

Lagrådsremiss

Kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar

Regeringen överlämnar denna remiss till Lagrådet.

Stockholm den 8 februari 2018

Helene Hellmark Knutsson

Eva Lenberg
(Utbildningsdepartementet)

Lagrådsremissens huvudsakliga innehåll

Regeringen föreslår en ny lag med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG (EU-förordningen). EU-förordningen syftar till att förenkla förfarandet för beviljande av tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar inom Europeiska unionen, särskilt prövningar som ska göras i flera medlemsstater. Den innehåller krav som innebär att kliniska prövningar ska genomgå vetenskaplig och etisk granskning och godkännas enligt förordningen. Den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Den föreslagna lagen innehåller kompletterande bestämmelser om den etiska granskningen.

I lagrådsremissen föreslås även ändringar i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor och i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

EU-förordningen trädde i kraft den 16 juni 2014, men det är inte beslutat när den ska börja tillämpas. Den nya lagen och lagändringarna föreslås träda i kraft den dag som regeringen bestämmer.

Innehållsförteckning

1	Beslut	4
2	Lagtext	5
2.1	Förslag till lag med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel	5
2.2	Förslag till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.....	7
2.3	Förslag till lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)	9
3	Ärendet och dess beredning	11
4	Systemet för etikprövning av kliniska läkemedelsprövningar behöver ändras	12
4.1	Vad är kliniska läkemedelsprövningar och varför behövs de?	12
4.2	De svenska bestämmelserna baseras på ett EU-direktiv som upphävs	12
4.3	EU-förordningen blir direkt tillämplig i Sverige.....	13
5	Närmare om den svenska regleringen om etikprövning.....	14
5.1	Bestämmelser om etikgodkännande av klinisk läkemedelsprövning finns i etikprövningslagen	14
5.2	Bestämmelser om handläggningstider och avgifter finns i etikprövningsförordningen	17
5.3	Ytterligare bestämmelser finns i förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder	17
6	Närmare om innehållet i EU-förordningen	18
6.1	Syftet är att förenkla beviljandet av tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar	18
6.2	Vad reglerar EU-förordningen?.....	18
7	Vilka författningsändringar behövs med anledning av EU-förordningen?.....	24
7.1	Förslagen i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor.....	24
7.2	Hur bör beslutsprocessen som rör tillstånd till klinisk läkemedelsprövning utformas?.....	25
7.2.1	Etikprövningsmyndigheten ska utföra den etiska granskningen av ansökningar om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning.....	25
7.2.2	Den etiska granskningen ska utgå från samma bestämmelser som vid etikprövning av forskning och redovisas i ett yttrande.....	28
7.2.3	Beslutet om yttrande till Läkemedelsverket ska inte få överklagas	37
7.3	Etikprövningsmyndighetens ledamöter	38

7.3.1	Minst en ledamot ska företräda patientorganisation	38
7.3.2	Ytterligare kompletteringar som gäller ledamöter behövs på förordningsnivå.....	41
7.4	Etikprövningsmyndigheten behöver inte få regelbundna rapporter om biverkningar	42
7.5	Avgift för den etiska granskningen	42
7.6	EU-förordningen och sekretess	42
7.6.1	EU-förordningen innehåller vissa bestämmelser om sekretess.....	42
7.6.2	Den svenska offentlighetsprincipen.....	44
7.6.3	Nya regler om sekretess införs	48
8	Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser.....	59
9	Konsekvenser	60
9.1	Ekonomiska konsekvenser för staten.....	60
9.2	Övriga konsekvenser	61
10	Författningskommentar	61
10.1	Förslaget till lag med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel.....	61
10.2	Förslaget till lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor.....	64
10.3	Förslaget till lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).....	65
Bilaga 1	Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG	68
Bilaga 2	Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG	144
Bilaga 3	Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG	145
Bilaga 4	Rättelse till Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG	146
Bilaga 5	Sammanfattning av promemorian Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning (Ds 2016:12).....	147
Bilaga 6	Promemorians lagförslag.....	149
Bilaga 7	Förteckning över remissinstanserna	154

1 Beslut

Regeringen har beslutat att inhämta Lagrådets yttrande över förslag till

1. lag med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel,
2. lag om ändring i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor,
3. lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

2 Lagtext

Regeringen har följande förslag till lagtext.

2.1 Förslag till lag med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel

Härigenom föreskrivs följande.

Inledande bestämmelser

1 § Denna lag kompletterar Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, här benämnd EU-förordningen. Enligt artikel 4 i EU-förordningen ska kliniska prövningar genomgå vetenskaplig och etisk granskning och godkännas enligt förordningen. Denna lag innehåller bestämmelser om den etiska granskningen av en ansökan enligt förordningen.

Med klinisk läkemedelsprövning avses i denna lag en klinisk prövning enligt definitionen i artikel 2.2 i EU-förordningen.

Ytterligare kompletterande bestämmelser om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning finns i läkemedelslagen (2015:315).

Etisk granskning av ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning

2 § Den etiska granskningen som avses i 1 § ska utföras av Etikprövningsmyndigheten.

3 § Resultatet av den etiska granskningen ska redovisas i ett yttrande som beslutas av Etikprövningsmyndigheten och lämnas till Läkemedelsverket.

Ett yttrande som avses i första stycket ska innehålla en bedömning av om en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning bör beviljas, beviljas på vissa villkor, eller avslås.

Vid den etiska granskningen ska vad som anges om utgångspunkter för etikprövning av forskning i 7–11 §§ i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor beaktas. Vad som i den lagen anges om forskningsperson ska då avse försöksperson enligt artikel 2.2.17 i EU-förordningen.

Om en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning avser användning av biologiska prover från försökspersoner ska Etikprövningsmyndigheten i sitt yttrande föreslå vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av proverna.

4 § Vid etisk granskning av en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning ska 25 och 26 §§, 27 § första och andra styckena, 28

och 30 §§ lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor tillämpas.

Överklagande

5 § Etikprövningsmyndighetens beslut om yttrande enligt 3 § får inte överklagas.

Denna lag träder i kraft den dag som regeringen bestämmer.

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

Härigenom föreskrivs i fråga om lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor¹

dels att 11 a § ska upphöra att gälla,

dels att 24 och 25 §§ ska ha följande lydelse.

Lydelse enligt propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor (prop. 2017/18:45)

24 §
Etikprövningsmyndigheten ska pröva ansökningar som anges i 23 §.
Etikprövningsmyndigheten ska pröva ansökningar som anges i 23 §. *Myndigheten ska också lämna sådana yttranden som anges i 3 § lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel.*

Myndigheten ska även pröva vissa frågor i samband med inrättande av biobanker enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

25 §
Etikprövningsmyndigheten ska vara indelad i verksamhetsregioner. Varje verksamhetsregion ska ha en eller flera avdelningar. En avdelning ska pröva ärenden inom vissa forskningsområden.
En avdelning ska bestå av en ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna ska tio ha vetenskaplig kompetens och fem företräda allmänna intressen. Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden ska vara eller ha varit ordinarie domare.
En avdelning ska bestå av en ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna ska tio ha vetenskaplig kompetens och fem företräda allmänna intressen. *Vid de avdelningar som utför etisk granskning enligt lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel ska minst en av de ledamöter som företräder allmänna intressen företräda en eller flera patientorgani-*

¹ Senaste lydelse av 11 a § 2015:320.

sationer. Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden ska vara eller ha varit ordinarie domare.

Ordföranden och ersättare för ordföranden ska utses av regeringen. Övriga ledamöter och ersättare ska utses av Etikprövningsmyndigheten. Samtliga ledamöter och ersättare ska utses för en bestämd tid.

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

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

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

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

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

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

24 kap.

3 §

Sekretess gäller i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

Sekretess gäller i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor *och i verksamhet enligt lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel*

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

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

Sekretessen gäller inte beslut i *ärende.*

Sekretessen gäller inte beslut i *andra ärenden än sådana som avser ett yttrande om etisk granskning av en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning. Sekretessen för uppgifter i ett beslut om sådant yttrande upphör att gälla när Läkemedelsverket fattat beslut i fråga om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning enligt 7 kap. 6 § läkemedelslagen (2015:315), eller tillstånd till sådan prövning ska anses beviljat enligt artikel 8.6, 14.11, 19.4, 20.8 eller 23.6 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG.*

För uppgift i en allmän handling gäller sekretessen enligt första stycket 1 i högst sjuttio år och enligt första stycket 2 i högst tjugo år.

Överföring av sekretess

3 a §

Får en myndighet en uppgift som är sekretessreglerad i 3 § första stycket från Etikprövningsmyndigheten för att bistå i den etiska granskningen av en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning, blir sekretessbestämelsen tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten.

Denna lag träder i kraft den dag som regeringen bestämmer.

3 Ärendet och dess beredning

Europaparlamentet och rådet antog den 16 april 2014 förordning (EU) nr 536/2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, härafter benämnd EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar eller EU-förordningen. Förordningen tillsammans med rättelser är bifogade denna lagrådsremiss som *bilaga 1-4*.

Promemorian Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning (Ds 2016:12) har utarbetats inom Regeringskansliet (Utbildningsdepartementet). I promemorian föreslås med anledning av EU-förordningen ändringar i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) och offentlighets- och sekretesslagen (2009:400, förkortad OSL) samt på förordningsnivå.

Promemorian har remissbehandlats. En sammanfattning av promemorian finns i *bilaga 5*. Promemorians lagförslag finns i *bilaga 6*. En förteckning över remissinstanserna finns i *bilaga 7* och en sammanställning av remissyttrandena finns tillgänglig i Utbildningsdepartementet (U2016/02289/F).

Under den fortsatta beredningen har de regionala etikprövningsnämnderna i Göteborg, Linköping, Lund, Stockholm, Umeå och Uppsala samt Centrala etikprövningsnämnden beretts tillfälle att yttra sig över ett utkast till lagrådsremiss. Utkastet överensstämmer i huvudsak med promemorians förslag i sak, men innebär andra författningstekniska lösningar. Utkastet stämmer med vissa språkliga och redaktionella ändringar överens med de förslag som lämnas i denna lagrådsremiss. Yttranden har inkommit från samtliga regionala etikprövningsnämnder, utom Regionala etikprövningsnämnden i Linköping, och från Centrala etikprövningsnämnden. De regionala etikprövningsnämnderna i Göteborg, Lund och Umeå har inga synpunkter på utkastet. Synpunkterna från de regionala etikprövningsnämnderna i Stockholm och Uppsala samt Centrala etikprövningsnämnden behandlas i avsnitt 7.2.2 och 9. Inkomna yttranden finns tillgängliga i Utbildningsdepartementet (U2016/02289/F).

I denna lagrådsremiss föreslås en ny lag med kompletterande bestämmelser till EU-förordningen, samt ändringar i etikprövningslagen och OSL. Ändringar som behöver göras i annan lagstiftning till följd av EU-förordningen föreslås i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (Socialdepartementet).

4 Systemet för etikprövning av kliniska läkemedelsprövningar behöver ändras

4.1 Vad är kliniska läkemedelsprövningar och varför behövs de?

Klinisk forskning är den forskning som har som mål att lösa ett ohälsoproblem eller att identifiera faktorer som leder till ökad hälsa och som förutsätter vårdens strukturer och resurser. En form av klinisk forskning är kliniska läkemedelsprövningar. I EU-förordningen används benämningen kliniska prövningar av humanläkemedel. I denna lagrådsremiss används i stället den i Sverige inarbetade benämningen kliniska läkemedelsprövningar. Kliniska läkemedelsprövningar är undersökningar på friska eller sjuka människor för att studera effekten av ett eller flera läkemedel. Det är alltså enbart prövningar på människor, och inte prövningar på djur, som avses i detta sammanhang. I en klinisk läkemedelsprövning görs ofta jämförelser mellan olika kontrollgrupper. Man kan t.ex. jämföra en grupp som fått en viss behandling med en kontrollgrupp som fått en annan behandling eller inte någon behandling alls.

I EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar beskrivs en klinisk studie som varje undersökning avseende människor vilken genomförs med avsikten att

- a) upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekterna av ett eller flera läkemedel,
- b) identifiera eventuella biverkningar av ett eller flera läkemedel, eller
- c) studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera läkemedel,

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

En klinisk prövning beskrivs som en klinisk studie där

- a) den behandlingsstrategi som ska tillämpas på försökspersonen fastställs i förväg och avviker från normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten,
- b) beslutet att förskriva prövningsläkemedlet fattas samtidigt som beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska studien, eller
- c) förfaranden för diagnostik eller övervakning utöver normal klinisk praxis tillämpas på försökspersonerna.

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

4.2 De svenska bestämmelserna baseras på ett EU-direktiv som upphävs

Den nya EU-förordningen kommer att ersätta nuvarande bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar som finns i Europaparlamentets och

rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel. Direktivet har genomförts i svensk rätt bl.a. genom läkemedelslagen (2015:315) och lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen). Direktivets syfte är att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar i EU. Det har dock visat sig att regelverket endast delvis har harmoniserats, vilket försvårar särskilt genomförandet av en klinisk prövning i flera medlemsstater. EU-förordningen syftar till att förenkla förfarandet för beviljande av tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar inom EU, speciellt i fråga om prövningar som ska göras i flera medlemsstater (se ingresspunkt 4 i EU-förordningen).

4.3 EU-förordningen blir direkt tillämplig i Sverige

EU-förordningar är till alla delar bindande och direkt tillämpliga i alla medlemsstater. Detta framgår av artikel 288 andra stycket i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt. EU-förordningar ska därför tillämpas direkt av domstolar och myndigheter i medlemsstaterna som gällande rätt och kan åberopas av enskilda. En EU-förordning får inte införlivas i eller transformeras till nationell rätt.

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

För att en forskningshuvudman ska få genomföra en klinisk läkemedelsprövning i Sverige krävs i dag både tillstånd från Läke-medelsverket enligt läkemedelslagen och godkännande från en etikprövningsnämnd enligt etikprövningslagen. Regelverk och förfaringssätt vid Läke-medelsverkets prövning beskrivs närmare i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (Socialdepartementet). Där lämnas också förslag till författningsändringar i läkemedelslagen och anslutande regelverk.

I denna lagrådsremiss lämnas förslag till de förändringar i svensk lagstiftning som bedöms behövas med anledning av kraven på etisk granskning i EU-förordningen. I avsnitt 5 görs en genomgång av den nu gällande svenska etikprövningsregleringen och i avsnitt 6 beskrivs de delar av EU-förordningen som rör etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar. I avsnitt 7 föreslås de förändringar i svensk lagstiftning som bedöms behövas med anledning av kraven på etisk granskning i EU-förordningen.

5 Närmare om den svenska regleringen om etikprovning

5.1 Bestämmelser om etikgodkännande av klinisk läkemedelsprovning finns i etikprovningsslagen

Etikprovningsslagens syfte och tillämpningsområde

Etikprovningsslagen innehåller bestämmelser om etikprovning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor och om samtycke till sådan forskning. Syftet med lagen är att skydda den enskilda människan och respekten för människovärdet vid forskning.

Lagen tillämpas bl.a. på forskning som innebär ett fysiskt ingrepp på en forskningsperson, utförs enligt en metod som syftar till att påverka forskningspersonen fysiskt eller psykiskt, eller som innebär en uppenbar risk att skada forskningspersonen fysiskt eller psykiskt. Lagen tillämpas på forskning som ska utföras i Sverige (1, 4 och 5 §§).

Godkännande och straff

Den forskning som lagen omfattar ska ha godkänts vid en etikprovning innan den får utföras. Ett godkännande får förenas med villkor. Även om forskningen har godkänts vid en etikprovning får forskningen ändå inte utföras, om den strider mot någon annan författning (6 §). Ett godkännande vid etikprovning är alltså en nödvändig förutsättning men långt ifrån alltid en tillräcklig sådan. Det kan behövas ytterligare tillstånd från t.ex. Läkemedelsverket innan forskning får utföras.

Den som uppsåtligt utan godkännande utför forskning som ska godkännas enligt etikprovningsslagen, eller bryter mot ett villkor som har meddelats med stöd av 6 §, ska dömas till böter eller fängelse i högst sex månader. I ringa fall döms dock inte till ansvar (38 §).

Det är forskningshuvudmannen som ska ansöka om etikprovning av forskning

Ansökan om etikprovning av forskning ska göras av forskningshuvudmannen. Med forskningshuvudman avses i lagen en statlig myndighet eller en fysisk eller juridisk person i vars verksamhet forskningen utförs (2 och 23 §§).

Utgångspunkter för etikprovningen

Etikprovningsslagen anger allmänna utgångspunkter för etikprovningen. Forskning får godkännas endast om den kan utföras med respekt för människovärdet. Mänskliga rättigheter och grundläggande friheter ska alltid beaktas vid etikprovningen samtidigt som hänsyn ska tas till intresset av att ny kunskap kan utvecklas genom forskning. Vidare ska människors välfärd ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. Forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Forskning får däremot inte godkännas, om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre

risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet. Vidare får forskning bara godkännas om den ska utföras av eller under överinseende av en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs (7–11 §§).

Vid klinisk läkemedelsprövning ska läkemedelslagens bestämmelser om information och samtycke tillämpas

Enligt etikprövningslagen får forskning som bl.a. avser fysiskt ingrepp på en forskningsperson och forskning som bedrivs enligt en metod som syftar till fysisk eller psykisk påverkan av en forskningsperson, godkännas bara om det kan förutsättas att tillämpliga bestämmelser om information och samtycke kommer att följas eller om särskilda förutsättningar för forskning utan samtycke är uppfyllda (14 §). Om det i någon annan författning än etikprövningslagen finns särskilda föreskrifter om information och samtycke, ska emellertid de föreskrifterna gälla i stället för bestämmelserna i etikprövningslagen (13 §). Detta innebär att bestämmelser om information och samtycke i 7 kap. 2–4 §§ läkemedelslagen ska tillämpas vid kliniska läkemedelsprövningar.

I etikprövningslagen anges även att de bestämmelser som finns i 7 kap. 6 och 7 §§ läkemedelslagen ska tillämpas vid etikprövning av klinisk läkemedelsprövning (11 a §). Dessa bestämmelser innehåller särskilda regler om i vilka fall kliniska läkemedelsprövningar får genomföras på underåriga och på den vars mening inte kan inhämtas p.g.a. sjukdom, psykisk störning, försvagat hälsotillstånd eller något annat liknande förhållande.

Etikprövningsorganisationen

I etikprövningslagen anges hur etikprövningen organiseras. I dag gäller att ansökningarna ska prövas av regionala nämnder. Varje regional nämnd ska vara indelad i avdelningar. En avdelning ska bestå av en ordförande, som är eller har varit ordinarie domare, tio ledamöter med vetenskaplig kompetens och fem ledamöter som företräder allmänna intressen. Regeringen utser alla ledamöterna (24 och 25 §§). Regeringen har dock i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor (prop. 2017/18:45) lämnat förslag om att all etikprövning ska samlas inom en ny myndighet, Etikprövningsmyndigheten, och att de regionala nämnderna ska läggas ned. Enligt förslaget ska den nya myndigheten vara indelad i avdelningar med samma sammansättning som avdelningarna i dagens regionala etikprövningsnämnder. Ledamöter och ersättare som inte är ordförande eller ersättare för ordförande ska utses av Etikprövningsmyndigheten. I nämnda proposition föreslås att ändringarna avseende etikprövningsorganisationen ska träda i kraft den 1 januari 2019. Den nya organisationen kommer alltså, under förutsättning att riksdagen beslutar i enlighet med förslagen i propositionen, att vara på plats när EU-förordningen ska börja tillämpas. Av denna anledning utgår förslagen i denna lagrådsremiss från de förändringar av etikprövningsorganisationen som har föreslagits i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor.

Enligt gällande bestämmelser ska det vidare finnas en central nämnd som bl.a. ska pröva överklaganden av de regionala nämndernas beslut

och ärenden som har lämnats över från de regionala nämnderna. Den centrala nämnden ska bestå av en ordförande, som är eller har varit ordinarie domare, fyra ledamöter med vetenskaplig kompetens och två ledamöter som företräder allmänna intressen. Alla ledamöterna utses av regeringen (31–32 §§). I propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor föreslås ingen ändring av den centrala nämndens roll eller organisation. Dock föreslås att den inte längre ska benämnas central nämnd utan Överklagandenämnden för etikprövning.

Regler om beslutsförhet för Etikprövningsmyndighetens avdelningar

En avdelning inom den föreslagna Etikprövningsmyndigheten kommer att vara beslutsför när ordföranden och minst åtta övriga ledamöter är närvarande. Av de övriga ledamöterna ska minst fem ha vetenskaplig kompetens och minst två företräda allmänna intressen. Ledamöter med vetenskaplig kompetens ska alltid vara i flertal, när ett ärende avgörs. En avdelning kommer att vara beslutsför med ordföranden ensam vid förberedande åtgärd, rättelse av skrivfel och liknande, annat beslut som inte innebär något slutligt avgörande av ett ärende och prövning av fråga om avvisning eller avskrivning av ärende. Ordföranden kommer också att få lämna över sådana uppgifter till en föredragande vid nämnden. En avdelning kommer att få lämna över till ordföranden eller någon annan ledamot att efter prövning i sak avgöra ärenden som är sådana att tidigare vägledande avgöranden kan tillämpas, eller som annars är av sådant slag att de inte behöver avgöras av avdelningen. Ett beslut av Etikprövningsmyndigheten kommer att gälla omedelbart, om inte myndigheten beslutar något annat. I dag gäller motsvarande bestämmelser om beslutsförhet och beslut för de regionala etikprövningsnämnderna och deras avdelningar (26, 27 och 30 §§ etikprövningslagen).

Remiss, överlämnande och överklagande

Om den föreslagna Etikprövningsmyndigheten finner att forskningen som ska etikprövas ger upphov till nya och principiella frågeställningar, bör myndigheten hämta in yttranden från Vetenskapsrådet och andra berörda myndigheter innan ärendet avgörs. Etikprövningsmyndigheten ska vidare i vissa situationer överlämna ett ärende till Överklagandenämnden för etikprövning för avgörande, om en avdelning inom myndigheten är oenig om utgången av etikprövningen.

Etikprövningsmyndighetens beslut i ett ärende om etikprövning kommer att få överklagas hos Överklagandenämnden för etikprövning av forskningshuvudmannen, om Etikprövningsmyndigheten har avgjort ärendet och beslutet har gått huvudmannen emot. Beslut av Överklagandenämnden för etikprövning i ärenden om etikprövning kommer inte att få överklagas.

I dag gäller motsvarande bestämmelser om remiss, överlämnande och överklagande för de regionala etikprövningsnämnderna och deras avdelningar (28, 29 och 36 §§). Det som här sagts om Överklagandenämnden för etikprövning gäller i dag den centrala nämnden (29, 36 och 37 §§).

5.2 Bestämmelser om handläggningstider och avgifter finns i etikprövningsförordningen

Förordningen (2003:615) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningsförordningen) innehåller bestämmelser om bl.a. ansökan, handläggningstider och avgifter. I detta avsnitt redogörs för vissa bestämmelser i den etikprövningsförordning som gäller i dag. Om riksdagen beslutar i enlighet med regeringens proposition En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor kommer konsekvensändringar att behöva göras i etikprövningsförordningen.

I de fall en ansökan till en regional etikprövningsnämnd avser klinisk läkemedelsprövning ska nämnden fatta sitt beslut inom särskilt angivna tidsgränser. När det gäller läkemedel för genterapi eller somatisk cellterapi eller läkemedel som innehåller genetiskt modifierade organismer ska beslut fattas inom 90 dagar, men i de fall det finns föreskrifter om skyldighet för nämnden att höra någon annan myndighet i sådana ärenden är gränsen 180 dagar. För ärenden om xenogen cellterapi finns ingen tidsbegränsning. För övriga kliniska läkemedelsprövningar ska beslut fattas inom 60 dagar. I ärenden om ändring av ett tidigare godkännande ska beslut fattas inom 35 dagar. Tiden inom vilken beslut ska fattas i ovanstående ärenden får vid ett tillfälle förlängas om den regionala etikprövningsnämnden begär ytterligare information från den sökande. Antalet dagar förlängs i sådana fall med det antal dagar som löper från det att informationen begärdes till dess att den kommit in. Samma tidsgränser gäller även då en regional etikprövningsnämnd har överlämnat ett ärende till den centrala nämnden (5–7 §§).

En regional etikprövningsnämnd har rätt att ta ut avgifter för prövning av ärenden enligt etikprövningslagen. För en ansökan som avser forskning som gäller klinisk läkemedelsprövning är avgiften 16 000 kronor. För en ändringsansökan är avgiften 2 000 kronor (10 § och bilaga 2).

5.3 Ytterligare bestämmelser finns i förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder

I förordningen (2007:1069) med instruktion för regionala etikprövningsnämnder finns ytterligare bestämmelser om bl.a. etikprövningsorganisationen. Om riksdagen beslutar i enlighet med proposition En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor kommer en förordning med instruktion för Etikprövningsmyndigheten att ersätta nämnda förordning.

I förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder anges att vissa utpekade universitet ska lämna förslag till regeringen på ledamöter och ersättare med vetenskaplig kompetens och att vissa utpekade landsting ska lämna förslag till regeringen på ledamöter och ersättare som företrädar allmänna intressen i de olika regionala etikprövningsnämnderna (7 och 7 a §). Som nämnts ovan är det i dag regeringen som utser samtliga ledamöter och ersättare i de regionala etikprövningsnämnderna.

I förordningen anges vidare att samtliga ledamöter om möjligt ska vara närvarande när etiska frågor av ny och principiell karaktär handläggs. I ärenden om prövning av forskning som avser underåriga eller besluts- oförmögna personer ska det vid prövningen inom avdelningen finnas särskild kompetens eller ett särskilt inhämtat yttrande från en expert i frågan. Den särskilda kompetens som avses är kompetens inom barnmedicin, psykiatri eller geriatrik vid avdelningar som prövar ansökningar som gäller medicinsk forskning, och kompetens inom sådan forskning som är aktuell i ärendet vid avdelningar som prövar ansökningar som gäller övrig forskning (12 och 13 §).

6 Närmare om innehållet i EU-förordningen

6.1 Syftet är att förenkla beviljandet av tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar

Som framgått av avsnitt 4.2 ersätter EU-förordningen ett EU-direktiv. EU-förordningen syftar till att till att förenkla förfarandet för beviljande av tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar inom EU, speciellt i fråga om prövningar som ska ske i flera medlemsstater.

6.2 Vad reglerar EU-förordningen?

Innehållet i EU-förordningen beskrivs i sin helhet i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar. I denna lagrådsremiss koncentreras redogörelsen till de delar av EU-förordningen som rör etisk granskning och som har inverkan på den svenska regleringen av etikprövning av forskning.

Ansökan om tillstånd att utföra en klinisk läkemedelsprövning

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

Ansökan om tillstånd att utföra en klinisk prövning ska lämnas in av en sponsor till avsedda berörda medlemsstater via en webbportal (EU-portalen) som Europeiska läkemedelsmyndigheten ska upprätthålla (artikel 5.1 och 80). Med sponsor avses person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, leda och ordna med finansieringen av en klinisk läkemedelsprövning (artikel 2.2.14). Därefter ska all kommunikation mellan sponsor och berörda medlemsstater ske via EU-portalen. I EU-förordningen regleras beslutsprocessen för tillstånd för kli-

nisk läkemedelsprövning (artiklarna 5–13) samt beslutsprocessen för tillstånd att utvidga en sådan prövning till ytterligare ett land (artikel 14) och tillstånd till väsentlig ändring rörande en klinisk läkemedelsprövning (artiklarna 15–24).

Den etiska granskningens utförare och omfattning

Av artikel 4 framgår att den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Enligt definitionen i artikel 2.2.11 är en etikkommitté ett oberoende organ i en medlemsstat vilket inrättats i enlighet med nationell rätt i den medlemsstaten och som har befogenhet att avge yttranden i samband med tillämpningen av EU-förordningen, med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer.

Etikkommitténs granskning får omfatta alla de aspekter som enligt EU-förordningen ska bedömas och sammanställas i de utredningsrapporter som ska ligga till grund för tillstånd att genomföra en klinisk läkemedelsprövning i en medlemsstat.

