelle medlemsstaten.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter den første forsøkspersonens første besøk i den aktuelle medlemsstaten.

3. Sponsoren skal via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om at rekrutteringen av forsøkspersoner til en klinisk utprøving er avsluttet i den aktuelle medlemsstaten.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter at rekrutteringen av forsøkspersoner er avsluttet. Dersom rekrutteringen gjenopptas, får nr. 1 anvendelse.

*Artikkel 37***Avslutning av en klinisk utprøving, midlertidig stans og tidlig avslutning av en klinisk utprøving samt innsending av resultater**

1. Sponsoren skal via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om at en klinisk utprøving er avsluttet i den aktuelle medlemsstaten.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet i den aktuelle medlemsstaten.

2. Sponsoren skal via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om at en klinisk utprøving er avsluttet i samtlige berørte medlemsstater.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet i den siste berørte medlemsstaten.

3. Sponsoren skal via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om at en klinisk utprøving er avsluttet i samtlige berørte med-

lemsstater og samtlige tredjestater hvor den kliniske utprøvingen er blitt gjennomført.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet i den siste av de berørte medlemsstater eller tredjestater hvor den kliniske utprøvingen er gjennomført.

4. Uavhengig av resultatet av en klinisk utprøving skal sponsoren innen ett år etter at en klinisk utprøving er avsluttet i alle berørte medlemsstater, sende inn et sammendrag av resultatene av den kliniske utprøvingen til EU-databasen. Innholdet i sammendraget er fastsatt i vedlegg IV.

Det skal ledsages av et sammendrag som er skrevet slik at lekpersoner kan forstå det. Innholdet i sammendraget er fastsatt i vedlegg V.

Dersom det av vitenskapelige grunner beskrevet i protokollen likevel ikke er mulig å sende inn et sammendrag av resultatene i løpet av ett år, skal sammendraget av resultater innsendes så snart det foreligger. I så fall skal det angis i protokollen når resultatene vil bli innsendt, sammen med en begrunnelse.

I tillegg til sammendraget av resultater skal den som søker om markedsføringstillatelse, dersom den kliniske utprøvingen var beregnet på å oppnå markedsføringstillatelse for utprøvningspreparatet, sende inn rapporten om den kliniske studien til EU-databasen senest 30 dager etter at markedsføringstillatelse er gitt, framgangsmåten for å gi markedsføringstillatelse er avsluttet eller den som har søkt om markedsføringstillatelse, har trukket tilbake søknaden.

I de tilfeller hvor sponsoren beslutter å dele rådata på frivillig basis, skal Kommisjonen utarbeide retningslinjer for formatering og deling av slike data.

5. Sponsoren skal via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om at en klinisk utprøving er midlertidig stanset i samtlige berørte medlemsstater av årsaker som ikke påvirker nytte-rikkeforholdet.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter at den kliniske utprøvingen er midlertidig stanset i samtlige berørte medlemsstater, og den skal redegjøre for årsakene.

6. Ved gjenopptakelse av en klinisk utprøving som er blitt midlertidig stanset som beskrevet i nr. 5, skal sponsoren via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om dette.

Meldingen skal gis senest 15 dager etter at den midlertidig stansede kliniske utprøvingen er gjenopptatt i samtlige berørte medlemsstater.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

7. Dersom en midlertidig stanset klinisk utprøving ikke gjenopptas innen to år, skal utløpet av dette tidsrommet eller datoen for en sponsors beslutning om ikke å gjenoppta den kliniske utprøvingen, avhengig av hva som kommer først, anses som sluttdatoen for den kliniske utprøvingen. Dersom den kliniske utprøvingen avsluttes tidlig, skal denne datoen anses som prøvingens sluttdato.

Dersom den kliniske utprøvingen avsluttes tidlig av årsaker som ikke påvirker nytte-risikoforholdet, skal sponsoren via EU-portalen underrette hver berørte medlemsstat om årsakene til dette og, når det er aktuelt, om oppfølgingstiltak for forsøkspersonene.

8. Dersom protokollen for den kliniske utprøvingen fastsetter en dato for en foreløpig dataanalyse før den kliniske utprøvingens avslutning, og de respektive resultatene fra den kliniske utprøvingen er tilgjengelige, skal et sammendrag av disse resultatene sendes inn til EU-databasen senest ett år etter datoen for den foreløpige analysen, uten at dette berører nr. 4.

#### Artikkel 38

##### **Utprøvinger som sponsoren midlertidig stanser eller avslutter tidlig av hensyn til forsøkspersonenes sikkerhet**

1. Med henblikk på denne forordning skal sponsoren via EU-portalen underrette de berørte medlemsstater dersom en klinisk utprøving blir midlertidig stanset eller tidlig avsluttet på grunn av endringer i nytte-risikoforholdet.  
Meldingen skal gis uten unødig forsinkelse, og senest 15 dager etter at utprøvingen ble midlertidig stanset eller tidlig avsluttet. Den skal redegjøre for årsakene til tiltaket og angi oppfølgingstiltak.
2. Gjenopptakelse av den kliniske utprøvingen etter en midlertidig stans nevnt i nr. 1, skal anses som en vesentlig endring som omfattes av framgangsmåten for godkjenning fastsatt i kapittel III.

#### Artikkel 39

##### **Ajourføring av sammendraget av resultater og sammendraget for lekpersoner**

Kommisjonen skal gis myndighet til å vedta delegerte rettsakter i samsvar med artikkel 89 med hensyn til endring av vedlegg IV og V for å tilpasse dem til den vitenskapelige utvikling eller for å ta hensyn til den internasjonale utvikling i regel-

verk som Unionen eller medlemsstatene er involvert i på området kliniske utprøvinger.

#### Kapittel VII

##### **Sikkerhetsrapportering i forbindelse med en klinisk utprøving**

#### Artikkel 40

##### **Elektronisk database for sikkerhetsrapportering**

1. Det europeiske legemiddelkontor opprettet ved forordning (EF) nr. 726/2004 (heretter kalt «Kontoret») skal opprette og drive en elektronisk database for den rapportering som er fastsatt i artikkel 42 og 43. Databasen skal være en modul av databasen nevnt i artikkel 24 i forordning (EF) nr. 726/2004 (heretter kalt «Eudravigilance-databasen»).
2. Kontoret skal i samarbeid med medlemsstatene utarbeide et standardisert nettbasert skjema som sponsorer kan bruke til å rapportere mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger til databasen nevnt i nr. 1.

#### Artikkel 41

##### **Utprøverens rapportering av uønskede hendelser og alvorlig uønskede hendelser til sponsoren**

1. Utprøveren skal registrere og dokumentere uønskede hendelser eller unormale laboratorieresvar som ifølge protokollen er avgjørende for sikkerhetsvurderingen, og rapportere dem til sponsoren i samsvar med de rapporteringskrav og innenfor de frister som er angitt i protokollen.
2. Utprøveren skal registrere og dokumentere alle uønskede hendelser, med mindre protokollen angir noe annet. Utprøveren skal rapportere til sponsoren alle alvorlige uønskede hendelser som rammer forsøkspersoner som vedkommende behandler i en klinisk utprøving, med mindre protokollen angir noe annet.

Utprøveren skal rapportere alvorlige uønskede hendelser til sponsoren uten unødig forsinkelse, og senest 24 timer etter å ha fått kjennskap til hendelsene, med mindre protokollen angir at umiddelbar rapportering ikke er nødvendig for visse alvorlige uønskede hendelser. Dersom det er relevant, skal utprøveren sende en oppfølgingsrapport til sponsoren, slik at sponsoren kan vurdere om den alvorlige uønskede hendelsen har påvirket den kliniske utprøvingens nytte-risikoforhold.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

3. Sponsoren skal føre et detaljert register over alle uønskede hendelser som innrapporteres av utprøveren.
4. Dersom utprøveren etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet får kjennskap til at en alvorlig uønsket hendelse som kan være forårsaket av utprøvningspreparatet, har inntruffet hos en forsøksperson som utprøveren har behandlet, skal utprøveren uten unødig forsinkelse rapportere den alvorlige uønskede hendelsen til sponsoren.

#### Artikkel 42

##### **Sponsorens rapportering av mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger til Kontoret**

1. Sponsoren for en klinisk utprøving som gjennomføres i minst én medlemsstat, skal straks rapportere elektronisk til databasen nevnt i artikkel 40 nr. 1 alle relevante opplysninger om følgende mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger:
  - a) alle mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger av utprøvningspreparater som inntrer under den kliniske utprøvingen, uansett om den mistenkte uventede og alvorlige bivirkningen har inntruffet på et utprøvningssted i Unionen eller i en tredjestat,
  - b) alle mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger som er knyttet til samme virksomme stoff, uavhengig av legemiddelform og styrke eller undersøkt indikasjon, i utprøvningspreparater som brukes i den kliniske utprøvingen, og som oppstår i en klinisk utprøving som utelukkende gjennomføres i en tredjestat, dersom den kliniske utprøvingen blir sponset
    - i) av denne sponsoren, eller
    - ii) av en annen sponsor som enten inngår i samme morselskap som sponsoren for den kliniske utprøvingen, eller som utvikler et legemiddel i fellesskap med sponsoren for den kliniske utprøvingen på grunnlag av en formell avtale. Med henblikk på dette skal framskaffelse av utprøvningspreparatet eller informasjon om sikkerhetsforhold til en framtidig mulig innehaver av markedsføringstillatelse, ikke anses som felles utvikling,
  - c) alle mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger av utprøvningspreparater som inntrer hos en forsøksperson i den kliniske utprøvingen, og som sponsoren oppdager

eller får kjennskap til etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet.

2. Fristen for sponsorens rapportering av mistenkte og uventede alvorlige bivirkninger til Kontoret skal ta hensyn til hvor alvorlig bivirkningen er og være som følger:
  - a) ved mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger som kan være dødelige eller livstruende, snarest mulig og i alle tilfeller senest sju dager etter at sponsoren har fått kjennskap til bivirkningen,
  - b) ved mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger som ikke er dødelige eller livstruende, senest 15 dager etter at sponsoren har fått kjennskap til bivirkningen,
  - c) ved en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning som opprinnelig ble ansett som ikke dødelig eller livstruende, men som viser seg å være dødelig eller livstruende, snarest mulig og senest sju dager etter at sponsoren har fått kjennskap til at bivirkningen er dødelig eller livstruende.

Dersom det er nødvendig for å sikre rapportering i rett tid, kan sponsoren ved behov, i samsvar med avsnitt 2.4 i vedlegg III, sende inn en ufullstendig rapport etterfulgt av en fullstendig rapport.

3. Dersom en sponsor på grunn av manglende ressurser ikke har mulighet til å rapportere til databasen nevnt i artikkel 40 nr. 1, og sponsoren har den berørte medlemsstats samtykke, kan sponsoren rapportere til den berørte medlemsstat der den mistenkte uventede og alvorlige bivirkningen oppstod. Medlemsstaten skal rapportere den mistenkte uventede og alvorlige bivirkningen i samsvar med nr. 1 i denne artikkel.

#### Artikkel 43

##### **Sponsorens årlige rapportering til Kontoret**

1. Når det gjelder andre utprøvningspreparater enn placebopreparater, skal sponsoren hvert år sende inn en rapport til Kontoret via databasen nevnt i artikkel 40 nr. 1 om sikkerheten til hvert av de utprøvningspreparater som brukes i en klinisk utprøving som vedkommende er sponsor for.
2. For en klinisk utprøving som innebærer bruk av flere utprøvningspreparater, kan sponsoren, dersom det er fastsatt i protokollen, sende inn én enkelt sikkerhetsrapport for alle de utprøvningspreparater som er brukt i den kliniske utprøvingen.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

3. Den årlige rapporten nevnt i nr. 1 skal inneholde bare aggregerte og anonymiserte data.
4. Forpliktelsen nevnt i nr. 1 starter når en klinisk utprøving for første gang blir godkjent i samsvar med denne forordning. Den utløper når den siste kliniske utprøvingen som sponsoren gjennomfører med utprøvningspreparatet, avsluttes.

#### Artikkel 44

##### Medlemsstatenes vurdering

1. Kontoret skal videresende elektronisk til de berørte medlemsstater de opplysninger som rapporteres i samsvar med artikkel 42 og 43.
2. Medlemsstatene skal samarbeide om vurderingen av de opplysninger som rapporteres i samsvar med artikkel 42 og 43. Kommisjonen kan ved hjelp av gjennomføringsrettsakter innføre eller endre bestemmelser om et slikt samarbeid. Nevnte gjennomføringsrettsakter skal vedtas i samsvar med framgangsmåten med undersøkelseskomité nevnt i artikkel 88 nr. 2.
3. Den ansvarlige etikkomité skal delta i vurderingen av opplysningene nevnt i nr. 1 og 2 dersom det er fastsatt i lovgivningen i den berørte medlemsstat.

#### Artikkel 45

##### Tekniske aspekter

Tekniske aspekter i forbindelse med sikkerhetsrapportering i samsvar med artikkel 41–44 er fastsatt i vedlegg III. Dersom det er nødvendig for å gi bedre vern av forsøkspersoner, kan Kommisjonen ha myndighet til å vedta delegerede rettsakter i samsvar med artikkel 89 for å endre vedlegg III for følgende formål:

- a) for å bedre opplysningene om legemidlers sikkerhet,
- b) for å tilpasse tekniske krav til den tekniske utvikling,
- c) for å ta hensyn til den internasjonale utvikling i regelverk for sikkerhetskrav som er godkjent av organer som Unionen eller medlemsstatene deltar i.

#### Artikkel 46

##### Rapportering om tilleggslegemidler

Sikkerhetsrapportering om tilleggslegemidler skal skje i samsvar med avdeling IX kapittel 3 i direktiv 2001/83/EF.

#### Kapittel VIII

##### Gjennomføring av en klinisk utprøving, overvåking utført av sponsoren, opplæring og erfaring, tilleggslegemidler

#### Artikkel 47

##### Samsvar med protokollen og god klinisk praksis

Sponsoren for en klinisk utprøving og utprøveren skal sikre at den kliniske utprøvingen gjennomføres i samsvar med protokollen og prinsippene for god klinisk praksis.

Uten at det berører anvendelsen av andre bestemmelser i unionsretten eller Kommisjonens retningslinjer, skal sponsoren og utprøveren ved utarbeidingen av protokollen og anvendelsen av denne forordning og protokollen også ta behørig hensyn til kvalitetsstandardene og ICHs retningslinjer for god klinisk praksis.

Kommisjonen skal gjøre ICHs detaljerte retningslinjer for god klinisk praksis nevnt i annet ledd, offentlig tilgjengelige.

#### Artikkel 48

##### Overvåking

For å kontrollere at forsøkspersonenes rettigheter, sikkerhet og velferd vernes og at rapporterte data er pålitelige og robuste samt at gjennomføringen av den kliniske utprøvingen skjer på en måte som oppfyller kravene i denne forordning, skal sponsoren på en hensiktsmessig måte overvåke gjennomføringen av en klinisk utprøving. Overvåkingens omfang og art skal fastsettes av sponsoren på grunnlag av en vurdering som tar hensyn til den kliniske utprøvingens samtlige egenskaper, herunder følgende:

- a) hvorvidt den kliniske utprøvingen er en klinisk lavintervensjonsutprøving,
- b) den kliniske utprøvingens mål og metoder, og
- c) i hvilken grad intervensjonen avviker fra normal klinisk praksis.

#### Artikkel 49

##### Egnethet til personer som deltar i gjennomføringen av den kliniske utprøvingen

Utprøveren skal være en lege som definert i nasjonal lovgivning eller en person som utøver et yrke som i den berørte medlemsstat kvalifiserer til å være utprøver fordi vedkommende oppfyller kravene til vitenskapelige kunnskap og erfaring med pleie av pasienter.

Andre personer som er involvert i gjennomføringen av en klinisk utprøving, skal være tilstrek-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

kelig kvalifiserte gjennom utdanning, opplæring og erfaring til å utføre sine oppgaver.