Frister och förfaranden vid behandling av en ansökan

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

Rapporterande medlemsstat

Om den kliniska prövningen enbart berör en medlemsstat ska den staten vara rapporterande medlemsstat. Om den kliniska prövningen ska genomföras i flera medlemsstater ska en av dessa berörda medlemsstater vara rapporterande medlemsstat (artikel 5).

Bedömning av om en ansökan är fullständig

Den rapporterande medlemsstaten ska i ett första led bedöma om den kliniska läkemedelsprövningen omfattas av EU-förordningen och om ansökan är fullständig (artikel 5). Övriga berörda medlemsstater har möjlighet att lämna synpunkter som är relevanta för den bedömningen. Vidare anges det i artikeln att den rapporterande medlemsstaten senast tio dagar efter att ansökan har lämnats in ska underrätta sponsorn om huruvida den kliniska prövningen omfattas av EU-förordningen och huruvida ansökan är fullständig. Om en sådan underrättelse inte har meddelats inom nämnda period ska det anses att ansökan är fullständig och avser en klinisk läkemedelsprövning som omfattas av EU-förordningen.

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

Del I i utredningsrapporten

Om en ansökan har bedömts vara fullständig och gälla en klinisk läkemedelsprövning som omfattas av EU-förordningen ska den rapporterade medlemsstaten bedöma ansökan med beaktande av aspekter som anges i artikel 6.1. Dessa aspekter är bl.a. den förväntade terapeutiska nyttan och folkhälsonyttan samt risker och olägenheter för försökspersonerna.

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

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

Del II i utredningsrapporten

Parallellt med arbetet med del I i utredningsrapporten ska varje berörd medlemsstat för sitt eget territorium bedöma ansökan med avseende på aspekter som anges i artikel 7.1. Dessa aspekter är för det första överensstämmelse med EU-förordningens bestämmelser om informerat samtycke, ersättningar till försökspersoner och prövare (personer som ansvarar för genomförandet av en klinisk läkemedelsprövning på ett prövningsställe), rekrytering av försökspersoner, lämplighet hos dem som deltar i genomförandet av prövningen och lokalerna samt ersättningssystem för skador. Det ska även bedömas om tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonerna kommer att uppfyllas. Vidare ska medlemsstaterna bedöma om personuppgifter kommer att hanteras i överensstämmelse med direktiv 95/46/EG om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter (dataskyddsdirektivet). Här bör påpekas att dataskyddsdirektivet av den 25 maj 2018 kommer att ersättas av en ny dataskyddsförordning (Europaparlamentets och rådets förordning [EU] 2016/679 av den 27 april 2016 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter och om upphävande av direktiv 95/46/EG [allmän dataskyddsförordning]). Hänvisningar till det upphävda direktivet ska fr.o.m. detta datum anses som

hänvisningar till dataskyddsförordningen (artikel 94.2 dataskyddsförordningen). Bedömningen av nämnda aspekter utgör del II i utredningsrapporten (artikel 7.1).

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

Ansökan i flera steg

En sponsor kan också i ett första steg ansöka om tillstånd för enbart de aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten för att sedan inom två år ansöka om ett tillstånd som begränsas till de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten (artikel 11). En sponsor kan vidare ansöka om att utvidga en klinisk läkemedelsprövning som har beviljats tillstånd till en annan medlemsstat (artikel 14).

Väsentlig ändring

En sponsor kan ansöka om tillstånd för en väsentlig ändring av en klinisk läkemedelsprövning, inbegripet tillägg av ett provningsställe eller byte av ansvarig prövare på provningsstället. Förfarandena för validering, bedömning och beslut rörande en sådan ansökan ska utföras på motsvarande sätt som för den ursprungliga ansökan, men inom något kortare tidsfrister (artiklarna 15–24).

Beslut om den kliniska läkemedelsprövningen

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

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

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

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

Personer som bedömer ansökan

Medlemsstaterna ska se till att de personer som validerar och bedömer ansökan inte berörs av intressekonflikter och är oberoende av sponsorn, prövningsstället, de prövare som deltar och personer som finansierar den kliniska läkemedelsprövningen samt är fria från varje annan otillbörlig påverkan. I syfte att garantera oberoende och insyn ska medlemsstaterna se till att de personer som bedömer om ansökan kan beviljas tillstånd och bedömer den med avseende på de aspekter som behandlas i delarna I och II i utredningsrapporten inte har några ekonomiska eller personliga intressen som skulle kunna påverka deras opartiskhet. Dessa personer ska varje år avge en förklaring om sina ekonomiska intressen.

Vidare ska medlemsstaterna se till att bedömningen görs gemensamt av ett rimligt antal personer, vilka tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet. Minst en lekman ska delta i bedömningen (artikel 9).

Särskild hänsyn när det gäller sårbara personer

Om försökspersonerna är gravida eller ammande kvinnor, underåriga eller icke beslutskompetenta, eller om specifika grupper eller undergrupper av försökspersoner ska delta i den kliniska läkemedelsprövningen, ska särskild hänsyn till relevant sakkunskap tas vid bedömningen av ansökan. I ansökningar om tillstånd för kliniska läkemedelsprövningar i nödsituationer ska särskild hänsyn tas till de förhållanden under vilka den kliniska prövningen genomförs (artikel 10).

Skydd av försökspersoner och informerat samtycke

Artiklarna 28–35 i EU-förordningen innehåller villkor som ska vara uppfyllda i syfte att skydda försökspersonerna och bestämmelser om inhämtande av försökspersonernas informerade samtycke till att delta i den kliniska läkemedelsprövningen. Det handlar bl.a. om att den förväntade nyttan för försökspersonen eller för folkhälsan ska motivera de förutsebara riskerna och olägenheterna och att den kliniska prövningen har utformats för att medföra minsta möjliga smärta, obehag, rädsla och andra förutsebara risker för försökspersonerna. Det handlar också om att försökspersonen, eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har informerats på rätt sätt, gett ett informerat samtycke och inte har utsatts för någon otillbörlig påverkan, inte heller av ekonomisk karaktär, för att delta i den kliniska prövningen.

I förordningen ges möjlighet till kliniska läkemedelsprövningar i nödsituationer. Enligt artikel 35 får informerat samtycke till att delta i en klinisk läkemedelsprövning inhämtas och information om den kliniska prövningen ges efter beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska

prövningen, förutsatt att en rad omständigheter föreligger. Dessa omständigheter är bl.a. att försökspersonen är oförmögen att på förhand ge sitt informerade samtycke och att motta information på förhand om den kliniska läkemedelsprövningen och att det är en brådskande situation som orsakats av ett plötsligt livshotande eller annat plötsligt allvarligt medicinskt tillstånd. Vidare krävs bl.a. att den kliniska prövningen innebär en minimal risk jämfört med standardbehandlingen, och att det finns vetenskapliga skäl att anta att deltagande kan medföra en direkt kliniskt relevant nytta för försökspersonen.

Rapporter och tillsyn

Under prövningens genomförande ska sponsorn underrätta Europeiska läkemedelsmyndigheten om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar (artikel 42) och varje år lämna in en rapport om säkerheten hos varje prövningsläkemedel, utom placebo, som används i en klinisk läkemedelsprövning som han eller hon är sponsor för (artikel 43). Europeiska läkemedelsmyndigheten ska vidarebefordra den information som har rapporterats till de berörda medlemsstaterna. Medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av informationen och den ansvariga etikkommittén ska delta i bedömningen om detta följer av nationell rätt i den berörda medlemsstaten (artikel 44).

Vidare ska sponsorn underrätta de berörda medlemsstaterna om en allvarlig överträdelse av EU-förordningen eller av den version av prövningsprotokollet som gäller vid tidpunkten för överträdelsen (artikel 52) och om alla oförutsedda händelser som kan påverka nytta/riskförhållandet i den kliniska prövningen (artikel 53).

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

EU-portal och EU-databas

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

Avgifter

EU-förordningen påverkar inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter för de verksamheter som fastställs i densamma, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning. Medlemsstaterna får införa reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar (artikel 86).

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

Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

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

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

7 Vilka författningsändringar behövs med anledning av EU-förordningen?

7.1 Förslagen i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor

I dag utförs etikprövning av forskning som avser människor av sex regionala etikprövningsnämnder. Förslagen i den promemoria som ligger till grund för denna lagrådsremiss tar sin utgångspunkt i den nuvarande etikprövningsverksamhetens organisation. Även remissinstansernas synpunkter avser dagens system.

Som nämnts i avsnitt 5.1 har dock regeringen i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor föreslagit att all etikprövning ska samlas inom en ny myndighet (Etikprövningsmyndigheten) och att de regionala nämnderna ska läggas ned. Förslagen och bedömningarna i denna lagrådsremiss utgår från att etikprövningen utförs av den nya Etikprövningsmyndigheten och inte av dagens regionala etikprövningsnämnder. Som framgår av avsnitt 5.2 ska den nya myndigheten, enligt förslaget i den nämnda propositionen, vara indelad i avdelningar med samma sammansättning som avdelningarna i dagens regionala etikprövningsnämnder. Förslagen i denna lagrådsremiss skulle således även kunna genomföras inom den nuvarande organisationen för etikprövning av forskning som avser människor.

7.2 Hur bör beslutsprocessen som rör tillstånd till klinisk läkemedelsprövning utformas?

7.2.1 Etikprövningsmyndigheten ska utföra den etiska granskningen av ansökningar om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning

Regeringens förslag: När forskning består i klinisk läkemedelsprövning ska en etisk granskning av en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning göras enligt EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar. Den etiska granskningen ska utföras av Etikprövningsmyndigheten.

EU-förordningen ska kompletteras med en nationell reglering om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning och den ska tas in i en ny lag.

Det ska i den nya lagen föras in en upplysning om att det i läkemedelslagen finns ytterligare kompletterande bestämmelser om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning.

Hänvisningar till EU-förordningen i den nya lagen ska vara dynamiska, dvs. de ska avse den vid varje tidpunkt gällande lydelsen av EU-förordningen.

Promemorians förslag: Överensstämmer i huvudsak med regeringens förslag. I promemorian föreslås dock att den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av en regional etikprövningsnämnd och att hänvisning görs till EU-förordningen i den ursprungliga lydelsen (statisk hänvisning). Vidare föreslås i promemorian att ändringar med den innebörden förs in i etikprövningslagen. I promemorian finns inget förslag till en ny lag.

Remissinstanserna: De flesta remissinstanser som har yttrat sig tillstyrker eller har inga invändningar mot förslaget. Det gäller bl.a. *Linköpings universitet, Karolinska institutet, Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, Centrala etikprövningsnämnden, Sveriges Kommuner och Landsting, Västra Götalands läns landsting* och *Reumatikerförbundet*.

Västerbottens läns landsting och *Apotekarsocieteten* anser att en organisation för etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar inte ska fastslås innan Läkemedelsverket har tagit fram hur ansökningsprocessen ska se ut för att uppfylla kraven i EU-förordningen. *Uppsala läns landsting* förordar att det inom Läkemedelsverket inrättas en särskild enhet med uppgift att genomföra den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar.

Förvaltningsrätten i Uppsala och *Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm* anser att systematiken i promemorians förslag, där vissa bestämmelser i etikprövningslagen först helt undantas från tillämpning men där det senare hänvisas till samma bestämmelser som utgångspunkter för prövningen, är motsägelsefull och att regleringsfrågan bör kunna lösas på ett enklare sätt.

Regionala etikprövningsnämnden i Umeå påpekar att så länge hänvisningar till EU-förordningen i etikprövningslagen endast sker upplysningsvis finns det normalt inte anledning att ange att man avser förord-

ningen i den ursprungliga lydelsen, och att sådana hänvisningar med andra ord bör vara dynamiska.

Skälen för regeringens förslag

Kliniska läkemedelsprövningar ska genomgå etisk granskning

Kliniska läkemedelsprövningar ska genomgå vetenskaplig och etisk granskning och godkännas i enlighet med EU-förordningen. Den etiska granskningen ska utföras av en etikkommitté i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Enligt definitionen i artikel 2.2.11 är en etikkommitté ett oberoende organ i en medlemsstat vilket inrättats i enlighet med nationell rätt i den medlemsstaten och som har befogenhet att avge yttranden i samband med tillämpningen av EU-förordningen, med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer.

I lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås att Läkemedelsverket ska vara den myndighet i Sverige som fattar beslut om tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar. De huvudsakliga skälen till detta är att Läkemedelsverket är central förvaltningsmyndighet för kontroll och tillsyn av läkemedel och även har till uppgift enligt läkemedelslagen att pröva frågor om tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar.

Den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av Etikprövningsmyndigheten

Etikprövning av forskning som avser människor, bl.a. sådan forskning som består i klinisk läkemedelsprövning, utförs i dag av avdelningar inom de regionala etikprövningsnämnderna. Inom etikprövningsnämndernas avdelningar finns den kompetens som behövs för att kunna utföra den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar. Regeringen har föreslagit att de sex regionala etikprövningsnämnderna ska ersättas av en ny myndighet, Etikprövningsmyndigheten. Etikprövningen ska dock även fortsättningsvis utföras av avdelningar med samma sammansättning som avdelningarna i dagens regionala etikprövningsnämnder. Den nya myndighetens avdelningar kommer därmed att ha samma kompetens som avdelningarna inom etikprövningsnämnderna.

Med EU-förordningen införs en ny beslutsprocess gällande tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar som skiljer sig från det sätt på vilket etikprövningsnämnderna hanterar sådana ärenden i dag. Det införs fler moment i beslutsprocessen, vilka ska utföras inom snäva tidsramar, och kontakter mellan Läkemedelsverket och etikkommittén kommer att behövas under handläggningen.

Regeringen har gett Läkemedelsverket och de regionala etikprövningsnämnderna i uppdrag att gemensamt ta fram strukturer och samarbetsformer för att säkerställa att beslut om tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar på människor ska kunna fattas i enlighet med de förfaranden som anges i EU-förordningen, vilket myndigheterna också har gjort (S2016/03981/FS [delvis]). För närvarande pågår en försöksverksamhet inom dessa myndigheter där ärenden handläggs enligt en ordning som, när så är möjligt, efterliknar den som kommer att gälla enligt EU-förordningens bestämmelser. Regeringen bedömer att ärendena kommer

att kunna handläggas i enlighet med de förfaranden som anges i EU-förordningen inom ramen för den nuvarande etikprövningsorganisationen, men att handläggningen skulle underlättas av den föreslagna organisationsförändringen som innebär att all etikprövning samlas inom den nya Etikprövningsmyndigheten, eftersom den större organisationen torde innebära större flexibilitet och beredskap vid snabba beslutsprocesser.

Regeringen har ändå övervägt om någon annan myndighet bör utföra den etiska granskningen i enlighet med EU-förordningen. Det skulle finnas skäl för en sådan lösning om den myndigheten skulle hantera ärendena på ett mer effektivt sätt. Motsvarande kompetens i etikprövning/etisk granskning av forskning som avser människor som finns inom etikprövningsnämnderna bedöms inte finnas inom någon annan befintlig myndighet, utan skulle i så fall behöva tillföras en myndighet. Eftersom Läkemedelsverket i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås bli den myndighet som ska ansvara för Sveriges beslut om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning, skulle effektivitetsskäl kunna tala för att en enhet inom den myndigheten utför etikgranskningen. *Uppsala läns landsting* förordar en sådan lösning. Regeringen konstaterar att en sådan lösning visserligen skulle innebära att ärendehantering skulle förenklas genom att den i sin helhet skulle skötas inom en myndighet, men att det är svårt att avgöra om systemet skulle bli mer kostnadseffektivt. En särskild etikkommitté inom Läkemedelsverket med uppgift att utföra etisk granskning av kliniska läkemedelsprövningar skulle behöva sammanträda betydligt oftare än vad en avdelning inom en etikprövningsnämnd gör i dagsläget p.g.a. de snäva tidsfristerna, men kommittén skulle behandla färre ärenden vid varje tillfälle. Personal med kompetens motsvarande den som finns vid etikprövningsnämnderna skulle behöva anställas vid myndigheten. Detta skulle troligen innebära en större kostnad jämfört med om den etiska granskningen skulle organiseras inom den befintliga eller föreslagna etikprövningsorganisationen. EU-förordningen kräver dessutom att lekmän medverkar vid den etiska granskningen. Det framstår inte som rimligt att organisera lekmannamedverkan inom ramen för en etikkommitté som har många men korta sammanträden. Regeringen konstaterar dessutom att det är lämpligt att den etiska granskningen utförs inom den eller de myndigheter som ansvarar för etikprövning av forskning som avser människor, så att det inte utvecklas parallella kulturer eller system för etisk bedömning av forskning, ett för kliniska läkemedelsprövningar och ett för annan forskning. Sammantaget bedömer regeringen att nackdelarna med att inrätta en särskild enhet för etisk granskning hos Läkemedelsverket överväger fördelarna med en sådan lösning, och att en sådan lösning därför inte bör införas.

Tillräckliga skäl för att låta någon annan myndighet än den eller de som utför etikprövning av forskning som avser människor svara för den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning har inte identifierats. Därför föreslås att det i lag förs in en bestämmelse om att den etiska granskningen enligt EU-förordningen ska utföras av den nya Etikprövningsmyndigheten. För att Etikprövningsmyndigheten ska uppfylla kriterierna för vad som utgör en etikkommitté enligt EU-förordningen behöver det dock även regleras att myndigheten har befogenhet att lämna

yttranden i samband med tillämpningen av förordningen, med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer. Förslag till sådan reglering lämnas i avsnitt 7.2.2. och 7.3.

Kompletterande bestämmelser samlas i en ny lag

EU-förordningar är, som anförts i avsnitt 4.2, till alla delar bindande och direkt tillämpliga i alla medlemsstater, och medlemsstaterna är skyldiga att se till att det finns nationella bestämmelser som gör att en EU-förordning kan tillämpas i praktiken och få genomslag. För att EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar ska kunna tillämpas behövs kompletterande bestämmelser på nationell nivå för bl.a. den etiska granskningen. I promemorian föreslogs att de kompletterande bestämmelserna om etisk granskning skulle tas in i etikprovningsslagen. Regeringen anser dock, i likhet med *Förvaltningsrätten i Uppsala* och *Regionala etikprovingsnämnden i Stockholm*, att den författningstekniska lösningen i promemorian är svåröverskådlig. Det blir i stället tydligare för tillämparna vilka bestämmelser som gäller för etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning om de nödvändiga kompletterande bestämmelserna tas in i en ny lag, lagen med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel. Det bör i den nya lagen föras in en upplysning om att det i läkemedelslagen finns ytterligare kompletterande bestämmelser om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning.

Hänvisningsteknik

Hänvisningar till EU-förordningen i den nya lagen bör, såsom *Regionala etikprovingsnämnden i Umeå* påpekat, vara dynamiska till sin karaktär, i betydelsen att hänvisningarna avser den vid varje tidpunkt gällande lydelsen av EU-förordningen. Hänvisningarna kommer därmed att omfatta även ändringar i EU-förordningen som görs efter dess ikraftträdande. En statisk hänvisning skulle i stället avse EU-förordningen i en viss angiven lydelse. En följd av en sådan hänvisningsteknik är att den nationella författningen normalt behöver ändras varje gång EU-bestämelsen ändras. Statiska hänvisningar kan leda till oklarheter eller brister i lagstiftningen, om lagstiftaren inte uppdaterar en hänvisning till en EU-rättsakt. Hänvisningen till EU-förordningen i den nya lagen bör därför vara dynamisk. En dynamisk hänvisning utesluter dock inte att den nationella lagstiftningen kan komma att behöva ändras om förordningens innehåll ändras.

7.2.2 Den etiska granskningen ska utgå från samma bestämmelser som vid etikprovning av forskning och redovisas i ett yttrande

Regeringens förslag: I den nya lagen ska det anges att resultatet av den etiska granskningen ska redovisas i ett yttrande som ska beslutas av Etikprovningssmyndigheten och lämnas till Läkeemedelsverket. Yttrandet ska innehålla en bedömning av om en ansökan om tillstånd att

utföra klinisk läkemedelsprövning bör beviljas, beviljas på vissa villkor, eller avslås.

Vid etisk granskning av en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning ska vad som i etikprövningslagen anges om utgångspunkter för etikprövning av forskning beaktas. Vad som i den lagen anges om forskningsperson ska då avse försöksperson enligt artikel 2.2.17 i EU-förordningen.

Om en ansökan avser användning av biologiska prover från försökspersoner ska Etikprövningsmyndigheten i sitt yttrande föreslå vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av proverna.

Vid den etiska granskningen ska etikprövningslagens bestämmelser om Etikprövningsmyndighetens avdelningar, beslut och möjlighet att hämta in yttrande från andra myndigheter (remiss) samt huvuddelen av lagens bestämmelser som rör beslutsförhet tillämpas.

I etikprövningslagen ska anges att Etikprövningsmyndigheten har till uppgift att lämna sådana yttranden som anges i den nya lagen.

Promemorians förslag: Överensstämmer delvis med regeringens förslag. I promemorian föreslås att den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning ska utföras av de regionala etikprövningsnämnderna. Det föreslås en lagteknisk lösning som innebär att särskilda definitioner av klinisk läkemedelsprövning och etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska införas i etikprövningslagen samt att etikprövningslagens bestämmelser om godkännande (6 §), utgångspunkter för etikprövningen (7–11 §§), särskilda förutsättningar för godkännande (14 och 15 §§), ansökan (23 §) och beslut (30 §) inte ska tillämpas. Vidare föreslås att den etiska granskningen ska utgå från de kriterier för etikprövning som anges i 7–10 §§ och den särskilda förutsättning för godkännande som anges i 14 § första stycket etikprövningslagen samt att artikel 6 och 7 i EU-förordningen får beaktas.

Remissinstanserna: En majoritet av de remissinstanser som har yttrat sig tillstyrker eller har inga invändningar mot förslaget. Det gäller bl.a. *Karolinska Institutet, Regionala etikprövningsnämnden i Umeå, Sveriges Kommuner och Landsting, Association of CROs active in Sweden (ASCRO) och Cancerfonden.*

Umeå universitet, Regionala etikprövningsnämnden i Umeå, Uppsala läns landsting och Cancerfonden framhåller att samma etiska principer ska gälla för den etiska bedömningen vare sig det gäller klinisk läkemedelsprövning eller annan forskning som avser människor.

De regionala etikprövningsnämnderna i Göteborg, Linköping och Uppsala efterlyser en samordning av begreppen forskningsperson i etikprövningslagen och försöksperson i EU-förordningen. Dessa och flera andra remissinstanser föreslår att definitionen av klinisk läkemedelsprövning i etikprövningslagen ska vara densamma som i EU-förordningen.

Läkemedelsverket ifrågasätter om det är förenligt med EU-förordningen att kriterierna i 7–10 §§ etikprövningslagen ska gälla vid den etiska granskningen och hänvisar till att EU-rätten har företräde och att det i EU-förordningens artikel 4 anges vilka aspekter som får beaktas vid den etiska granskningen (dvs. de aspekter som anges i artikel 6 och 7).

Regionala etikprövningsnämnden i Umeå anser att den i promemorian föreslagna bestämmelsen i 23 a § etikprövningslagen, som anger att artikel 7 får tillämpas, bör ändras så att det framgår att artikeln är tvingande såvitt avser etikprövningsnämndens bedömning.

Läkemedelsverket föreslår att det tydliggörs att ett negativt yttrande från etikprövningsnämnden inte innebär ett obligatoriskt avslag från Läkemedelsverket. *De regionala etikprövningsnämnderna i Göteborg och Uppsala* anser att Läkemedelsverket bör vara bundet att meddela de eventuella villkor som en etikprövningsnämnd uppställt. *SwedenBIO* anser att det är viktigt att det av Läkemedelsverkets beslut framgår hur yttrandet från etikprövningsnämnden har påverkat beslutet så att sökanden får ett fullständigt underlag för ett eventuellt överklagande.

Läkemedelsverket föreslår att bestämmelsen om att ordföranden eller någon annan ledamot i vissa fall får besluta på egen hand inte ska gälla för beslut om yttrande vid den etiska granskningen, eftersom EU-förordningen förutsätter att den etiska granskningen utförs av en kommitté och att minst en lekman deltar i bedömningen.

Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm anser att straffbestämmelsen i 38 § etikprövningslagen bör uppmärksammas och ställning tas till hur påföljden bör regleras när en klinisk läkemedelsprövning påbörjas utan tillstånd av Läkemedelsverket.

Statens beredning för medicinsk och social utvärdering och *Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm* vill uppmärksamma att förslaget om att 6 § i etikprövningslagen inte ska tillämpas vid granskningen innebär att den viktiga uppgiften för den regionala etikprövningsnämnden att godkänna behandlingen av känsliga personuppgifter har fallit bort utan att motsvarande reglering har införts i läkemedelslagen eller på annat sätt. *Datainspektionen* avstyrker förslaget om att vid den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar ersätta ett beslut om etikgodkännande av en etikprövningsnämnd med ett yttrande till Läkemedelsverket mot bakgrund av att det finns betydande oklarheter avseende vilka konsekvenser förslaget får på dataskyddet för den behandling av personuppgifter som blir aktuell vid kliniska läkemedelsprövningar.

Som nämnts i avsnitt 3 har ett antal myndigheter beretts tillfälle att yttra sig över ett utkast till lagrådsremiss med ett förslag som i sak överensstämmer med vad som anges i rutan ovan. Majoriteten av de som har inkommit med yttrande tillstyrker eller har inget att invända mot huvuddelen av förslaget. *Centrala etikprövningsnämnden* anser dock att det kan ifrågasättas att den vetenskapliga granskningen endast ska göras av Läkemedelsverket och hävdar att även Etikprövningsmyndigheten behöver få göra en vetenskaplig granskning om den ska kunna granska enligt bestämmelserna i etikprövningslagen. *Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala* önskar ett klagande om huruvida den etiska granskningen kan ske med samma utgångspunkter som tidigare och hänvisar till bestämmelserna i 13 § etikprövningslagen, 7 kap. 2–4 §§ läkemedelslagen samt till bestämmelserna om information och samtycke i EU-förordningen. *Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm* ställer sig tveksam till den föreslagna begränsningen som innebär att ett ärende inte ska kunna avgöras av ordförande eller någon annan ledamot.

Skälen för regeringens förslag

Resultatet av granskningen ska redovisas i ett yttrande

Enligt EU-förordningen ska en ansökan om tillstånd att utföra en klinisk läkemedelsprövning lämnas in till berörda medlemsstater via EU-portalen och varje medlemsstat ska genom ett enda beslut underrätta sponsorn om huruvida den kliniska prövningen eller väsentliga ändringen har beviljats tillstånd eller tillstånd på vissa villkor, eller om ansökan om tillstånd har avslagits. En konsekvens av att Läkemedelsverket föreslås bli den myndighet som fattar Sveriges beslut är att Etikprövningsmyndigheten inte kommer att kunna fatta ett eget beslut riktat till sponsorn i dessa ärenden. I stället bör resultatet av den etiska granskningen redovisas i ett yttrande som beslutas av myndigheten och lämnas till Läkemedelsverket. Detta förfaringssätt ligger också i linje med EU-förordningens definition av etikkommitté som säger att en sådan är ett oberoende organ som har befogenhet att avge yttranden i samband med tillämpningen av förordningen. Om Etikprövningsmyndigheten får en ansökan om tillstånd att utföra en klinisk läkemedelsprövning direkt från en forskningshuvudman eller sponsor ska myndigheten hänvisa vederbörande till EU-portalen.

Varje medlemsstat ska besluta om huruvida den kliniska läkemedelsprövningen ska beviljas tillstånd, beviljas tillstånd på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd ska avslås. Etikprövningsmyndighetens yttrande bör därför också avse alla dessa aspekter. Av yttrandet bör det därmed framgå om Etikprövningsmyndigheten anser att ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning bör beviljas, beviljas på vissa villkor, eller avslås. Regeringen föreslår att en bestämmelse som reglerar detta införs i den nya lagen.

I artikel 8.4 i EU-förordningen anges att en ansökan ska avslås bl.a. om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela medlemsstaten. Liknande bestämmelser finns i artiklarna 14.10 (senare tillägg av en berörd medlemsstat), 19.2 (beslut om en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten), 20.7 (validering, bedömning och beslut avseende en väsentlig ändring av en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten) och 23.4 (beslut om väsentliga ändringar av de aspekter som omfattas av delarna I och II i utredningsrapporten). För att en ansökan ska kunna beviljas tillstånd av Läkemedelsverket krävs att flera olika förutsättningar enligt EU-förordningen är uppfyllda, varav en således är villkoret att Etikprövningsmyndigheten inte har avgett något sådant negativt yttrande. *Läkemedelsverket* föreslår att det tydliggörs att ett negativt yttrande från etikprövningsnämnden inte innebär ett obligatoriskt avslag från Läkemedelsverket. Regeringen konstaterar att det framgår av EU-förordningen att Läkemedelsverket inte kan bevilja tillstånd till en klinisk läkemedelsprövning om Etikprövningsmyndigheten har avgett ett negativt yttrande.

De regionala etikprövningsnämnderna i Göteborg och Uppsala anser att Läkemedelsverket bör vara bundet att meddela de eventuella villkor som en etikprövningsnämnd har uppställt. *SwedenBIO* anser att det är viktigt att det av Läkemedelsverkets beslut framgår hur yttrandet från etikprövningsnämnden har påverkat beslutet så att sökanden får ett full-

ständig underlag för ett eventuellt överklagande. Regeringen konstaterar att det ännu inte är klart hur EU-portalen, EU-databasen och besluten kommer att vara utformade. Om en ansökan avslås är det dock naturligtvis viktigt att skälen för beslutet framgår av Läkemedelsverkets beslut, också i de delar som avser avslag på grund av att Etikprövningsmyndigheten har avgett ett negativt yttrande. Likaså är det nödvändigt att sådana eventuella villkor för den kliniska läkemedelsprövningen som Etikprövningsmyndigheten anger i sitt yttrande till Läkemedelsverket kommer sponsorn till del genom Läkemedelsverkets beslut. Förslag till författningsändringar av bl.a. läkemedelslagen har lämnats i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar.

För tydlighets skull bör uppgiften att yttra sig över ansökningar om godkännande av kliniska läkemedelsprövningar som anges i EU-förordningen läggas till i de bestämmelser som rör Etikprövningsmyndighetens uppgifter i 24 § etikprövningslagen. Konsekvenser för dataskyddet behandlas i avsnitt 7.2.3 nedan.

Utgångspunkterna för etikprövning av forskning ska ligga till grund för bedömningen

Medlemsstaterna är fria att utforma den etiska granskningen och etikkommittéerna i enlighet med nationell rätt. En förutsättning är dock att man tar hänsyn till artikel 2.2.11 (definition av etikkommitté) och att tidsramar och förfaranden i EU-förordningen beaktas. Etikkommitténs granskning får enligt EU-förordningen (artikel 4) omfatta de aspekter som behandlas i del I i den utredningsrapport för tillstånd för en klinisk prövning som avses i artikel 6 och del II i den utredningsrapport som avses i artikel 7, enligt vad som lämpar sig för respektive berörda medlemsstat.

Regeringen anser att den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar bör vara så lik etikprövning av annan forskning som möjligt, inom de ramar som anges i EU-förordningen. Även om beslutsprocesserna kommer att skilja sig åt är det viktigt att Sverige inte får två olika etiska system för bedömning av forskning som avser människor. Regeringen håller således med de remissinstanser, bl.a. *Göteborgs universitet*, *Umeå universitet*, *Regionala etikprövningsnämnden i Umeå*, *Uppsala läns landsting* och *Cancerfonden*, som har påpekat vikten av att samma etiska principer ska gälla för den etiska bedömningen vare sig det gäller klinisk läkemedelsprövning eller annan forskning som avser människor.

Läkemedelsverket ifrågasätter om det är förenligt med EU-förordningen att kriterierna i 7–10 §§ etikprövningslagen ska gälla vid den etiska granskningen och hänvisar till att EU-rätten har företräde samt att det i EU-förordningens artikel 4 anges vilka aspekter som får beaktas vid den etiska granskningen (dvs. de aspekter som anges i artikel 6 och 7). *Regionala etikprövningsnämnden i Umeå* anser att det av etikprövningslagen bör framgå att förordningens artikel 7 är tvingande såvitt avser etikprövningsnämndens bedömning.

Regeringen bedömer till skillnad från dessa remissinstanser att EU-förordningens artiklar 6 och 7 inte är tvingande för just Etikprövnings-

myndigheten, i den betydelse att myndigheten i sin granskning skulle vara tvungad att bedöma enbart dessa aspekter och inte skulle kunna göra sin bedömning utifrån de etiska utgångspunkter som uppställs i etikprovningenslagen. För det första är EU-förordningen formulerad så att etikkommitténs granskning får omfatta de aspekter som behandlas i artiklarna 6 och 7, enligt vad som lämpar sig för respektive berörd medlemsstat, och i artikel 4 sägs också att den etiska granskningen ska utföras i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten. Det är alltså inte nödvändigt att etikkommittén beaktar alla aspekter i artiklarna 6 och 7 i sin granskning. Däremot ska alla dessa aspekter ha bedömts inom ramen för Sveriges beslutsprocess när Läkemedelsverket fattar det slutliga beslutet om tillstånd. Regeringen avser inte att reglera vilka aspekter eller områden av ansökningshandlingarna som Etikprovningensmyndigheten ska granska, men gör bedömningen att myndighetens yttrande kommer att ligga till grund för den slutliga bedömningen av flertalet av aspekterna.

För det andra är aspekterna i artiklarna 6 och 7 formulerade som områden att granska, inte som principer eller dylikt som ger vägledning till hur bedömningen ska göras. Av EU-förordningens ingresspunkt 83 framgår att förordningen värnar de grundläggande rättigheter och principer som erkänns i EU-stadgan om de grundläggande rättigheterna och att dessa rättigheter och principer bör ligga till grund för medlemsstaternas tillämpning av förordningen. Ingresspunkt 1 säger att försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande bör skyddas, och att försökspersonernas intressen alltid bör ha företräde framför andra intressen. De utgångspunkter för etikprovningen som anges i etikprovningenslagens 7–11 §§ är för det första att forskning får godkännas endast om den kan utföras med respekt för människovärdet, och att mänskliga rättigheter och grundläggande friheter alltid ska beaktas vid etikprovningen samtidigt som hänsyn ska tas till intresset av att ny kunskap kan utvecklas genom forskning. Vidare ska människors välfärd ges företräde framför samhällets och vetenskapens behov. Forskning får godkännas bara om de risker som den kan medföra för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet uppvägs av dess vetenskapliga värde. Forskning får däremot inte godkännas, om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersoners hälsa, säkerhet och personliga integritet. Vidare får forskning bara godkännas om den ska utföras av eller under överinseende av en forskare som har den vetenskapliga kompetens som behövs. Dessa utgångspunkter är etiska principer som ligger i linje med de nämnda ingresspunkterna i EU-förordningen, och regeringen anser att inget hindrar att dessa utgångspunkter ska beaktas i ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprovning. Regeringen föreslår därför att det i den nya lagen införs en bestämmelse om att de utgångspunkter för etikprovning av forskning som listas i etikprovningenslagen ska beaktas vid den etiska bedömningen av ansökningar om tillstånd till klinisk läkemedelsprovning.

Centrala etikprovningsnämnden anser i sitt yttrande över ett utkast till lagrådsremiss att det kan ifrågasättas att den vetenskapliga granskningen ska göras av enbart Läkemedelsverket, och hävdar att även Etikprovningensmyndigheten behöver få göra en vetenskaplig granskning om den ska kunna granska enligt bestämmelserna i etikprovningenslagen. Regeringen anser att förslaget att Etikprovningensmyndigheten ska göra den

etiska granskningen enligt EU-förordningen med beaktande av etikprövningslagens utgångspunkter för etikprövning av forskning innebär att den etiska granskningen kommer att motsvara den etikprövning som görs av annan forskning. Att beakta dessa utgångspunkter innebär att bedöma t.ex. forskningens vetenskapliga värde och om det förväntade resultatet kan uppnås på ett annat sätt som innebär mindre risker för forskningspersonerna (jfr 9 och 10 §§ etikprövningslagen). En bedömning av vissa vetenskapliga aspekter av kliniska läkemedelsprövningar kommer på så vis att ingå i Etikprövningsmyndighetens uppdrag.

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala har efterlyst ett klagörande för vad som ska gälla för information och samtycke vid den etiska granskningen. Nämnden har i detta sammanhang hänfört sig till bestämmelserna i 13 § etikprövningslagen, 7 kap. 2–4 §§ läkemedelslagen och bestämmelserna om information och samtycke i EU-förordningen. Den nämnda paragrafen i etikprövningslagen hör inte till de bestämmelser som Etikprövningsmyndigheten ska beakta vid sin bedömning. Som framgår ovan är det vad som anges om utgångspunkter för etikprövning av forskning som anges i 7–11 §§ etikprövningslagen som Etikprövningsmyndigheten ska beakta. När det gäller information och samtycke gäller i stället följande. I kapitel V i EU-förordningen finns bestämmelser om skydd för försökspersoner och informerat samtycke. I lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar har föreslagits att nuvarande 7 kap. läkemedelslagen som innehåller bl.a. bestämmelser om information och samtycke ska upphävas. Dock finns i den lagrådsremissen förslag om vissa kompletterande bestämmelser till EU-förordningen vad avser bl.a. underåriga försökspersoner. Det föreslås också att det i läkemedelslagen förs in en upplysning om att bestämmelser om kliniska läkemedelsprövningar på människor finns i EU-förordningen. Det är således bestämmelserna om information och samtycke i den direkt tillämpliga EU-förordningen som ska beaktas vid den etiska granskningen tillsammans med de kompletterande bestämmelser om information och samtycke som föreslås i läkemedelslagen. I 11 a § etikprövningslagen anges för närvarande att de bestämmelser som finns i 7 kap. 6 och 7 §§ läkemedelslagen ska tillämpas vid etikprövning av klinisk läkemedelsprövning. Eftersom det i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås att 7 kap. läkemedelslagen ska upphöra att gälla, föreslås här att även 11 a § etikprövningslagen ska upphävas.

Begreppen försöksperson och forskningsperson ska samordnas

I vissa av de bestämmelser i etikprövningslagen som ska beaktas vid Etikprövningsmyndighetens bedömning av ansökningar om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning förekommer termen forskningsperson. I EU-förordningen används i stället ordet försöksperson. Regeringen anser därför att det i den nya lagen bör införas en bestämmelse om att vad som i etikprövningslagen anges om forskningsperson i stället ska avse försöksperson enligt artikel 2.17 i EU-förordningen, så som föreslagits av bl.a. *de regionala etikprövningsnämnderna i Göteborg, Linköping och Uppsala*.

Etikprövningsmyndigheten ska föreslå vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av biologiska prover

Enligt EU-förordningens artikel 7.1 h ska varje medlemsstat bedöma ansökan med avseende på överensstämmelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersoner. Sådana regler finns i dag i lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (biobankslagen) och etikprövningslagen. En biobank är biologiskt material från en eller flera människor som samlas och bevaras tills vidare eller för en bestämd tid och vars ursprung kan härledas till den eller de människor från vilka materialet härrör. En biobank som ska användas för ändamål som avser forskning eller klinisk prövning får enligt 2 kap. 3 § biobankslagen inrättas först efter prövning och godkännande av en etikprövningsnämnd (i framtiden den föreslagna Etikprövningsmyndigheten). Om en befintlig biobank ska börja användas för forskning eller klinisk prövning ska etikprövningsnämnden/Etikprövningsmyndigheten i samband med sitt godkännande av det nya ändamålet också besluta om vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för att vävnadsproverna i banken ska få användas för det nya ändamålet (3 kap. 5 § biobankslagen). Enligt 15 § etikprövningslagen ska det vid ett godkännande av forskning som avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa bestämmas vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av det nya materialet. I och med att regeringen nu föreslår att Etikprövningsmyndigheten inte ska fatta det slutgiltiga beslutet i fråga om godkännande av sådan forskning som består i klinisk läkemedelsprövning, blir bestämmelsen i etikprövningslagen inte tillämplig och bestämmelserna i biobankslagen måste ändras.

Regeringen anser att utgångspunkten ska vara att den etiska granskning som Etikprövningsmyndigheten kommer att göra av en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning ska omfatta den prövning som avses i biobankslagens bestämmelser. Bestämmelserna måste dock ändras så att de passar den beslutsstruktur som EU-förordningen innebär. Därför föreslår regeringen, i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar, ändringar i biobankslagen, såvitt gäller klinisk läkemedelsprövning, som innebär att en biobank ska få inrättas och prover i en existerande biobank ska få användas för nytt ändamål, om uppgifter om insamling, lagring och användning av biologiska prover anges i ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning och tillstånd har beviljats enligt läkemedelslagen eller tillstånd ska anses ha beviljats i enlighet med artiklarna 8.6, 14.11, 19.4, 20.8 och 23.6 i EU-förordningen (se avsnitt 6.2). Regeringen föreslår vidare att det i den föreslagna lagen med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel ska anges att Etikprövningsmyndigheten i sitt yttrande över en ansökan ska föreslå vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av biologiska prover från försökspersoner, när sådana prover förekommer. Sådana krav bör sedan uppställas som villkor i det slutliga beslutet om tillstånd till den kliniska prövningen.

Vissa av etikprövningslagens förfaranderegler ska tillämpas

I etikprövningslagen finns bestämmelser om Etikprövningsmyndighetens beslutsfattande. Regeringen anser att dessa bestämmelser, med några undantag, är väl anpassade till den nya uppgiften att lämna yttranden i enlighet med EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar. Regeringen föreslår därför att det i den nya lagen anges att etikprövningslagens bestämmelser om Etikprövningsmyndighetens verksamhetsregioner och avdelningar, beslut och möjlighet att hämta in yttrande från andra myndigheter (remiss) samt huvuddelen av de bestämmelser som rör beslutsförhet ska tillämpas vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning (25–26 §§ och 27 § första och andra styckena, 28 § och 30 §).

Bestämmelsen i 27 § tredje stycket etikprövningslagen anger att en avdelning inom Etikprövningsmyndigheten får lämna över till ordföranden, eller någon annan ledamot, att efter prövning i sak avgöra ett visst ärende eller ärenden som är sådana att tidigare vägledande avgöranden kan tillämpas eller som annars är av sådant slag att de inte behöver avgöras av avdelningen. Den bestämmelsen bedöms, i enlighet med vad *Läkemedelsverket* föreslår och trots invändningen från *Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm*, inte kunna tillämpas eftersom artikel 2.2.11 i EU-förordningen kräver att när ett yttrande lämnas av en etikkommitté ska synpunkter beaktas från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer (se vidare avsnitt 7.3.1 och avsnitt 9). I 29 § etikprövningslagen finns vidare en bestämmelse om att Etikprövningsmyndigheten ska lämna över ett ärende för avgörande av Överklagandenämnden för etikprövning om en avdelning inom myndigheten är oenig om utgången av etikprövningen. Att tillämpa en möjlighet till överlämnande av ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning bedöms inte vara rimligt utifrån de tidsramar som kommer att gälla enligt EU-förordningen eftersom det skulle vara mycket svårt att hinna med etisk granskning av både Etikprövningsmyndigheten och Överklagandenämnden för etikprövning. Inte heller 29 § etikprövningslagen bör därför göras tillämplig i förfarandet enligt den nya lagen.

Särskilt om straff

Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm anser att straffbestämmelsen i 38 § etikprövningslagen bör uppmärksammas och att man bör ta ställning till hur påföljden bör regleras när en klinisk läkemedelsprövning påbörjas utan tillstånd av Läkemedelsverket. Regeringen har i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar lämnat förslag om straffbestämmelser för brott mot tillståndsplikten som gäller för kliniska läkemedelsprövningar.

Dataskydd

Datainspektionen avstyrker förslaget om att vid den etiska granskningen av kliniska läkemedelsprövningar ersätta ett beslut om etikgodkännande av en etikprövningsnämnd med ett yttrande till Läkemedelsverket mot bakgrund av att det finns betydande oklarheter avseende vilka konsekvenser förslaget får på dataskyddet för den behandling av personuppgifter som blir aktuell vid kliniska läkemedelsprövningar.

Enligt EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar får en klinisk läkemedelsprövning genomföras endast om försökspersonernas rätt till skydd enligt direktiv 95/46/EG (dataskyddsdirektivet) är säkerställt (artikel 28.1 d). Dataskyddsdirektivet är genomfört i svensk rätt genom personuppgiftslagen (1998:204). I artikel 56 i EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreskrivs att försökspersonernas personuppgifter skyddas i enlighet med gällande rätt avseende skydd av personuppgifter. Dataskyddsdirektivet kommer den 25 maj 2018 att ersättas av Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2016/679 av den 27 april 2016 om skydd för fysiska personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter och om upphävande av direktiv 95/46/EG (allmän dataskyddsförordning). Av förordningen framgår att hänvisningar till det upphävda direktivet ska anses som hänvisningar till förordningen (artikel 94).

Regeringen har mot bakgrund av den kommande dataskyddsreformen den 21 december 2017 beslutat lagrådsremissen Ny dataskyddslag, i vilken föreslås att personuppgiftslagen upphävs och en ny generell lag med kompletterande bestämmelser till EU:s dataskyddsförordning (dataskyddslagen) införs. Med anledning av dataskyddsreformen finns även behov av att se över sektorsspecifik personuppgiftslagstiftnings förenlighet med dataskyddsförordningen. Som en del i detta arbete har regeringen gett en särskild utredare i uppdrag att bl.a. analysera vilken reglering av personuppgiftsbehandling för forskningsändamål som kan behövas med anledning av dataskyddsförordningen och att analysera vilka anpassningar av etikprövningslagen som behöver göras. Utredningen, som har antagit namnet Forskningsdatautredningen (U 2016:04), överlämnade i juni 2017 betänkandet Personuppgiftsbehandling för forskningsändamål (SOU 2017:50). Förslagen i det betänkandet bereds för närvarande inom Regeringskansliet. De frågor om dataskydd som är relevanta vid klinisk läkemedelsprövning behandlas inom ramen för det lagstiftningsärendet och inte i denna lagrådsremiss.

7.2.3 Beslutet om yttrande till Läkemedelsverket ska inte få överklagas

Regeringens förslag: Etikprövningsmyndighetens beslut om yttrande om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska inte få överklagas. En bestämmelse med den innebörden ska införas i den nya lagen.

Promemorians förslag: Överensstämmer i huvudsak med regeringens förslag. I promemorian föreslås en annan lagteknisk lösning.

Remissinstanserna: En majoritet av de remissinstanser som har yttrat sig tillstyrker eller har inga invändningar mot förslaget. Det gäller bl.a. *Association of CROs active in Sweden (ASCRO)*, *Läkemedelsindustriförbundet* och *Reumatikerförbundet*.

Västerbottens läns landsting och *Apotekarsocieteten* påpekar att det saknas en konsekvensanalys av förslaget. *Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg* och *Centrala etikprövningsnämnden* anser att bestämmelsen om överklagandeförbud bör komma till tydligare uttryck. *Re-*

gionala etikprövningsnämnden i Stockholm uppmärksammar i sitt remissvar avseende promemorian Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:11) att det enligt förvaltningsrättslig praxis torde vara möjligt att överklaga ett beslut om ett yttrande vilket, såsom i förevarande fall, är bindande för en annan myndighet.

Skåne läns landsting anser att yttrandet till Läkemedelsverket ska kunna överklagas till Centrala etikprövningsnämnden vars beslut inte ska kunna överklagas till allmän förvaltningsdomstol.

Skälen för regeringens förslag: I dag gäller att Läkemedelsverkets beslut om kliniska läkemedelsprövningar får överklagas till allmän förvaltningsdomstol och att en regional etikprövningsnämnds beslut om etikprövning av kliniska läkemedelsprövningar får överklagas till Centrala etikprövningsnämnden. När EU-förordningen börjar tillämpas ska beslut i ett ärende om tillstånd för klinisk läkemedelsprövning fattas genom ett enda beslut i en medlemsstat, och medlemsstaten ska erbjuda ett överklagandeförfarande för ett avslagsbeslut. I lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen har det noga övervägts vilken instans som bör överpröva ett sådant avslagsbeslut, eftersom beslutet kan komma att innehålla frågor som för närvarande prövas av olika överklagandeinstanser. I den lagrådsremissen föreslås att beslutet, som kommer att fattas av Läkemedelsverket, ska få överklagas till allmän förvaltningsdomstol. Det föreslås också att det införs en bestämmelse i läkemedelslagen om att domstolen i sin överprövning får inhämta ett yttrande från Överklagandenämnden för etikprövning. Därmed säkerställs att de etiska frågorna belyses på ett allsidigt sätt vid överklagandet. Ett överklagandeförfarande gällande Etikprövningsmyndighetens yttrande bedöms mot bakgrund av detta inte vara lämpligt.

Regeringen anser, såsom remissinstanserna påpekat, att bestämmelsen om överklagandeförbud bör komma till ett tydligt uttryck. Det är därför lämpligt att det i den nya lagen uttryckligen framgår att Etikprövningsmyndighetens beslut om yttrande över etisk granskning av läkemedelsprövning inte får överklagas.

7.3 Etikprövningsmyndighetens ledamöter

7.3.1 Minst en ledamot ska företräda patientorganisation

Regeringens förslag: Vid de avdelningar inom Etikprövningsmyndigheten som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska minst en av de ledamöter som företräder allmänna intressen företräda en eller flera patientorganisationer. En bestämmelse om detta ska införas i etikprövningslagen.

Promemorians förslag: Överensstämmer i sak med regeringens förslag. I promemorian föreslås också att landstingen ska nominera dessa ledamöter.

Remissinstanserna: Majoriteten av de remissinstanser som har yttrat sig tillstyrker eller har inga invändningar mot förslaget. Det gäller bl.a.

Sveriges Kommuner och Landsting, Uppsala läns landsting, Västerbotens läns landsting, Apotekarsocieteten, Cancerfonden och Reumatikerförbundet.

Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala anser att det inte följer av en bestämmelse om att patientorganisationer ska vara representerade vid de avdelningar som utför klinisk läkemedelsprövning att sådana representeranter ska medverka vid beslut om yttrandena och att detta bör säkerställas på samma sätt som gäller expertis inom barnmedicin, psykiatri och geriatrik genom ett tillägg i 13 § i etikprövningsförordningen.

Reumatikerförbundet hävdar att det är mycket positivt att det ska finnas företrädare för patientorganisationer i etikprövningsnämnderna, men att landstingen inte har kännedom, kompetens eller mandat att föreslå sådana företrädare.

Karolinska institutet anser att det kan vara problematiskt att allmänrepresentanter delvis skulle utgöras av personer från patientorganisationer eftersom patientorganisationer endast finns för vissa diagnoser.

Skälen för regeringens förslag: Enligt nu gällande bestämmelser i etikprövningslagen och etikprövningsförordningen ska det i varje avdelning i en regional etikprövningsnämnd finnas fem ledamöter och fem ersättare som företräder allmänna intressen. Regeringen har föreslagit att samma antal ledamöter ska finnas i den nya Etikprövningsmyndighetens avdelningar men gjort bedömningen att ersättarna ska vara färre. När de regionala etikprövningsnämnderna infördes anförde regeringen i propositionen Etikprövning av forskning (prop. 2002/03:50) att deltagandet av allmänrepresentanter med annan erfarenhet av forskning än den som ledamöterna med vetenskaplig kompetens har, t.ex. som patient eller anhörig, är värdefullt för en allsidig belysning av etikfrågorna (s. 153). Gällande reglering ställer dock inga specifika krav på att allmänrepresentanterna ska vara t.ex. patienter eller anhöriga.

Enligt definitionen i artikel 2.2.11 i EU-förordningen ska den nationella etikkommittén ha befogenhet att avge yttranden med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer. Dagens reglering räcker inte för att säkerställa beaktande av synpunkter från patienter eller patientorganisationer. Sådana synpunkter skulle kunna tas in antingen i form av yttranden eller genom att företrädare för patienter eller patientorganisationer är representerade i de avdelningar inom Etikprövningsmyndigheten som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Regeringen har övervägt att patienters eller patientorganisationers medverkan ska säkerställas på samma sätt som gäller särskild kompetens inom barnmedicin, psykiatri och geriatrik, såsom *Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala* föreslagit. Frågan om särskild kompetens vid prövning av vissa ärenden hos de regionala etikprövningsnämnderna regleras för närvarande i 13 § förordningen med instruktion för de regionala etikprövningsnämnderna. I ärenden om prövning av forskning som avser underåriga personer eller personer som är ur stånd att lämna samtycke till forskning, ska det vid prövningen inom avdelningen finnas särskild kompetens eller ett särskilt inhämtat yttrande från en expert i frågan. Den särskilda kompetens som avses är kompetens inom barnmedicin, psykiatri eller geriatrik vid avdelningar som prövar ansökningar som gäller medicinsk forskning, respektive kompetens inom

sådan forskning som är aktuell i ärendet vid avdelningar som prövar ansökningar som gäller övrig forskning.

Bestämmelser om sekretess i etikprövningsverksamheten försvårar dock att ett yttrande hämtas in från representanter för patienter eller patientorganisationer. I 24 kap. 3 § offentlighets- och sekretesslagen (OSL) föreskrivs om viss sekretess i verksamhet som består i etikprövning. Enligt 2 kap. 1 § samma lag gäller ett förbud för myndigheter att röja eller utnyttja en uppgift enligt offentlighets- och sekretesslagen eller enligt lag eller förordning som denna lag hänvisar till. Ett sådant förbud gäller också enligt andra stycket i paragrafen för en person som fått kännedom om uppgiften genom att för det allmännas räkning delta i en myndighets verksamhet 1) på grund av anställning eller uppdrag hos myndigheten, 2) på grund av tjänsteplikt, eller 3) på annan liknande grund.

När det gäller den expertis inom t.ex. barnmedicin, psykiatri och geriatrik som det talas om i 13 § förordningen med instruktion för de regionala etikprövningsnämnderna, omfattas utomstående experter av bestämmelsen i 2 kap. 1 § 3 OSL även om det inte föreligger något egentligt uppdragsavtal (prop. 1979/80:2 Del A, s. 128). Däremot torde en patient eller en patientorganisation inte omfattas av förbudet. Behovet av tystnadsplikt för dessa skulle emellertid kunna tillgodoses genom att handlingarna lämnas ut med förbehåll som inskränker den enskildes rätt att lämna uppgiften vidare enligt 10 kap. 14 § OSL. Men ett förbehåll får bara ställas upp i förhållande till en enskild mottagare. Ett förbehåll kan vidare inte meddelas generellt utan angivande av vem inom t.ex. en organisation det riktar sig till (JO 1992/93 s. 197 och JO 1994/95 s. 574).

Ett alternativ skulle då kunna vara att införa en lagstadgad tystnadsplikt, men det framstår som ett onödigt krångligt alternativ. Regeringen finner därför, och mot bakgrund av ovanstående, att det lämpligaste är att företrädare för patienter eller patientorganisationer ingår som ledamöter i de av Etikprövningsmyndighetens avdelningar som prövar medicinsk forskning, även om antalet ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning är relativt litet. De flesta ärenden som dessa avdelningar prövar rör andra typer av medicinsk forskning än klinisk läkemedelsprövning, men det framstår som orimligt att utse ledamöter som enbart deltar i granskningen av det fåtal ärenden som rör kliniska läkemedelsprövningar. Att få synpunkter från företrädare för patienter eller patientorganisationer i alla ärenden som rör medicinsk forskning är också värdefullt.

EU-förordningen ger ingen vägledning i fråga om hur en patient i detta sammanhang ska definieras. Någon definition av begreppet patient finns inte heller i svensk lagstiftning. För att underlätta utnämmandet av representanter för patienter eller patientorganisationer till Etikprövningsmyndigheten gör regeringen bedömningen att dessa representanter bör sökas bland patientorganisationer. Det föreslås därför att det i etikprövningslagen ska införas en bestämmelse om att minst en av de ledamöter som företräder allmänna intressen vid de avdelningar som utför etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska representera en eller flera patientorganisationer. Detsamma bör gälla minst en av ersättarna.