#### Artikkel 50

##### **Egnethet til steder for kliniske utprøvinger**

Lokalene der den kliniske utprøvingen skal gjennomføres, må være egnet til å gjennomføre den kliniske utprøvingen i samsvar med kravene i denne forordning.

#### Artikkel 51

##### **Sporbarhet, lagring, retur og tilintetgjøring av utprøvningspreparater**

1. Utprøvningspreparater skal være sporbare. De skal oppbevares, returneres og/eller tilintetgjøres alt etter hva som er hensiktsmessig og forholdsmessig for å sikre forsøkspersonenes sikkerhet og at de data som framkommer i den kliniske utprøvingen, er pålitelige og robuste, særlig idet det tas hensyn til om utprøvningspreparatet er et godkjent utprøvningspreparat og om den kliniske utprøvingen er en lavintervensjonsutprøving.

Første ledd får også anvendelse på ikke-godkjente tilleggslagemidler.

2. De relevante opplysninger om sporbarhet, lagring, retur og tilintetgjøring av legemidler nevnt i nr. 1, skal inngå i søknaden.

#### Artikkel 52

##### **Rapportering av alvorlige overtredelser**

1. Sponsoren skal underrette de berørte medlemsstater via EU-portalen ved en alvorlig overtredelse av denne forordning eller av den utgave av protokollen som var gjeldende på tidspunktet for overtredelsen, uten unødig forsinkelse, og senest sju dager etter å ha fått kjennskap til overtredelsen.
2. Med henblikk på denne artikkel menes med «alvorlig overtredelse» en overtredelse som sannsynligvis og i betydelig grad vil påvirke sikkerheten og rettighetene til en forsøksperson eller påliteligheten og robustheten til de data som framkommer i den kliniske utprøvingen.

#### Artikkel 53

##### **Andre rapporteringskrav som er relevante for forsøkspersonenes sikkerhet**

1. Sponsoren skal underrette de berørte medlemsstater via EU-portalen om alle uventede hendelser som påvirker nytte-risikoforholdet i

den kliniske utprøvingen, men som ikke er mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger nevnt i artikkel 42. Meldingen skal gis uten unødig forsinkelse, og senest 15 dager etter at sponsoren fikk kjennskap til hendelsen.

2. Sponsoren skal via EU-portalen sende inn til de berørte medlemsstater alle inspeksjonsrapporter om den kliniske utprøvingen fra myndigheter i tredjestater. På anmodning fra en berørt medlemsstat skal sponsoren sende inn en oversettelse av rapporten eller dens sammendrag på et av Unionens offisielle språk som angis i anmodningen.

#### Artikkel 54

##### **Hastetiltak av sikkerhetshensyn**

1. Dersom det er sannsynlig at en uventet hendelse i betydelig grad vil påvirke nytte-risikoforholdet, skal sponsoren og utprøveren av sikkerhetshensyn treffe egnede hastetiltak for å verne forsøkspersonene.
2. Sponsoren skal via EU-portalen underrette de berørte medlemsstater om hendelsen og om de tiltak som er truffet.  
Meldingen skal gis uten unødig forsinkelse, og senest sju dager etter at tiltakene er truffet.
3. Denne artikkel berører ikke kapittel III og VII.

#### Artikkel 55

##### **Orientering til utprøveren**

1. Sponsoren skal gi en orientering til utprøveren.
2. Orienteringen til utprøveren skal ajourføres når det foreligger nye og relevante sikkerhetsopplysninger, og skal gjennomgås av sponsoren minst én gang i året.

#### Artikkel 56

##### **Registrering, behandling, håndtering og lagring av opplysninger**

1. Alle opplysninger om kliniske utprøvinger skal registreres, behandles, håndteres og lagres av sponsoren eller utprøveren, alt etter forholdene, på en måte som gjør det mulig å rapportere, tolke og kontrollere dem på en nøyaktig måte, samtidig som forsøkspersonenes journaler og personopplysninger behandles fortrolig i samsvar med gjeldende lovgivning om vern av personopplysninger.
2. Det skal iverksettes egnede tekniske og organisasjonsmessige tiltak for å verne den infor-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

masjon og de personopplysninger som behandles, mot uautorisert eller ulovlig tilgang, offentliggjøring, spredning, endring, ødeleggelse eller tilfeldig tap, særlig når behandlingen innebærer overføring over et nettverk.

#### Artikkel 57

##### **Hoveddokument om en klinisk utprøving**

Sponsoren og utprøveren skal føre et hoveddokument om den kliniske utprøvingen. Hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen skal til enhver tid inneholde de viktigste dokumentene som gjelder den kliniske utprøvingen og som gjør det mulig å kontrollere gjennomføringen av den kliniske utprøvingen og kvaliteten på de data som framkommer, idet det tas hensyn til alle egenskapene til den kliniske utprøvingen, herunder særlig om den kliniske utprøvingen er en lavintervensjonsutprøving eller ikke. Hoveddokumentet skal finnes lett tilgjengelig for medlemsstatene, og de skal få direkte tilgang til det på anmodning.

Hoveddokumentet til utprøveren og hoveddokumentet til sponsoren kan ha ulikt innhold dersom dette er berettiget gjennom de ulike ansvarsområdene til utprøveren og sponsoren.

#### Artikkel 58

##### **Arkivering av hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen**

Med mindre annen unionsrett krever at det arkiveres lenger, skal sponsoren og utprøveren arkivere innholdet i hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen i minst 25 år etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet. Forsøkspersonenes pasientjournaler skal imidlertid arkiveres i samsvar med nasjonal lovgivning.

Innholdet i hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen skal arkiveres på en slik måte at det kan stilles til rådighet og på anmodning være tilgjengelig for vedkommende myndigheter.

Enhver overdragelse av eiendomsrett til innholdet i hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen skal dokumenteres. Den nye eieren overtar de plikter som er fastsatt i denne artikkel.

Sponsoren skal utpeke de personer i sin organisasjon som skal være ansvarlig for arkivene. Bare disse personene skal ha tilgang til arkivene.

De medier som brukes til å arkivere innholdet i hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen, skal være av en slik art at innholdet forblir fullstendig og lesbart under hele tidsrommet nevnt i første ledd.

Alle endringer i innholdet i hoveddokumentet om den kliniske utprøvingen skal kunne spores.

#### Artikkel 59

##### **Tilleggslegemidler**

1. Bare godkjente tilleggslegemidler kan brukes i en klinisk utprøving.
2. Nr. 1 får ikke anvendelse når det ikke finnes noen godkjente tilleggslegemidler i Unionen, eller dersom sponsoren ikke med rimelighet kan forventes å bruke et godkjent tilleggslegemiddel. En begrunnelse for dette skal inngå i protokollen.
3. Medlemsstatene skal sikre at ikke-godkjente tilleggslegemidler kan innføres på deres territorium til bruk i en klinisk utprøving i samsvar med nr. 2.

#### Kapittel IX

##### **Framstilling og import av utprøvningspreparater og tilleggslegemidler**

#### Artikkel 60

##### **Virkeområde for dette kapittel**

Dette kapittel får anvendelse på framstilling og import av utprøvningspreparater og tilleggslegemidler.

#### Artikkel 61

##### **Tillatelse til framstilling og import**

1. Framstilling og import av utprøvningspreparater og tilleggslegemidler i Unionen krever tillatelse.
2. For å få tillatelsen nevnt i nr. 1 skal søkeren oppfylle følgende krav:
  - a) Med henblikk på framstilling eller import skal søkeren ha tilgang til egnede og tilstrekkelige lokaler, teknisk utstyr og kontrollmuligheter som overholder kravene i denne forordning.
  - b) Søkeren skal kontinuerlig og fortløpende ha tilgang til minst én sakkyndig som oppfyller kravene til kvalifikasjoner fastsatt i artikkel 49 nr. 2 og 3 i direktiv 2001/83/EF (heretter kalt «kvalifisert person»).
3. Søkeren skal i søknaden om tillatelse beskrive typene og legemiddelformene av det framstilte eller importerte utprøvningspreparatet, framstillings- eller importvirksomheten, framstillingsprosessen dersom dette er relevant, stedet hvor utprøvningspreparatene skal framstilles eller stedet i Unionen som utprøvningsprepara-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

tene skal importeres til, samt detaljerte opplysninger om den kvalifiserte personen.

4. Artikkel 42–45 og artikkel 46 bokstav e) i direktiv 2001/83/EF får tilsvarende anvendelse på tillatelsen nevnt i nr. 1.
5. Nr. 1 får ikke anvendelse på følgende virksomhet:
  - a) ommerking eller ompakking, når dette utføres på sykehus, helsesentre eller klinikker, av farmasøyter eller andre personer som i henhold til gjeldende lovgivning i den berørte medlemsstat har tillatelse til å utføre slik virksomhet, og dersom utprøvningspreparatene er beregnet utelukkende til bruk på sykehus, helsesentre eller klinikker som deltar i samme kliniske utprøving i samme medlemsstat,
  - b) tillaging av radioaktive legemidler som brukes som diagnostiske utprøvningspreparater, når dette utføres på sykehus, helsesentre eller klinikker, av farmasøyter eller andre personer som i henhold til gjeldende lovgivning i den berørte medlemsstat har tillatelse til å utføre slik virksomhet, og dersom utprøvningspreparatene er beregnet utelukkende til bruk på sykehus, helsesentre eller klinikker som deltar i samme kliniske utprøving i samme medlemsstat,
  - c) tillaging av legemidler nevnt i artikkel 3 nr. 1 og 2 i direktiv 2001/83/EF til bruk som utprøvningspreparater, når dette utføres på sykehus, helsesentre eller klinikker, av farmasøyter eller andre personer som i henhold til gjeldende lovgivning i den berørte medlemsstat har tillatelse til å utføre slik virksomhet, og dersom utprøvningspreparatene er beregnet utelukkende til bruk på sykehus, helsesentre eller klinikker som deltar i samme kliniske utprøving i samme medlemsstat.
6. Medlemsstatene skal stille egnede og forholdsmessige krav til den virksomhet som omhandles i nr. 5 for å sikre forsøkspersonenes sikkerhet og at dataene som framkommer i den kliniske utprøvingen, er pålitelige og robuste. Virksomheten skal inspiseres regelmessig.

#### Artikkel 62

##### Den kvalifiserte persons ansvarsområder

1. Den kvalifiserte personen skal sikre at hvert parti av utprøvningspreparater som er framstilt i eller importert til Unionen, oppfyller kravene

fastsatt i artikkel 63, og skal sertifisere at kravene er oppfylt.

2. Sertifiseringen nevnt i nr. 1 skal stilles til rådighet av sponsoren på anmodning fra den berørte medlemsstat.

#### Artikkel 63

##### Framstilling og import

1. Utprøvningspreparater skal framstilles etter en framstillingspraksis som sikrer kvaliteten på slike preparater med henblikk på å verne forsøkspersonenes sikkerhet og sikre at kliniske data som framkommer i den kliniske utprøvingen, er pålitelige og robuste (heretter kalt «god framstillingspraksis»). Kommisjonen skal gis myndighet til å vedta delegerte rettsakter i samsvar med artikkel 89 for å fastsette de prinsipper og retningslinjer for god framstillingspraksis og de detaljerte inspeksjonsordninger som skal sikre kvaliteten på utprøvningspreparater, idet det tas hensyn til forsøkspersonenes sikkerhet og dataenes pålitelighet og robusthet, den tekniske utvikling og den internasjonale utvikling i regelverk som Unionen eller medlemsstatene er involvert i.
 

I tillegg skal Kommisjonen vedta og offentliggjøre detaljerte retningslinjer i samsvar med prinsippene for god framstillingspraksis og ved behov revidere dem for å ta hensyn til den tekniske og vitenskapelige utvikling.
2. Nr. 1 får ikke anvendelse på virksomhet nevnt i artikkel 61 nr. 5.
3. Utprøvningspreparater som importeres til Unionen, skal være framstilt i henhold til kvalitetsstandarder som minst tilsvarer dem som er fastsatt i nr. 1.
4. Medlemsstatene skal ved hjelp av inspeksjoner sikre at kravene i denne artikkel oppfylles.

#### Artikkel 64

##### Endring av godkjente utprøvningspreparater

Artikkel 61, 62 og 63 skal få anvendelse på godkjente utprøvningspreparater bare med hensyn til eventuelle endringer av slike preparater som ikke omfattes av en markedsføringstillatelse.

#### Artikkel 65

##### Framstilling av tilleggslegemidler

Dersom tilleggslegemiddelet ikke er godkjent, eller dersom et tilleggslegemiddel blir endret, og en slik endring ikke omfattes av en markeds-



Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

føringstillatelse, skal det framstilles etter god framstillingspraksis i henhold til artikkel 63 nr. 1 eller minst etter en tilsvarende standard for å sikre tilstrekkelig høy kvalitet.

## Kapittel X

### Merking

#### Artikkel 66

#### **Ikke-godkjente utprøvningspreparater og ikke-godkjente tilleggslegemidler**

1. Ikke-godkjente utprøvningspreparater og ikke-godkjente tilleggslegemidler skal påføres følgende opplysninger på den ytre og indre emballasjen:
  - a) opplysninger som identifiserer kontaktpersoner som er involvert i den kliniske utprøvingen,
  - b) opplysninger som identifiserer den kliniske utprøvingen,
  - c) opplysninger som identifiserer legemiddelet,
  - d) opplysninger om bruken av legemiddelet.
2. Opplysningene som skal påføres den ytre og indre emballasjen skal sikre forsøkspersonens sikkerhet og at data som framkommer i den kliniske utprøvingen, er pålitelige og robuste, idet det tas hensyn til den kliniske utprøvingens utforming, hvorvidt legemidlene er utprøvningspreparater eller tilleggslegemidler, og hvorvidt de er legemidler med særlige egenskaper.

Opplysningene som påføres den ytre og indre emballasjen, skal være lett leselige.

En liste over de opplysninger som skal påføres den ytre og indre emballasjen, er fastsatt i vedlegg VI.

#### Artikkel 67

#### **Godkjente utprøvningspreparater og godkjente tilleggslegemidler**

1. Godkjente utprøvningspreparater og godkjente tilleggslegemidler skal merkes
  - a) i samsvar med artikkel 66 nr. 1, eller
  - b) i samsvar med avdeling V i direktiv 2001/83/EF.
2. Uten at det berører anvendelsen av nr. 1 bokstav b), skal ytterligere opplysninger til identifisering av den kliniske utprøvingen og kontaktpersonen påføres den ytre og indre emballasjen til godkjente utprøvningspreparater dersom det på grunn av særlige omstendigheter ved den kliniske utprøvingen, som angis i

protokollen, er nødvendig for å sikre forsøkspersonens sikkerhet eller at data som framkommer i den kliniske utprøvingen, er pålitelige og robuste. En liste over de ytterligere opplysninger som skal påføres den ytre og indre emballasjen, er fastsatt i avsnitt C i vedlegg VI.

#### Artikkel 68

#### **Radioaktive legemidler som brukes som utprøvningspreparater eller som tilleggslegemidler med henblikk på en medisinsk diagnose**

Artikkel 66 og 67 får ikke anvendelse på radioaktive legemidler som brukes som diagnostiske utprøvningspreparater eller som diagnostiske tilleggslegemidler.

Legemidlene nevnt i første ledd skal merkes på en hensiktsmessig måte for å sikre forsøkspersonens sikkerhet og at kliniske data som framkommer i den kliniske utprøvingen, er pålitelige og robuste.

#### Artikkel 69

#### **Språk**

Den berørte medlemsstat fastsetter hvilket språk opplysningene på etiketten skal skrives på. Legemiddelet kan merkes på flere språk.

#### Artikkel 70

#### **Delegert rettsakt**

Kommisjonen skal gis myndighet til å vedta delegerte rettsakter i samsvar med artikkel 89 med hensyn til endring av vedlegg VI for å sikre forsøkspersonens sikkerhet og at data som framkommer i en klinisk utprøving, er pålitelige og robuste, eller for å ta hensyn til den tekniske utvikling.