Det är i dag landstingen som nominerar de ledamöter och ersättare i de regionala etikprövningsnämnderna som företräder allmänna intressen,

och regeringen har i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor gjort bedömningen att detsamma ska gälla de ledamöter och ersättare som företräder allmänna intressen i den kommande Etikprövningsmyndigheten. Eftersom landstingen är sjukvårdshuvudmän bör de vara väl lämpade att hitta representanter för patientorganisationer att nominera. Det bör alltså vara landstingen som ger förslag på ledamöter och ersättare som representerar patientorganisationer. Frågan om vem som ska ge förslag på ledamöter och ersättare som representerar patientorganisationer bör regleras i förordning.

7.3.2 Ytterligare kompletteringar som gäller ledamöter behövs på förordningsnivå

Enligt artikel 9 i EU-förordningen ska medlemsstaterna se till att bedömningen av ansökningarna görs gemensamt av ett rimligt antal personer vilka tillsammans har nödvändig kompetens och erfarenhet. Artikel 10 handlar om att särskild hänsyn ska tas när det gäller sårbara personer. Artikeln beskriver att särskild hänsyn ska tas till sakkunskap eller råd som inhämtats om den aktuella gruppen eller sjukdomen i de fall försökspersonerna är underåriga, inte beslutskompetenta eller gravida eller ammande kvinnor, eller när de tillhör andra specifika grupper eller undergrupper av försökspersoner. Med specifika grupper avses enligt ingresspunkt 19 i EU-förordningen exempelvis äldre personer eller personer som lider av sällsynta eller mycket sällsynta sjukdomar.

Enligt nuvarande 13 § förordningen med instruktion för regionala etikprövningsnämnder ska det i ärenden om prövning av forskning som avser underåriga personer eller personer som är beslutsoförmögna finnas särskild kompetens eller ett särskilt inhämtat yttrande från en expert i frågan. I bestämmelsen specificeras att den särskilda kompetens som avses är kompetens inom barnmedicin, psykiatri eller geriatrik vid avdelningar som prövar ansökningar som gäller medicinsk forskning. Innehållet bedöms av regeringen motsvara EU-förordningens artikel 10 såvitt avser forskning som gäller underåriga personer och personer som är beslutsoförmögna. Emellertid preciserar artikel 10 i förordningen ytterligare krav på kompetens avseende gravida och ammande kvinnor och försökspersoner som tillhör andra specifika grupper eller undergrupper. Regeringen avser därför att komplettera bestämmelserna i förordning så att det rörande sådana sårbara försökspersoner finns tillgång till särskild kompetens eller ett särskilt inhämtat yttrande från en expert i frågan.

I syfte att garantera oberoende och insyn ska medlemsstaterna enligt EU-förordningens artikel 9 se till att de personer som bedömer om ansökan kan beviljas tillstånd och bedömer den med avseende på de aspekter som behandlas i delarna I och II i utredningsrapporten, inte har några ekonomiska eller personliga intressen som skulle kunna påverka deras opartiskhet. Dessa personer ska varje år lämna en redogörelse för sina ekonomiska intressen. Regeringen avser att i förordning specificera till vem de berörda ledamöterna och ersättarna i Etikprövningsmyndighetens avdelningar ska lämna sin redogörelse.

7.4 Etikprövningsmyndigheten behöver inte få regelbundna rapporter om biverkningar

I lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås att Läkemedelsverket ska ha tillsyn över efterlevnaden av EU-förordningen och bl.a. kunna återkalla tillstånd eller utfärda förbud att fortsätta prövningen om kraven i förordningen inte längre uppfylls. Det blir Läkemedelsverkets uppgift att bedöma den information som sponsorn lämnar om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar, säkerheten hos prövningsläkemedlen, allvarliga överträdelser av EU-förordningen eller prövningsprotokollet och oförutsedda händelser som kan påverka förhållandet mellan nytta och risk.

Skåne läns landsting anser att etikprövningsnämnderna bör få regelbundna, åtminstone årliga, rapporter om oförutsedda händelser och allvarliga biverkningar. Regeringen bedömer att Etikprövningsmyndigheten inte på regelbunden basis bör få sådan information skickad till sig bl.a. med hänsyn till att myndigheten kommer att sakna möjlighet att återkalla ett lämnat positivt yttrande. Läkemedelsverket bör dock lämpligen, inom ramen för sin tillsyn och bedömning av ovan nämnda information, hämta in yttrande från Etikprövningsmyndigheten om det bedöms nödvändigt för att ärendet ska kunna utredas fullständigt.

7.5 Avgift för den etiska granskningen

En medlemsstat får enligt EU-förordningen inte kräva att avgifter ska betalas till flera organ som deltar i prövningen. Därför görs i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar bedömningen att någon avgift för kliniska läkemedelsprövningar inte längre ska regleras i bilaga 2 till etikprövningsförordningen och att Läkemedelsverket bör ta ut en avgift som avser både verkets egen granskning och den etiska granskningen.

7.6 EU-förordningen och sekretess

7.6.1 EU-förordningen innehåller vissa bestämmelser om sekretess

Enligt EU-förordningen ska information om kliniska läkemedelsprövningar lämnas in i den EU-portal som Europeiska läkemedelsmyndigheten ska upprätthålla enligt artikel 80 i EU-förordningen. Den information som lämnas in via portalen ska lagras i den EU-databas som beskrivs i artikel 81. Databasen upprättas bl.a. för att de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter ska kunna samarbeta när det är nödvändigt för tillämpningen av EU-förordningen och för att de ska kunna söka efter specifika kliniska läkemedelsprövningar. I lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås att Läkemedelsverket ska utses som den behöriga myndighet som avses i artikel 81 och därmed utföra de uppgifter som

ankommer på en berörd medlemsstat enligt artikeln. Det är i skrivande stund inte klart om Etikprövningsmyndigheten kommer att få direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen. Det framstår dock som troligt att myndigheten kommer att få sådan direktåtkomst.

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

Den andra sekretessgrunden (skydd för affärshemligheter) är relevant för den etiska granskning som Etikprövningsmyndigheten ska göra. När det gäller den tredje sekretessgrunden (konfidentiell kommunikation mellan medlemsstater) kan konstateras att det i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreslås att Läkemedelsverket ska vara den myndighet i Sverige som hanterar sådan kommunikation. Det föreslås också att Läkemedelsverket ska vara den myndighet som har tillsyn över tillämpningen av EU-förordningen (jfr den fjärde sekretessgrunden).

Vidare anges i artikel 81.5 i EU-förordningen att såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande, ska uppgifterna i ansökan inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats. I artikel 81.7 anges därutöver att försökspersonernas personuppgifter inte ska vara allmänt tillgängliga.

Enligt ingresspunkt 68 bör vid tillämpningen av förordningen inte den kliniska prövningens huvuddrag, slutsatsen om del I i utredningsrapporten för tillståndet för en klinisk prövning och beslutet om tillståndet för den kliniska prövningen eller en väsentlig ändring av den kliniska prövningen, betraktas som affärshemligheter.

Utöver den andra sekretessgrunden i artikel 81.4 är såväl artikel 81.5, artikel 81.7 som ingresspunkt 68 relevanta för Etikprövningsmyndigheten vid dess etiska granskning enligt den föreslagna lagen med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel. Om Etikprövningsmyndigheten får direktåtkomst även till andra uppgifter i EU-databasen som ska skyddas enligt EU-förordningen måste dock Etikprövningsmyndigheten ha en möjlighet att kunna skydda dem.

7.6.2 Den svenska offentlighetsprincipen

Offentlighetsprincipen innebär att allmänheten och massmedierna ska ha insyn i statens och kommunernas verksamhet. Denna princip kommer till uttryck i grundlag, bl.a. genom bestämmelserna i 2 kap. tryckfrihetsförordningen (TF) om envars rätt att ta del av allmänna handlingar. Enligt 2 kap. 2 § första stycket TF får rätten att ta del av allmänna handlingar begränsas endast om det är påkallat med hänsyn till vissa angivna intressen, t.ex. skyddet för enskilda personliga och ekonomiska förhållanden, myndighets verksamhet för inspektion, kontroll eller annan tillsyn eller rikets förhållande till annan stat eller mellanfolklig organisation. En sådan begränsning ska enligt 2 kap. 2 § andra stycket TF anges noga i en bestämmelse i en särskild lag eller, om det i visst fall är lämpligare, i en annan lag vartill den särskilda lagen hänvisar. Efter bemyndigande i en sådan bestämmelse får regeringen genom förordning meddela närmare föreskrifter om bestämmelsens tillämplighet. Den särskilda lagen är offentlighets- och sekretesslagen (2009:400, OSL) och regeringen har meddelat föreskrifter om bestämmelsernas tillämplighet i offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641, OSF).

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

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

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

letterande sekretesskyddet regleras särskilt, antingen i form av en sekretessbestämmelse eller med hjälp av en bestämmelse om överföring av sekretess som tar sikte på samarbetet i fråga (prop. 2012/13:192 s. 30).

Läkemedelsverket kommer att få tillgång till de uppgifter som ska finnas i EU-databasen genom direktåtkomst. Det är dock ännu inte avgjort om Läkemedelsverket ska skicka ansökningarna om klinisk läkemedelsprövning till Etikprövningsmyndigheten eller om Etikprövningsmyndigheten också kommer att få direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen. Det framstår dock som mest troligt att Etikprövningsmyndigheten kommer att få sådan direktåtkomst till uppgifterna. Vilken ordning som slutligen bestäms kommer således att påverka om 15 kap. 1 a § OSL kommer att vara tillämplig hos Etikprövningsmyndigheten. Om Etikprövningsmyndigheten får direktåtkomst kommer 15 kap. 1 a § OSL att vara tillämplig på samtliga uppgifter som myndigheten får via databasen under förutsättning att det finns en sekretessgrund i EU-förordningen.

Det finns i dag en paragraf i OSL som reglerar sekretess i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt etikprövningslagen till skydd för enskilda (24 kap. 3 § OSL). Sekretess gäller i sådan verksamhet dels för uppgift om en enskilds personliga förhållanden, om det inte står klart att uppgiften kan röjas utan att den enskilde eller någon närstående till denne lider men, dels för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs. Sekretessen gäller dock enligt andra stycket inte beslut i ärende. För uppgift i allmän handling gäller sekretessen för uppgift om en enskilds personliga förhållanden i högst sjuttio år och för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden i högst tjugo år. Då denna paragraf bara reglerar sekretess i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt etikprövningslagen kommer den inte att vara tillämplig i verksamhet enligt den i denna lagrådsremiss föreslagna lagen med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel, om inte paragrafen ändras.

I 21 kap. OSL finns sekretessbestämmelser till skydd för uppgift om enskilds personliga förhållanden oavsett i vilket sammanhang uppgiften förekommer. Det är fråga om ett minimiskydd som ska gälla i hela den offentliga sektorn. Enligt 21 kap. 1 § gäller, med vissa undantag, sekretess för uppgift som rör en enskilds hälsa eller sexualliv, såsom uppgifter om sjukdomar, missbruk, sexuell läggning, könsbyte, sexualbrott eller annan liknande uppgift, om det måste antas att den enskilde eller någon närstående till denne kommer att lida betydande men om uppgiften röjs. Det är således fråga om ett begränsat sekretesskydd. För uppgift i en allmän handling gäller denna sekretess i högst sjuttio år.

Om Etikprövningsmyndigheten får direktåtkomst till EU-databasen kommer således 15 kap. 1 a § OSL att vara tillämplig på samtliga uppgifter som myndigheten har tillgång till i databasen och för vilka det finns en grund i EU-förordningen att hemlighålla uppgifterna. Därutöver kommer det att gälla ett begränsat sekretesskydd för uppgifter om enskildas personliga förhållanden enligt 21 kap. 1 § OSL. Regeringen återkommer i påföljande avsnitt till frågan vad som kommer att gälla om Etikprövningsmyndigheten inte får direktåtkomst och i vilken utsträckning den svenska regleringen behöver justeras för att nödvändig sekretess ska gälla för uppgifter i enlighet med EU-förordningen. Dessförinnan

lämnas en beskrivning av den principiella konstruktionen av svenska sekretessbestämmelser.

Konstruktionen med skaderekvisit

Utgångspunkten vid utformningen av sekretessbestämmelser är att man inte ska åstadkomma mer sekretess än vad som är absolut nödvändigt för att skydda det intresse som har föranlett bestämmelsen. Sekretessens styrka bestäms normalt av s.k. skaderekvisit. Man skiljer i detta avseende mellan raka och omvända skaderekvisit.

Vid raka skaderekvisit är utgångspunkten att uppgifterna är offentliga och att det bara gäller sekretess om det kan antas att viss skada uppstår om uppgiften lämnas ut. Utgångspunkten är att skadeprövningen i huvudsak ska kunna göras med utgångspunkt från själva uppgiften. Det innebär att frågan om huruvida sekretess gäller i första hand inte behöver knytas till en skadebedömning i det enskilda fallet. Avgörande bör i stället vara om uppgiften är av den arten att den typiskt sett kan vara avsedd att medföra skada för det intresse som ska skyddas genom bestämmelsen. Om uppgiften är sådan att den genomsnittligt sett måste betraktas som harmlös ska den alltså normalt falla utanför sekretessen. Om uppgiften i stället typiskt sett måste betraktas som känslig omfattas den normalt av sekretess. Fördelen med raka skaderekvisit är att man sällan behöver frånga offentlighetsprincipens grundsats att den som begär ut en uppgift inte ska behöva legitimera sig och tala om varför han eller hon vill ta del av en viss uppgift. Konstruktionen med skaderekvisit medför dock att frågan om vem som begär ut en uppgift eller ändamålet med en begäran kan få betydelse i vissa fall när sekretessfrågan ska avgöras. Om det t.ex. i ett särskilt fall framgår att den som begär att få ut en uppgift som typiskt sett bedöms som harmlös kan använda uppgiften för trakasserier kan uppgiften i just den situationen anses omfattad av sekretess. Avsikten är emellertid inte att tjänstemännen normalt ska försöka uttröna om det finns omständigheter av nu nämnt slag. En sådan åtgärd bör bara förekomma om det finns anledning till det, t.ex. om en viss tjänsteman har fått veta att man från visst håll samlar in uppgifter av det aktuella slaget i illegitimt syfte (prop. 1979/80: 2 Del 1 s. 80 f.).

Vid det omvända skaderekvisitet är utgångspunkten den omvända, dvs. utgångspunkten är att uppgifterna omfattas av sekretess. Vid omvända skaderekvisit kan tillämparen många gånger inte lämna ut uppgiften utan att ha kännedom om mottagarens identitet och om dennes avsikter med uppgifterna (prop. 1979/80:2 Del 1 s. 80 f.)

OSL består till en helt övervägande del av sekretessbestämmelser med raka eller omvända skaderekvisit. Ett fåtal bestämmelser har en annan konstruktion, som exempelvis bestämmelsen i 28 kap. 15 § OSL som gäller sekretess i ärende enligt lagstiftningen om arbetsmiljön, om reglering av arbetstid eller om arbetstillstånd för utlännning för uppgift om enskilda affärs- eller driftsförhållanden, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs. I bestämmelsens andra stycke stadgas att sekretessen inte gäller vid tillsyn över produktsäkerheten hos varor som är avsedda för konsumenter eller kan antas komma att användas av konsumenter, om intresset av allmän kännedom om förhållanden som rör risk för skada på person har sådan vikt att uppgiften bör lämnas ut. Det

intresse som här ska kunna leda till att uppgifter offentliggörs är uteslutande att förhindra att enskilda drabbas av personskada på grund av risker hos varor och tjänster. I ett sådant fall skulle det kunna vara så, att ett utlämnande av uppgifter kan leda till ekonomisk skada, men att allmänintresset av att uppgiften röjs är mycket stort.

Enligt 30 kap. 23 § OSL gäller sekretess, i den utsträckning regeringen meddelar föreskrifter om det, i en statlig myndighets verksamhet som består i utredning, planering, prisreglering, tillståndsgivning, tillsyn eller stödverksamhet med avseende på produktion, handel, transportverksamhet eller näringslivet i övrigt 1) för uppgift om en enskilds affärs- eller driftförhållanden, uppfinningar eller forskningsresultat, om det kan antas att den enskilde lider skada om uppgiften röjs, och 2) för uppgift om andra ekonomiska eller personliga förhållanden än som avses i 1) för den som har trätt i affärsförbindelse eller liknande förbindelse med den som är föremål för myndighetens verksamhet. För uppgift i en allmän handling gäller sekretessen i högst tjugo år. Regeringen har i 9 § OSF och punkt 33 i dess bilaga föreskrivit att sådan sekretess som anges i 23 kap. 23 § OSL ska gälla verksamhet som består i utredning, tillståndsgivning och tillsyn enligt läkemedelslagen (2015:315) samt i viss annan angiven verksamhet, t.ex. tillsyn enligt lagen (1993:584) om medicintekniska produkter eller enligt motsvarande äldre bestämmelser. Enligt punkt 33 gäller dock inte sekretess för enskilds affärs- eller driftförhållanden, uppfinningar eller forskningsresultat vid tillsyn över produktsäkerheten hos varor som är avsedda för konsumenter eller kan antas komma att användas av konsumenter, om intresset av allmän kännedom om förhållande som rör risk för skada på person har sådan vikt att uppgiften bör lämnas ut.

Vid införandet av OSL övervägde Offentlighets- och sekretesskommittén om det går att förenkla tillämpningen av sekretessregleringen genom att helt avskaffa skaderekvisiten eller genom att ersätta de raka och omvända skaderekvisiten med s.k. neutrala skaderekvisit eller skaderekvisit som innehåller krav på intresseavvägningar. Kommittén gjorde emellertid sammantaget den bedömningen att införande av neutrala skaderekvisit eller skaderekvisit med krav på intresseavvägning skulle leda till mer sekretess och en urholkning av offentlighetsprincipen. Även regeringen delade bedömningarna i detta avseende (prop. 2008/09:150 s. 350 f.).

Sekretesstid

I de flesta sekretessbestämmelser i OSL begränsas den tid sekretessen högst kan gälla för uppgifter i allmänna handlingar. I 7 kap. 5 § OSL anges att tiden i sådana fall ska beräknas från handlingens tillkomst, om inte annat anges i OSL eller i lag eller förordning som OSL hänvisar till. För diarium, journal samt sådant register eller annan förteckning som förs fortlöpande räknas tiden i stället från det att uppgiften fördes in i handlingen. I förarbetena betonas att de i sekretessbestämmelserna angivna sekretesstiderna utgör maximitider och inte standardtider. Frågan om en handling ska lämnas ut inom den angivna sekretesstiden ska alltid avgöras med utgångspunkt i en reell prövning av skaderisken (prop. 1979/80:2 Del A s. 86 f.).

Sekretesstidens längd varierar beroende på vilket skyddsintresse som har föranlett sekretessen. När det gäller skyddet för enskildas personliga förhållanden är sekretesstiden i regel maximerad till femtio eller sjuttio år. Handlingar som avser enskildas eller det allmännas ekonomiska förhållanden kan i allmänhet hemlighållas i högst tjugo år. För uppgifter om utrikes förhållanden eller om totalförsvaret gäller en sekretesstid om fyrtio år.

7.6.3 Nya regler om sekretess införs

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

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

Sekretess ska även gälla för beslut i ärenden som avser yttrande om etisk granskning av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning. Sekretessen för uppgifter i ett sådant yttrande ska dock upphöra att gälla när Läkemedelsverket fattat beslut i fråga om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning eller när tillstånd till sådan prövning ska anses beviljat enligt EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel.

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

Regeringens bedömning: Rätten att meddela och offentliggöra uppgifter bör inte inskränkas.

Promemorians förslag: Överensstämmer i huvudsak med regeringens förslag. I promemorian föreslogs dock att för uppgift i en allmän handling ska sekretessen för uppgift om enskilds ekonomiska förhållanden gälla i högst fyrtio år och inte i högst tjugo år.

Remissinstanserna: De flesta remissinstanser som har yttrat sig tillstyrker eller har inga invändningar mot förslaget. Det gäller bl.a. *Karolinska institutet* och *Vetenskapsrådet*.

Förvaltningsrätten i Uppsala anser att eftersom det är oklart vilka uppgifter som kan komma att överlämnas från Läkemedelsverket till etikprövningsnämnderna och hur dessa uppgifter kommer att överlämnas, så är det svårt att överblicka om de föreslagna ändringarna i sekretesslagstiftningen är tillräckliga. Domstolen noterar också att skaderekvisiten samt vilken tid som ska gälla för sekretessen skiljer sig mellan 24 kap. 3 § OSL och 30 kap. 23 § samma lag. *Sveriges läkarförbund* noterar att sekretesstiden för enskildas ekonomiska förhållanden i 24 kap. 3 § OSL

kommer att vara olika för etikprovning (20 år) och klinisk läkemedelsprovning (40 år).

Läkemedelsverket påpekar att om etikprovningarna får tillgång till EU-portalen kommer de uppgifter som finns i de elektroniska handlingarna sannolikt att anses som allmänna handlingar hos nämnderna och nämnderna kan därmed komma att behöva hantera t.ex. förfrågningar om utlämnande av handlingar som innehåller uppgifter som omfattas av alla sekretessgrunder i förordningen, således inte bara sekretess till skydd för affärshemligheter. Enligt verket kan 15 kap. 1 a § samt 17 kap. 1 § OSL bli tillämpliga hos etiksprövningsnämnderna när det gäller konfidentiell information mellan medlemsstaterna och uppgifter som rör effektiv tillsyn. Läkemedelsverket ifrågasätter om det är riktigt att lagrummet i OSL 15 kap. 1 a § andra stycket inte skulle kunna tillämpas för att sekretessbelägga uppgifter som en etikprovning har hämtat in från andra myndigheter och använt i ett yttrande över en ansökan. Läkemedelsverket anser vidare att det undantag som finns i punkt 33 i bilagan till OSF ska gälla för uppgifterna, för att motsvara den avvägning mot allmänintresset i det enskilda fallet som avses i artiklarna 81.4 och 81.5 i förordningen. Läkemedelsverket anför vidare att det i det fortsatta lagstiftningsarbetet bör klargöras att det föreslås en ny bestämmelse i läkemedelsförordningen (2015:458) som innebär en skyldighet för Läkemedelsverket att lämna uppgifterna i en ansökan till etikprovningarna och att detta i sig möjliggör överlämnandet av sekretessbelagda uppgifter.

Svenska Journalistförbundet avstyrker förslaget att sekretesstiden i verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprovning bestäms till fyrtio år för uppgifter som avser en enskilds ekonomiska förhållanden eftersom det faktum att det råder en diskrepans mellan bestämmelsen i 15 kap. 1 a § OSL, där sekretesstiden är fyrtio år, och den nuvarande bestämmelsen i 24 kap. 3 § OSL, där en sekretesstid på tjugo år gäller för etikprovning, inte är ett tillräckligt skäl att förlänga sekretesstiden för verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprovning. Journalistförbundet noterar också att det i promemorian Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprovningar (Ds. 2016:11) inte finns någon invändning mot diskrepansen mellan sekretesstiden i 9 § andra stycket OSF som är tjugo år och de fyrtio år som föreskrivs i 15 kap. 1 a § OSL.

Skälen för regeringens förslag och bedömning

Två skilda scenarier beroende på om Etikprovningensmyndigheten får direktåtkomst till EU-databasen eller inte

Om Etikprovningensmyndigheten får direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen kan 15 kap. 1 a § OSL tillämpas för att sekretessbelägga sådana uppgifter hos myndigheten som enligt EU-förordningen inte ska vara offentliga. Om Etikprovningensmyndigheten inte får direktåtkomst till uppgifterna i EU-databasen kan inte 15 kap. 1 a § OSL tillämpas. Nedan behandlas därför frågan om någon ändring behöver göras i OSL utifrån två olika scenarier, dels om Etikprovningensmyndigheten får direktåtkomst till EU-databasen, dels om myndigheten inte får sådan direktåtkomst.

Sekretess om Etikprövningsmyndigheten får direktåtkomst till EU-databasen

Sekretess för uppgifter i EU-databasen

Som anförts i avsnitt 7.6.2 gäller 15 kap. 1 a § OSL för samtliga uppgifter som Etikprövningsmyndigheten kan få från databasen om det finns en grund i EU-förordningen att hemlighålla uppgifterna. Därutöver kan även minimiskyddet för uppgifter en enskilds hälsa i 21 kap. 1 § OSL vara tillämpligt.

Sekretess för uppgifter i Etikprövningsmyndighetens yttrande

Enligt artikel 81.4 ska EU-databasen vara offentlig, förutom om det finns skäl att hålla all, eller delar av, den data och den information som ingår hemlig på bl.a. grunden skydd av information som rör affärshemligheter, särskilt genom att hänsyntas till statusen för läkemedlets godkännande för försäljning, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av att röja den. Vidare anges i artikel 81.5 i EU-förordningen att såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande, ska uppgifterna i ansökan inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats. I artikel 81.7 anges därutöver att försökspersonernas personuppgifter inte ska vara allmänt tillgängliga. Enligt ingresspunkt 68 bör vid tillämpningen av förordningen inte den kliniska prövningens huvuddrag, slutsatsen om del I i utredningsrapporten för tillståndet för en klinisk prövning och beslutet om tillståndet för den kliniska prövningen eller en väsentlig ändring av den kliniska prövningen betraktas som affärshemligheter.

Det beslut som avses kommer i Sverige att fattas av Läkemedelsverket. Etikprövningsmyndigheten kommer att fatta beslut om ett yttrande, som därefter kommer att lämnas över till Läkemedelsverket inför den myndighetens beslut.

Sekretessen enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller endast för uppgifter som en myndighet har fått från ett utländskt organ eller för uppgift som en svensk myndighet inhämtat i syfte att överlämna till ett utländskt organ. Då Etikprövningsmyndighetens yttrande ska överlämnas till Läkemedelsverket blir 15 kap. 1 a § bara tillämplig på sådana uppgifter i yttrandet som hämtas direkt från EU-databasen. Bestämmelsen blir alltså inte tillämplig på uppgifter i yttrandet som Etikprövningsmyndigheten för sin handläggning av ärendet kan ha behövt hämta in från annat håll än från EU-databasen. Den blir inte heller tillämplig på andra uppgifter i yttrandet så länge de inte avslöjar uppgifter som har inhämtats direkt från EU-databasen.

Sekretessen enligt 21 kap. 1 § OSL gäller bara för uppgift som rör en enskilds hälsa eller sexualliv, såsom uppgifter om sjukdomar, missbruk, sexuell läggning, könsbyte, sexualbrott eller annan liknande uppgift, om det måste antas att den enskilde eller någon närstående till denne kommer att lida betydande men om uppgiften röjs.

Läkemedelsverket har ställt frågan om inte 17 kap. 1 § OSL skulle kunna tillämpas. Den bestämmelsen anger att sekretess gäller för uppgift om planläggning eller andra förberedelser för sådan inspektion, revision

eller annan granskning som en myndighet ska göra, om det kan antas att syftet med granskningsverksamheten motverkas om uppgiften röjs. Bestämmelsen syftar till att skydda uppgifter om planläggning eller annan förberedelse för granskning av olika slag såsom exempelvis uppgifter som rör de personer eller myndigheter som ska bli föremål för granskning, tiden för granskningen och granskningsplaner. Bestämmelsen har i praxis inte ansetts generellt tillämplig på allt material i ett granskningsärende utan endast på uppgifter som angår förberedelser inför en förestående granskning (Kammarrätten i Stockholm, mål nr 2303-2000, dom 2000-05-24). Det finns således inte i dag någon bestämmelse i OSL som motsvarar den sekretess som krävs enligt artikel 81.5 i EU-förordningen, varför det bedöms att det finns behov av kompletterande bestämmelser i OSL.

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

I denna lagrådsremiss föreslås att en ny lag ska införas med bestämmelser om etisk granskning av ansökningar om klinisk läkemedelsprovning. För att säkerställa att uppgifter i ansökningarna och i verksamheten enligt den nya lagen som måste skyddas enligt EU-förordningen får ett adekvat skydd, föreslås att det görs ett tillägg i 24 kap. 3 § första stycket OSL där det framgår att sekretess, på motsvarande sätt som gäller i verksamhet som består i etikprovning, också gäller för verksamhet som består i etisk granskning av en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprovning enligt den nya lagen. Att bestämmelsen föreslås placeras där hör samman med att de grunder för sekretess i EU-förordningen som bara berör Etikprovningens myndighets verksamhet handlar om skydd för enskildas personliga och ekonomiska förhållanden. Förslaget innebär också att bestämmelserna om sekretess i verksamhet som består i etikprovning och verksamhet som består i etisk granskning av en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprovning samlas i en paragraf.

Närmare om skaderekvisiten

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

I artikel 81.7 i EU-förordningen anges att försökspersonernas personuppgifter inte ska vara allmänt tillgängliga. Personuppgifter är en term som förekommer i det s.k. dataskyddsdirektivet (95/96/EG) som ligger till grund för personuppgiftslagen. Som nämnts i avsnitt 7.2.3 kommer dataskyddsdirektivet den 25 maj 2018 att ersättas av en dataskyddsför-

ordning. EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar föreskriver i artikel 7.1 d) att varje berörd medlemsstat för sitt territorium ska bedöma ansökan med avseende på överensstämelsen med dataskyddsdirektivet. Av artikel 94.2 i dataskyddsförordningen framgår att hänvisningar till det upphävda dataskyddsdirektivet ska anses som hänvisningar till dataskyddsförordningen. Med personuppgifter avses enligt artikel 4 i dataskyddsförordningen varje upplysning som avser en identifierad eller identifierbar fysisk person, varvid en identifierbar fysisk person är en person som direkt eller indirekt kan identifieras särskilt med hänvisning till en identifierare som ett namn, ett identifikationsnummer, en lokaliseringuppgift eller onlineidentifikatorer eller en eller flera faktorer som är specifika för den fysiska personens fysiska, fysiologiska, genetiska, psykiska, ekonomiska, kulturella eller sociala identitet. Artikel 81.7 omfattar således endast ett sekretesskydd för uppgifter kopplade till fysiska personer, inte till juridiska personer. Genom den föreslagna ändringen i 24 kap. 3 § OSL kommer ett omvänt skaderekvisit (presumtion för sekretess) att gälla till skydd för enskildas personliga förhållanden. Begreppet personliga förhållanden innefattar bl.a. namn på och kontaktuppgifter till enskilda fysiska personer (se prop. 1979/80:2 Del A s. 84 och prop. 2003/04:93 s. 45). För att en enskild ska lida skada eller men om uppgifter lämnas ut krävs dock att uppgifterna kan kopplas till en viss individ. Det innebär att man i allmänhet kan lämna ut avidentifierade uppgifter utan risk för att skada eller men uppkommer. I enstaka fall kan det dock tänkas att en avidentifiering inte är tillräcklig för att hindra att sambandet mellan uppgiften och individen spåras. Huruvida det finns en sådan risk får bedömas efter omständigheterna i det enskilda fallet (se prop. 1979/80:2 Del A s. 84). Ett sådant omvänt skaderekvisit som föreslås här innebär att endast i de fall det står klart att den enskilde inte lider några men får uppgiften lämnas ut. Ett sådant skaderekvisit får anses vara tillräckligt för att svensk rätt i detta avseende ska vara förenlig med bestämmelsen i artikel 81.7 i EU-förordningen.

När det gäller sekretessen i 24 kap. 3 § OSL till skydd för enskildas ekonomiska förhållanden kan det antas att den enskilde i ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning i de flesta fall inte kommer att vara någon fysisk person, utan den s.k. sponsorn kommer framför allt att vara en juridisk person i form av ett läkemedelsbolag, en institution eller organisation. I artikel 81.4 i EU-förordningen ska sekretess till skydd för information som rör affärshemligheter gälla såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Som tidigare nämnts, bör enligt förordningens ingresspunkt 68 de data som ingår i de kliniska studierapporterna generellt sett inte betraktas som affärshemligheter efter det att godkännande för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja godkännande för försäljning slutförts eller en ansökan om godkännande för försäljning återkallats. I samma ingresspunkt anges vidare att generellt sett bör inte heller den kliniska läkemedelsprövningens huvuddrag, slutsatsen om del I i utredningsrapporten för tillståndet för en klinisk läkemedelsprövning och beslutet om tillståndet för den kliniska prövningen, en väsentlig ändring av den kliniska prövningen eller resultaten av den kliniska prövningen, inbegripet orsakerna till att den tillfälligt avbrutits eller avslutats i förtid, betraktas som affärshemligheter. Sekretessen för affärshemligheter är således inte lika stark i EU-

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

Läkemedelsverket instämmer inte i detta resonemang. Förordningens avvägning tycks enligt verket ta sikte på en avvägning mot allmänintresset av offentlighet i det enskilda fallet och kan enligt verket sannolikt inte anses uppfylld med ett i förväg avgjort val av sekretessrekvisit. Läkemedelsverket anser att undantaget som finns i punkt 33 i bilagan till OSF ska gälla för uppgifterna för att motsvara den avvägning mot allmänintresset i det enskilda fallet som avses i artiklarna 81.4 b och 81.5 i förordningen. *Förvaltningsrätten i Uppsala* noterar att skaderekvisiten skiljer sig åt mellan 24 kap. 3 § OSL och 30 kap. 23 § samma lag.

Som ovan beskrivits har det vid tillkomsten av OSL gjorts ett principiellt ställningstagande för användningen av raka och omvända skaderekvisit. Regeringen konstaterar att i de få fall det i OSL görs avsteg från modellen med raka och omvända skaderekvisit är det en konkret beskriven skada som medför att sekretessen inte ska gälla, se t.ex. de i avsnitt 7.6.2 beskrivna sekretessbestämmelserna i 28 kap. 15 § OSL. En bestämmelse som avviker från OSL:s systematik är 10 kap. 5 § OSL, som är en sekretessbrytande bestämmelse. I den anges att om en sekretessreglerad uppgift utgör sådan miljöinformation som avses i 2 § lagen (2005:181) om miljöinformation hos vissa enskilda organ, gäller inte sekretessen om det är uppenbart att uppgiften har sådan betydelse från miljösynpunkt att intresset av allmän kännedom om uppgiften har företräde framför det intresse som sekretessen ska skydda. Bakgrunden till att den bestämmelsen infördes var att det i det bakomliggande direktivet krävs att det ”i det särskilda fallet” ska tas hänsyn till allmänhetens intresse av att informationen lämnas ut. I det aktuella lagstiftningsärendet uttalades att med anledning av att den svenska sekretessregleringen har utformats med utgångspunkten att varje undantag från den grundlagsstadgade offentlighetsprincipen ska anges noga i lag och då sekretessregleringen har byggts upp så att en intresseavvägning redan har gjorts i flera led (förutom systemet med skaderekvisit togs här även hänsyn till bl.a. regeringens dispensmöjlighet enligt 10 kap. 6 § OSL) bör en generell bestämmelse om ytterligare intresseavvägning vara restriktivt utformad. I 10 kap. 5 § anges därför att om en sekretessreglerad uppgift utgör sådan miljöinformation som avses i 2 § lagen (2005:181) om miljöinformation hos vissa enskilda gäller inte sekretessen om det är uppenbart att uppgiften har sådan betydelse från miljösynpunkt att intresset av allmän kännedom om uppgiften har företräde framför det intresse som sekretessen ska skydda (prop. 2004/05:65 s. 48 f s. 108 f.). I nu aktuell EU-förordning anges i artikel 81.4 att EU-databasen ska vara offentlig, förutom om skäl föreligger att hålla all, eller delar av, den data och den information som ingår hemlig på bl.a. grunden skydd av information som rör affärshem-

ligheter, särskilt genom hänsynstagande till statusen för läkemedlets godkännande för försäljning, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av att röja den. Något krav på att det ”i det särskilda fallet” ska tas hänsyn till allmänhetens intresse av att informationen lämnas ut finns inte. Regeringen anser att ett övervägande allmänt intresse av att ta del av uppgifterna främst finns när det finns risk för skada på person och sådan risk finns inte så länge ett tillstånd inte har meddelats. Däremot kan t.ex. ett sådant intresse finnas om det vid tillsyn uppmärksammas risker med ett visst läkemedel. Av detta skäl anser regeringen att det är tillräckligt att den sekretess som ska gälla till skydd för enskilda ekonomiska förhållanden i Etikprövningsmyndighetens verksamhet utformas med ett sedvanlig rakt skaderekvisit och att, i enlighet med vad som föreslås i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar, sekretess enligt 30 kap. 23 § OSL, 9 § OSF och punkt 33 i bilagan till OSF ska gälla för uppgifter hos Läkemedelsverket. Som nämnts tidigare gäller enligt punkt 33 inte sekretess för enskilda affärs- eller driftförhållanden, uppfinningar eller forskningsresultat vid tillsyn över produktsäkerheten hos varor som är avsedda för konsumenter eller kan antas komma att användas av konsumenter, om intresset av allmän kändedom om förhållande som rör risk för skada på person har sådan vikt att uppgiften bör lämnas ut.

Regeringen anser vidare att sekretess som gäller med ett sedvanligt rakt skaderekvisit i Etikprövningsmyndighetens verksamhet, i kombination med en bestämmelse som anger att sekretess inte längre ska gälla när ett beslut har fattats (se nedan), stämmer väl överens med bestämmelsen i artikel 81.5 i EU-förordningen om att uppgifterna i ansökan inte ska vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Regeringen anser således, till skillnad från Läkemedelsverket, att det såväl är befogat som förenligt med EU-förordningen att den sekretess som föreslås gälla hos Etikprövningsmyndigheten är något annorlunda utformad än den sekretess som föreslås gälla hos Läkemedelsverket.

Förvaltningsrätten i Uppsala har påpekat att eftersom det är oklart vilka uppgifter som kan komma att överlämnas från Läkemedelsverket till etikprövningsnämnderna och hur dessa uppgifter kommer att överlämnas så är det svårt att överblicka om de föreslagna ändringarna i sekretesslagstiftningen är tillräckliga. Regeringen utgår från de bestämmelser som finns i EU-förordningen, och förslagen i denna lagrådsremiss syftar till att anpassa den svenska regleringen till vad som krävs enligt förordningen. Det kan dock inte helt uteslutas att det framöver visar sig finnas behov av ytterligare sekretesskydd. Om så visar sig vara fallet får förnyade överväganden göras.

Enligt 24 kap. 3 § andra stycket OSL gäller sekretessen enligt första stycket inte beslut i ärende. Etikprövningsmyndigheten kommer att besluta att lämna ett yttrande till Läkemedelsverket. Som nämnts ovan ska uppgifterna i ansökan enligt artikel 81.5 i EU-förordningen inte vara offentliga förrän Läkemedelsverket har fattat beslut om den kliniska läkemedelsprövningen, om det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande. Därför föreslås att bestämmelsen i 24 kap. 3 § andra stycket OSL ändras till att avse att sekretess inte ska gälla beslut i andra ärenden än sådana som avser yttrande om etisk granskning av en ansökan

om klinisk läkemedelsprövning. Sekretessen för uppgifter i ett sådant beslut ska dock upphöra att gälla när Läkemedelsverket fattat beslut i fråga om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning enligt läkemedelslagen eller när ett s.k. tyst tillstånd ska anses ha beviljats enligt artiklarna 8.6, 14.11, 19.4, 20.8 och 23.6 i EU-förordningen. Ändringen innebär således att ett beslutat yttrande ska fortsätta att omfattas av sekretess enligt paragrafens första stycke, med de skaderekvisit som anges där, så länge inte beslut i fråga om tillstånd har fattats eller tillstånd ska anses beviljat.

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

Sekretessbelagda uppgifter kan behöva lämnas ut

I 28 § etikprövningslagen anges att om en regional etikprövningsnämnd finner att forskningen ger upphov till etiska frågor av ny och principiell karaktär, bör nämnden inhämta yttranden från Vetenskapsrådet och andra berörda myndigheter. I propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor (prop. 2017/18:45) föreslås bestämmelsen ändras till att avse Etikprövningsmyndigheten. Om den myndigheten skulle finna att forskningen ger upphov till etiska frågor av ny och principiell karaktär kan således uppgifter som enligt EU-förordningen ska vara sekretessbelagda behöva lämnas vidare till en annan myndighet.

Enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller sekretess för uppgifter som en myndighet har fått från ett utländskt organ på grund av en bindande EU-rättsakt eller ett av EU ingånget eller av riksdagen godkänt avtal med en annan stat eller med en mellanfolklig organisation, om det kan antas att Sveriges möjlighet att delta i det internationella samarbete som avses i rättsakten eller avtalet försämras om uppgiften röjs. Motsvarande sekretess gäller för uppgift som en myndighet har inhämtat i syfte att överlämna den till ett utländskt organ i enlighet med en sådan rättsakt eller ett sådant avtal. Om Etikprövningsmyndigheten får tillgång till de uppgifter som finns i EU-databasen genom direktåtkomst bör sekretessbestämmelsen i 15 kap. 1 a § OSL inte hindra att myndigheten lämnar uppgifter till en annan myndighet för synpunkter, då ett utlämnande av uppgifter enligt 28 § etikprövningslagen inte kan anses försämra det internationella samarbetet, under förutsättning att uppgifterna är skyddade även hos mottagaren (jfr prop. 2012/13:192 s. 37).

En ny bestämmelse om överföring av sekretess behövs därför

Sekretess enligt 15 kap. 1 a § OSL följer inte med en uppgift när den lämnas vidare till en annan myndighet. För att sekretess ska kunna gälla för en uppgift hos en mottagande myndighet krävs att det finns en bestämmelse om sekretess som är direkt tillämplig på uppgiften, s.k. primär sekretess, eller att det finns en bestämmelse om överföring av sekretess som blir tillämplig (7 kap. 2 § OSL). För exempelvis Vetenskapsrådet

finns i dag inte någon primär sekretessbestämmelse för de uppgifter som enligt EU-förordningen ska vara sekretessbelagda. Det finns i dag heller inte någon bestämmelse om överföring av sekretess för en sekretessbelagd uppgift som en regional etikprövningsnämnd lämnar till Vetenskapsrådet. För att uppfylla EU-förordningens krav på sekretess bör det därför införas en bestämmelse om överföring av sekretessen för de sekretessreglerade uppgifter som eventuellt lämnas över till en annan myndighet.

Läkemedelsverket ifrågasätter om det är riktigt att lagrummet i OSL 15 kap. 1 a § andra stycket inte skulle kunna tillämpas för att sekretessbelägga uppgifter som en etikprövningsnämnd har hämtat in från andra myndigheter och använt i ett yttrande över en ansökan. Den sekretess som enligt 15 kap. 1 a § kan gälla för uppgift som en myndighet har inhämtat i syfte att överlämna den till ett utländskt organ i enlighet med en bindande EU-rättsakt eller ett av EU ingånget eller av riksdagen godkänt avtal med en annan stat eller med en mellanfolklig organisation avser enligt förarbetena uppgifter som en myndighet har samlat in t.ex. inom landet eller direkt från enskilda, i syfte att vidarebefordra dem till ett utländskt organ i enlighet med en handräcknings- eller biståndsskyldighet omfattas av bestämmelsen (prop. 2012/13:192 s. 30). I lagstiftningsärendet om 15 kap. 1 a § hade det påpekats att det i vart fall på det finansiella området inte är ovanligt att det förutsätts att information kan flöda fritt mellan flera svenska myndigheter som deltar i ett visst internationellt samarbete. Riksgäldskontoret hade därför ansett att sekretessbestämmelsen även skulle vara tillämplig på uppgifter som en myndighet får via en annan svensk myndighet som en del av det samarbete som EU-rättsakten eller det internationella avtalet avser. Regeringen anförde i lagstiftningsärendet att såvitt framkommit fanns det inte något samarbete som förutsatte en vidarebefordran av uppgifter inom landet, där uppgifterna inte redan genom befintliga sekretessbestämmelser gavs ett tillräckligt sekretesskydd hos andrahandsmottagare. Om en sådan situation skulle uppstå borde enligt regeringen det kompletterande sekretesskyddet regleras särskilt, antingen i form av en ny sekretessbestämmelse eller med hjälp av en bestämmelse om överföring av sekretess som tar sikte på samarbetet i fråga (prop. 2012/13:192 s. 30).

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

När Etikprövningsmyndigheten lämnar sitt yttrande till Läkemedelsverket kommer någon överföring av sekretess för uppgifter i yttrandet inte att göras till Läkemedelsverket, eftersom den föreslagna bestämmelsen om överföring av sekretess endast gäller hos en myndighet som bistår i den etiska granskningen av en ansökan om klinisk läkemedelsprövning. Läkemedelsverket kommer inte att bistå Etikprövningsmyndigheten i

sådan granskning. För en redogörelse av vilka sekretessbestämmelser som gäller hos Läkemedelsverket och eventuella förslag till ändringar i sådana bestämmelser hänvisas i stället till lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar.

När det gäller frågan med vilket stöd uppgifter som omfattas av sekretess enligt 24 kap. 3 § OSL kan lämnas ut i situationer som avses i 28 § etikprövningslagen kan konstateras att utlämnande bör kunna göras med stöd av skaderekvisitet, i och med att sekretessen överförs till mottagaren.

Sekretesstiden

I artikel 81 i EU-förordningen anges ingen sekretesstid. Enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller, i den utsträckning den bestämmelsen skulle bli tillämplig hos Etikprövningsmyndigheten, sekretessen i högst fyrtio år. Emellertid får regeringen, om det finns särskilda skäl, meddela föreskrifter om att sekretessen ska gälla under längre tid än fyrtio år. Ett sådant skäl kan vara att en bestämmelse om sekretess i en EU-rättsakt eller ett av riksdagens godkänt avtal saknar begränsning i fråga om sekretesstid (prop. 2012/13:192 s.36 och 45).

När det gäller sekretesstiden för uppgift om en enskilds personliga förhållanden görs följande bedömning. Både 15 kap. 1 a § OSL och 24 kap. 3 § OSL omfattar sekretess till skydd för enskildas intressen (jfr prop. 2012/13:192 s. 40), vilket innebär att sekretess kommer att kunna gälla för uppgifter enligt båda bestämmelserna i olika situationer. Enligt artikel 81.7 i EU-förordningen ska försökspersonernas personuppgifter inte vara allmänt tillgängliga. Enligt 15 kap. 1 a § OSL gäller sekretessen i högst fyrtio år. När sekretessen enligt den bestämmelsen upphör, kan 24 kap. 3 § OSL fortfarande vara tillämplig. Enligt den sistnämnda bestämmelsen gäller sekretess för uppgift om en enskilds personliga förhållanden i högst sjuttio år. Mot den bakgrunden bedöms den nuvarande sekretesstiden om högst sjuttio år för uppgift om en enskilds personliga förhållande i 24 kap. 3 § OSL vara tillräcklig i förhållande till artikel 81.7 i EU-förordningen.

När det gäller sekretesstiden för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden görs följande bedömning. Utöver uppgifterna i EU-databasen kan Etikprövningsmyndigheten också ha hämtat in uppgifter från andra myndigheter, vilket innebär att 15 kap. 1 a § OSL inte blir tillämplig för sådana uppgifter. I stället kommer sekretessen och därmed sekretesstiden att regleras i 24 kap. 3 § OSL. Enligt den bestämmelsens nuvarande lydelse gäller sekretess för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållanden i högst tjugo år. Det finns således en diskrepans kring sekretesstiden mellan de båda bestämmelserna för sådana uppgifter. I promemorian föreslogs, för att någon sådan skillnad inte ska råda, att bestämmelsen i 24 kap. 3 § OSL ska ändras så att det i verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska gälla sekretess för uppgift om en enskilds ekonomiska förhållande i högst fyrtio år, i stället för tjugo år. *Sveriges läkarförbund* har noterat att sekretesstiden för uppgifter om enskildas ekonomiska förhållanden kommer att vara olika för etikprövning (20 år) och klinisk läkemedelsprövning (40 år), en skillnad som enligt förbundet är svår att förstå. *Svenska Journalistförbundet* av-

styrker förslaget att sekretesstiden i verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning bestäms till fyrtio år för uppgifter som avser en enskilds ekonomiska förhållanden. Förbundet anser att det faktum att det råder en diskrepans mellan bestämmelsen i 15 kap. 1 a § OSL, där sekretesstiden är fyrtio år, och den nuvarande bestämmelsen i 24 kap. 3 § OSL, där en sekretesstid på tjugo år gäller för etikprövning, inte är ett tillräckligt skäl att förlänga sekretesstiden för verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Förbundet noterar också att det i promemorian Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (Ds 2016:11) inte finns någon invändning mot diskrepansen mellan sekretesstiden i 9 § andra stycket OSF, som är tjugo år, och de fyrtio år som föreskrivs i 15 kap. 1 a § OSL.

I OSL har gränsen för sekretess för ekonomiska intressen i huvudsak satts till tjugo år (prop. 1979/80:2 Del A s. 86). Regeringen bedömer att det bör finnas en enhetlig tidsgräns oavsett vilken forskning det är fråga om. Således bör samma sekretesstid gälla i verksamhet som består i etikprövning och verksamhet som består i etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Visserligen kommer det då att råda en diskrepans mellan sekretesstiden i 15 kap. 1 a § OSL och 24 kap. 3 § OSL. Som ovan påpekats kan det inte helt uteslutas att behov av kompletterande sekretesskydd kan uppstå. I sådana fall får förnyade överväganden göras.

Det bör påpekas att den sekretesstid som regleras är den som högst ska gälla. Sekretess ska endast omfattas uppgifter där det verkligen medför en skaderisk att röja uppgiften. Denna risk minskar normalt med tiden (prop. 1979/80:2 Del A s. 86). En bedömning av skaderisken över tid, dvs. innan Läkemedelsverkets beslut har fattats, efter att beslutet har fattats, efter att ett läkemedel har godkänts för försäljning osv., måste därför göras i varje enskilt fall.

Sekretess om Etikprövningsmyndigheten inte får direktåtkomst till EU-databasen

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

I det förra scenariot, dvs. om Etikprövningsmyndigheten får direktåtkomst till EU-portalen, bedöms det att vissa tillägg, trots att 15 kap. 1 a § OSL är tillämplig, ändå behöver göras i 24 kap. 3 § OSL. Därutöver föreslås att en ny bestämmelse om överföring av sekretess, 24 kap. 3 a §, förs in i OSL. Om de föreslagna ändringarna genomförs bör svensk rätt motsvara EU-förordningens bestämmelser även om Etikprövningsmyndigheten inte får direktåtkomst till EU-databasen. Detta eftersom Etikprövningsmyndigheten i ett sådant fall bara kan förväntas få tillgång till sådana uppgifter som är relevanta för myndighetens prövning. Som *Läkemedelsverket* påpekar föreslås i promemorian Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar (Ds. 2016:11) en ny bestämmelse i läkemedelsförordningen som innebär en skyldighet för Läkemedelsverket att lämna uppgifterna i en ansökan till etikprövnings-

nämnderna. Sekretessbelagda uppgifter kan då lämnas ut med stöd av 10 kap. 28 § OSL som anger att sekretess inte hindrar att en uppgift lämnas till en annan myndighet, om uppgiftsskyldighet följer av lag eller förordning.

Tystnadsplikten som följer av sekretessen inskränker inte rätten att meddela och offentliggöra uppgifter

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

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

8 Ikraftträdande- och övergångsbestämmelser

Regeringens förslag: Den nya lagen och lagändringarna ska träda i kraft den dag som regeringen bestämmer.

Regeringen ska få meddela de övergångsbestämmelser som behövs.

Promemorians förslag: Överensstämmer med regeringens förslag.

Remissinstanserna: En majoritet av de remissinstanser som har yttrat sig tillstyrker eller har inga invändningar mot förslaget.

Regionala etikprövningsnämnden i Umeå anser att EU-förordningens övergångsbestämmelser gäller direkt och inte kan modifieras av nationell rätt och att det därför blir fel att bemyndiga regeringen att meddela övergångsbestämmelser.

Skälen för regeringens förslag: EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar trädde i kraft den 16 juni 2014 och ska börja tillämpas sex månader efter det att kommissionen meddelat i Europeiska unionens officiella tidning att EU-portalen och EU-databasen är funktionsdugliga. För närvarande saknas kännedom om vilken dag det blir. Därför bör den nya lagen och de föreslagna ändringarna i etikprövningslagen och OSL träda i kraft den dag regeringen bestämmer. Avsikten är inte att då modifiera EU-förordningens bestämmelser utan endast att sätta de nationella lagarna i kraft, med beaktande av vad som föreskrivs i EU-förordningen.

EU-förordningens övergångsbestämmelser anger dels att kliniska läkemedelsprövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in före det datum som EU-förordningen börjar tillämpas ska fortsätta att regleras av det tidigare regelverket till och med det datum som infaller tre år därefter, dels att sponsorn tilläts att starta och genomföra kliniska läkeme-

delsprövningar i enlighet med direktiv 2001/20/EG under ett år efter det att EU-förordningen börjar tillämpas. Med beaktande av dessa övergångsbestämmelser bör regeringen få meddela de övergångsbestämmelser som behövs med anledning av de nationella kompletterande bestämmelser som föreslås i denna lagrådsremiss.

9 Konsekvenser

9.1 Ekonomiska konsekvenser för staten

EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar innehåller till stor del bestämmelser som i dag regleras av direktiv 2001/20/EG och som redan har genomförts i svensk rätt. Förordningen innehåller dock vissa nyheter. Bestämmelserna om att tillstånd ska meddelas genom ett beslut inom snävare tidsramar och att kommunikationen med sponsorn ska gå via EU-portalen vid vissa bestämda tidpunkter innebär krav på ett snabbare beredningsarbete vid Etikprövningsmyndigheten och kommunikation mellan myndigheten och Läkemedelsverket. Detta medför en viss ökad arbetsbörda för Etikprövningsmyndigheten i de ca 250 ärenden per år som rör klinisk läkemedelsprövning, samt i de ärenden som rör ändringar av en tidigare ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning. Sådana ärenden utgör dock bara en mindre del av Etikprövningsmyndighetens årliga ärendemängd om ca 6 000 etikprövningsärenden. Som nämnts i avsnitt 3 har ett antal myndigheter beretts tillfälle att yttra sig över ett utkast till lagrådsremiss. I sitt yttrande påpekar *Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala* att det faktum att ändringsansökningarna inte längre kommer att kunna avgöras av ordförande och vetenskaplig sekreterare på delegation, medför en inte obetydlig ökad arbetsbelastning på sammanträdena. En helt ny avdelning kan behöva inrättas. Regeringen bedömer dock att Etikprövningsmyndigheten bör kunna hitta ett effektivt sätt att bereda dessa ärenden så att den ökade arbetsbördan inte blir så stor.

Även bestämmelsen om att det i ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning ska finnas särskild kompetens eller ett särskilt inhämtat yttrande från en expert när det gäller sårbara försökspersoner kan komma att innebära ett visst merarbete för Etikprövningsmyndigheten. Bedömningen att Etikprövningsmyndigheten inte på regelbunden basis bör få sponsorernas biverkansrapportering skickad till sig minskar myndighetens administration något.

Förslaget om att ärenden om klinisk läkemedelsprövning inte ska kunna överklagas till Överklagandenämnden för etikprövning bedöms medföra en liten minskning av arbetsbördan för den nämnden.

Förändringarna i myndigheternas arbetsbörda kan inte beräknas med exakthet. Regeringen bedömer dock att de ekonomiska konsekvenserna av förslagen och bedömningarna i denna lagrådsremiss blir små och att de därför inte föranleder några ändringar i statsbudgeten.

9.2 Övriga konsekvenser

Förslagen bedöms inte få några andra ekonomiska konsekvenser eller några konsekvenser för företag eller konkurrensförhållanden, den kommunala självstyrelsen, jämställdheten mellan män och kvinnor, de integrationspolitiska målen, miljön eller Sveriges medlemskap i Europeiska unionen.

10 Författningskommentar

10.1 Förslaget till lag med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel

1 § Denna lag kompletterar Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG, här benämnd EU-förordningen. Enligt artikel 4 i EU-förordningen ska kliniska prövningar genomgå vetenskaplig och etisk granskning och godkännas enligt förordningen. Denna lag innehåller bestämmelser om den etiska granskningen av en ansökan enligt förordningen.