## Kapittel XI

### **Sponsor og utprøver**

#### Artikkel 71

#### **Sponsor**

En klinisk utprøving kan ha en eller flere sponsorer.

En sponsor kan i en skriftlig avtale delegere en eller samtlige av sine oppgaver til en enkeltperson, et foretak, en institusjon eller en organisasjon. En slik delegering skal ikke berøre sponsorens ansvar, særlig med hensyn til forsøksperso-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

nenes sikkerhet og påliteligheten og robustheten til data som framkommer i den kliniske utprøvingen.

Utprøveren og sponsoren kan være samme person.

#### Artikkel 72

##### Med sponsorer

1. Uten at det berører artikkel 74, skal alle sponsorer i en klinisk utprøving med mer enn én sponsor ha det ansvar som en sponsor omfattes av i henhold til denne forordning, med mindre sponsorene beslutter noe annet i en skriftlig avtale som fastsetter deres respektive ansvarsområder. Dersom avtalen ikke særlig angir hvilken sponsor som har et bestemt ansvar, skal dette ansvar gjelde samtlige sponsorer.
2. Som unntak fra nr. 1 skal sponsorene ha et felles ansvar for å utpeke
  - a) en sponsor med ansvar for at sponsorens plikter i henhold til framgangsmåtene for godkjenning fastsatt i kapittel II og III overholdes,
  - b) en sponsor med ansvar for å være kontaktpunkt for alle spørsmål fra forsøkspersoner, utprøvere eller berørte medlemsstater om den kliniske utprøvingen og besvare dem,
  - c) en sponsor med ansvar for å gjennomføre tiltak som treffes i henhold til artikkel 77.

#### Artikkel 73

##### Hovedutprøver

En hovedutprøver skal sikre at en klinisk utprøving på et utprøvningssted oppfyller kravene i denne forordning.

Hovedutprøveren skal fordele oppgaver blant medlemmene i gruppen av utprøvere på en måte som ikke er til fare for forsøkspersonenes sikkerhet og påliteligheten og robustheten til data som framkommer i den kliniske utprøvingen på nevnte utprøvningssted.

#### Artikkel 74

##### Sponsorens juridiske representant i Unionen

1. Dersom sponsoren for en klinisk utprøving ikke er etablert i Unionen, skal sponsoren sikre at det finnes en fysisk eller juridisk person som fungerer som utpekt juridisk representant for sponsoren i Unionen. Den juridiske representanten skal ha ansvar for å sikre at sponsoren oppfyller sine plikter i henhold til

denne forordning, og all underretning som fastsettes ved denne forordning, skal rettes til representanten. All kommunikasjon med den juridiske representanten anses som kommunikasjon med sponsoren.

2. Medlemsstatene kan velge ikke å anvende nr. 1 med hensyn til kliniske utprøvinger som skal gjennomføres bare på deres territorium, eller på deres territorium og en tredjestats territorium, forutsatt at de sikrer at sponsoren utpeker minst en kontaktperson på deres territorium for den kliniske utprøvingen, som skal motta all den kommunikasjon til sponsoren som er fastsatt i denne forordning.
3. Med hensyn til kliniske utprøvinger som skal gjennomføres i mer enn én medlemsstat, kan alle berørte medlemsstater velge ikke å anvende nr. 1, forutsatt at de sikrer at sponsoren utpeker minst en kontaktperson i Unionen for den kliniske utprøvingen, som skal motta all den kommunikasjon til sponsoren som er fastsatt i denne forordning.

#### Artikkel 75

##### Ansvar

Dette kapittel skal ikke berøre det sivil- og strafferettslige ansvar som påhviler sponsoren, utprøveren eller personen som sponsoren har delegert oppgaver til.

#### Kapittel XII

##### Skadeserstatning

#### Artikkel 76

##### Skadeserstatning

1. Medlemsstatene skal sikre at det finnes erstatningsordninger for eventuelle skader som rammer en forsøksperson som følge av deltakelse i en klinisk utprøving som gjennomføres på deres territorium, i form av forsikring, en garanti eller en lignende ordning som er likeverdig med hensyn til formål, og som er tilpasset risikoens art og omfang.
2. Sponsoren og utprøveren skal bruke ordningen nevnt i nr. 1 i en form som egner seg i den berørte medlemsstat hvor den kliniske utprøvingen gjennomføres.
3. Medlemsstatene skal ikke kreve at en sponsor for lavintervensjonsutprøvinger bruker en ytterligere ordning som omhandles i nr. 1, dersom eventuelle skader som vil kunne ramme en forsøksperson som følge av bruken av utprøvningspreparatet i samsvar

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

med protokollen for den bestemte kliniske utprøvingen på denne medlemsstatens territorium, omfattes av den allerede gjeldende erstatningsordning.

### Kapittel XIII

## Medlemsstatenes tilsyn og unionens inspeksjoner og kontroller

### Artikkel 77

#### Korrigerende tiltak som skal treffes av medlemsstatene

1. Dersom en berørt medlemsstat har berettigede grunner til å mene at kravene fastsatt i denne forordning ikke lenger er oppfylt, kan den treffe følgende tiltak på sitt territorium:
  - a) tilbakekalle godkjenningen av den kliniske utprøvingen,
  - b) oppheve den kliniske utprøvingen,
  - c) kreve at sponsoren endrer et hvilket som helst forhold ved den kliniske utprøvingen.
2. Før den berørte medlemsstat treffer noen av tiltakene nevnt i nr. 1, skal den anmode sponsoren og/eller utprøveren om en uttalelse, bortsett fra i tilfeller som krever umiddelbare tiltak. Uttalelsen skal avgis innen sju dager.
3. Den berørte medlemsstat skal umiddelbart etter å ha truffet et tiltak nevnt i nr. 1, underrette alle berørte medlemsstater via EU-portalen.
4. Hver berørte medlemsstat kan holde samråd med de andre berørte medlemsstater før den treffer et av tiltakene nevnt i nr. 1.

### Artikkel 78

#### Medlemsstatenes inspeksjoner

1. Medlemsstatene skal utnevne inspektører som skal utføre inspeksjoner for å overvåke at denne forordning overholdes. De skal sikre at inspektørene er tilstrekkelig kvalifisert og opplært.
2. Inspeksjoner skal utføres under ansvar av den medlemsstat hvor inspeksjonen utføres.
3. Dersom en berørt medlemsstat har til hensikt å utføre en inspeksjon på sitt territorium eller i en tredjestat med hensyn til en eller flere kliniske utprøvinger som gjennomføres i mer enn én berørt medlemsstat, skal den via EU-portalen underrette de øvrige berørte medlemsstater, Kommisjonen og Kontoret om dette og underrette dem om resultatene etter inspeksjonen.

4. Ikke-kommersielle sponsorer kan fritas for eventuelle inspeksjonsgebyrer.
5. For å utnytte tilgjengelige ressurser effektivt og for å unngå dobbeltarbeid skal Kontoret samordne samarbeidet mellom de berørte medlemsstater ved inspeksjoner som utføres i medlemsstater og i tredjestater, og ved inspeksjoner som utføres innenfor rammen av en søknad om markedsføringstillatelse i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004.
6. Etter en inspeksjon skal medlemsstaten som hadde ansvar for at inspeksjonen ble utført, utarbeide en inspeksjonsrapport. Medlemsstaten skal gjøre inspeksjonsrapporten tilgjengelig for den inspiserte enhet og sponsoren for den relevante kliniske utprøving, og sende inn inspeksjonsrapporten via EU-portalen.
7. Ved hjelp av gjennomføringsrettsakter skal Kommisjonen angi nærmere bestemmelser om framgangsmåtene for inspeksjon, herunder krav til inspektørens kvalifikasjoner og opplæring. Nevnte gjennomføringsrettsakter skal vedtas i samsvar med framgangsmåten med undersøkelseskomité nevnt i artikkel 88 nr. 2.

### Artikkel 79

#### Unionskontroller

1. Kommisjonen kan gjennomføre kontroller for å kontrollere
  - a) om medlemsstatene på riktig måte fører tilsyn med at denne forordning overholdes,
  - b) om regelverket for kliniske utprøvinger som gjennomføres utenfor Unionen, sikrer at punkt 8 under «Innledning og generelle prinsipper» i vedlegg I til direktiv 2001/83/EF overholdes,
  - c) om regelverket for kliniske utprøvinger som gjennomføres utenfor Unionen, sikrer at artikkel 25 nr. 5 i denne forordning overholdes.
2. Unionskontrollene nevnt i nr. 1 bokstav a) skal organiseres i samarbeid med den berørte medlemsstat.

Kommisjonen skal i samarbeid med medlemsstatene utarbeide et program for unionskontrollene nevnt i nr. 1 bokstav b) og c).

Kommisjonen skal utarbeide en rapport om resultatene av hver utførte unionskontroll. Disse rapportene skal eventuelt inneholde anbefalinger. Kommisjonen skal sende inn disse rapportene via EU-portalen.

*Kapittel XIV***IT-infrastruktur***Artikkel 80***EU-portal**

Kontoret skal i samarbeid med medlemsstatene og Kommisjonen opprette og vedlikeholde en portal på unionsnivå som skal være en sentral portal for innsending av data og opplysninger om kliniske utprøvinger i samsvar med denne forordning. EU-portalene skal være teknisk avansert og brukervennlig for å unngå unødig arbeid.

Data og opplysninger som sendes inn via EU-portalene, skal lagres i EU-databasen.

*Artikkel 81***EU-database**

1. Kontoret skal i samarbeid med medlemsstatene og Kommisjonen opprette og vedlikeholde en EU-database på unionsnivå. Kontoret skal anses som behandlingsansvarlig for EU-databasen og skal være ansvarlig for å unngå unødvendig overlapping mellom EU-databasen og EudraCT- og Eudravigilance-databasene.

EU-databasen skal inneholde de data og opplysninger som sendes inn i samsvar med denne forordning.

EU-databasen skal identifisere alle kliniske utprøvinger ved hjelp av et EU-utprøvningsnummer. Sponsoren skal vise til dette EU-utprøvningsnummeret i all påfølgende innsending som gjelder eller viser til den kliniske utprøvingen.

2. EU-databasen skal opprettes for at vedkommende myndigheter i berørte medlemsstater skal kunne samarbeide i den grad det er nødvendig for anvendelsen av denne forordning, og for å kunne søke etter bestemte kliniske utprøvinger. Den skal også forenkle kommunikasjonen mellom sponsorer og berørte medlemsstater og gjøre det mulig for sponsorer å vise til tidligere innsendinger av en søknad om godkjenning av en klinisk utprøving eller om en vesentlig endring. Den skal også gi unionsborgere tilgang til kliniske opplysninger om legemidler. Med henblikk på dette skal alle data i EU-databasen lagres i et søkevennlig format, alle data som hører sammen skal grupperes ved hjelp av EU-utprøvningsnummeret, og det skal opprettes hyperlenker som forbinder data og dokumenter som hører sammen og som befinner seg i EU-databasen og i andre databaser som Kontoret administrerer.

3. EU-databasen skal støtte registrering og innsending til legemiddelkatalogen i Eudravigilance-databasen av alle data om legemidler uten markedsføringstillatelse i Unionen og om stoffer som ikke er godkjent som en del av et legemiddel i Unionen, som er nødvendig for å vedlikeholde katalogen. I den forbindelse samt med henblikk på å gjøre det mulig for sponsoren å krysshenvise til tidligere søknader, skal det utstedes et EU-utprøvningsnummer for hvert legemiddel uten markedsføringstillatelse, og det skal utstedes en EU-kode for virksomme stoffer for hvert nytt virksomt stoff som ikke tidligere er godkjent som en del av et legemiddel i Unionen. Dette skal gjøres før eller under søknaden om godkjenning av den første kliniske utprøvingen med legemiddelet eller det virksomme stoffet, innsendt i samsvar med denne forordning. Numrene skal nevnes i alle senere søknader om kliniske utprøvinger og vesentlige endringer av dem.

Data som er innsendt i samsvar med første ledd og som beskriver legemidlene og stoffene, skal overholde Unionens og internasjonale standarder for identifisering av legemidler og virksomme stoffer. Når et utprøvningspreparat som allerede har markedsføringstillatelse i Unionen og/eller et virksomt stoff som er en del av et legemiddel som har markedsføringstillatelse i Unionen, skal brukes i en klinisk utprøving, skal det vises til numrene til de relevante legemidler og virksomme stoffer i søknaden om den kliniske utprøvingen.

4. EU-databasen skal være offentlig tilgjengelig, med mindre det av en av følgende årsaker er berettiget med fortrolig behandling av samtlige eller noen av de data og opplysninger den inneholder:

- vern av personopplysninger i samsvar med forordning (EF) nr. 45/2001,
- vern av kommersielt fortrolige opplysninger, særlig ved at det tas hensyn til status for markedsføringstillatelsen for legemiddelet, med mindre offentliggjøring kan begrunnes med tvingende allmenne hensyn,
- vern av fortrolig kommunikasjon mellom medlemsstater med hensyn til utarbeidningen av vurderingsrapporten,
- sikring av medlemsstatenes effektive tilsyn med gjennomføringen av en klinisk utprøving.

5. Uten at det berører nr. 4, og med mindre offentliggjøring kan begrunnes med tvingende

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

allmenne hensyn, skal opplysninger som inngår i søknadsdokumentene, ikke være offentlig tilgjengelige før beslutningen om den kliniske utprøvingen er tatt.

6. EU-databasen skal inneholde personopplysninger bare i den grad det er nødvendig med henblikk på nr. 2.
7. Ingen personopplysninger om forsøkspersoner skal være offentlig tilgjengelige.
8. Brukergrensesnittet i EU-databasen skal være tilgjengelig på alle offisielle EU-språk.
9. Sponsoren skal løpende ajourføre opplysningene i EU-databasen ved eventuelle endringer i kliniske utprøvinger som ikke er vesentlige endringer, men som er relevante for de berørte medlemsstaters tilsyn med den kliniske utprøvingen.
10. Kontoret, Kommisjonen og medlemsstatene skal sikre at den registrerte kan utøve sin til rett til å bli informert, få tilgang til og rette opplysninger og til å innvende mot behandlingen av opplysninger i samsvar med henholdsvis forordning (EF) nr. 45/2001 og nasjonal personvernlovgivning som gjennomfører direktiv 95/46/EF. De skal sikre at den registrerte effektivt kan utøve retten til å få tilgang til opplysninger om seg selv, og retten til å få rettet eller slettet feilaktige eller ufullstendige opplysninger. Innenfor rammen av sine respektive ansvarsområder skal Kontoret, Kommisjonen og medlemsstatene sikre at feilaktige og ulovlig behandlede opplysninger slettes i samsvar med gjeldende lovgivning. Rettinger og slettinger skal utføres så snart som mulig, og senest 60 dager etter at en registrert har anmodet om det.

#### Artikkel 82

##### **EU-portalens og EU-dabasens funksjonalitet**

1. Kontoret skal i samarbeid med medlemsstatene og Kommisjonen utarbeide funksjonsspesifikasjoner for EU-portalens og EU-dabasens samt en frist for å gjennomføre dem.
2. Kontorets styre skal, på grunnlag av en uavhengig revisjonsrapport, underrette Kommisjonen når den har kontrollert at EU-portalens og EU-dabasens er fullt funksjonsdyktige og systemene oppfyller funksjonsspesifikasjonene som er utarbeidet i henhold til nr. 1.
3. Når Kommisjonen anser at vilkårene nevnt i nr. 2 er oppfylt, skal den offentliggjøre en melding om dette i *Den europeiske unions tidende*.