Med klinisk läkemedelsprövning avses i denna lag en klinisk prövning enligt definitionen i artikel 2.2 i EU-förordningen.

Ytterligare kompletterande bestämmelser om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning finns i läkemedelslagen (2015:315).

Paragrafen anger lagens innehåll.

I *första stycket* anges att lagen innehåller kompletterande bestämmelser till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel samt att sådana prövningar ska genomgå vetenskaplig och etisk granskning och godkännas i enlighet med EU-förordningen. Det upplyses om att lagen innehåller kompletterande bestämmelser som gäller den etiska granskningen av ansökningar enligt EU-förordningen.

Av *andra stycket* framgår att med begreppet ”klinisk läkemedelsprövning” avses i lagen en klinisk prövning av läkemedel på människor enligt definitionen i artikel 2.2 i EU-förordningen. I lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar noteras att termen ”klinisk prövning” används i EU-förordningen, medan termen ”klinisk läkemedelsprövning” föreslås att användas i läkemedelslagen. Den sistnämnda termen används därför också i denna lag.

Ytterligare bestämmelser som kompletterar EU-förordningen finns även i läkemedelslagen. I den lagen anges att Läkemedelsverket ska vara den myndighet i Sverige som utför den vetenskapliga granskningen och fattar beslut om tillstånd till kliniska läkemedelsprövningar. Därför finns en upplysning i *tredje stycket* om att det finns ytterligare bestämmelser om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning i läkemedelslagen (2015:315).

Hänvisningarna till EU-förordningen i denna lag är dynamiska, dvs. de avser förordningen i dess vid varje tidpunkt gällande lydelse.

Övervägandena finns i avsnitt 7.2.1.

2 § Den etiska granskningen som avses i 1 § ska utföras av Etikprövningsmyndigheten.

Paragrafen anger att Etikprövningsmyndigheten ska vara det organ som ska utföra den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning. Därigenom får Etikprövningsmyndigheten den uppgift som en etikkommitté ska utföra enligt artikel 4 i EU-förordningen.

Övervägandena finns i avsnitt 7.2.1.

3 § Resultatet av den etiska granskningen ska redovisas i ett yttrande som beslutas av Etikprövningsmyndigheten och lämnas till Läkemedelsverket.

Ett yttrande som avses i första stycket ska innehålla en bedömning av om en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning bör beviljas, beviljas på vissa villkor, eller avslås.

Vid den etiska granskningen ska vad som anges om utgångspunkter för etikprövning av forskning i 7–11 §§ i lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor beaktas. Vad som i den lagen anges om forskningsperson ska då avse försöksperson enligt artikel 2.2.17 i EU-förordningen.

Om en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning avser användning av biologiska prover från försökspersoner ska Etikprövningsmyndigheten i sitt yttrande föreslå vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av proverna.

Paragrafen reglerar hur Etikprövningsmyndigheten ska genomföra den etiska granskningen.

I paragrafens *första stycke* anges att resultatet av den etiska granskningen ska redovisas i ett yttrande som beslutas av Etikprövningsmyndigheten och lämnas till Läkemedelsverket.

Varje medlemsstat ska enligt artikel 8 i EU-förordningen besluta om huruvida den kliniska läkemedelsprövningen ska beviljas tillstånd, beviljas tillstånd på vissa villkor eller om ansökan om tillstånd ska avslås. I *andra stycket* anges därför att Etikprövningsmyndighetens yttrande ska innehålla en bedömning av alla dessa aspekter. Av yttrandet ska det därmed framgå om Etikprövningsmyndigheten anser att ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning bör beviljas, beviljas på vissa villkor, eller avslås.

Lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor (etikprövningslagen) innehåller i 7–11 §§ vissa utgångspunkter som ska ligga till grund vid etikprövning av forskning. Eftersom det är viktigt att samma utgångspunkter för den etiska bedömningen används oavsett vilken sorts forskning som ska bedömas, dvs. även vid sådan forskning som består i klinisk läkemedelsprövning, anges i *tredje stycket* att dessa utgångspunkter ska beaktas även vid etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning. Vid granskningen ska vad som i etikprövningslagen anges om forskningsperson avse försöksperson enligt artikel 2.2.17 i EU-förordningen. Vad som i etikprövningslagen kallas forskningsperson kallas nämligen i EU-förordningen försöksperson och definieras i förordningens artikel 2.2.17 som person som deltar i en klinisk läkemedelsprövning antingen som mottagare av prövnings-

läkemedlet eller som kontrollperson. Hänvisningen till EU-förordningen är dynamisk, dvs. avser förordningen i dess vid varje tidpunkt gällande lydelse.

Paragrafens *fjärde stycke* behandlar vad som ska gälla om en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning avser användning av biologiska prover från försökspersoner. Enligt artikel 7.1 h i EU-förordningen ska en berörd medlemsstat bedöma om en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning överensstämmer med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersoner. I de fall det är tillämpligt ska ansökan innehålla en beskrivning av rutinerna för att uppfylla dessa regler (punkt 17 s i bilaga I till EU-förordningen). Av artiklarna 8.4, 14.10, 20.7 och 23.4 framgår att en berörd medlemsstat kan avslå en ansökan om klinisk läkemedelsprövning om medlemsstaten anser att de aspekter som behandlas i artikel 7 inte är uppfyllda. Ett sådant avslag kan således ges om det bedöms att den beskrivna insamlingen, lagringen och framtida användningen av biologiska prover inte överensstämmer med tillämpliga regler.

I dag finns bestämmelser i lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m. (biobankslagen) om hur humanbiologiskt material ska få samlas in, förvaras och användas för vissa ändamål. En biobank som ska användas för ändamål som avser forskning eller klinisk prövning får inrättas först efter prövning och godkännande av en nämnd för forskningsetik (2 kap. 3 § biobankslagen). Om en befintlig biobank ska börja användas för forskning eller klinisk prövning ska den nämnd för forskningsetik som godkänner det nya ändamålet i samband därmed också besluta om vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för att vävnadsproverna i banken ska få användas för det nya ändamålet (3 kap. 5 § biobankslagen). Enligt 15 § etikprövningslagen ska det vid ett godkännande av forskning som avser studier på biologiskt material som tidigare har tagits från en levande människa bestämmas vilka krav som ska gälla i fråga om information och samtycke för användning av det nya materialet.

Regeringen föreslår i lagrådsremissen Anpassningar av svensk rätt till EU-förordningen om kliniska läkemedelsprövningar ändringar i biobankslagen som gäller klinisk läkemedelsprövning. Förslagen innebär bl.a. att en biobank ska få inrättas och prover i en existerande biobank få användas för nytt ändamål, om uppgifter om insamling, lagring och användning av biologiska prover anges i ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning och tillstånd har beviljats enligt läkemedelslagen eller tillstånd ska anses ha beviljats i enlighet med artiklarna 8.6, 14.11, 19.4, 20.8 och 23.6 i EU-förordningen. Etikprövningsmyndigheten ska framöver utföra den etiska granskningen av en ansökan om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning enligt förevarande lag i stället för att tillämpa 15 § etikprövningslagen. Det följer av 3 § första stycket förevarande lag att Etikprövningsmyndigheten ska redovisa resultatet av granskningen i ett yttrande som lämnas till Läkemedelsverket. Om en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning avser användning av biologiska prover från försökspersoner ska Etikprövningsmyndigheten i sitt yttrande föreslå vilka krav som ska gälla i fråga om information och

samttycke för användning av proverna. Detta anges i paragrafens fjärde stycke.

Övervägandena finns i avsnitt 7.2.2.

4 § Vid etisk granskning av en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning ska 25 och 26 §§, 27 § första och andra styckena, 28 och 30 §§ lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor tillämpas.

I paragrafen anges vilka bestämmelser i etikprövningslagen som ska tillämpas vid etisk granskning, nämligen de bestämmelser som rör Etikprövningsmyndighetens verksamhetsregioner och avdelningar, beslut samt möjlighet att hämta in yttrande från andra myndigheter (remiss) och huvuddelen av de bestämmelser som rör beslutsförhet.

Övervägandena finns i avsnitt 7.2.2.

5 § Etikprövningsmyndighetens beslut om yttrande enligt 3 § får inte överklagas.

Paragrafen innebär att Etikprövningsmyndighetens beslut om yttrande i ärenden om etisk granskning av tillstånd till klinisk läkemedelsprövning inte får överklagas.

Övervägandena finns i avsnitt 7.2.3.

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

24 § Etikprövningsmyndigheten ska pröva ansökningar som anges i 23 §. *Myndigheten ska också lämna sådana yttranden som anges i 3 § lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel.*

Myndigheten ska även pröva vissa frågor i samband med inrättande av biobanker enligt lagen (2002:297) om biobanker i hälso- och sjukvården m.m.

Paragrafen innehåller enligt förslag i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor (prop. 2017/18:45) en bestämmelse om att ansökningar om etikprövning av forskning ska prövas av Etikprövningsmyndigheten. Myndigheten ska enligt förslaget, förutom att pröva sådana ansökningar, också pröva vissa frågor i samband med inrättande av biobanker enligt biobankslagen.

I paragrafens *första stycke* görs det ett tillägg som upplyser om att myndigheten, utöver nämnda uppgifter, också har i uppgift att lämna sådana yttranden som anges i 3 § lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel, alltså yttranden med en bedömning av om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning bör beviljas, beviljas på vissa villkor, eller avslås.

Övervägandena finns i avsnitt 7.2.2.

25 § Etikprövningsmyndigheten ska vara indelad i verksamhetsregioner. Varje verksamhetsregion ska ha en eller flera avdelningar. En avdelning ska pröva ärenden inom vissa forskningsområden.

En avdelning ska bestå av en ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna ska tio ha vetenskaplig kompetens och fem företräda allmänna intressen. *Vid de avdelningar som utför etisk granskning enligt lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel ska minst en av de ledamöter som företräder allmänna intressen företräda en eller flera patientorganisationer.* Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden ska vara eller ha varit ordinarie domare.

Ordföranden och ersättare för ordföranden ska utses av regeringen. Övriga ledamöter och ersättare ska utses av Etikprövningsmyndigheten. Samtliga ledamöter och ersättare ska utses för en bestämd tid.

Paragrafen innehåller enligt förslag i propositionen En ny organisation för etikprövning av forskning som avser människor (prop. 2017/18:45) bestämmelser om hur Etikprövningsmyndigheten ska vara indelad. Det anges också hur ledamöter och ersättare ska utses.

I paragrafens *andra stycke* läggs det till en bestämmelse som gäller för de avdelningar som utför etisk granskning av ansökningar om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning enligt lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel. I sådana avdelningar ska minst en av de ledamöter som företräder allmänna intressen representera en eller flera patientorganisationer. Därigenom får Etikprövningsmyndigheten en sådan sammansättning som överensstämmer med EU-förordningens definition av en etikkommitté.

Övervägandena finns i avsnitt 7.3.1.

10.3 Förslaget till lag om ändring i offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

24 kap.

3 § Sekretess gäller i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor *och i verksamhet enligt lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel*

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

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

Sekretessen gäller inte beslut i *andra ärenden än sådana som avser ett yttrande om etisk granskning av en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning. Sekretessen för uppgifter i ett beslut om sådant yttrande upphör att gälla när Läkemedelsverket fattat beslut i fråga om tillstånd till klinisk läkemedelsprövning enligt 7 kap. 6 § läkemedelslagen (2015:315), eller tillstånd till sådan prövning ska anses*

beviljat enligt artikel 8.6, 14.11, 19.4, 20.8 eller 23.6 i Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG.

För uppgift i en allmän handling gäller sekretessen enligt första stycket 1 i högst sjuttio år och enligt första stycket 2 i högst tjuo år.

Paragrafen innehåller enligt gällande lydelse bestämmelser om vilka uppgifter i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor som omfattas av sekretess.

I första stycket görs ett tillägg som innebär att sekretess enligt punkterna 1 och 2 också gäller i verksamhet enligt lagen (2018:00) med kompletterande bestämmelser om etisk granskning till EU:s förordning om kliniska prövningar av humanläkemedel, dvs. verksamhet som består i etisk granskning av ansökningar om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning. Med etisk granskning avses sådan etisk granskning som en etikkommitté ska utföra enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 563/2014 av den 16 april 2014 om kliniska prövningar av humanläkemedel och om upphävande av direktiv 2001/20/EG. Med klinisk läkemedelsprövning avses en klinisk prövning enligt definitionen i artikel 2.2 i nämnda EU-förordning.

Enligt första stycket gäller ett omvänt skaderekvisit (presumtion för sekretess) för uppgift om en enskilds personliga förhållanden. Begreppet personliga förhållanden innefattar bl.a. namn och kontaktuppgifter avseende enskilda fysiska personer (se prop. 1979/80:2 Del A, s. 84 och prop. 2003/04:93, s. 45). I ärenden om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning kan det inte uteslutas att det kan förekomma känsliga personuppgifter som rör en försökspersons hälsa. För att en enskild ska lida skada eller men om uppgifter lämnas ut krävs dock att uppgifterna kan kopplas till en viss individ. Det innebär att man i allmänhet kan lämna ut avidentifierade uppgifter utan risk för att skada eller men uppkommer. I enstaka fall kan det dock tänkas att en avidentifiering inte är tillräcklig för att hindra att sambandet mellan uppgiften och individen spåras. Huruvida en sådan risk föreligger får bedömas efter omständigheterna i det enskilda fallet (se prop. 1979/80:2 Del A, s. 84).

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

I paragrafens *andra stycke* görs ett tillägg om att sekretess inte gäller beslut i andra ärenden än sådana som avser ett yttrande om etisk granskning av en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning. För ett sådant yttrande kommer i stället sekretessen enligt första stycket att gälla. Sekretessen för uppgifter i yttrandet om etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning upphör dock att gälla när Läkemedelsverket fattat beslut rörande tillstånd till klinisk läkemedelsprövning enligt 7 kap. 6 § läkemedelslagen (2015:315) eller tillstånd anses ha beviljats enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 536/2014.

Hänvisningen till EU-förordningen är dynamisk, dvs. avser förordningen i dess vid varje tidpunkt gällande lydelse.

Övervägandena finns i avsnitt 7.6.

3 a § *Får en myndighet en uppgift som är sekretessreglerad i 3 § första stycket från Etikprövningsmyndigheten för att bistå i den etiska granskningen av en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning, blir sekretessbestämmelsen tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten.*

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

I paragrafen anges att om en myndighet från Etikprövningsmyndigheten får en uppgift som är sekretessreglerad i 3 § första stycket, för att bistå i den etiska granskningen en ansökan om tillstånd att utföra klinisk läkemedelsprövning, blir sekretessbestämmelsen tillämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten. Om Etikprövningsmyndigheten för sin bedömning behöver skicka ett ärende på remiss till en annan myndighet enligt 28 § lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor kommer därigenom 24 kap. 3 § också att vara tillämplig hos den mottagande myndigheten.

Övervägandena finns i avsnitt 7.6.

I

(Lagstiftningsakter)

FÖRORDNINGAR

EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS FÖRORDNING (EU) nr 536/2014

av den 16 april 2014

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

(Text av betydelse för EES)

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR ANTAGIT DENNA FÖRORDNING

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

med beaktande av Europeiska kommissionens förslag,

efter översändande av utkastet till lagstiftningsakt till de nationella parlamenten,

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

efter att ha hört Regionkommittén,

i enlighet med det ordinarie lagstiftningsförfarandet ⁽²⁾, och

av följande skäl:

- (1) Vid kliniska prövningar bör försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande skyddas, och de data som genereras bör vara tillförlitliga och robusta. Försökspersonernas intressen bör alltid ha företräde framför andra intressen.
- (2) För att möjliggöra en oberoende kontroll av att dessa principer följs bör tillstånd för kliniska prövningar ges på förhand.
- (3) Den definition av kliniska prövningar som finns i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG ⁽³⁾ bör förtydligas. Begreppet klinisk prövning bör definieras mer precist genom att man inför det mer övergripande begreppet klinisk studie, där kliniska prövningar ingår som en kategori. Denna kategori bör definieras på grundval av specifika kriterier. Ett sådant förhållningssätt tar hänsyn till internationella riktlinjer och är i linje med unionsrätten som reglerar läkemedel, där man skiljer mellan begreppen "klinisk prövning" och "icke-interventionsstudie".
- (4) Syftet med direktiv 2001/20/EG är att förenkla och harmonisera de administrativa bestämmelserna om kliniska prövningar i unionen. Det har dock visat sig att regelverket om kliniska prövningar bara har harmoniserats delvis. Detta försvårar särskilt genomförandet av en viss klinisk prövning i flera medlemsstater. Den vetenskapliga

⁽¹⁾ EUT C 44, 15.2.2013, s. 99.

⁽²⁾ Europaparlamentets ståndpunkt av den 3 april 2014 (ännu ej offentliggjord i EUT) och rådets beslut av den 14 april 2014.

⁽³⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/20/EG av den 4 april 2001 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar rörande tillämpning av god klinisk sed vid kliniska prövningar av humanläkemedel (EGTL 121, 1.5.2001, s. 34).

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

- (5) Vad gäller direktiv 2001/20/EG visar erfarenheterna också att en förordning som regleringsform skulle ge fördelar för sponsorerna och prövarna, till exempel i samband med kliniska prövningar som genomförs i fler än en medlemsstat, eftersom de kommer att kunna förlita sig direkt på förordningens bestämmelser, men också i samband med säkerhetsrapporteringen om och märkningen av prövningsläkemedel. På detta sätt kommer tillvägagångssätten i de olika medlemsstaterna att skilja sig mycket lite åt.
- (6) De berörda medlemsstaterna bör samarbeta vid bedömningen av ansökningar om tillstånd för klinisk prövning. Samarbetet bör dock inte omfatta rent nationella frågeställningar, såsom informerat samtycke.
- (7) För att undvika att kliniska prövningars start fördröjs av administrativa skäl, bör förfarandet vara flexibelt och effektivt utan att man ger avkall på patientsäkerheten eller folkhälsan.
- (8) Tidsfristerna för bedömning av ansökningar som gäller kliniska prövningar bör vara så långa att dokumentationen hinner granskas, samtidigt som det är viktigt att se till att nya, innovativa behandlingar snabbt kan tas i bruk och att unionen förblir en attraktiv plats för genomförande av kliniska prövningar. Mot bakgrund av detta infördes begreppet tyst godkännande i direktiv 2001/20/EG. För att säkerställa att tidsfristerna hålls bör detta begrepp bibehållas. Vid ett eventuellt hot mot folkhälsan bör det vara möjligt för medlemsstaterna att snabbt bedöma och godkänna en ansökan om klinisk prövning. Därför bör inga minimitidsfrister för godkännande beviljas.
- (9) Klinisk prövning för framtagande av sär läkemedel enligt definitionen i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 141/2000⁽¹⁾ och läkemedel för försökspersoner som lider av allvariga, försvagande och ofta livshotande sjukdomar som drabbar högst 1 av 50 000 personer i unionen (mycket sällsynta sjukdomar) bör främjas.
- (10) Medlemsstaterna bör på ett effektivt sätt bedöma alla ansökningar om kliniska prövningar inom de fastställda tidsfristerna. En snabb men ändå djupgående bedömning är av särskild vikt för kliniska prövningar avseende medicinska tillstånd som är allvarligt försvagande och/eller livshotande och för vilka det finns endast begränsade behandlingsalternativ eller inga behandlingsalternativ alls, som i fallet med sällsynta och mycket sällsynta sjukdomar.
- (11) Riskerna för försökspersonernas säkerhet vid kliniska prövningar har sin grund i två källor, nämligen prövningsläkemedlet och interventionen. Många kliniska prövningar innebär dock endast en minimal ytterligare risk för försökspersonens säkerhet jämfört med normal klinisk praxis. Detta är särskilt fallet när prövningsläkemedlet redan godkänts för försäljning, nämligen dess kvalitet, säkerhet och effekt har redan bedömts i samband med att godkännandet för försäljning beviljades, eller, om den produkten inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, den användningen är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belegg för den produktens säkerhet och effektivitet och interventionen bara innebär en mycket begränsad ytterligare risk för försökspersonen jämfört med normal klinisk praxis. Dessa "låginterventionsprövningar" har ofta stor betydelse för bedömningen av standardbehandlingar och standarddiagnoser, vilket optimerar användningen av läkemedel och därmed bidrar till en hög nivå på folkhälsan. Dessa kliniska prövningar bör vara föremål för mindre stränga bestämmelser avseende övervakningen, kraven på innehållet i prövningspärmen och prövningsläkemedels spårbarhet. För att försökspersonernas säkerhet ska kunna garanteras bör de emellertid omfattas av samma ansökningsförfarande som alla andra kliniska prövningar. De publicerade vetenskapliga beleggen för säkerheten och effekten hos ett prövningsläkemedel som inte används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning kan inbegripa högkvalitativa data som publicerats i artiklar i vetenskapliga tidskrifter samt nationella, regionala eller institutionella behandlingsprotokoll, utvärderingsrapporter om hälsoteknik eller andra lämpliga belegg.

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

- (12) I den rekommendation om hantering av kliniska prövningar som Organisationen för ekonomiskt samarbete och utvecklings (OECD) råd antog den 10 december 2012 infördes olika riskkategorier för kliniska prövningar. De kategorierna stämmer överens med de kategorier för kliniska prövningar som fastställs i denna förordning, eftersom OECD:s kategorier A och B(1) motsvarar definitionen i denna förordning av låginterventionsprövning och OECD:s kategorier B(2) och C motsvarar förordningens definition av klinisk prövning.
- (13) Vid bedömning av ansökningar om kliniska prövningar bör man särskilt beakta den förväntade terapeutiska nyttan och nyttan för folkhälsan (relevans) samt vilka risker och olägenheter de innebär för försökspersonen. När det gäller relevans bör olika aspekter beaktas, bland annat om den kliniska prövningen har rekommenderats eller föreskrivits av de myndigheter som ansvarar för bedömningen av läkemedel och som beslutar om de får släppas ut på marknaden och huruvida surrogatmarkörerna, när sådana används, är motiverade.
- (14) Om inte annat motiveras i prövningsprotokollet bör de försökspersoner som deltar i en klinisk prövning representera de populationsgrupper, sett till exempelvis kön och ålder, som troligen kommer att använda det läkemedel som undersöks i den kliniska prövningen.
- (15) För att förbättra de tillgängliga behandlingarna för sårbara grupper, t.ex. personer med svag hälsa eller äldre personer, personer som lider av flera olika kroniska tillstånd och personer med psykiska sjukdomar eller besvär, bör läkemedel som sannolikt är av stort kliniskt värde utgöra föremål för en fullständig och adekvat prövning i syfte att utvärdera deras effekter inom dessa specifika grupper, bland annat i fråga om krav kopplade till dessa grupper särdrag och skyddet av hälsa och välbefinnande för personer som tillhör dessa grupper.
- (16) Tillståndsförfarandet bör göra det möjligt att förlänga tidsgränserna för bedömningen så att sponsorn kan besvara frågor eller synpunkter som uppkommit under bedömningen av ansökan. Dessutom bör det säkerställas att det alltid finns tillräckligt med tid att bedöma de ytterligare uppgifter som lämnats in inom den förlängda perioden.
- (17) När tillstånd att genomföra kliniska prövningar beviljas bör alla aspekter av försökspersonernas skydd och datans tillförlitlighet och robusthet beaktas. Det tillståndet bör därför ges genom ett enda administrativt beslut från den berörda medlemsstaten.
- (18) Den berörda medlemsstaten bör tillåtas fastställa vilket eller vilka organ som lämpligen bör delta i bedömningen av en ansökan om att få genomföra kliniska prövningar samt organisera etikkommitténs medverkan inom de tidsfrister för tillståndet för den kliniska prövningen som anges i denna förordning. Dessa beslut rör den interna organisationen inom varje enskild medlemsstat. När medlemsstaterna fastställer det eller de lämpliga organen bör de se till att lekmän, särskilt patienter eller patientorganisationer, bereds möjlighet att delta. De bör också se till att nödvändig expertis är tillgänglig. I enlighet med internationella riktlinjer bör bedömningen göras gemensamt av ett rimligt antal personer som tillsammans har de kvalifikationer och den erfarenhet som krävs. De personer som bedömer ansökan bör vara oberoende av sponsorn, prövningsstället och prövarna samt av eventuell annan otillbörlig påverkan.
- (19) Bedömningen av ansökningar om tillstånd för kliniska prövningar bör grundas på lämplig sakkunskap. Hänsyn bör tas till specifik sakkunskap vid utvärderingen av kliniska prövningar som inbegriper försökspersoner som befinner sig i nödsituationer, underåriga, försökspersoner som inte är beslutskompetenta samt gravida och ammande kvinnor och, i lämpliga fall, andra givna specifika populationsgrupper, till exempel äldre personer eller personer som lider av sällsynta eller mycket sällsynta sjukdomar.
- (20) I praktiken har sponsorer inte alltid all information som krävs för att lämna in en fullständig ansökan om tillstånd för klinisk prövning i alla medlemsstater där en klinisk prövning slutligen kommer att genomföras. Det bör vara möjligt för sponsorer att lämna in en ansökan uteslutande på grundval av handlingar som bedömts gemensamt av de medlemsstater där den kliniska prövningen kanske kommer att genomföras.
- (21) Sponsorn bör ha rätt att dra tillbaka ansökan om tillstånd för klinisk prövning. För att garantera att bedömningsförfarandet är tillförlitligt bör det emellertid bara vara möjligt att dra tillbaka tillståndsansökan för den kliniska prövningen i sin helhet. Sponsorn bör kunna lämna in en ny ansökan om tillstånd för klinisk prövning efter det att en ansökan har dragits tillbaka.