#### Kapittel XV

##### **Samarbeid mellom medlemsstater**

#### Artikkel 83

##### **Nasjonale kontaktpunkter**

1. Hver medlemsstat skal utpeke ett nasjonalt kontaktpunkt for å tilrettelegge for de framgangsmåter som er fastsatt i kapittel II og III.
2. Hver medlemsstat skal underrette Kommisjonen om kontaktpunktet nevnt i nr. 1. Kommisjonen skal offentliggjøre en liste over de nasjonale kontaktpunktene.

#### Artikkel 84

##### **Støtte fra Kontoret og Kommisjonen**

Kontoret skal støtte medlemsstatenes samarbeid innenfor rammen av de framgangsmåter for godkjenning som er fastsatt i kapittel II og III i denne forordning, ved å vedlikeholde og ajourføre EU-portalens og EU-dabasens i samsvar med de erfaringer som gjøres ved gjennomføringen av denne forordning.

Kommisjonen skal støtte medlemsstatenes samarbeid nevnt i artikkel 44 nr. 2.

#### Artikkel 85

##### **Samordnings- og rådgivningsgruppe for kliniske utprøvinger**

1. Det opprettes herved en samordnings- og rådgivningsgruppe for kliniske utprøvinger bestående av de nasjonale kontaktpunkter nevnt i artikkel 83.
2. Gruppen skal ha følgende oppgaver:
  - a) støtte utveksling mellom medlemsstatene og Kommisjonen av opplysninger om erfaringene fra gjennomføringen av denne forordning,
  - b) bistå Kommisjonen med å yte støtten nevnt i artikkel 84 annet ledd,
  - c) utarbeide anbefalinger om kriterier for utvelgelsen av en rapporterende medlemsstat.
3. En representant for Kommisjonen skal lede gruppen.
4. Gruppen skal møtes jevnlig samt ved behov på anmodning fra Kommisjonen eller en medlemsstat. Punktene på møtets dagsorden skal oppføres på anmodning fra Kommisjonen eller en medlemsstat.
5. Kommisjonen skal ivareta sekretariatsoppgavene.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

6. Gruppen skal selv fastsette sin forretningsorden. Denne forretningsorden skal offentliggjøres.

#### Kapittel XVI

#### Gebyrer

##### Artikkel 86

#### Alminnelig prinsipp

Denne forordning skal ikke berøre medlemsstatenes mulighet til å ilegge gebyrer for den virksomhet som er beskrevet i denne forordning, forutsatt at størrelsen på gebyret fastsettes på en åpen måte og på grunnlag av prinsippene om kostnadsdekning. Medlemsstatene kan fastsette reduserte gebyrer for ikke-kommersielle kliniske utprøvinger.

##### Artikkel 87

#### Ett gebyr per virksomhet per medlemsstat

En medlemsstat skal ikke kreve at det for en vurdering i henhold til kapittel II og III betales gebyr flere ganger til forskjellige organer som deltar i vurderingen.

#### Kapittel XVII

#### Gjennomføringsrettsakter og delegerte rettsakter

##### Artikkel 88

#### Komitéframgangsmåte

1. Kommisjonen skal bistås av Den faste komité for legemidler for mennesker, nedsatt ved direktiv 2001/83/EF. Denne komiteen er en komité i henhold til forordning (EU) nr. 182/2011.
2. Når det vises til dette nummer, får artikkel 5 i forordning (EU) nr. 182/2011 anvendelse.

Dersom komiteen ikke avgir uttalelse, skal Kommisjonen ikke vedta utkastet til gjennomføringsrettsakt, og artikkel 5 nr. 4 tredje ledd i forordning (EU) nr. 182/2011 skal få anvendelse.

##### Artikkel 89

#### Utøvelse av delegert myndighet

1. Kommisjonen gis myndighet til å vedta delegerte rettsakter på de vilkår som er fastsatt i denne artikkel.
2. Myndigheten til å vedta delegerte rettsakter nevnt i artikkel 27, 39 og 45, artikkel 63 nr. 1

og artikkel 70 skal gis Kommisjonen for et tidsrom på fem år fra datoen nevnt i artikkel 99 annet ledd. Kommisjonen skal utarbeide en rapport om den delegerte myndigheten senest seks måneder før utløpet av tidsrommet på fem år. Delegeringen av myndighet skal stilltidsende forlenges med perioder av tilsvarende varighet, med mindre Europaparlamentet eller Rådet motsetter seg en slik forlengelse senest tre måneder før utløpet av hver periode.

3. Europaparlamentet eller Rådet kan når som helst tilbakekalle delegeringen av myndighet nevnt i artikkel 27, 39 og 45, artikkel 63 nr. 1 og artikkel 70. En beslutning om tilbakekalling skal avslutte delegeringen av den myndighet som er angitt i nevnte beslutning. Beslutningen trer i kraft dagen etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*, eller på et senere tidspunkt som er angitt i beslutningen. Beslutningen berører ikke gyldigheten av delegerte rettsakter som allerede er i kraft.
4. Så snart Kommisjonen vedtar en delegert rettsakt, skal den samtidig underrette Europaparlamentet og Rådet.
5. En delegert rettsakt vedtatt i henhold til artikkel 27, 39 og 45, artikkel 63 nr. 1 og artikkel 70 skal tre i kraft bare dersom verken Europaparlamentet eller Rådet har kommet med innvendinger innen to måneder fra den dag rettsakten ble meddelt Europaparlamentet og Rådet, eller dersom både Europaparlamentet og Rådet før utløpet av dette tidsrommet har underrettet Kommisjonen om at de ikke har innvendinger. Dette tidsrommet skal forlenges med to måneder på initiativ fra Europaparlamentet og Rådet.

#### Kapittel XVIII

#### Diverse bestemmelser

##### Artikkel 90

#### Særlige krav til særskilte grupper av legemidler

Denne forordning skal ikke berøre anvendelsen av nasjonal lovgivning som forbyr eller begrenser salg av særlige typer celler fra mennesker eller dyr, eller salg, utlevering eller bruk av legemidler som inneholder, består av eller er utledet fra slike celler, eller av legemidler som brukes som abortframkallende midler, eller av legemidler som inneholder narkotiske stoffer i henhold til relevante, gjeldende internasjonale konvensjoner, f.eks. De forente nasjoners alminnelige narkotikakonvensjon av 1961. Medlemsstatene skal underrette Kommisjonen om den relevante nasjonale lovgivning.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

Det kan ikke gjennomføres utprøvinger med genterapi som fører til endringer i kjønnscellers genetiske identitet hos forsøkspersonen.

#### Artikkel 91

##### Forholdet til annet unionsregelverk

Denne forordning skal ikke berøre rådsdirektiv 97/43/Euratom<sup>13</sup>, rådsdirektiv 96/29/Euratom<sup>14</sup>, europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF<sup>15</sup>, europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/23/EF<sup>16</sup>, europaparlaments- og rådsdirektiv 2002/98/EF<sup>17</sup>, europaparlaments- og rådsdirektiv 2010/53/EF<sup>18</sup> og europaparlaments- og rådsdirektiv 2009/41/EF<sup>19</sup>.

#### Artikkel 92

##### Utprøvningspreparater, andre legemidler og framgangsmåter som er gebyrfrie for forsøkspersonen

Uten at det berører medlemsstatenes kompetanse til å utforme sin helsepolitikk og organisere og yte helsetjenester og legehjelp, skal kostnadene i forbindelse med utprøvningspreparater, tilleggslegemidler, medisinsk utstyr som brukes til å tilføre dem eller framgangsmåter som er særlig påkrevd i henhold til protokollen, ikke belastes forsøkspersonen med mindre lovgivningen i den berørte medlemsstat krever det.

<sup>13</sup> Rådsdirektiv 97/43/Euratom av 30. juni 1997 om vern av personers helse mot ioniserende stråling i forbindelse med medisinsk bestråling og om oppheving av direktiv 84/466/Euratom (EFT L 180 av 9.7.1997, s. 22).

<sup>14</sup> Rådsdirektiv 96/29/Euratom av 13. mai 1996 om fastsettelse av grunnleggende sikkerhetsstandarder for vern av helsen til arbeidstakere og allmennheten mot fare forårsaket av ioniserende stråling (EFT L 159 av 29.6.1996, s. 1).

<sup>15</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2001/18/EF av 12. mars 2001 om utsetting i miljøet av genmodifiserte organismer og om oppheving av rådsdirektiv 90/220/EØF (EFT L 106 av 17.4.2001, s. 1).

<sup>16</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2004/23/EF av 31. mars 2004 om fastsettelse av standarder for kvalitet og sikkerhet ved donasjon, uttak, kontroll, behandling, konservering, oppbevaring og distribusjon av vev og celler fra mennesker (EUT L 102 av 7.4.2004, s. 48).

<sup>17</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2002/98/EF av 27. januar 2003 om fastsettelse av standarder for kvaliteten og sikkerheten ved tapping, kontroll, behandling, oppbevaring og distribusjon av blod og blodkomponenter fra mennesker og om endring av direktiv 2001/83/EF (EUT L 33 av 8.2.2003, s. 30).

<sup>18</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2010/53/EU av 7. juli 2010 om kvalitets- og sikkerhetsstandarder for menneskeorganer beregnet på transplantasjon (EUT L 207 av 6.8.2010, s. 14).

<sup>19</sup> Europaparlaments- og rådsdirektiv 2009/41/EF av 6. mai 2009 om innsluttet bruk av genmodifiserte mikroorganismer (EUT L 125 av 21.5.2009, s. 75).

#### Artikkel 93

##### Vern av personopplysninger

1. Medlemsstatene skal anvende direktiv 95/46/EF på behandling av personopplysninger som utføres i medlemsstatene i henhold til denne forordning.
2. Forordning (EF) nr. 45/2001 skal få anvendelse på behandling av personopplysninger som utføres av Kommisjonen og Kontoret i henhold til denne forordning.

#### Artikkel 94

##### Sanksjoner

1. Medlemsstatene skal fastsette regler for sanksjoner mot overtredelser av denne forordning og treffe alle de tiltak som er nødvendige for å sikre at de gjennomføres. De fastsatte sanksjonene skal være virkningsfulle, stå i forhold til overtredelsen og virke avskrekkende.
2. Reglene nevnt i nr. 1 skal blant annet være rettet mot
  - a) manglende overholdelse av denne forordnings bestemmelser om innsending av opplysninger til EU-databasen med henblikk på offentliggjøring,
  - b) manglende overholdelse av denne forordnings bestemmelser om forsøkspersoners sikkerhet.

#### Artikkel 95

##### Sivil- og strafferettslig ansvar

Denne forordning berører ikke nasjonal lovgivning eller unionsrett om det sivil- og strafferettslige ansvaret til en sponsor eller utprøver.

#### Kapittel XIX

##### Sluttbestemmelser

#### Artikkel 96

##### Oppheving

1. Direktiv 2001/20/EF oppheves med virkning fra datoen nevnt i artikkel 99 annet ledd.
2. Henvisninger til direktiv 2001/20/EF skal forstås som henvisninger til denne forordning og leses som angitt i sammenligningstabellen i vedlegg VII.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

#### Artikkel 97

##### Gjennomgåelse

Fem år etter datoen nevnt i artikkel 99 annet ledd og deretter hvert femte år skal Kommisjonen legge fram en rapport for Europaparlamentet og Rådet om anvendelsen av denne forordning. Rapporten skal inneholde en vurdering av forordningens virkning på den vitenskapelige og tekniske utvikling, omfattende opplysninger om de ulike typer av kliniske utprøvinger som er godkjent i henhold til denne forordning, samt de tiltak som kreves for å opprettholde konkurransedyktigheten til den europeiske kliniske forskning. Kommisjonen skal, dersom det er hensiktsmessig, framlegge et forslag til regelverk basert på rapporten med henblikk på å ajourføre bestemmelsene i denne forordning.

#### Artikkel 98

##### Overgangsbestemmelse

1. Som unntak fra artikkel 96 nr. 1 i denne forordning, når søknaden om godkjenning av en klinisk utprøving er innsendt før datoen nevnt i artikkel 99 annet ledd i denne forordning i henhold til direktiv 2001/20/EF, skal den kliniske utprøvingen fortsette å være omfattet av nevnte direktiv inntil tre år etter den datoen.
2. Som unntak fra artikkel 96 nr. 1 i denne forordning, når søknaden om godkjenning av en klinisk utprøving er innsendt mellom seks måneder etter datoen for offentliggjøring av meldingen nevnt i artikkel 82 nr. 3 i denne forordning og 18 måneder etter datoen for offentliggjøring av meldingen eller, dersom offentliggjøringen av meldingen skjer tidligere enn 28. november 2015, for søknader som innsendes mellom 28. mai 2016 og 28. mai 2017, kan den kliniske utprøvingen igangsettes i samsvar med artikkel 6, 7 og 9 i direktiv 2001/20/EF. Den kliniske utprøvingen skal fortsatt være omfattet av nevnte direktiv inntil 42 måneder etter datoen for offentliggjøring av meldingen nevnt i artikkel 82 nr. 3 i denne forordning eller, dersom offentliggjøringen skjer tidligere enn 28. november 2015, inntil 28. mai 2019.

#### Artikkel 99

##### Ikrafttredelse

Denne forordning trer i kraft den 20. dag etter at den er kunngjort i *Den europeiske unions tidende*.

Den får anvendelse fra og med seks måneder etter offentliggjøring av meldingen nevnt i artikkel 82 nr. 3, men under ingen omstendigheter senere enn 28. mai 2016.

Denne forordning er bindende i alle deler og kommer direkte til anvendelse i alle medlemsstater.

Utferdiget i Strasbourg, 16. april 2014.

*For Europaparlamentet*

*For Rådet*

M. SCHULZ

D. KOURKOULAS

*President*

*Formann*

#### Vedlegg I

##### Søknadsdokumenter for den første søknaden

##### A. INNLEDNING OG ALMINNELIGE PRINSIPPER

1. Sponsoren skal, dersom det er relevant, vise til eventuelle tidligere søknader. Dersom disse søknadene er innsendt av en annen sponsor, skal den skriftlige avtalen fra denne sponsoren sendes inn.
2. Dersom en klinisk utprøving har mer enn én sponsor, skal søknadsdokumentene inneholde utførlige opplysninger om ansvarsområdene til hver enkelt sponsor.
3. Søknaden skal undertegnes av sponsoren eller av en representant for sponsoren. Underskriften bekrefter at sponsoren er sikker på at
  - a) de oppgitte opplysningene er fullstendige,
  - b) de vedlagte dokumentene inneholder en nøyaktig redegjørelse av de tilgjengelige opplysninger,
  - c) den kliniske utprøvingen skal gjennomføres i samsvar med protokollen og
  - d) den kliniske utprøvingen skal gjennomføres i samsvar med denne forordning.
4. Søknadsdokumentene for en søknad som er begrenset til del I av vurderingsrapporten nevnt i artikkel 11, skal omfatte bare avsnitt B–J og Q i dette vedlegg.
5. Uten at det berører artikkel 26, skal søknadsdokumentene for en søknad som er begrenset til del II av vurderingsrapporten nevnt i artikkel 11 og søknadsdokumentene for en søknad nevnt i artikkel 14, omfatte bare avsnitt K–R i dette vedlegg.



Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

## B. FØLGEBREV

6. Følgerevet skal angi EU-utprøvningsnummeret og det universelle prøvningsnummeret, og det skal gjøres oppmerksom på eventuelle særlige forhold ved utprøvingen.
7. Følgerevet trenger imidlertid ikke å gjenta opplysningene som allerede er angitt i EU-søknadsskjemaet, med følgende unntak:
  - a) særlige egenskaper ved populasjonen for den kliniske utprøvingen, f.eks. forsøkspersoner som er ute av stand til å gi informert samtykke, mindreårige og gravide eller ammende,
  - b) om den kliniske utprøvingen innebærer at et nytt virksomt stoff for første gang tilføres mennesker,
  - c) om Kontoret, en medlemsstat eller en tredjestat har gitt vitenskapelige råd om den kliniske utprøvingen eller utprøvningspreparatet,
  - d) om den kliniske utprøvingen inngår eller skal inngå i et utviklingsprogram for pediatriske legemidler nevnt i avdeling II kapittel 3 i forordning (EF) nr. 1901/2006 (dersom Kontoret allerede har tatt en beslutning om et utviklingsprogram for pediatriske legemidler, skal følgeret inneholde en lenke til beslutningen på Kontorets nettsted),
  - e) om utprøvningspreparatene eller tilleggslegemidlene er narkotiske, psykotrope eller radioaktive legemidler,
  - f) om utprøvningspreparatene består av eller inneholder en eller flere genmodifiserte organismer,
  - g) om sponsoren har fått utprøvningspreparatet klassifisert som et legemiddel mot sjeldne sykdommer for en sjelden sykdom,
  - h) en uttømmende liste, herunder rettslig status, over alle utprøvningspreparater og en liste over alle tilleggslegemidler, og
  - i) en liste over medisinsk utstyr som skal undersøkes i den kliniske utprøvingen, men som ikke utgjør en del av utprøvningspreparatet eller utprøvningspreparatene, sammen med en erklæring om hvorvidt det medisinske utstyret er CE-merket for tiltenkt bruk.
8. Følgerevet skal angi hvor i søknadsdokumentene opplysningene i nr. 7 finnes.
9. Følgerevet skal angi om sponsoren anser den kliniske utprøvingen som en klinisk

lavintervensjonsutprøving og inneholde en utførlig begrunnelse for dette.

10. Følgerevet skal angi om den kliniske utprøvingens metode forutsetter at det utpekes grupper av forsøkspersoner, snarere enn enkeltstående forsøkspersoner, til å motta ulike utprøvningspreparater i en klinisk utprøving, og om det som følge av dette kan innhentes informert samtykke etter en forenklet framgangsmåte.
  11. Følgerevet skal angi hvor i søknadsdokumentene det finnes nødvendige opplysninger med henblikk på å vurdere om en bivirkning er en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning, dvs. referansesikkerhetsopplysningene.
  12. Dersom en søknad sendes inn på nytt, skal følgeret angi EU-utprøvningsnummeret for den forrige søknaden om klinisk utprøving, utheve endringer i forhold til forrige innsending og, dersom det er relevant, angi hvordan eventuelle uløste problemer i første innsending er blitt løst.
- ## C. EU-SØKNADSSKJEMA
13. Riktig utfylt EU-søknadsskjema.
- ## D. PROTOKOLL
14. Protokollen skal beskrive målsetting, utforming, metoder, statistiske betraktninger, formål og organisering i forbindelse med den kliniske utprøvingen.
  15. Protokollen skal identifiseres gjennom følgende:
    - a) tittelen på den kliniske utprøvingen,
    - b) EU-utprøvningsnummeret,
    - c) sponsorens protokollkodennummer som gjelder for alle versjoner av protokollen (dersom det er relevant),
    - d) versjonens dato og nummer, som skal ajourføres ved endringer,
    - e) en kort tittel eller betegnelse på protokollen, og
    - f) sponsorens navn og adresse, samt navn på og oppgaver for sponsorens representant(er), som har tillatelse til å undertegne protokollen eller eventuelle vesentlige endringer av den.
  16. Protokollen skal, når det er mulig, være skrevet i et lett tilgjengelig og søkbart format framfor skannede bilder.
  17. Protokollen skal minst omfatte følgende:
    - a) en erklæring om at den kliniske utprøvingen skal gjennomføres i samsvar med protokollen, denne forord-

- ning og prinsippene for god klinisk praksis,
- b) en uttømmende liste over alle utprøvningspreparater og tilleggslegemidler,
- c) et sammendrag av resultater fra ikke-kliniske studier som muligens kan være av klinisk betydning, og fra andre kliniske utprøvinger som kan være relevante for den kliniske utprøvingen,
- d) et sammendrag av de kjente og mulige risikoer og fordeler, herunder en evaluering av de forventede fordeler og risikoer med henblikk på en vurdering i samsvar med artikkel 6; for forsøkspersoner som deltar i en klinisk utprøving i en nødssituasjon skal det vitenskapelige grunnlag for å anta at forsøkspersonens deltakelse kan føre til en direkte klinisk relevant fordel, dokumenteres,
- e) dersom pasienter har deltatt i utformingen av den kliniske utprøvingen, en beskrivelse av deltakelsen,
- f) en beskrivelse av og en begrunnelse for doser, dosering, tilførselsvei og tilførselsmåte samt behandlingstid for alle utprøvningspreparater og tilleggslegemidler,
- g) en erklæring om hvorvidt utprøvningspreparatene og tilleggslegemidlene som brukes i den kliniske utprøvingen, er godkjent; dersom de er godkjent, om de skal brukes i den kliniske utprøvingen i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen og, dersom de ikke er godkjent, en begrunnelse for bruken av ikke-godkjente tilleggslegemidler i den kliniske utprøvingen,
- h) en beskrivelse av grupper og undergrupper av forsøkspersonene som deltar i den kliniske utprøvingen, herunder, dersom det er relevant, grupper av forsøkspersoner med særlige behov, f.eks. alder, kjønn, deltakelse av friske frivillige, forsøkspersoner med sjeldne og svært sjeldne sykdommer,
- i) henvisninger til litteratur og data som er relevante for den kliniske utprøvingen og danner grunnlag for utprøvingen,
- j) en analyse av den kliniske utprøvingens relevans med henblikk på vurdering i samsvar med artikkel 6,
- k) en beskrivelse av hvilken type klinisk utprøving som skal gjennomføres, og en analyse av utprøvingens utforming (herunder en skjematisk oversikt over utprøvingens utforming, framgangsmåter og faser, dersom det er relevant),
- l) en spesifisering av de primære endepunkter og eventuelle sekundære endepunkter som skal måles under den kliniske utprøvingen,
- m) en beskrivelse av de tiltak som er truffet for å begrense feilkilder, herunder, dersom det er relevant, randomisering og blinding,
- n) en beskrivelse av den forventede varigheten av forsøkspersonenes deltakelse og en beskrivelse av rekkefølgen og varigheten av alle faser i den kliniske utprøvingen, herunder oppfølging, dersom det er relevant,
- o) en klar og entydig beskrivelse av når den kliniske utprøvingen skal avsluttes og, dersom dette ikke er datoen for siste besøk av siste forsøksperson, en angivelse av forventet sluttdato med en begrunnelse,
- p) en beskrivelse av kriteriene for å avbryte deler av eller hele den kliniske utprøvingen,
- q) ordninger for å opprettholde randomiseringskoder for behandling under den kliniske utprøvingen samt framgangsmåter for å bryte kodene, dersom det er relevant,
- r) en beskrivelse av framgangsmåter for å identifisere data som skal registreres direkte i forsøkspersonskjemaer og som anses som kildedata,
- s) en beskrivelse av ordningene for å overholde gjeldende regler for innsamling, lagring og framtidig bruk av biologiske prøver fra forsøkspersonen, dersom det er relevant, med mindre beskrivelsen finnes i et eget dokument,
- t) en beskrivelse av ordningene for å spore, lagre, tilintetgjøre og returnere utprøvningspreparatet og det ikke-godkjente tilleggslegemiddelet i samsvar med artikkel 51,
- u) en beskrivelse av de statistiske metoder som skal brukes, herunder, dersom det er relevant:
  - tidspunktet for en eventuell planlagt delanalyse og antall forsøkspersoner som skal inkluderes,
  - årsaker til valg av utvalgsstørrelse,

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- beregninger av den kliniske utprøvingens statistiske verdi og kliniske relevans,
  - signifikansnivået som skal brukes,
  - kriterier for avslutningen av den kliniske utprøvingen,
  - framgangsmåter for å redegjøre for manglende, ubrukte og falske data, og for å rapportere eventuelle avvik fra den opprinnelige statistiske plan, og
  - utvalget av forsøkspersoner som skal inkluderes i analysene,
- v) en beskrivelse av inklusjons- og eksklusjonskriterier, herunder kriterier for å trekke enkelte forsøkspersoner fra behandlingen eller den kliniske utprøvingen,
- w) en beskrivelse av framgangsmåter for å trekke forsøkspersoner fra behandlingen eller den kliniske utprøvingen, herunder framgangsmåter for å samle inn opplysninger om forsøkspersoner som ikke lenger deltar, framgangsmåter for å erstatte forsøkspersoner og for å følge opp forsøkspersoner som har trukket seg fra behandlingen eller den kliniske utprøvingen,
- x) en begrunnelse for å inkludere forsøkspersoner som er ute av stand til å gi informert samtykke, eller andre særlige populasjoner, som mindreårige,
- y) en begrunnelse for fordelingen av kjønn og alder blant forsøkspersonene og, dersom et bestemt kjønn eller en bestemt aldersgruppe er ekskludert fra eller underrepresentert i de kliniske utprøvingene, en årsaksforklaring og en begrunnelse for disse eksklusjonskriterier,
- z) en utførlig beskrivelse av framgangsmåtene for rekruttering og innhenting av informert samtykke, særlig når forsøkspersoner er ute av stand til å gi informert samtykke,
- aa) en beskrivelse av de behandlinger, herunder legemidler, som er tillatt eller ikke tillatt før eller under den kliniske utprøvingen,
- ab) en beskrivelse av framgangsmåter for ansvarsfordeling i forbindelse med levering og tilførsel av legemidler til forsøkspersoner, herunder opprettholdelse av blinding, dersom det er relevant,
- ac) en beskrivelse av framgangsmåter for å overvåke forsøkspersonenes etterlevelse, dersom det er relevant,
- ad) en beskrivelse av ordninger for å overvåke gjennomføringen av den kliniske utprøvingen,
- ae) en beskrivelse av ordningene for å ivareta forsøkspersonene etter at deltakelsen i den kliniske utprøvingen er avsluttet, dersom ytterligere pleie er nødvendig på grunn av forsøkspersonenes deltakelse i den kliniske utprøvingen, og dersom den skiller seg fra det som normalt kan forventes for den aktuelle medisinske tilstand,
- af) en spesifisering av parametrene for virkning og sikkerhet samt metodene og tidspunktene for vurdering, registrering og analysing av disse parametrene,
- ag) en beskrivelse av etiske betraktninger knyttet til den kliniske utprøvingen dersom disse ikke er beskrevet et annet sted,
- ah) en erklæring fra sponsoren (enten i protokollen eller i et eget dokument) som bekrefter at utprøverne og institusjonene som er involvert i den kliniske utprøvingen, kommer til å tillate overvåking, revisjoner og inspeksjoner fra myndighetenes side i forbindelse med den kliniske utprøvingen, og også sørge for direkte tilgang til kilde data og dokumenter,
- ai) en beskrivelse av retningslinjene for offentliggjøring,
- aj) behørig begrunnede årsaker til at sammendraget av resultatene av den kliniske utprøvingen skal kunne innsendes etter mer enn ett år,
- ak) en beskrivelse av ordningene for å overholde gjeldende regler for vern av personopplysninger, særlig organisasjonsmessige og tekniske ordninger som vil bli innført for å unngå uautorisert tilgang, offentliggjøring, spredning, endring eller tap av informasjon og personopplysninger,
- al) en beskrivelse av tiltak som vil bli gjennomført for å sikre fortrolig behandling av forsøkspersonenes journaler og personopplysninger,
- am) en beskrivelse av tiltak som vil bli gjennomført ved brudd på personvernet for å begrense mulige negative virkninger.
18. Dersom en klinisk utprøving gjennomføres med et virksomt stoff som er tilgjengelig i Unionen under forskjellige handelsnavn i

- en rekke godkjente legemidler, kan protokollen definere behandlingen bare ved hjelp av det virksomme stoffet eller en anatomisk-terapeutisk-kjemisk kode (ATC-kode) (nivå 3–5) og ikke spesifisere handelsnavnet på hvert legemiddel.
19. Med hensyn til varsling av uønskede hendelser, skal protokollen identifisere hvilke kategorier av
    - a) uønskede hendelser eller laboratorieavvik som er avgjørende for sikkerhetsvurderingen og som utprøveren må rapportere til sponsoren, og
    - b) alvorlige uønskede hendelser som utprøveren ikke umiddelbart trenger å rapportere til sponsoren.
  20. Protokollen skal inneholde en beskrivelse av framgangsmåtene for
    - a) utprøverens stadfesting og registrering av uønskede hendelser, samt utprøverens rapportering av relevante uønskede hendelser til sponsoren,
    - b) utprøverens rapportering til sponsoren av alvorlige uønskede hendelser som ifølge protokollen ikke krever umiddelbar rapportering,
    - c) sponsorens rapportering av mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger til Eudravigilance-databasen, og
    - d) oppfølging av forsøkspersoner etter bivirkninger, herunder oppfølgingens type og varighet.
  21. Dersom sponsoren har til hensikt å sende inn én enkelt sikkerhetsrapport for alle de utprøvningspreparater som brukes i den kliniske utprøvingen i samsvar med artikkel 43 nr. 2, skal årsakene til dette angis i protokollen.
  22. Spørsmål som gjelder merking og avblinding av utprøvningspreparater, skal om nødvendig behandles i protokollen.
  23. Protokollen skal ledsages av arbeidsordningen for overvåkingskomiteen.
  24. Protokollen skal ledsages av et sammendrag av protokollen.
- E. ORIENTERING TIL UTPRØVEREN**
25. Det skal innsendes en orientering til utprøveren, utarbeidet i samsvar med dagens vitenskapelige kunnskapsnivå og internasjonale retningslinjer.
  26. Hensikten med orienteringen er å gi utprøverne og andre involverte i den kliniske utprøvingen opplysninger som kan bidra til deres forståelse av begrunnelsen for og deres overholdelse av hovedkravene i protokollen, som doser, doseringshyppighet/-intervall, tilførselsmåter og framgangsmåter for overvåking av sikkerheten.
  27. Opplysningene i orienteringen skal utformes på en kortfattet, enkel, objektiv, balansert og saklig måte som gjør det mulig for en kliniker eller utprøver å forstå dem og foreta en upartisk nytte-risikovurdering av den foreslåtte kliniske utprøvingens egnethet. Den skal utarbeides på grunnlag av alle tilgjengelige opplysninger og bevis som støtter begrunnelsen for den foreslåtte kliniske utprøvingen og sikker bruk av utprøvningspreparatet i den kliniske utprøvingen, og den skal utformes som et sammendrag.
  28. Dersom utprøvningspreparatet er godkjent og brukes i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen, skal den godkjente preparatomtalen fungere som orientering til utprøveren. Dersom vilkårene for bruk i den kliniske utprøvingen skiller seg fra dem som er godkjent, skal preparatomtalen utfylles med et sammendrag av de relevante ikke-kliniske og kliniske data som støtter bruken av utprøvningspreparatet i den kliniske utprøvingen. Dersom utprøvningspreparatet bare er identifisert i protokollen ved hjelp av det virksomme stoffet, skal sponsoren velge én preparatomtale som skal tilsvare orienteringen for alle legemidler som inneholder det virksomme stoffet og som brukes på et utprøvningssted.
  29. For en multinasjonal klinisk utprøving hvor legemiddelet som skal brukes i hver berørte medlemsstat, er godkjent på nasjonalt plan, og preparatomtalen varierer mellom de berørte medlemsstater, skal sponsoren velge én preparatomtale for hele den kliniske utprøvingen. Preparatomtalen skal være den som er best egnet til å ivareta pasientsikkerheten.
  30. Dersom orienteringen til utprøveren ikke er en preparatomtale, skal den inneholde et lett identifiserbart avsnitt med overskriften «Referansesikkerhetsopplysninger». I samsvar med nr. 10 og 11 i vedlegg III skal referansesikkerhetsopplysningene inneholde produktinformasjon om utprøvningspreparatet og om hvordan det kan fastslås hvilke bivirkninger som skal anses som forventede bivirkninger, samt opplysninger om bivirkningenes hyppighet og art.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

## F. DOKUMENTASJON PÅ SAMSVAR MED GOD FRAMSTILLINGSPRAKSIS FOR UTPRØVINGSPREPARATET

31. Med hensyn til dokumentasjon på samsvar med god framstillingspraksis gjelder følgende:
32. Det er ikke nødvendig å sende inn dokumentasjon når utprøvningspreparatet er godkjent og ikke endret, uavhengig av om det er framstilt i Unionen eller ikke.
33. Dersom utprøvningspreparatet ikke er godkjent og ikke har markedsføringstillatelse fra en tredjestat som er tilsluttet Den internasjonale konferanse om harmonisering av tekniske krav til registrering av legemidler for mennesker (ICH), og ikke er framstilt i Unionen, skal følgende dokumentasjon sendes inn:
  - a) en kopi av tillatelsen nevnt i artikkel 61, og
  - b) en bekreftelse fra den kvalifiserte personen i Unionen på at framstillingen overholder en god framstillingspraksis som minst tilsvarer god framstillingspraksis i Unionen, med mindre det finnes særlige bestemmelser i avtalene om gjensidig anerkjennelse mellom Unionen og tredjestater.
34. I alle andre tilfeller skal det sendes inn en kopi av tillatelsen nevnt i artikkel 61.
35. Når det gjelder virksomhet i forbindelse med utprøvningspreparater som omhandles i artikkel 61 nr. 5 og som ikke omfattes av en tillatelse i samsvar med artikkel 61, skal det sendes inn dokumentasjon på samsvar med kravene nevnt i artikkel 61 nr. 6.