- (22) För att rekryteringsmålet ska nås eller av andra skäl kan det hända att sponsorerna vill utvidga den kliniska prövningen till ytterligare en medlemsstat efter det att det ursprungliga tillståndet för prövningen gavs. Det bör finnas en särskild tillståndsmekanism som möjliggör denna utvidgning utan att alla berörda medlemsstater som var med och beslutade om det ursprungliga tillståndet för den kliniska prövningen måste göra en ny bedömning av ansökan.
- (23) Det är vanligt att det görs många ändringar i de kliniska prövningarna efter det att de har beviljats tillstånd. Ändringarna kan gälla genomförandet, utformningen, metoderna, prövningsläkemedlet eller tilläggsläkemedlet, prövaren eller prövningsstället. Om ändringarna väsentligt påverkar försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten när det gäller de data som genereras vid den kliniska prövningen bör de godkännas genom ett förfarande som liknar det ursprungliga tillståndsförfarandet.
- (24) Innehållet i ansökan om tillstånd för klinisk prövning bör harmoniseras för att säkerställa att alla medlemsstater har tillgång till samma information och för att förenkla ansökningsförfarandet för kliniska prövningar.
- (25) För att öka insynen i kliniska prövningar bör data från en klinisk prövning endast lämnas in som stöd för en ansökan om klinisk prövning om den kliniska prövningen har registrerats i en offentlig och kostnadsfri databas som är ett primärregister eller partnerregister i, eller tillhandahållare av data till, Världshälsoorganisationens (WHO) internationella registerplattform för kliniska prövningar (WHO ICTRP). Tillhandahållare av data till WHO ICTRP upprättar och förvaltar register på ett sätt som är förenligt med WHO:s registerkriterier. Särskilda bestämmelser bör införas för data från kliniska prövningar som inleddes före denna förordnings tillämpningsdatum.
- (26) Medlemsstaterna bör tillåtas fastställa vilka språkkrav som gäller för ansökan. För att säkerställa att bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning sker smidigt bör medlemsstaterna överväga att godta att handlingar som inte är avsedda för försökspersonen kan vara på ett språk som allmänt förstås inom det medicinska området.
- (27) I Europeiska unionens stadga om de grundläggande rättigheterna (nedan kallad *stadgan*) erkänns respekten för människans värdighet och rätten till personlig integritet. I stadgan föreskrivs att den berörda personens fria och informerade samtycke krävs för alla interventioner på det biologiska och medicinska området. Direktiv 2001/20/EG innehåller omfattande bestämmelser om skydd av försökspersonerna. Dessa bestämmelser bör finnas kvar. Bestämmelserna om fastställande av lagligen utsedda ställföreträdare för personer som inte är beslutskompetenta och för underåriga varierar mellan medlemsstaterna. Medlemsstaterna bör därför själva få fastställa den lagligen utsedda ställföreträdaren för personer som inte är beslutskompetenta och för underåriga. Det behövs särskilda skyddsåtgärder för försökspersoner som inte är beslutskompetenta, underåriga samt gravida kvinnor och ammande kvinnor.
- (28) En läkare med lämplig behörighet eller, i tillämpliga fall, en behörig tandläkare bör ansvara för all läkarvård som ges till försökspersonen, inbegripet den vård som ges av annan vårdpersonal.
- (29) Universitet och andra forskningsinstitutioner bör under vissa omständigheter som är förenliga med gällande rätt avseende uppgiftsskydd kunna samla in data från kliniska prövningar för användning i framtida vetenskaplig forskning, till exempel för medicinska, naturvetenskapliga eller samhällsvetenskapliga forskningsändamål. För insamlingen av data för sådana ändamål är det nödvändigt att försökspersonen ger sitt samtycke till användningen av hans eller hennes data utanför protokollet för den kliniska prövningen och har rätt att när som helst dra tillbaka sitt samtycke. Dessutom måste forskningsprojekt som grundas på sådana data kunna göras till föremål för granskningar som är relevanta för forskning om humandata, till exempel etiska aspekter, innan de genomförs.
- (30) I enlighet med internationella riktlinjer bör försökspersonens informerade samtycke vara skriftligt. Om försökspersonen inte kan skriva kan detta samtycke registreras på annat lämpligt sätt (till exempel genom en röst- eller videospelning). Innan informerat samtycke inhämtas bör den potentiella försökspersonen få information under en föregående intervju på ett språk som han eller hon har lätt att förstå. Försökspersonen bör när som helst kunna ställa frågor. Försökspersonen bör ges tillräckligt med tid att överväga sitt beslut. Eftersom det enligt nationell rätt i vissa medlemsstater föreskrivs att enbart läkare har rätt att genomföra en intervju med en potentiell försöksperson, medan sådana intervjuer i andra medlemsstater genomförs av andra yrkeskategorier, bör det föreskrivas att den föregående intervjun ska genomföras av en medlem av prövningsgruppen som är behörig för denna uppgift enligt nationell rätt i den medlemsstat där rekryteringen sker.

- (31) I syfte att förvissa sig om att informerat samtycke ges frivilligt bör prövaren beakta alla relevanta omständigheter som skulle kunna påverka den potentiella försökspersonens beslut att delta i en klinisk prövning, särskilt huruvida den potentiella försökspersonen tillhör en ekonomiskt eller socialt missgynnad grupp eller befinner sig i en institutionell eller hierarkisk beroendeställning som på ett olämpligt sätt skulle kunna påverka hans eller hennes beslut att delta.
- (32) Denna förordning bör inte påverka nationell rätt enligt vilken en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information han eller hon får, utöver den lagligen utsedda ställföreträdarens informerade samtycke, också själv bör godkänna att delta i en klinisk prövning.
- (33) Det är lämpligt att tillåta att informerat samtycke inhämtas genom förenklade förfaranden i samband med vissa kliniska prövningar där prövningens metod kräver att grupper av försökspersoner utses för att motta olika prövningsläkemedel, snarare än enskilda försökspersoner. Vid sådana kliniska prövningar används prövningsläkemedlen i enlighet med godkännandena för försäljning, och den enskilda försökspersonen får en standardbehandling oavsett om han eller hon godtar eller vägrar att delta i den kliniska prövningen eller avslutar sitt deltagande, så att den enda konsekvensen av icke-deltagande är att data rörande den berörda personen inte används inom ramen för den kliniska prövningen. Sådana kliniska prövningar, som tjänar till att jämföra etablerade behandlingsmetoder, bör alltid genomföras inom en och samma medlemsstat.
- (34) Det bör införas särskilda bestämmelser om skydd för gravida och ammande kvinnor som deltar i kliniska prövningar, i synnerhet när den kliniska prövningen inte har potential att ge resultat som är till direkt nytta för kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln.
- (35) Personer som gör obligatorisk militärtjänst, frihetsberövade personer, personer som på grund av ett rättsligt beslut inte får delta i kliniska prövningar och personer som på grund av sin ålder, funktionsnedsättning eller hälsa är omsorgsberoende och därför är bosatta i vård- och omsorgsboenden, det vill säga bostäder där det finns stöd dygnet runt för personer som behöver sådant stöd, befinner sig i en situation av underordnande eller en faktisk beroendeställning och kan därför behöva särskilda skyddsåtgärder. Medlemsstaterna bör ha rätt att upprätthålla sådana ytterligare åtgärder.
- (36) Denna förordning bör innehålla närmare bestämmelser om informerat samtycke i nödsituationer. Det gäller till exempel fall där patienten drabbats av ett plötsligt livshotande medicinskt tillstånd på grund av multitrauma, stroke eller hjärtattack och behöver omedelbar medicinsk intervention. I fall av detta slag kan intervention inom ramen för en klinisk prövning som redan beviljats tillstånd vara lämplig. I vissa nödsituationer är det dock inte möjligt att inhämta informerat samtycke före interventionen. I förordningen bör det därför tydligt föreskrivas att sådana patienter på mycket stränga villkor får tas med i en klinisk prövning. Den kliniska prövningen bör ha ett direkt samband med det medicinska tillstånd på grund av vilket det är omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare. Eventuella invändningar som patienten tidigare haft bör respekteras och försökspersonens eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdarens informerade samtycke bör inhämtas så fort som möjligt.
- (37) För att patienterna ska kunna bedöma möjligheten att delta i en klinisk prövning och för att de berörda medlemsstaterna ska kunna utöva tillsyn över den kliniska prövningen effektivt bör det anmälas när den kliniska prövningen startar, när rekryteringen till den kliniska prövningen avslutas och när den kliniska prövningen slutar. I enlighet med internationella standarder bör resultaten av den kliniska prövningen rapporteras inom ett år från prövningens slut.
- (38) Dagen då rekryteringen av potentiella försökspersoner inleds är den dag då det första steget tas enligt den rekryteringsstrategi som anges i prövningsprotokollet, till exempel den dag då kontakt tas med en potentiell försöksperson eller då en annons om en given klinisk prövning offentliggörs.
- (39) Sponsorn bör lägga fram en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen tillsammans med en sammanfattning som kan förstås av lekmän och, i förekommande fall, den kliniska studierapporten inom de fastställda tidsfristerna. Om det inte är möjligt att lägga fram sammanfattningen av resultaten inom de fastställda tidsfristerna av vetenskapliga skäl (till exempel när den kliniska prövningen fortfarande pågår i tredjeländer och data från den delen av prövningen inte finns tillgängliga, varför en statistisk analys blir irrelevant) bör sponsorn ge en motivering till detta i prövningsprotokollet och ange när resultaten kommer att läggas fram.

- (40) För att sponsorn ska kunna bedöma all potentiellt relevant säkerhetsinformation bör provaren, som regel, rapportera alla allvarliga incidenter till denne.
- (41) Sponsorn bör bedöma den information som provaren lämnat och rapportera säkerhetsinformation om allvarliga incidenter som kan utgöra misstänkta allvarliga och oförutsedda biverkningar till Europeiska läkemedelsmyndigheten (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*).
- (42) Läkemedelsmyndigheten bör vidarebefordra den informationen till medlemsstaterna så att de kan bedöma den.
- (43) Medlemmarna i *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (nedan kallad *ICH*) har enats om detaljerade riktlinjer för god klinisk sed, vilka numera utgör en internationellt vedertagen standard för utformning, genomförande, registrering och rapportering av kliniska prövningar, i linje med principerna i Helsingforsdeklarationen som fastställdes av World Medical Association. När kliniska prövningar utföras, genomförs, registreras och rapporteras kan detaljerade frågor om lämplig kvalitetsstandard uppstå. I sådana fall bör vederbörlig hänsyn tas till ICH:s riktlinjer för god klinisk sed för tillämpningen av bestämmelserna i denna förordning, förutsatt att kommissionen inte har gett någon annan särskild vägledning och att riktlinjerna är förenliga med denna förordning.
- (44) Den kliniska prövningen bör övervakas på ett adekvat sätt av sponsorn för att säkerställa att resultaten är tillförlitliga och robusta. Med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika och respekten för försökspersonens grundläggande rättigheter kan övervakningen även bidra till försökspersonens säkerhet. När omfattningen av övervakningen fastställs bör den kliniska prövningens karakteristiska beaktas.
- (45) De personer som deltar i genomförandet av en klinisk prövning, särskilt provare och andra yrkesverksamma inom hälso- och sjukvården, bör ha tillräcklig kompetens för att utföra sina arbetsuppgifter och den anläggning där en klinisk prövning kommer att genomföras bör vara lämplig för den kliniska prövningen.
- (46) För att garantera försökspersonernas säkerhet och tillförlitligheten och robustheten hos data från kliniska prövningar bör det finnas arrangemang för spårbarhet, lagring, återlämnande och destruktion av prövningsläkemedel, beroende på den kliniska prövningens karaktär. Av samma skäl bör det finnas sådana arrangemang även för tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning.
- (47) Under en klinisk prövning kan det hända att sponsorn upptäcker en allvarlig överträdelse av bestämmelserna om genomförandet av den kliniska prövningen. Detta bör rapporteras till de berörda medlemsstaterna så att de vid behov kan vidta åtgärder.
- (48) Utöver rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar kan det finnas andra händelser som är relevanta med hänsyn till nytta/riskförhållandet och som utan dröjsmål bör rapporteras till de berörda medlemsstaterna. Det är viktigt för försökspersonens säkerhet att de berörda medlemsstaterna underriktas inte bara om allvarliga incidenter och allvarliga biverkningar, utan även om alla oförutsedda händelser som avsevärt kan påverka bedömningen av läkemedlets nytta/riskförhållande eller som skulle medföra förändrad administrering av ett läkemedel eller förändra det övergripande genomförandet av en klinisk prövning. Exempel på sådana oförutsedda händelser är en ökning av frekvensen av förväntade allvarliga biverkningar som kan vara kliniskt viktiga, en väsentlig fara för patientgruppen, till exempel ett läkemedels bristande effekt eller starkt vägande resultat från ett nyligen slutfört djurförsök (exempelvis cancerogenitet).
- (49) Om en oförutsedd händelse kräver att en klinisk prövning omgående ändras bör det vara möjligt för sponsorn och provaren att vidta brådskande säkerhetsåtgärder utan att vänta på förhandstillstånd. Om åtgärden innebär att den kliniska prövningen tillfälligt avbryts bör sponsorn ansöka om en väsentlig ändring innan prövningen återupptas.
- (50) För att säkerställa att en klinisk prövning genomförs i överensstämmelse med prövningsprotokollet och för att provarna ska ha tillräcklig information om de prövningsläkemedel de administrerar, bör sponsorn förse provaren med en prövarhandbok.

- (51) De data som genereras vid en klinisk prövning bör registreras, behandlas och lagras på lämpligt sätt så att man säkerställer att försökspersonens rättigheter och säkerhet tryggas, att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta och att de rapporteras och tolkas korrekt samt att sponsorns övervakning och medlemsstaternas inspektioner blir effektiva.
- (52) För att kunna visa att prövningsprotokollet och denna förordning har iakttagits bör sponsorn och prövaren samlas alla relevanta dokumentation i en prövningspärm för att möjliggöra en effektiv tillsyn (övervakning utförd av sponsorn och inspektion utförd av medlemsstaterna). Prövningspärmen bör arkiveras på lämpligt sätt för att möjliggöra tillsyn efter den kliniska prövningens slut.
- (53) Om det finns problem med tillgången till tilläggs-läkemedel som är godkända för försäljning kan tilläggs-läkemedel som inte är godkända för försäljning i motiverade fall användas i en klinisk prövning. Priset på det för försäljning godkända tilläggs-läkemedlet bör inte anses påverka tillgången till sådana läkemedel.
- (54) Läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling omfattas inte av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG (1). Bland sådana läkemedel finns läkemedel som används vid kliniska prövningar. De bör omfattas av särskilda bestämmelser som tar hänsyn till deras karaktäristika. När dessa bestämmelser fastställs bör man skilja mellan prövnings-läkemedel (det läkemedel som testas och dess referens-läkemedel, inbegripet placebo) och tilläggs-läkemedel (läkemedel som används vid en klinisk prövning men inte som prövnings-läkemedel), såsom bakgrunds-läkemedel, provokations-läkemedel, undsättnings-läkemedel eller läkemedel som används i utvärderingen av prövningens utfallsmått. Samtidig läkemedelsbehandling, dvs. läkemedel som inte har något samband med den kliniska prövningen och som inte är relevanta för hur prövningen är utformad, bör inte räknas till tilläggs-läkemedel.
- (55) För att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta samt för att möjliggöra distribution av prövnings-läkemedel och tilläggs-läkemedel till prövnings-ställen i hela unionen bör det fastställas regler om tillverkning och import av både prövnings-läkemedel och tilläggs-läkemedel. Liksom i direktiv 2001/20/EG bör dessa regler vara förenliga med de befintliga reglerna för god tillverknings-sed för läkemedel som omfattas av direktiv 2001/83/EG. I vissa särskilda fall bör det vara möjligt att tillåta avsteg från dessa regler i syfte att möjliggöra en klinisk prövning. De tillämpliga reglerna bör därför medge en viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras.
- (56) Kravet på innehav av ett godkännande för tillverkning eller import av prövnings-läkemedel bör inte gälla för beredning av radioaktiva prövnings-läkemedel från radionuklidgeneratorer, radionuklidkit eller radionuklidprekursorer som sker i enlighet med tillverkarens instruktioner för användning på sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker som deltar i en och samma kliniska prövning i en och samma medlemsstat.
- (57) Prövnings-läkemedel och tilläggs-läkemedel bör märkas på lämpligt sätt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta samt för att möjliggöra distribution av dessa läkemedel till prövnings-ställen i hela unionen. Reglerna om märkning bör anpassas efter riskerna för försökspersonernas säkerhet och för tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid kliniska prövningar. Om prövnings-läkemedlet eller tilläggs-läkemedlet redan har godkänts för försäljning och släppts ut på marknaden i enlighet med direktiv 2001/83/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 (2) bör i allmänhet ingen ytterligare märkning krävas för kliniska prövningar som inbegripes att etiketten döljs. Det finns vidare särskilda läkemedel, till exempel radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövnings-läkemedel, för vilka de allmänna reglerna om märkning är olämpliga med tanke på de ytterst kontrollerade förhållanden under vilka radioaktiva läkemedel används i kliniska prövningar.
- (58) För att säkerställa en tydlig ansvarsfördelning infördes begreppet sponsor av en klinisk prövning genom direktiv 2001/20/EG, i enlighet med internationella riktlinjer. Detta begrepp bör finnas kvar.
- (59) I praktiken kan det finnas fria, informella nätverk av forskare eller forskningsinstitutioner som gemensamt genomför gemensamma kliniska prövningar. Sådana nätverk bör kunna delta som medsponsorer i en klinisk

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

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

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

- (60) I syfte att säkerställa att medlemsstaterna kan vidta verkställighetsåtgärder och att rättsliga förfaranden i lämpliga fall kan inledas bör det föreskrivas att sponsorer som inte är etablerade i unionen ska ha en rättslig företrädare i unionen. Mot bakgrund av att förhållningssättet till civil- och straffrättsligt ansvar skiljer sig åt mellan medlemsstaterna bör det dock vara upp till varje berörd medlemsstat att bestämma huruvida det ska krävas en sådan rättslig företrädare eller inte på landets territorium, förutsatt att det åtminstone finns en kontaktperson som är etablerad i unionen.
- (61) Om försökspersonen vållas skada under den kliniska prövningen och prövaren eller sponsorn hålls civilrättsligt eller straffrättsligt ansvarig bör villkoren för ansvaret i sådana fall, inbegripet frågan om orsakssamband samt skadeståndets och påföljdernas storlek, regleras i nationell rätt.
- (62) I kliniska prövningar bör det säkerställas att ersättning för skador som beslutats i enlighet med tillämplig rätt betalas ut. Därför bör medlemsstaterna se till att det finns system för ersättning för skador som drabbat en försöksperson, vilket måste vara förenlig med riskens karaktär och omfattning.
- (63) Den berörda medlemsstaten bör ges rätt att återkalla tillståndet för en klinisk prövningen att utfärda förbud att fortsätta den kliniska prövningen eller att kräva att sponsorn ändrar en klinisk prövning.
- (64) För att säkerställa att bestämmelserna i denna förordning följs bör medlemsstaterna kunna utföra inspektioner och ha tillräcklig kapacitet för detta.
- (65) Kommissionen bör kunna kontrollera att medlemsstaterna övervakar efterlevnaden av denna förordning korrekt. Kommissionen bör också kunna kontrollera att regelverken i tredjeländer garanterar att de särskilda bestämmelserna om kliniska prövningar i tredjeländ i denna förordning och i direktiv 2001/83/EG följs.
- (66) För att rationalisera och underlätta informationsgången mellan sponsorerna och medlemsstaterna samt medlemsstaterna emellan bör läkemedelsmyndigheten i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen skapa och upprätthålla en EU-databas som kan nås via en EU-webbportal.
- (67) För att säkerställa en tillräcklig nivå av insyn i de kliniska prövningarna bör EU-databasen innehålla all relevant information om den kliniska prövningen som lämnas in via EU-portalerna. EU-databasen bör vara offentligt tillgänglig och data bör presenteras i ett sökvänligt format, med relaterade data och dokument länkade till varandra genom EU-prövningsnumret och hyperlänkar, till exempel så att sammanfattningen, sammanfattningen för lekniän, prövningsprotokollet och den kliniska studierapporten för en klinisk prövning länkas ihop och även länkas till data från andra kliniska prövningar där samma prövningsläkemedel använts. Alla kliniska prövningar bör registreras i EU-databasen innan de inleds. Som regel bör också inlednings- och avslutningsdatumen för rekryteringen av försökspersoner offentliggöras i EU-databasen. Inga personuppgifter om de försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen bör registreras i EU-databasen. Informationen i EU-databasen bör vara offentlig, om det inte finns särskilda skäl till att en viss uppgift inte bör offentliggöras i syfte att skydda enskilda personers rätt till respekt för privatlivet och skydd av personuppgifter i enlighet med artiklarna 7 och 8 i stadgan. Allmänt tillgänglig information i EU-databasen bör bidra till att skydda folkhälsan och främja innovationskapaciteten inom den europeiska medicinska forskningen, samtidigt som sponsorernas legitima ekonomiska intressen erkänns.
- (68) Vid tillämpningen av denna förordning bör de data som ingår i de kliniska studierapporterna generellt sett inte betraktas som affärshemligheter efter det att godkännande för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja

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

- (69) Beslut om tillstånd för kliniska prövningar kan fattas av flera organ i en medlemsstat. För att samarbetet mellan medlemsstaterna ska löpa smidigt bör varje medlemsstat utse en kontaktpunkt.
- (70) Tillståndsförfarandet i denna förordning kontrolleras i huvudsak av medlemsstaterna. Kommissionen och läkemedelsmyndigheten bör ändå stödja detta förfarande så att det fungerar väl, i enlighet med denna förordning.
- (71) Medlemsstaterna bör ha rätt att ta ut avgifter för att kunna utföra uppgifterna enligt denna förordning. Medlemsstaterna bör dock inte kräva att avgifter betalas till flera olika organ som i en viss medlemsstat deltar i bedömningen av en ansökan om tillstånd för klinisk prövning.
- (72) För att säkerställa enhetliga villkor för genomförandet av denna förordning bör kommissionen tilldelas genomförandebefogenheter med avseende på inrättande och ändring av regler gällande samarbete mellan medlemsstaterna vid bedömning av den information som sponsorn lämnat i Eudravigilance-databasen och rutinerna för inspektionerna. Dessa befogenheter bör utövas i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 182/2011⁽¹⁾.
- (73) I syfte att komplettera eller ändra vissa icke-väsentliga delar av denna förordning bör befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) delegeras till kommissionen med avseende på ändring av bilagorna I, II, IV and V till denna förordning för att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till den internationella utvecklingen i vilka unionen eller medlemsstaterna deltar på området regler avseende kliniska prövningar, ändring av bilaga III för att förbättra informationen om läkemedels säkerhet, anpassa de tekniska kraven till de tekniska framstegen eller beakta ändringar i det internationella regelverket om säkerhetskrav för kliniska prövningar, som stöds av organ som unionen eller medlemsstaterna deltar i, klargörande av principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed och detaljerade bestämmelser för rutinerna för inspektioner för att säkerställa kvaliteten på prövningsläkemedlen, ändring av bilaga VI för att säkerställa försökspersonernas säkerhet och tillförlitlighet och robusthet för data som genererats vid en klinisk prövning och för att beakta den tekniska utvecklingen. Det är av särskild betydelse att kommissionen genomför lämpliga samråd under sitt förberedande arbete, inklusive på expertnivå. Kommissionen bör, då den bereder och utarbetar delegerade akter, se till att relevanta handlingar översänds samtidigt till Europaparlamentet och rådet och att detta sker så snabbt som möjligt och på lämpligt sätt.
- (74) I direktiv 2001/83/EG föreskrivs att det direktivet inte påverkar tillämpningen av nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av sådana läkemedel som abortframkallande medel. I direktiv 2001/83/EG föreskrivs att nationell lagstiftning som förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller i princip inte påverkas av antingen det direktivet eller av någon av de förordningar som anges i det. Inte heller den här förordningen bör påverka nationell rätt som förbjuder eller begränsar användningen av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som används som abortframkallande medel. Denna förordning bör inte heller påverka nationell rätt som förbjuder eller begränsar försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller narkotika enligt definitionen i gällande relevanta internationella konventioner såsom Förenta nationernas allmänna narkotikakonvention från 1961. Medlemsstaterna bör överlämna uppgifter om sådan nationell lagstiftning till kommissionen.
- (75) I direktiv 2001/20/EG föreskrivs att det inte får genomföras några genterapeutiska prövningar som resulterar i att försökspersonens könscellernas genetiska identitet ändras. Denna bestämmelse bör behållas.

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

- (76) Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG ⁽¹⁾ gäller behandling av personuppgifter som, inom ramen för den här förordningen, sker i medlemsstaterna under överinseende av de behöriga myndigheterna, särskilt de myndigheter som utsetts av medlemsstaterna, och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001 ⁽²⁾ gäller behandling av personuppgifter som utförs av kommissionen och läkemedelsmyndigheten inom ramen för denna förordning under överinseende av Europeiska datatillsynsmannen. Dessa instrument stärker skyddet av personuppgifter och omfattar rätten till tillgång, rättelse och återkallande samt specificerar de situationer då denna rätt får begränsas. I syfte att respektera de rättigheterna och samtidigt säkerställa att data från kliniska prövningar som används för vetenskapliga ändamål är robusta och tillförlitliga samt att garantera säkerheten för försökspersoner som deltar i kliniska prövningar bör det föreskrivas att ett återkallande av ett informerat samtycke inte bör påverka resultaten av verksamheter som redan utförts såsom lagring och användning av data som erhållits på grundval av ett informerat samtycke före återkallandet, utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 95/46/EG.
- (77) Försökspersoner bör inte behöva betala för prövningsläkemedel, tilläggsläkemedel, medicintekniska produkter som används för administrering av dem eller förfaranden som krävs specifikt enligt prövningsprotokollet, om inte annat föreskrivs i nationell rätt i den berörda medlemsstaten.
- (78) Det tillståndsförfarande som införs genom denna förordning bör börja tillämpas så fort som möjligt så att sponsorererna kan utnyttja fördelarna med ett rationaliserat tillståndsförfarande. Mot bakgrund av vikten av de omfattande it-funktioner som krävs för tillståndsförfarandet bör det emellertid föreskrivas att denna förordning inte ska börja gälla förrän det har kontrollerats att EU-portalen och EU-databasen fungerar fullt ut.
- (79) Direktiv 2001/20/EG bör upphävas så att det bara finns ett regelverk för kliniska prövningar i unionen. För att underlätta övergången till bestämmelserna i denna förordning bör sponsorer under en övergångsperiod tillåtas starta och genomföra kliniska prövningar i enlighet med direktiv 2001/20/EG.
- (80) Denna förordning är förenlig med de viktigaste internationella vägledningarna för kliniska prövningar, till exempel 2008 års version av Helsingforsdeklarationen, fastställd av World Medical Association, och principerna för god klinisk sed som bygger på Helsingforsdeklarationen.
- (81) Vad gäller direktiv 2001/20/EG har erfarenheterna även visat att en stor andel av de kliniska prövningarna genomförs av icke-kommersiella sponsorer. Icke-kommersiella sponsorer är ofta beroende av finansiering som helt eller delvis härrör från offentliga medel eller välgörenhetsorganisationer. I syfte att få ut det mesta möjliga av det värdefulla bidraget från sådana icke-kommersiella sponsorer och ytterligare stimulera deras forskning utan att äventyra de kliniska prövningarnas kvalitet, bör medlemsstaterna vidta åtgärder för att uppmuntra kliniska prövningar som genomförs av dessa sponsorer.
- (82) Den rättsliga grunden för denna förordning är artiklarna 114 och 168.4 c i EUF-fördraget. Syftet med förordningen är att upprätta en inre marknad för kliniska prövningar och humanläkemedel, med utgångspunkt i ett högt skydd av hälsan. För att undanröja vanliga betänkligheter vad gäller läkemedelssäkerhet ställs det i förordningen också höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel. Båda dessa mål eftersträvas samtidigt. Dessa två mål är nära förknippade med varandra och båda är lika viktiga. När det gäller artikel 114 i EUF-fördraget harmoniseras bestämmelserna om kliniska prövningar i unionen genom denna förordning, vilket säkerställer att den inre marknaden fungerar när det gäller kliniska prövningar i flera medlemsstater, att de data som genereras vid en klinisk prövning och som ingår i en ansökan om tillstånd för en annan klinisk prövning eller om godkännande för utsläppande på marknaden av ett läkemedel godtas i hela unionen samt att den fria rörligheten för läkemedel som används i kliniska prövningar förverkligas. När det gäller artikel 168.4 c i EUF-fördraget fastställs i denna förordning höga kvalitets- och säkerhetskrav på läkemedel genom att man säkerställer att de data som genereras vid kliniska prövningar är tillförlitliga och robusta, vilket säkerställer att de behandlingar och läkemedel som är avsedda att förbättra vården av patienter bygger på tillförlitliga och robusta data. De höga krav som i denna förordning ställs på kvaliteten och säkerheten hos de läkemedel som används i kliniska prövningar garanterar också säkerheten för försökspersonerna i den kliniska prövningen.

⁽¹⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 95/46/EG av den 24 oktober 1995 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter (EGT L 281, 23.11.1995, s. 31).

⁽²⁾ Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001/EG av den 18 december 2000 om skydd för enskilda personer med avseende på behandling av personuppgifter och om det fria flödet av sådana uppgifter (EGT L 8, 12.1.2001, s. 1).

- (83) Denna förordning värnar de grundläggande rättigheter och principer som erkänns bland annat i stadgan, särskilt människans värdighet, personlig integritet, barnets rättigheter, respekt för privatlivet och familjelivet, skydd av personuppgifter och frihet för konsten och vetenskapen. Dessa rättigheter och principer bör ligga till grund för medlemsstaternas tillämpning av denna förordning.
- (84) Europeiska datatillsynsmannen har avgett ett yttrande ⁽¹⁾ i enlighet med artikel 28.2 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 45/2001.
- (85) Eftersom målen för denna förordning, nämligen att säkerställa att data från kliniska försök är tillförlitliga och robusta och att respekt för försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande tryggas i hela unionen, inte i tillräcklig utsträckning kan uppnås av medlemsstaterna utan snarare på grund av dess omfattning kan uppnås bättre på unionsnivå, kan unionen vidta åtgärder i enlighet med subsidiaritetsprincipen i artikel 5 i fördraget om Europeiska unionen. I enlighet med proportionalitetsprincipen i samma artikel går denna förordning inte utöver vad som är nödvändigt för att uppnå detta mål.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

KAPITEL I

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER

Artikel 1

Tillämpningsområde

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

Den tillämpas inte på icke-interventionsstudier.