## G. DOKUMENTASJON OM UTPRØVINGSPREPARATET

36. Dokumentasjonen om utprøvningspreparatet skal inneholde informasjon om kvaliteten på utprøvningspreparatet, om framstilling og kontroll av utprøvningspreparatet samt data fra ikke-kliniske studier og fra den kliniske bruken av preparatet.

### 1.1 Data om utprøvningspreparatet

#### *Innledning*

37. Med hensyn til data kan dokumentasjonen om utprøvningspreparatet erstattes med annen dokumentasjon, som kan sendes inn alene eller sammen med forenklet dokumentasjon om utprøvningspreparatet. Nærmere opplysninger om den forenklete

dokumentasjonen finnes i avsnitt 1.2 «Forenklet dokumentasjon om utprøvningspreparatet ved henvisning til annen dokumentasjon».

38. Hvert avsnitt i dokumentasjonen om utprøvningspreparatet skal innledes med en utførlig innholdsfortegnelse og en ordliste.
39. Opplysningene i dokumentasjonen om utprøvningspreparatet skal være kortfattet. Dokumentasjonen om utprøvningspreparatet må ikke være unødig omfattende. Data bør helst framlegges i tabellform sammen med en kort beskrivelse av hovedpunktene.

#### *Data om kvalitet*

40. Data om kvalitet skal sendes inn med en logisk struktur, som f.eks. modul 3 i formatet for felles tekniske dokumenter.

#### *Ikke-kliniske farmakologiske og toksikologiske data*

41. Dokumentasjonen om utprøvningspreparatet skal også inneholde sammendrag av ikke-kliniske farmakologiske og toksikologiske data om utprøvningspreparatene som brukes i den kliniske utprøvingen i samsvar med internasjonale retningslinjer. Den skal inneholde en referanseliste over alle gjennomførte studier og relevante litteraturhenvisninger. Når det er hensiktsmessig, bør data framlegges i tabellform sammen med en kort beskrivelse som belyser hovedpunktene. Sammendragene av de gjennomførte studiene skal gjøre det mulig å vurdere studiens egnethet og om den er blitt gjennomført i samsvar med en akseptabel protokoll.
42. Ikke-kliniske farmakologiske og toksikologiske data skal sendes inn med en logisk struktur, som f.eks. modul 4 i formatet for felles tekniske dokumenter.
43. Dokumentasjonen om utprøvningspreparatet skal inneholde en kritisk analyse av dataene, herunder en begrunnelse for utelattelse av data, og en vurdering av preparatets sikkerhet i forbindelse med den foreslåtte kliniske utprøvingen framfor et rent faktabasert sammendrag av de gjennomførte studiene.
44. Dokumentasjonen om utprøvningspreparatet skal inneholde en redegjørelse for status med hensyn til god laboratoriepraksis eller

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

tilsvarende standarder, nevnt i artikkel 25 nr. 3.

45. Prøvematerialet som er brukt i toksisitetstudier skal være representativt for materialet som brukes i den kliniske utprøvingen med hensyn til profiler for kvalitativ og kvantitativ urenhet. Tillaging av prøvematerialet skal være underlagt de nødvendige kontroller for å sikre dette og dermed styrke studiens gyldighet.

*Data fra tidligere kliniske utprøvinger og erfaringer fra mennesker*

46. Data fra tidligere kliniske utprøvinger og erfaringer fra mennesker skal sendes inn med en logisk struktur, som f.eks. modul 5 i formatet for felles tekniske dokumenter.
47. Dette avsnitt skal inneholde sammendrag av alle tilgjengelige data fra tidligere kliniske utprøvinger med og erfaringer fra mennesker i forbindelse med utprøvningspreparatene.

Det skal også inneholde en erklæring om de tidligere kliniske utprøvingenes samsvar med god klinisk praksis samt en henvisning til oppføringen i det offentlige registeret nevnt i artikkel 25 nr. 6.

*Samlet vurdering av nytte og risiko*

48. Dette avsnitt skal inneholde et kortfattet, integrert sammendrag med en kritisk analyse av de ikke-kliniske og kliniske dataene med hensyn til mulig risiko og nytte ved utprøvningspreparatet i den foreslåtte kliniske utprøvingen, med mindre disse opplysningene allerede finnes i protokollen. I så fall skal det krysshenvises til det relevante avsnitt i protokollen. Teksten skal opplyse om eventuelle studier som ble avsluttet tidlig og drøfte årsakene. Ved evalueringer av forutsigbare risikoer og forventet nytte når det gjelder studier med mindreårige eller beslutningsudyktige voksne, skal det tas hensyn til de særlige bestemmelser som er fastsatt i denne forordning.
49. Når det er relevant, skal sikkerhetsmarginer drøftes med hensyn til relativ systemisk eksponering for utprøvningspreparatet, fortrinnsvis på grunnlag av data om området under kurven (AUC-data) eller om den høy-

este konsentrasjonen (C<sub>max</sub>), alt etter hva som anses å være mest relevant, framfor anvendt dose. Den kliniske relevansen av eventuelle resultater fra ikke-kliniske og kliniske studier samt eventuelle anbefalinger om videre overvåking av virkninger og sikkerhet i de kliniske utprøvingene, skal også drøftes.

**1.2 Forenklet dokumentasjon om utprøvningspreparatet ved henvisning til annen dokumentasjon**

50. Søkeren kan vise til annen dokumentasjon som er innsendt alene eller sammen med forenklet dokumentasjon om utprøvningspreparatet.

*Mulighet for å vise til orienteringen til utprøveren*

51. Søkeren kan enten framlegge frittstående dokumentasjon om utprøvningspreparatet eller krysshenvise til orienteringen til utprøveren med hensyn til referansesikkerhetsopplysningene og sammendragene av de prekliniske og kliniske delene av dokumentasjonen om utprøvningspreparatet. I sistnevnte tilfelle skal sammendragene av prekliniske og kliniske opplysninger omfatte data, helst i tabellform, som er tilstrekkelig detaljerte til at vurderingsansvarlige kan ta en beslutning om utprøvningspreparatets mulige toksisitet og sikkerheten ved bruk av utprøvningspreparatet i den foreslåtte kliniske utprøvingen. Dersom særskilte sider ved de prekliniske eller kliniske dataene krever en detaljert forklaring fra sakkyndige eller drøfting utover det som pleier å inngå i orienteringen til utprøveren, skal de prekliniske og kliniske opplysningene innsendes som en del av dokumentasjonen om utprøvningspreparatet.

*Mulighet for å vise til preparatomtalen*

52. Søkeren kan sende inn den versjon av preparatomtalen som gjelder på søknadstidspunktet, som dokumentasjon om utprøvningspreparatet dersom utprøvningspreparatet er godkjent. De nøyaktige krav er beskrevet i tabell 1. Dersom det sendes inn nye data, bør dette angis tydelig.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

Tabell 2.1 Innhold i forenklet dokumentasjon om utprøvningspreparatet

Typer av tidligere vurderinger	Data om kvalitet	Ikke-kliniske data	Kliniske data
Utprøvningspreparatet er godkjent eller har markedsføringstillatelse i et ICH-land og brukes i den kliniske utprøvingen:			
– innenfor rammene av vilkårene i preparatomtalen	Preparatomtale		
– utenfor rammene av vilkårene i preparatomtalen	Preparatomtale	Dersom relevant	Dersom relevant
– etter endring (for eksempel blinding)	P+A	Preparatomtale	Preparatomtale
En annen legemiddelform eller styrke av utprøvningspreparatet er godkjent eller har markedsføringstillatelse i et ICH-land og utprøvningspreparatet leveres av innehaveren av markedsføringstillatelsen	Preparatomtale+P+A	Ja	Ja
Utprøvningspreparatet er ikke godkjent og har ikke markedsføringstillatelse i et ICH-land, men det virksomme stoffet inngår i et godkjent legemiddel, og			
– leveres av samme produsent	Preparatomtale+P+A	Ja	Ja
– leveres av en annen produsent	Preparatomtale+S+P+A	Ja	Ja
Utprøvningspreparatet har vært gjenstand for en tidligere søknad om en klinisk utprøving og er godkjent i den berørte medlemsstat og er ikke blitt endret, og			
– ingen nye data er blitt tilgjengelige siden siste endring av søknaden om klinisk utprøving,	Henvisning til tidligere søknad		
– nye data er blitt tilgjengelige siden siste endring av søknaden om klinisk utprøving,	Nye data	Nye data	Nye data
– brukes under andre omstendigheter	Dersom relevant	Dersom relevant	Dersom relevant

(S: Data om det virksomme stoffet, P: Data om utprøvningspreparatet, A: Utfyllende opplysninger om lokaler og utstyr, sikkerhetsvurdering av fremmedstoffer, nye hjelpestoffer og løsemidler for rekonstituering og fortynningsmidler)

53. Dersom utprøvningspreparatet er definert i protokollen ut fra virksomt stoff eller ATC-kode (se nr. 18 ovenfor), kan søkeren erstatte dokumentasjonen om legemiddelet med én representativ preparatomtale for

hvert virksomme stoff eller hvert virksomme stoff som hører inn under denne ATC-gruppen. Som et alternativ kan søkeren framlegge et samlet dokument som inneholder opplysninger som tilsvarer opp-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

lysningene i den representative preparatomtalen for hvert virksomme stoff som kan brukes som utprøvningspreparat i den kliniske utprøvingen.

### 1.3 Dokumentasjon om utprøvningspreparat ved bruk av placebo

54. Dersom utprøvningspreparatet er et placebo-preparat, skal informasjonskravene begrenses til data om kvaliteten. Ingen ytterligere dokumentasjon er nødvendig dersom placebo-preparatet har samme sammensetning som det prøvde utprøvningspreparatet (med unntak av det virksomme stoffet), framstilles av samme produsent og ikke er sterilt.

## H. DOKUMENTASJON OM TILLEGGS-LEGEMIDDEL

55. Uten at det berører artikkel 65, får dokumentasjonskravene fastsatt i avsnitt F og G også anvendelse på tilleggslegemidler. Dersom tilleggslegemiddelet er godkjent i den berørte medlemsstat, kreves det likevel ingen ytterligere opplysninger.

## I. VITENSKAPELIG RÅDGIVNING OG UTVIKLINGSPROGRAM FOR PEDIATRISKE LEGEMIDLER

56. Dersom det finnes en kopi av sammendraget av Kontorets eller av en medlemsstats eller tredjestats vitenskapelige rådgivning med hensyn til den kliniske utprøvingen, skal den framlegges.

57. Dersom den kliniske utprøvingen inngår i et avtalt utviklingsprogram for pediatriske legemidler, skal en kopi av Kontorets beslutning om avtalen om utviklingsprogrammet, samt uttalelsen fra Den pediatriske komité framlegges, med mindre disse dokumenter i sin helhet er tilgjengelige via Internett. I sistnevnte tilfelle er det nok å sette inn en lenke til denne dokumentasjonen i følgebrevet (se avsnitt B).

## J. INNHOLD I UTPRØVINGSPREPARATETS MERKING

58. En beskrivelse av innholdet i utprøvningspreparatets merking i samsvar med vedlegg VI skal framlegges.

## K. REKRUTTERINGSORDNINGER (OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

59. Med mindre det er beskrevet i protokollen, skal det finnes et separat dokument som inneholder en utførlig beskrivelse av fram-

gangsmåtene for å inkludere forsøkspersoner, og som tydelig angir hva det første rekrutteringstrinnet består i.

60. Dersom rekrutteringen av forsøkspersoner skjer gjennom annonser, skal kopier av annonsematerialet framlegges, sammen med eventuelt trykt materiale og lyd- eller bildeopptak. De foreslåtte framgangsmåter for å behandle svar på annonser, skal beskrives. Dette omfatter kopier av meldinger som er brukt for å invitere forsøkspersoner til å delta i den kliniske utprøvingen samt ordninger for å gi informasjon eller råd til de respondenter som viser seg ikke å være egnet for å delta i den kliniske utprøvingen.

## L. INFORMASJON TIL FORSØKSPERSONER, SKJEMA OG FRAMGANGSMÅTE FOR INFORMERT SAMTYKKE (OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

61. All informasjon som gis til forsøkspersonene (eller, dersom det er relevant, deres lovlig utpekte representanter) før de beslutter eller avslår å delta, skal framlegges sammen med skjemaet for skriftlig informert samtykke eller en annen egnet måte for å registrere informert samtykke i samsvar med artikkel 29 nr. 1.

62. En beskrivelse av framgangsmåter i forbindelse med informert samtykke for alle forsøkspersoner, og særlig

a) ved kliniske utprøvinger med mindreårige eller beslutningsudyktige forsøkspersoner skal det gis en beskrivelse av framgangsmåtene for å innhente informert samtykke fra de lovlig utpekte representantene og av deltakelsen til den mindreårige eller beslutningsudyktige forsøkspersonen,

b) dersom det skal benyttes en framgangsmåte med samtykke i nærvær av et upartisk vitne, skal alle relevante opplysninger om begrunnelsen for å bruke et upartisk vitne, om utvelgelse av det upartiske vitnet og om framgangsmåten for å innhente informert samtykke, framlegges,

c) ved kliniske utprøvinger i nødssituasjoner nevnt i artikkel 35, skal det gis en beskrivelse av framgangsmåten for å innhente informert samtykke fra forsøkspersonen eller dennes lovlig utpekte representant til å fortsette den kliniske utprøvingen,



Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- d) ved kliniske utprøvinger i nødssituasjoner nevnt i artikkel 35, skal det gis en beskrivelse av de framgangsmåter som er fulgt for å identifisere det akutte ved situasjonen og dokumentere den,
- e) ved kliniske utprøvinger der metoden som anvendes krever at det utpekes grupper av forsøkspersoner, snarere enn enkeltstående forsøkspersoner, til å motta ulike utprøvningspreparater, nevnt i artikkel 30, og der det som følge av dette vil bli innhentet informert samtykke etter en forenklet framgangsmåte, skal det gis en beskrivelse av den forenklete framgangsmåten.

63. I tilfellene omhandlet i nr. 62 skal informasjonen som gis til forsøkspersonen og vedkommendes lovlig utpekte representant, framlegges.

#### M. UTPRØVERENS EGNETHET (OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

- 64. Det skal framlegges en liste over planlagte utprøvningssteder, hovedutprøverens navn og stilling og planlagt antall forsøkspersoner på utprøvningsstedene.
- 65. Det skal framlegges en beskrivelse av utprøverens kvalifikasjoner i form av en ajourført CV og andre relevante dokumenter. Det skal gis en beskrivelse av all tidligere opplæring i prinsippene for god klinisk praksis og av all erfaring fra arbeid med kliniske utprøvinger og pasientpleie.
- 66. Det skal opplyses om alle omstendigheter som vil kunne påvirke utprøverens upartiskhet, f.eks. økonomiske interesser og institusjonell tilhørighet.

#### N. LOKALENES EGNETHET (OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

- 67. Det skal framlegges en behørig begrunnet skriftlig uttalelse om egnetheten til utprøvningsstedene og om hvordan de er tilpasset utprøvningspreparatets art og bruk, herunder en beskrivelse av lokalenes egnethet, utstyr, menneskelige ressurser samt en beskrivelse av sakkunnskapen, utstedt av lederen av klinikken/institusjonen på stedet for den kliniske utprøvingen eller av en annen ansvarlig person, i samsvar med ordningen som gjelder i den berørte medlemsstat.

#### O. BEVIS FOR FORSIKRINGSDEKNING ELLER ERSTATNINGSORDNING (OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

- 68. Dersom det er relevant, skal det framlegges bevis for forsikringsdekning, garanti eller en lignende ordning.

#### P. ØKONOMISKE OG ANDRE ORDNINGER (OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

- 69. Det skal gis en kort beskrivelse av finansieringen av den kliniske utprøvingen.
- 70. Det skal framlegges opplysninger om økonomiske transaksjoner og godtgjøring til forsøkspersoner og utprøver/utprøvningssted for deltakelse i den kliniske utprøvingen.
- 71. Det skal gis en beskrivelse av eventuelle andre avtaler mellom sponsoren og utprøvningsstedet.

#### Q. BEVIS FOR BETALT GEBYR (OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

- 72. Dersom det er relevant, skal det framlegges bevis for betalt gebyr.

#### R. BEVIS FOR AT OPPLYSNINGER BEHANDLES I HENHOLD TIL UNIONS- RETTEN OM PERSONVERN

- 73. Det skal framlegges en erklæring fra sponsoren eller dennes representant om at opplysninger samles inn og behandles i samsvar med direktiv 95/46/EØF.

#### *Vedlegg II*

#### **Søknadsdokumenter for en vesentlig endring**

##### A. INNLEDNING OG ALMINNELIGE PRINSIPPER

- 1. Dersom en vesentlig endring gjelder mer enn én klinisk utprøving med samme sponsor og samme utprøvningspreparat, kan sponsoren sende inn én søknad om godkjenning av den vesentlige endringen. Følgerevet skal inneholde en liste over alle kliniske utprøvinger som berøres av den vesentlige endringen, med EU-utprøvningsnummeret og de respektive endringskodenommene for hver av de kliniske utprøvingene.
- 2. Søknaden skal undertegnes av sponsoren eller av en representant for sponsoren.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

Underskriften skal bekrefte at sponsoren er sikker på at

- a) de oppgitte opplysningene er fullstendige,
- b) de vedlagte dokumentene inneholder en nøyaktig redegjørelse av de tilgjengelige opplysninger, og
- c) den kliniske utprøvingen skal gjennomføres i samsvar med den endrede dokumentasjonen.

## B. FØLGEBREV

3. Et følgebrev med følgende opplysninger:
  - a) i emnelinjen angis EU-utprøvningsnummeret sammen med tittelen på den kliniske utprøvingen og kodennummeret for den vesentlige endringen, noe som muliggjør entydig identifikasjon av den vesentlige endringen, og som skal brukes konsekvent i alle søknadsdokumentene,
  - b) søkerens identitet,
  - c) identifisering av den vesentlige endringen (sponsorens kodennummer for endringen samt dato), som kan vise til flere endringer i protokollen eller vitenskapelige underlagsdokumenter,
  - d) en uthevet angivelse av eventuelle særlige forhold ved endringen og en angivelse av hvor de relevante opplysninger eller avsnitt finnes i de opprinnelige søknadsdokumenter,
  - e) angivelse av eventuelle opplysninger som ikke finnes i skjemaet for søknad om endring, og som kan påvirke risikoen for forsøkspersonene, og
  - f) dersom det er relevant, en liste over alle kliniske utprøvinger som er vesentlig endret, med EU-utprøvningsnummeret og de respektive endringskodenumre.

## C. SKJEMA FOR SØKNAD OM ENDRING

4. Riktig utfylt skjema for søknad om endring.

## D. BESKRIVELSE AV ENDRINGEN

5. Endringen skal presenteres og beskrives på følgende måte:
  - a) et utdrag fra dokumenter som skal endres, som viser tidligere og nåværende ordlyd med funksjonen «spor endringer», samt et utdrag som bare viser den nye ordlyden, samt en forklaring på endringene, og
  - b) uten at det berører bokstav a), en ny versjon av hele dokumentet dersom

endringene er så omfattende eller vidt-rekkende at de begrunner en helt ny versjon av dokumentet (i slike tilfeller skal en supplerende tabell vise endringene i dokumentet, slik at identiske endringer kan grupperes).

6. Den nye versjonen av dokumentet skal identifiseres ved hjelp av datoen og et ajourført versjonsnummer.

## E. STØTTEOPPLYSNINGER

7. Eventuelt ytterligere støtteopplysninger skal minst omfatte følgende:
  - a) sammendrag av data,
  - b) en ajourført samlet nytte-risikovurdering,
  - c) mulige konsekvenser for forsøkspersoner som allerede deltar i den kliniske utprøvingen,
  - d) mulige konsekvenser for resultatvurderingen,
  - e) dokumenter som gjelder endringer i informasjonen som gis til forsøkspersoner eller deres lovlig utpekte representanter, framgangsmåter for informert samtykke, skjemaer for informert samtykke, informasjonsark eller invitasjoner, og
  - f) en begrunnelse for endringene det anmodes om i søknaden om en vesentlig endring.

## F. AJOURFØRING AV EU-SØKNADSSKJEMA

8. Dersom en vesentlig endring innebærer endringer i opplysningene i EU-søknadsskjemaet nevnt i vedlegg I, skal det sendes inn en revidert versjon av skjemaet. Områdene som berøres av den vesentlige endringen, skal utheves i det reviderte skjemaet.

## G. BEVIS FOR BETALT GEBYR

(OPPLYSNINGER FOR HVER BERØRTE MEDLEMSSTAT)

9. Dersom det er relevant, skal det framlegges bevis for betalt gebyr.

## Vedlegg III

### Sikkerhetsrapportering

1. UTPRØVERENS RAPPORTERING AV ALVORLIGE UØNSKEDE HENDELSER TIL SPONSOREN
  1. Etter at den kliniske utprøvingen er avsluttet, trenger ikke utprøveren å aktivt over-

våke de forsøkspersoner som han eller hun har behandlet, for uønskede hendelser med mindre noe annet er angitt i protokollen.

## 2. SPONSORENS RAPPORTERING AV MISTENKTE UVENTEDE OG ALVORLIGE BIVIRKNINGER TIL KONTORET I SAMSVAR MED ARTIKKEL 42

### 2.1 Uønskede hendelser og årsakssammenheng

2. Medisineringsfeil, graviditet og bruk utenfor det som er angitt i protokollen, herunder feil bruk og misbruk av legemiddelet, skal omfattes av samme rapporteringsplikt som bivirkninger.
3. For å avgjøre om en uønsket hendelse er en bivirkning, skal det tas hensyn til om det foreligger en rimelig mulighet for å fastslå en årsakssammenheng mellom hendelsen og utprøvningspreparatet på grunnlag av en analyse av tilgjengelig dokumentasjon.
4. I mangel av opplysninger om årsakssammenheng fra rapporterende utprøver skal sponsoren samrå med rapporterende utprøver og oppmuntre vedkommende til å uttale seg om saken. Utprøverens vurdering av årsakssammenhengen skal ikke nedvurderes av sponsoren. Dersom sponsoren er uenig med utprøverens vurdering av årsakssammenhengen, skal både utprøverens og sponsorens synspunkter framgå av rapporten.

### 2.2 «Forventet»/«uventet» og referansesikkerhetsopplysningene

5. Når det skal avgjøres om en uønsket hendelse er uventet, skal det tas hensyn til om hendelsen tilfører vesentlige opplysninger om spesifisiteten til, økningen av forekomst av eller alvorligheten til en kjent, tidligere dokumentert alvorlig bivirkning.
6. Sponsoren skal i referansesikkerhetsopplysningene angi i hvilken grad en bivirkning forventes å inntreffe. I hvilken grad en bivirkning forventes å inntreffe bestemmes på grunnlag av tidligere observerte hendelser med det virksomme stoffet, og ikke på grunnlag av et legemiddels forventede farmakologiske egenskaper eller hendelser knyttet til forsøkspersonens sykdom.
7. Referansesikkerhetsopplysningene skal inngå i preparatomtalen eller orienteringen til utprøveren. Følg brevet skal vise til hvor referansesikkerhetsopplysningene finnes i søknadsdokumentene. Dersom utprøvnings-

preparatet er godkjent i flere berørte medlemsstater med ulike preparatomtaler, skal sponsoren velge den preparatomtalen som er mest egnet til å ivareta forsøkspersonenes sikkerhet, som referansesikkerhetsopplysninger.

8. Referansesikkerhetsopplysningene kan endres mens en klinisk utprøving pågår. Ved rapportering av mistenkte uventede alvorlige bivirkninger gjelder den versjon av referansesikkerhetsopplysningene som er i kraft når den aktuelle bivirkningen inntreffer. En endring i referansesikkerhetsopplysningene påvirker dermed antallet bivirkninger som skal rapporteres som mistenkte uventede alvorlige bivirkninger. Se avsnitt 3 i dette vedlegg for gjeldende referansesikkerhetsopplysninger med henblikk på den årlige sikkerhetsrapporten.
9. Dersom rapporterende utprøver har gitt opplysninger om i hvilken grad hendelser kan forventes, skal sponsoren ta hensyn til dette.

### 2.3 Opplysninger ved rapportering av mistenkte uventede alvorlige bivirkninger

10. Opplysningene skal minst omfatte følgende:
  - a) et gyldig EU-utprøvningsnummer,
  - b) sponsorens studienummer,
  - c) en identifiserbar kodet forsøksperson,
  - d) en identifiserbar rapportør,
  - e) en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning,
  - f) et utprøvningspreparat under mistanke (herunder det virksomme stoffets navnekode),
  - g) en vurdering av årsakssammenheng.
11. For å kunne behandle rapporten elektronisk på behørig måte skal følgende administrative opplysninger angis:
  - a) avsenderens entydige identifikator for sikkerhetsrapporten (saken),
  - b) datoen da de første opplysningene ble mottatt fra hovedkilden,
  - c) datoen da de siste opplysningene ble mottatt;
  - d) sakens globale, entydige identifikasjonsnummer,
  - e) avsenderens identifikator.

### 2.4 Oppfølgingsrapporter om mistenkte uventede alvorlige bivirkninger

12. Dersom den første rapporten om en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning nevnt i

artikkel 42 nr. 2 (dødelig eller livstruende) er ufullstendig, for eksempel dersom sponsoren ikke har gitt alle opplysninger innen sju dager, har sponsoren en frist på ytterligere åtte dager til å sende inn en fullstendig rapport basert på de første opplysningene.

13. Fristen for første rapportering (dag 0 = Di 0) begynner å løpe når sponsoren har mottatt de opplysninger som minst kreves for å oppfylle rapporteringskriteriene.
14. Dersom sponsoren mottar vesentlige nye opplysninger om et tilfelle som allerede er rapportert, begynner fristen å løpe på nytt fra dag null, dvs. datoen da de nye opplysningene ble mottatt. Disse opplysninger skal rapporteres i form av en oppfølgingsrapport innen 15 dager.
15. Dersom den første rapporten om en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning nevnt i artikkel 42 nr. 2 bokstav c) (som opprinnelig ble ansett som ikke dødelig eller livstruende, men som viser seg å være dødelig eller livstruende), er ufullstendig, skal det utarbeides en oppfølgingsrapport snarest mulig og senest sju dager etter at det først ble kjent at bivirkningen var dødelig eller livstruende. Sponsoren skal sende inn en fullstendig rapport innen ytterligere åtte dager.
16. I tilfeller hvor en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning viser seg å være dødelig eller livstruende, til tross for at den innledningsvis ble ansett som ikke dødelig eller ikke livstruende, og den første rapporten ennå ikke er innsendt, skal det utarbeides en kombinert rapport.

### 2.5 Avblinding av behandlingstildeling

17. Utprøveren skal avblinde behandlingstildelingen for en forsøksperson mens en klinisk utprøving pågår bare dersom avblindingen har betydning for forsøkspersonens sikkerhet.
18. Når sponsoren rapporterer en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning til Kontoret, skal sponsoren avblinde bare behandlingstildelingen for den berørte forsøkspersonen som er rammet av den mistenkte uventede alvorlige bivirkningen.
19. Dersom en hendelse er en mulig mistenkt uventet og alvorlig bivirkning, skal sponsoren oppheve blindingen bare for denne forsøkspersonen. Blindingen skal opprettholdes for andre personer som har ansvar for den løpende gjennomføringen av den kli-

niske utprøvingen (f.eks. ledelsen, kontrollører, utprøvere) og for personer som har ansvar for dataanalyse og tolkning av resultater etter avsluttet klinisk utprøving, f.eks. personer med ansvar for biometri.

20. Avblindede opplysninger skal være tilgjengelig bare for personer som trenger å delta i sikkerhetsrapporteringen til Kontoret, for overvågingskomiteene eller for personer som utfører løpende sikkerhetsvurderinger under den kliniske utprøvingen.
  21. Når det gjelder kliniske utprøvinger som gjennomføres i forbindelse med sykdommer med høy sykkelighet eller høy dødelighet, hvor endepunktene for virkning også kan være mistenkte uventede og alvorlige bivirkninger, eller når dødelighet eller en annen alvorlig konsekvens (som potensielt kan rapporteres som en mistenkt uventet alvorlig bivirkning) er endepunktet for virkning i en klinisk utprøving, kan det imidlertid skade den kliniske utprøvingens integritet dersom blindingen systematisk oppheves. Under disse og lignende omstendigheter skal sponsoren understreke i protokollen hvilke alvorlige hendelser som skal behandles som sykdomsrelaterte, og derfor ikke skal medføre systematisk avblinding og hasterapportering.
  22. Dersom en hendelse etter avblinding viser seg å være en mistenkt uventet og alvorlig bivirkning, gjelder de rapporteringsregler for mistenkte uventede alvorlige bivirkninger som er fastsatt i artikkel 42 og i avsnitt 2 i dette vedlegg.
- ### 3. SPONSORENS ÅRLIGE SIKKERHETS-RAPPORT
23. Rapporten skal inneholde de referansesikkerhetsopplysninger som gjelder ved starten av rapporteringsperioden, i et tillegg.
  24. De referansesikkerhetsopplysninger som gjelder ved starten av rapporteringsperioden, skal være referansesikkerhetsopplysninger i hele rapporteringsperioden.
  25. Dersom det gjøres betydelige endringer i referansesikkerhetsopplysningene i rapporteringsperioden, skal disse angis i den årlige sikkerhetsrapporten. I så fall skal de reviderte referansesikkerhetsopplysningene sendes inn som et tillegg til rapporten, i tillegg til de referansesikkerhetsopplysninger som var gjeldende ved starten av rapporteringsperioden. Selv om det gjøres endringer i referansesikkerhetsopplysning-

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

gene, skal de referansesikkerhetsopplysninger som var gjeldende ved starten av rapporteringsperioden, være referansesikkerhetsopplysninger i hele rapporteringsperioden.

#### Vedlegg IV

### Innhold i sammendraget av resultatene av den kliniske utprøvingen

Sammendraget av resultatene av den kliniske utprøvingen skal inneholde opplysninger om følgende forhold:

#### A. OPPLYSNINGER OM DEN KLINISKE UTPRØVINGEN:

1. Identifikasjon av den kliniske utprøvingen (herunder prøvingens tittel og protokollnummer).
2. Identifikatorer (herunder EU-utprøvningsnummer, andre identifikatorer).
3. Opplysninger om sponsoren (herunder vitenskapelige og offentlige kontaktpunkter).
4. Bestemmelser om pediatrik bruk (herunder opplysninger om hvorvidt den kliniske utprøvingen inngår i et utviklingsprogram for pediatriske legemidler).
5. Trinn i resultatanalysen (herunder opplysninger om datoen for en delanalyse av dataene, det foreløpige eller endelige analysetrinnet, datoen for avslutning av den kliniske utprøvingen i sin helhet). For kliniske utprøvinger som gjentar studier av utprøvningspreparater som allerede er godkjent og brukes i samsvar med vilkårene i markedsføringstillatelsen, skal sammendraget av resultater også angi problemstillinger som er påvist i de samlede resultatene av den kliniske utprøvingen med hensyn til relevante sider ved virkningen av det berørte legemiddelet.
6. Generelle opplysninger om den kliniske utprøvingen (herunder opplysninger om prøvingens hovedmål, utforming og vitenskapelige bakgrunn og en forklaring av begrunnelsen for utprøvingen samt prøvingens startdato, tiltak som er truffet for å verne forsøkspersoner, bakgrunnsbehandling og statistiske metoder som er brukt).
7. Populasjonen av forsøkspersoner (herunder opplysninger om faktisk antall forsøkspersoner som deltok i den kliniske utprøvingen i den berørte medlemsstat, i Unionen og i tredjestater, alders- og kjønnsfordeling).

#### B. OPPLYSNINGER OM FORSØKS-PERSONENE:

1. Rekruttering (herunder opplysninger om antall forsøkspersoner som er kartlagt, rekruttert og trukket fra utprøvingen, inklusjons- og eksklusjonskriterier, nærmere opplysninger om randomisering og blinding, hvilke utprøvningspreparater som er brukt).
2. Perioden før utvelgelse.
3. Perioder etter utvelgelse.

#### C. UTGANGSVERDIER:

1. Utgangsverdier (obligatorisk) alder.
2. Utgangsverdier (obligatorisk) kjønn.
3. Utgangsverdier (valgfritt) studiespesifikke egenskaper.

#### D. ENDEPUNKTER:

1. Definisjoner av endepunkter<sup>20</sup>
2. Endepunkt nr. 1  
Statistiske analyser
3. Endepunkt nr. 2  
Statistiske analyser

#### E. UØNSKEDE HENDELSER:

1. Opplysninger om uønskede hendelser.
2. Rapporteringsgruppe for uønsket hendelse.
3. Alvorlig uønsket hendelse
4. Ikke-alvorlig uønsket hendelse

#### F. YTTERLIGERE OPPLYSNINGER:

1. Globale vesentlige endringer.
2. Globale avbrudd og gjenopptakelser.
3. Begrensninger, med angivelse av kilder til eventuell partiskhet og unøyaktigheter, samt forbehold.
4. En erklæring fra opplysningsgiveren om at opplysningene er riktige.

#### Vedlegg V

### Innhold i sammendraget for lekpersoner av resultatene av den kliniske utprøvingen

Sammendraget for lekpersoner av resultatene av den kliniske utprøvingen skal inneholde opplysninger om følgende forhold:

1. Identifikasjon av den kliniske utprøvingen (herunder prøvingens tittel, protokollnummer,

<sup>20</sup> Det skal gis opplysninger om alle endepunkter som er definert i protokollen.

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

- EU-utprøvningsnummer og andre identifikatorer).
2. Sponsorens navn og kontaktopplysninger.
  3. Generelle opplysninger om den kliniske utprøvingen (herunder hvor og når den ble gjennomført, hovedmålene med utprøvingen og en forklaring av hvorfor den ble gjennomført).
  4. Populasjonen av forsøkspersoner (herunder opplysninger om antall forsøkspersoner som deltok den kliniske utprøvingen i den berørte medlemsstat, i Unionen og i tredjestater, alders- og kjønnsfordeling, inklusjons- og eksklusjonskriterier).
  5. Utprøvningspreparatet som ble brukt.
  6. Beskrivelse av bivirkninger og hyppigheten av dem.
  7. Den kliniske utprøvingens samlede resultat.
  8. Kommentarer til resultatet av den kliniske utprøvingen.
  9. Angivelse av eventuelle planlagte oppfølgende kliniske utprøvinger.
  10. Angivelse av hvor det finnes ytterligere opplysninger.

#### Vedlegg VI

#### **Merking av utprøvningspreparater og tilleggslegemidler**

#### A. IKKE-GODKJENTE UTPRØVINGS- PREPARATER

##### A.1 Alminnelige regler

1. Den indre og ytre emballasjen skal være merket med følgende opplysninger:
  - a) navn, adresse og telefonnummer til den hovedkontakt som kan gi opplysninger om legemiddelet, den kliniske utprøvingen og avblinding i nødssituasjoner; dette kan være sponsoren, organisasjonen som utfører forskning på kontrakt, eller utprøveren (med henblikk på dette vedlegg heretter kalt «hovedkontakt»),
  - b) navnet på stoffet og stoffets styrke og virkning; ved blindede kliniske utprøvinger skal navnet på stoffet angis sammen med navnet på komparatoren eller placebopreparatet på emballasjen til både det ikke-godkjente utprøvningspreparatet og til komparatoren og placebopreparatet,
  - c) legemiddelform, tilførselsvei, mengde per doseringsenhet,
  - d) parti- eller kodennummeret som identifiserer innhold og emballering,

- e) en referansekode for den kliniske utprøvingen som gjør det mulig å identifisere utprøvingen, utprøvningsstedet, utprøveren og sponsoren, dersom det ikke er opplyst om dette andre steder,
- f) forsøkspersonens identifikasjonsnummer og/eller behandlingsnummer og, dersom det er relevant, besøksnummer,
- g) navnet på utprøveren (dersom det ikke framgår av bokstav a) eller e)),
- h) bruksanvisning (det kan vises til en brosjyre eller et annet forklarende dokument som er beregnet på forsøkspersonen eller personen som tilfører legemiddelet),
- i) ordlyden «Kun til bruk i kliniske utprøvinger» eller lignende,
- j) lagringsvilkår,
- k) bruksperiode (utløpsdato eller dato for ny prøve, alt etter hva som er relevant), angitt i måned og år og slik at alle former for misforståelser unngås, og
- l) ordlyden «Oppbevares utilgjengelig for barn», unntatt når legemiddelet er beregnet på bruk i kliniske utprøvinger hvor forsøkspersonene ikke tar legemiddelet med hjem.

2. Symboler eller piktogrammer kan tas med for å tydeliggjøre noen av opplysningene ovenfor. Tilleggsopplysninger, advarsler eller instruksjoner om håndtering kan vises.
3. Det er ikke nødvendig å merke etiketten med hovedkontaktens adresse og telefonnummer dersom forsøkspersonene har fått en brosjyre eller et kort som inneholder disse opplysninger og er blitt bedt om alltid å ha dem med seg.

##### A.2 Begrenset merking av indre emballasje

##### A.2.1 Indre og ytre emballasje som henger sammen

4. Når legemiddelet gis til forsøkspersonen eller personen som tilfører legemiddelet, i en indre emballasje og en ytre emballasje som er beregnet på å henge sammen, og den ytre emballasjen er merket med opplysningene nevnt i avsnitt A.1, skal den indre emballasjen (eller en forseglet doseringsenhet som inneholder den indre emballasjen) være merket med følgende opplysninger:
  - a) hovedkontaktens navn,
  - b) legemiddelform, tilførselsvei (kan utelates for faste orale doseringsformer),

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

antall doseringsenheter og, for kliniske utprøvinger som ikke innebærer blinding av etiketten, navn/identifikator og styrke/virkning,

- c) parti- og/eller kodennummeret som identifiserer innhold og emballering,
- d) en referansekode for den kliniske utprøvingen som gjør det mulig å identifisere utprøvingen, utprøvssteden, utprøveren og sponsoren, dersom det ikke er opplyst om dette andre steder,
- e) forsøkspersonens identifikasjonsnummer og/eller behandlingsnummer og, dersom det er relevant, besøksnummer, og
- f) bruksperiode (utløpsdato eller dato for ny prøve, alt etter hva som er relevant), angitt i måned og år og slik at alle former for misforståelser unngås.

#### A.2.2 Liten indre emballasje

5. Dersom den indre emballasjen er gjennomtrykkspakninger eller små enheter, som f.eks. ampuller, hvor det ikke er mulig å vise de opplysninger som kreves i henhold til avsnitt A.1, skal den ytre emballasjen være merket med disse opplysningene. Den indre emballasjen skal inneholde følgende opplysninger:

- a) hovedkontaktens navn,
- b) tilførselsvei (kan utelates for faste orale doseringsformer) og, for kliniske utprøvinger som ikke innebærer blinding av etiketten, navn/identifikator og styrke/virkning,
- c) parti- eller kodennummer som identifiserer innhold og emballering,
- d) en referansekode for den kliniske utprøvingen som gjør det mulig å identifisere utprøvingen, utprøvssteden, utprøveren og sponsoren, dersom det ikke er opplyst om dette andre steder,
- e) forsøkspersonens identifikasjonsnummer/behandlingsnummer og, dersom det er relevant, besøksnummer, og
- f) bruksperiode (utløpsdato eller dato for ny prøve, alt etter hva som er relevant), angitt i måned og år og slik at alle former for misforståelser unngås.

#### B. IKKE-GODKJENTE TILLEGGSELEGEMIDLER

6. Den indre og ytre emballasjen skal være merket med følgende opplysninger:

- a) hovedkontaktens navn,

- b) legemiddelets navn, etterfulgt av dets styrke og legemiddelform,
- c) sammensetning, uttrykt ved en kvalitativ og kvantitativ oppgave over de virksomme stoffene per doseringsenhet,
- d) parti- eller kodennummer som identifiserer innhold og emballering,
- e) en referansekode for den kliniske utprøvingen som gjør det mulig å identifisere utprøvssteden, utprøveren og forsøkspersonen,
- f) bruksanvisning (det kan vises til en brosjyre eller et annet forklarende dokument som er beregnet på forsøkspersonen eller personen som tilfører legemiddelet),
- g) ordlyden «Kun til bruk i kliniske utprøvinger» eller lignende,
- h) lagringsvilkår, og
- i) bruksperiode (utløpsdato eller dato for ny prøve, alt etter hva som er relevant).

#### C. YTTERLIGERE MERKING AV GODKJENTE UTPRØVINGSPREPARATER

7. I samsvar med artikkel 67 nr. 2 skal den indre og ytre emballasjen være merket med følgende opplysninger:

- a) hovedkontaktens navn,
- b) en referansekode for den kliniske utprøvingen som gjør det mulig å identifisere utprøvssteden, utprøveren, sponsoren og forsøkspersonen,
- c) ordlyden «Kun til bruk i kliniske utprøvinger» eller lignende.

#### D. ERSTATNING AV OPPLYSNINGER

8. Opplysningene omhandlet i avsnitt A, B og C, bortsett fra de som angis i nr. 9, kan utelates fra merkingen av et legemiddel og gjøres tilgjengelige på annen måte, for eksempel ved hjelp av et sentralisert elektronisk randomiseringssystem, forutsatt at det ikke setter forsøkspersonens sikkerhet og dataenes pålitelighet og robusthet i fare. Dette skal begrunnes i protokollen.

9. Opplysningene nevnt i følgende punkter skal ikke utelates fra merkingen av et legemiddel:

- a) nr. 1 bokstav b), c), d), f), j) og k),
- b) nr. 4 bokstav b), c), e) og f),
- c) nr. 5 bokstav b), c), e) og f),
- d) nr. 6 bokstav b), d), e) h) og i).

Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

*Vedlegg VII*

**Sammenligningstabell**

Direktiv 2001/20/EF	Denne forordning
Artikkel 1 nr. 1	Artikkel 1 og artikkel 2 nr. 1 og 2 punkt 1, 2 og 4
Artikkel 1 nr. 2	Artikkel 2 nr. 2 punkt 30
Artikkel 1 nr. 3 første ledd	–
Artikkel 1 nr. 3 annet ledd	Artikkel 47 tredje ledd
Artikkel 1 nr. 4	Artikkel 47 annet ledd
Artikkel 2	Artikkel 2
Artikkel 3 nr. 1	–
Artikkel 3 nr. 2	Artikkel 4, 28, 29 og 76
Artikkel 3 nr. 3	Artikkel 28 nr. 1 bokstav f)
Artikkel 3 nr. 4	Artikkel 28 nr. 1 bokstav g)
Artikkel 4	Artikkel 10 nr. 1 og artikkel 28, 29 og 32
Artikkel 5	Artikkel 10 nr. 2 og artikkel 28, 29 og 31
Artikkel 6	Artikkel 4 til 14
Artikkel 7	Artikkel 4 til 14
Artikkel 8	–
Artikkel 9	Artikkel 4 til 14
Artikkel 10 bokstav a)	Artikkel 15–24
Artikkel 10 bokstav b)	Artikkel 54
Artikkel 10 bokstav c)	Artikkel 37 og 38
Artikkel 11	Artikkel 81
Artikkel 12	Artikkel 77
Artikkel 13 nr. 1	Artikkel 61 nr. 1–4
Artikkel 13 nr. 2	Artikkel 61 nr. 2
Artikkel 13 nr. 3 første ledd	Artikkel 62 nr. 1 og artikkel 63 nr. 1 og 3
Artikkel 13 nr. 3 annet ledd	Artikkel 63 nr. 1
Artikkel 13 nr. 3 tredje ledd	–
Artikkel 13 nr. 4	Artikkel 62
Artikkel 13 nr. 5	–
Artikkel 14	Artikkel 66–70
Artikkel 15 nr. 1	Artikkel 78 nr. 1, 2 og 5
Artikkel 15 nr. 2	Artikkel 78 nr. 6
Artikkel 15 nr. 3	–
Artikkel 15 nr. 4	–



Samtykke til godkjenning av EØS-komiteens beslutning nr. 213/2015 av 25. september 2015 om innlemmelse i EØS-avtalen av forordning (EU) nr. 536/2014 om kliniske utprøvinger av legemidler for mennesker

---

Direktiv 2001/20/EF	Denne forordning
Artikkel 15 nr. 5	Artikkel 57, 58 og 78 nr. 7
Artikkel 16	Artikkel 41
Artikkel 17 nr. 1 bokstav a)–c)	Artikkel 42
Artikkel 17 nr. 1 bokstav d)	–
Artikkel 17 nr. 2	Artikkel 43
Artikkel 17 nr. 3 bokstav a)	–
Artikkel 17 nr. 3 bokstav b)	Artikkel 44 nr. 1
Artikkel 18	–
Artikkel 19 første ledd første punktum	Artikkel 75
Artikkel 19 første ledd annet punktum	Artikkel 74
Artikkel 19 annet ledd	Artikkel 92
Artikkel 19 tredje ledd	–
Artikkel 20	–
Artikkel 21	Artikkel 88
Artikkel 22	–
Artikkel 23	–
Artikkel 24	–

---

=====

## Bestilling av publikasjoner

### Offentlige institusjoner:

Departementenes sikkerhets- og serviceorganisasjon

Internett: [www.publikasjoner.dep.no](http://www.publikasjoner.dep.no)

E-post: [publikasjonsbestilling@dss.dep.no](mailto:publikasjonsbestilling@dss.dep.no)

Telefon: 22 24 00 00

### Privat sektor:

Internett: [www.fagbokforlaget.no/offpub](http://www.fagbokforlaget.no/offpub)

E-post: [offpub@fagbokforlaget.no](mailto:offpub@fagbokforlaget.no)

Telefon: 55 38 66 00

Publikasjonene er også tilgjengelige på

[www.regjeringen.no](http://www.regjeringen.no)

Trykk: 07 Xpress AS – 02/2016