Artikel 2

Definitioner

1. I denna förordning ska definitionerna av *läkemedel*, *radiofarmakon* (radioaktivt läkemedel), *biverkning*, *allvarlig biverkning*, *läkemedelsbehållare* och *yttre förpackning* i artikel 1.2, 1.6, 1.11, 1.12, 1.23 och 1.24 i direktiv 2001/83/EG gälla.
2. I denna förordning gäller dessutom följande definitioner:
 1. *klinisk studie*: varje undersökning avseende människor vilken genomförs med avsikten att
 - a) upptäcka eller verifiera de kliniska, farmakologiska eller andra farmakodynamiska effekterna av ett eller flera läkemedel,
 - b) identifiera eventuella biverkningar av ett eller flera läkemedel, eller
 - c) studera absorption, distribution, metabolism och utsöndring av ett eller flera läkemedel,med syftet att säkerställa att dessa läkemedel är säkra och/eller effektiva.
 2. *klinisk prövning*: klinisk studie där
 - a) den behandlingsstrategi som ska tillämpas på försökspersonen fastställs i förväg och avviker från normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten,
 - b) beslutet att förskriva prövningsläkemedlet fattas samtidigt som beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska studien, eller
 - c) förfaranden för diagnostik eller övervakning utöver normal klinisk praxis tillämpas på försökspersonerna.

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

3. *låginterventionsprövning*: klinisk prövning där
 - a) prövningsläkemedlen, exklusive placebopreparat, är godkända,
 - b) det framgår av prövningsprotokollet att
 - i) prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning, eller
 - ii) användningen av prövningsläkemedlen är evidensbaserad och stöds av publicerade vetenskapliga belegg för säkerhet och effektivitet hos dessa prövningsläkemedel i någon av de berörda medlemsstaterna, och
 - c) de kompletterande förfarandena för diagnostik eller övervakning inte bidrar mer än minimalt till risken eller bördan i fråga om försökspersonernas säkerhet jämfört med normal klinisk praxis i någon av de berörda medlemsstaterna.
4. *icke-interventionsstudie*: annan klinisk studie än klinisk prövning.
5. *prövningsläkemedel*: läkemedel som håller på att prövas eller som används som referens, även ett placebopreparat, i en klinisk prövning.
6. *normal klinisk praxis*: den behandlingsmetod som man vanligen följer för att behandla, förebygga eller diagnostisera en sjukdom eller en störning.
7. *prövningsläkemedel för avancerad terapi*: prövningsläkemedel som är ett läkemedel för avancerad terapi enligt definitionen i artikel 2.1 a i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1394/2007 ⁽¹⁾.
8. *tilläggsläkemedel*: läkemedel som används i samband med en klinisk prövning i enlighet med prövningsprotokollet, men inte som prövningsläkemedel.
9. *prövningsläkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, som används som prövningsläkemedel.
10. *tilläggsläkemedel som är godkänt för försäljning*: läkemedel som godkänts i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 eller i någon berörd medlemsstat i enlighet med direktiv 2001/83/EG, oberoende av ändringar i märkningen av läkemedlet, och som används som tilläggsläkemedel.
11. *etikkommitté*: oberoende organ i en medlemsstat vilket inrättats i enlighet med nationell rätt i den medlemsstaten och som har befogenhet att avge yttranden i samband med tillämpningen av denna förordning, med beaktande av synpunkter från lekmän, i synnerhet patienter eller patientorganisationer.
12. *berörd medlemsstat*: den medlemsstat där en ansökan om tillstånd för klinisk prövning eller en väsentlig ändring har lämnats in enligt kapitlen II respektive III i denna förordning.
13. *väsentlig ändring*: varje ändring rörande någon aspekt av den kliniska prövningen som görs efter underrättelsen om ett beslut som avses i artikel 8, 14, 19, 20 eller 23 och som sannolikt kommer att ha en betydande inverkan på försökspersonernas säkerhet eller rättigheter eller på tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.
14. *sponsor*: person, företag, institution eller organisation som ansvarar för att inleda, leda och ordna med finansieringen av en klinisk prövning.

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

15. *prövare*: person som ansvarar för genomförandet av en klinisk prövning på ett prövningsställe.
16. *ansvarig prövare*: prövare som är ansvarig ledare för en grupp av prövare som genomför en klinisk prövning på ett prövningsställe.
17. *försöksperson*: person som deltar i en klinisk prövning antingen som mottagare av prövningsläkemedlet eller som kontrollperson.
18. *underårig*: försöksperson som enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten är yngre än den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke.
19. *försöksperson som inte är beslutskompetent*: försöksperson som, av andra skäl än den ålder då man juridiskt sett har behörighet att lämna sitt informerade samtycke, är oförmögen att lämna sitt informerade samtycke enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten.
20. *lagligen utsedd ställföreträdare*: fysisk eller juridisk person, myndighet eller organ som i enlighet med den berörda medlemsstatens rätt har befogenhet att lämna informerat samtycke på en icke beslutskompetent försökspersons eller underårig försökspersons vägnar.
21. *informerat samtycke*: en försökspersons fria och frivilliga uttryck för sin vilja att delta i en viss klinisk prövning, efter att ha informerats om alla aspekter av den kliniska prövningen som är relevanta för försökspersonens beslut att delta eller, om försökspersonen är underårig eller inte är beslutskompetent, tillstånd eller samtycke från försökspersonens lagligen utsedda ställföreträdare om att personen får ingå i den kliniska prövningen.
22. *prövningsprotokoll*: dokument som beskriver vilka syften den kliniska prövningen har, hur den är utformad och vilken metod som ska användas samt vilka statistiska överväganden som gjorts och hur prövningen är upplagd. Termen *prövningsprotokoll* inbegriper senare versioner och ändringar av *prövningsprotokollet*.
23. *prövringshandbok*: sammanställning av de kliniska och icke-kliniska data om det eller de prövningsläkemedel som är relevanta för studien av detta eller dessa läkemedel på människor.
24. *tillverkning*: fullständig såväl som partiell tillverkning samt olika processer för att dela upp, förpacka och märka läkemedel (inklusive blindning).
25. *prövningens start*: första åtgärden vid rekryteringen av en potentiell försöksperson för en specifik klinisk prövning, utom om detta definieras på något annat vis i *prövningsprotokollet*.
26. *prövningens slut*: den sista försökspersonens sista besök, eller en senare tidpunkt som anges i *prövningsprotokollet*.
27. *förtida avslutande av prövningen*: när den kliniska prövningen av någon anledning avslutas i förtid innan de villkor som anges i *prövningsprotokollet* är uppfyllda.
28. *tillfälligt avbrott av prövningen*: när genomförandet av en klinisk prövning avbryts av sponsorn, utan att detta beskrivs i *prövningsprotokollet*, men sponsorn har för avsikt att återuppta prövningen.
29. *förbud mot att fortsätta prövningen*: när en medlemsstat avbryter genomförandet av en klinisk prövning.
30. *god klinisk sed*: en uppsättning detaljerade etiska och vetenskapliga kvalitetskrav för utformning, utförande, genomförande, övervakning, granskning, registrering, analys och rapportering av kliniska prövningar som säkerställer att försökspersonernas rättigheter, säkerhet och välbefinnande är skyddade, och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.
31. *inspektion*: den verksamhet som bedrivs av en behörig myndighet i form av en officiell granskning av handlingar, anläggningar, register, åtgärder för kvalitetssäkring och alla andra resurser som enligt den behöriga myndighetens bedömning har samband med den kliniska prövningen och som kan finnas på prövningsstället, hos sponsorn och/eller den organisation som kontrakterats för forskning eller på andra anläggningar som den behöriga myndigheten anser behöver inspekteras.

32. *incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som inträffar hos en försöksperson som fått ett läkemedel, men som inte nödvändigtvis har orsakssamband med behandlingen i fråga.
 33. *allvarlig incident*: varje ogynnsam medicinsk händelse som oavsett dos medför sjukhusvård eller förlängd sjukhusvård, orsakar bestående eller betydande invalidisering eller funktionsnedsättning, förorsakar en medfödd anomali eller missbildning, leder till döden eller är livshotande.
 34. *oförutsedd allvarlig biverkning*: allvarlig biverkning vars art, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med referenssäkerhetsinformationen.
 35. *klinisk studierapport*: rapport om den kliniska prövningen, utformad i ett sökvänligt format och sammanställd i enlighet med del I modul 5 i bilaga I till Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG samt åtföljande en ansökan om godkännande för försäljning.
3. Vid tillämpningen av denna förordning ska en försöksperson som omfattas både av definitionen för *underårig* och av definitionen för *försöksperson som inte är beslutskompetent* betraktas som en försöksperson som inte anses vara beslutskompetent.

Artikel 3

Allmän princip

En klinisk prövning får endast genomföras om

- a) försökspersonernas rättigheter, säkerhet, värdighet och välbefinnande skyddas och ges företräde framför alla andra intressen, och
- b) den är utformad för att generera tillförlitliga och robusta data.

KAPITEL II

TILLSTÅNDSFÖRFARANDEN FÖR KLINISKA PRÖVNINGAR

Artikel 4

Förhandstillstånd

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

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

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

Artikel 5

Inlämnande av ansökan

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- a) Om den kliniska prövningen omfattas av den här förordningen.
- b) Om ansökan är fullständig i enlighet med bilaga I.

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 6

Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del I

1. Den rapporterande medlemsstaten ska bedöma ansökan med beaktande av följande aspekter:
 - a) Huruvida den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning, om det är vad sponsorn hävdar.
 - b) Överensstämmelse med kapitel V med avseende på följande:
 - i) Den förväntade terapeutiska nyttan och folkhälsonyttan med beaktande av
 - prövningsläkemedlets karakteristika och kunskapen om dem,
 - en kliniska prövningens relevans, inbegripet om de grupper av försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen är representativa för den population som är avsedd att behandlas eller, om så inte är fallet, med beaktande av den förklaring och motivering som lämnats, i enlighet med punkt 17 y i bilaga I till denna förordning, och med hänsyn till det nuvarande forskningsläget och till frågan om huruvida den kliniska prövningen har rekommenderats av eller är ett krav från tillsynsmyndigheter som ansvarar för bedömning och godkännande av utsläppandet på marknaden av läkemedel samt, i förekommande fall, med beaktande av ett yttrande från den pediatrika kommittén över ett pediatrikt prövningsprogram i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006⁽¹⁾; och
 - tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen, med hänsyn till statistiska metoder, den kliniska prövningens utformning och prövningsmetoder (inklusive urvalsstorlek och randomisering samt jämförelseläkemedel och utfallsmått).
 - ii) Risker och olägenheter för försökspersonen med beaktande av
 - prövningsläkemedlets och tilläggsläkemedlets karakteristika och kunskapen om dem,
 - interventionens karakteristika i förhållande till normal klinisk praxis,
 - säkerhetsåtgärderna, inklusive bestämmelser för riskminimeringsåtgärder, övervakning, säkerhetsrapportering och säkerhetsplan, och
 - den risk för försökspersonernas hälsa som det medicinska tillstånd för vilket prövningsläkemedlet undersöks kan innebära.
 - c) Överensstämmelse med de krav avseende tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som anges i kapitel IX.
 - d) Överensstämmelser med de märkningskrav som anges i kapitel X.
 - e) Prövarhandbokens fullständighet och korrekthet.
 2. Den rapporterande medlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport. Bedömningen av de aspekter som avses i punkt 1 ska utgöra del I i utredningsrapporten.
 3. Utredningsrapporten ska innehålla någon av följande slutsatser rörande de aspekter som tas upp i del I i utredningsrapporten:
 - a) Den kliniska prövningen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.
 - b) Den kliniska prövningen är godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning, men under förutsättning att prövningen uppfyller särskilda villkor som ska anges uttryckligen i slutsatsen.
 - c) Den kliniska prövningen är inte godtagbar med hänsyn till de krav som fastställs i denna förordning.
 4. Den rapporterande medlemsstaten ska lämna den slutliga versionen av del I i utredningsrapporten, inklusive dess slutsats, via EU-portalerna till sponsorn och till övriga berörda medlemsstater inom 45 dagar från valideringsdatumet.

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

5. För kliniska prövningar som inbegriper fler än en medlemsstat ska bedömningen ske i tre etapper:
- En inledande bedömning utförd av den rapporterande medlemsstaten inom 26 dagar från valideringsdatumet.
 - En samordnad granskning i vilken samtliga berörda medlemsstater medverkar, genomförd inom 12 dagar från det att den inledande bedömningen slutförts.
 - En konsolidering genomförd av den rapporterande medlemsstaten inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 7

Utredningsrapport – Aspekter som omfattas av del II

1. Varje berörd medlemsstat ska för sitt eget territorium bedöma ansökan med avseende på följande aspekter:
- Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om informerat samtycke.
 - Överensstämmelsen med de kraven i fråga om belöning eller ersättning till försökspersoner, som framgår av kapitel V samt till prövare.

- c) Överensstämmelsen med kraven i kapitel V i fråga om formerna för rekrytering av försökspersoner.
- d) Överensstämmelsen med direktiv 95/46/EG.
- e) Överensstämmelsen med artikel 49.
- f) Överensstämmelsen med artikel 50.
- g) Överensstämmelsen med artikel 76.
- h) Överensstämmelsen med tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersonen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 8

Beslut om den kliniska prövningen

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

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

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

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

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

- a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten.
- b) Vid överträdelse av den nationella rätt som avses i artikel 90.
- c) Överväganden avseende försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka avgetts i enlighet med artikel 6.5 eller 6.8.

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 9

Personer som bedömer ansökan

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

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

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

3. Minst en lekman ska delta i bedömningen.

Artikel 10

Särskilda hänsyn när det gäller sårbara personer

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

2. Om försökspersonerna inte är beslutskompetenta försökspersoner ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn till sakkunskap om den aktuella sjukdomen och berörda patientgruppen eller till råd som inhämtats om kliniska, etiska och psykosociala frågor på det område som den aktuella sjukdomen tillhör och om den berörda patientgruppen.
3. Om försökspersonerna är gravida eller ammande kvinnor ska det vid bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning tas särskild hänsyn på grundval av sakkunskaper om det relevanta tillståndet och den population som företräds av den berörda försökspersonen.
4. Om det framgår av prövningsprotokollet att specifika grupper eller undergrupper av försökspersoner ska delta i den kliniska prövningen ska, när det är lämpligt, särskild hänsyn tas till bedömningen av ansökan om tillstånd för klinisk prövning på grundval av sakkunskaper om den population som de berörda försökspersonerna representerar.
5. I alla ansökningar om tillstånd för klinisk prövning som avses i artikel 35 ska särskild hänsyn tas till de förhållanden under vilka den kliniska prövningen genomförs.

Artikel 11

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

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

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

Artikel 12

Återkallelse

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

Artikel 13

Ny ansökan

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

Artikel 14

Senare tillägg av en berörd medlemsstat

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

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

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

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

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

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

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

- a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om man följt normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten.
- b) Vid överträdelse av dess nationella rätt såsom avses i artikel 90.
- c) Överväganden avseende försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka lämnats i enlighet med punkt 5 eller 6.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kapitel III

TILLSTÅNDSFÖRFARANDE FÖR EN VÄSENTLIG ÄNDRING RÖRANDE EN KLINISK PRÖVNING

Artikel 15

Allmänna principer

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

Artikel 16

Inlämnande av ansökan

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

Artikel 17

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

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

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

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

- a) den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del I i utredningsrapporten, och
- b) ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.

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

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

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

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

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

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

Artikel 18

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

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

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

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

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

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

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

- a) En inledande bedömning utförd av den rapporterade medlemsstaten inom 19 dagar från valideringsdatumet.
- b) En samordnad granskning i vilken samtliga berörda medlemsstater medverkar, genomförd inom 12 dagar från det att den inledande bedömningen slutförts.
- c) En konsolideringsfas genomförd av den rapporterade medlemsstaten inom sju dagar från det att den samordnade granskningen slutförts.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 19

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

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

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

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

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

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

- a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om normal klinisk praxis i den berörda medlemsstaten skulle följas.
- b) Vid överträdelse av dess nationella rätt som avses i artikel 90.
- c) Överväganden avseende försökspersonens säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka avgetts i enlighet med artikel 18.4 eller 18.6.

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

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

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

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

Artikel 20

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

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

- a) Huruvida den väsentliga ändringen gäller en aspekt som omfattas av del II i utredningsrapporten.
- b) Huruvida ansökan är fullständig i enlighet med bilaga II.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 21

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

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

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

Artikel 22

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

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

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

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

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

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

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

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

Artikel 23

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

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

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

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

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

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

- a) Om den anser att deltagande i den kliniska prövningen skulle leda till att en försöksperson får sämre behandling än om normal klinisk praxis i denna medlemsstat skulle följas.
- b) Vid överträdelse av dess nationella rätt som avses i artikel 90.
- c) Överväganden avseende försökspersoners säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet vilka lämnats i enlighet med artikel 18.4 eller 18.6.

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

3. Om en väsentlig ändring avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är godtagbar eller kan godtas under förutsättning att vissa villkor uppfylls, ska den berörda medlemsstaten i sitt beslut inkludera sin slutsats om den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten.
4. En berörd medlemsstat ska avslå ansökan om en väsentlig ändring om den invänder mot den rapporterade medlemsstatens slutsatser beträffande den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I på någon av de grunder som anges i punkt 2 andra stycket eller om den av vederbörligen motiverade skäl anser att de aspekter som omfattas av del II i utredningsrapporten inte är uppfyllda eller om en etikkommitté har avgett ett negativt yttrande som i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten gäller för hela den medlemsstaten. Den medlemsstaten ska erbjuda ett överklagandeförfarande för det avslagsbeslutet.
5. Om den rapporterade medlemsstatens slutsats rörande den väsentliga ändringen av aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten är att den väsentliga ändringen inte är godtagbar ska denna slutsats betraktas som den berörda medlemsstatens slutsats.
6. Om den berörda medlemsstaten inte har underrättat sponsorn om sitt beslut inom de perioder som avses i punkt 1, ska slutsatsen om den väsentliga ändringen avseende aspekter som omfattas av del I i utredningsrapporten betraktas som den berörda medlemsstatens beslut om ansökan om godkännande av den väsentliga ändringen.

Artikel 24

Personer som bedömer ansökan om en väsentlig ändring

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

Kapitel IV

ANSÖKNINGSHANDLINGAR

Artikel 25

Uppgifter som lämnas in i ansökan

1. En ansökan om tillstånd för klinisk prövning ska innehålla all den nödvändiga dokumentation och information som krävs för validering och bedömning enligt kapitel II och som avser
- den kliniska prövningen, inklusive det vetenskapliga sammanhanget och de åtgärder som vidtagits,
 - sponsor, prövare, potentiella försökspersoner, försökspersoner och ställen för den kliniska prövningen,
 - prövningsläkemedlen och vid behov tilläggsläkemedlen, i synnerhet deras karakteristika samt märkning, tillverkning och kontroll av dem,
 - åtgärder för att skydda försökspersonerna,
 - skälen för att den kliniska prövningen ska betraktas som en låginterventionsprövning, om det är vad sponsorn hävdar.
- Förteckningen över erforderlig dokumentation och information finns i bilaga I.
2. En ansökan om tillstånd för en väsentlig ändring ska innehålla all dokumentation och information som krävs för den validering och bedömning som avses i kapitel III:
- En hänvisning till den kliniska prövning eller de kliniska prövningar som berörs av den väsentliga ändringen, med användning av det EU-prövningsnummer som avses i artikel 81.1 tredje stycket (nedan kallat *EU-prövningsnummer*).
 - En tydlig beskrivning av den väsentliga ändringen, i synnerhet dess karaktär och skälen till den.

- c) En presentation av data och ytterligare information som stöder den väsentliga ändringen, vid behov.
- d) En tydlig beskrivning av följderna av den väsentliga ändringen vad gäller försökspersonernas rättigheter och säkerhet samt vad gäller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.

Förteckningen över erforderlig dokumentation och uppgifter finns i bilaga II.

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

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

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

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

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

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

Artikel 26

Språkr krav

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

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

Artikel 27

Uppdatering genom delegerade akter

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

KAPITEL V

SKYDD AV FÖRSÖKSPERSONER OCH INFORMERAT SAMTYCKE

Artikel 28

Allmänna bestämmelser

1. En klinisk prövning får genomföras endast om alla villkor nedan är uppfyllda:
 - a) Den förväntade nyttan för försökspersonen eller för folkhälsan motiverar de förutsebara riskerna och olägenheterna, och det övervakas ständigt att dessa villkor uppfylls.
 - b) Försökspersonen, eller om en försöksperson inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har informerats i enlighet med artikel 29.2–29.6.

- c) Försökspersonen, eller om en försöksperson inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har gett ett informerat samtycke i enlighet med artikel 29.1, 29.7 och 29.8.
- d) Försökspersonernas rätt till fysisk och mental integritet samt till privatliv säkerställs, liksom rätten till skydd av de uppgifter som rör dem i enlighet med bestämmelserna i direktiv 95/46/EG.
- e) Den kliniska prövningen har utformats för att medföra minsta möjliga smärta, obehag, rädsla och andra förutsebara risker för försökspersonerna, och både risknivån och graden av lidande har särskilt definierats i protokollet och övervakas ständigt.
- f) En behörig läkare eller, i tillämpliga fall, en behörig tandläkare har ansvaret för den medicinska vården av försökspersonerna.
- g) Försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, har fått kontaktuppgifterna till en enhet som vid behov kan tillhandahålla ytterligare information.
- h) Försökspersonerna har inte utsatts för någon otillbörlig påverkan, inte heller av ekonomisk karaktär, för att delta i den kliniska prövningen.
2. Utan att det påverkar tillämpningen av direktiv 95/46/EG får sponsorn fråga försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, när försökspersonen eller den lagligen utsedda ställföreträdaren ger sitt informerade samtycke till att delta i den kliniska prövningen, om denne samtycker till att hans eller hennes data används utslutande för vetenskapliga ändamål utanför prövningsprotokollet för den kliniska prövningen. Försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare får när som helst återkalla sitt samtycke.

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

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

Artikel 29

Informerat samtycke

1. Ett informerat samtycke ska vara skriftligt och det ska dateras och undertecknas av den person som genomför den intervju som avses i punkt 2 c, samt försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare efter det att han eller hon har blivit vederbörligen informerad i enlighet med punkt 2. Om försökspersonen är oförmögen att skriva får samtycke ges och registreras på annat lämpligt sätt i närvaro av minst ett oberoende vittne. I det fallet ska vittnet underteckna och datera dokumentet om informerat samtycke. Försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare ska få en kopia av det dokument (eller den upptagning) genom vilket det informerade samtycket har getts. Det informerade samtycket ska dokumenteras. Försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare ska ges tillräckligt med tid att överväga sitt beslut att delta i den kliniska prövningen.
2. Den information som ges till försökspersonen eller, om försökspersonen inte kan ge informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare i syfte att inhämta informerat samtycke ska
- göra det möjligt för försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare att förstå
 - den kliniska prövningens karaktär, mål, nytta, konsekvenser, risker och olägenheter,
 - försökspersonens rättigheter och garantier avseende skyddet av honom eller henne, särskilt försökspersonens rätt att vägra att delta och rätten att när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen utan negativa följder och utan att behöva motivera sitt beslut,
 - omständigheterna kring genomförandet av den kliniska prövningen, inbegripet hur länge försökspersonen förväntas delta i den, samt
 - möjliga behandlingsalternativ, inbegripet uppföljning om försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen avbryts.
 - vara uttömmande, kortfattad, tydlig, relevant och begriplig för en lekman,

- c) tillhandahållas under en föregående intervju med en medlem av prövningsgruppen som är behörig i enlighet med nationell rätt i den berörda medlemsstaten.
 - d) inbegripa information om de tillämpliga ersättningsystem för skador som avses i artikel 76.1, och
 - e) inbegripa EU-prövningsnumret och information om prövningsresultatens tillgänglighet i enlighet med punkt 6.
3. Den information som avses i punkt 2 ska ges i skriftlig form och finnas tillgänglig för försökspersonen, eller om försökspersonen inte kan ge ett informerat samtycke, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.
4. Under den intervju som avses i punkt 2 c ska särskild uppmärksamhet ägnas åt informationsbehoven hos specifika patientgrupper och enskilda försökspersoner samt åt de metoder som används för att förmedla informationen.
5. Under den intervju som avses i punkt 2 c ska det kontrolleras att försökspersonen har förstått informationen.
6. Försökspersonen ska informeras om att sammanfattningen av resultaten av den kliniska prövningen och en sammanfattning framställd i en för lekmän begriplig form kommer att tillgängliggöras i den EU-databas som avses i artikel 81 (nedan kallad *EU-databasen*) enligt artikel 37.4 oavsett resultaten av den kliniska prövningen och, i den utsträckning det är möjligt, när sammanfattningarna blir tillgängliga.
7. Denna förordning påverkar inte tillämpningen av nationell rätt enligt vilken det kan krävas att både försökspersonen som inte är beslutskompetent och hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare undertecknar det informerade samtycket.
8. Denna förordning påverkar inte tillämpningen av nationell rätt enligt vilken det för att en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information han eller hon får ska delta i en klinisk prövning krävs att personen själv ger sitt samtycke till deltagandet, utöver den lagligen utsedda ställföreträdarens informerade samtycke.

Artikel 30

Informerat samtycke vid prövningar som genomförs i kluster

1. Om en klinisk prövning ska genomföras uteslutande i en enda medlemsstat får den medlemsstaten, utan att det påverkar tillämpningen av artikel 35 och genom undantag från artikel 28.1 b och c och 28.1 g, från artikel 29.1, 29.2 c, 29.3, 29.4 och 29.5, 31.1 a, b och c och 32.1 a, b och c, tillåta att prövaren inhämtar informerat samtycke genom det förenklade förfarande som anges i punkt 2 i den här artikeln, förutsatt att samtliga villkor i punkt 3 i den här artikeln är uppfyllda.
2. För kliniska prövningar som uppfyller villkoren som anges i punkt 3 ska informerat samtycke anses ha inhämtats om
- a) den information som krävs enligt artikel 29.2 a, b, d och e, i enlighet med vad som anges i prövningsprotokollet, ges innan försökspersonen deltar i den kliniska prövningen, och det av denna information tydligt framgår i synnerhet att försökspersonen kan vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen utan några negativa följder, och
 - b) den potentiella försökspersonen, efter att ha blivit informerad, inte motsätter sig att delta i den kliniska prövningen.
3. Informerat samtycke får inhämtas via det förenklade förfarande som anges i punkt 2 om samtliga följande villkor är uppfyllda:
- a) Det förenklade förfarandet för att inhämta informerat samtycke strider inte mot nationell rätt i den berörda medlemsstaten.
 - b) Den kliniska prövningens metod förutsätter att grupper av enskilda försökspersoner snarare än enskilda försökspersoner utses för att motta olika prövningsläkemedel i en klinisk prövning.
 - c) Den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning och prövningsläkemedlen används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning.

- d) Det finns inga andra interventioner tillgängliga än standardbehandlingen av de berörda försökspersonerna.
 - e) I prövningsprotokollet anges skälen till att informerat samtycke inhämtas genom det förenklade förfarandet och en beskrivning av omfattningen av informationen till försökspersonerna och av hur informationen förmedlas.
4. Prövaren ska dokumentera alla de fall då försökspersoner vägrar att delta eller avslutar sitt deltagande samt se till att inga data för den kliniska prövningen samlas in från försökspersoner som vägrar att delta eller som har avslutat sitt deltagande i den kliniska prövningen.

Artikel 31

Kliniska prövningar på försökspersoner som inte är beslutskompetenta

1. När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta och som inte har gett, eller som inte har vägrat att ge, informerat samtycke före beslutsinkompetensens inträde får kliniska prövningar genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:
- a) Deras lagligen utsedda ställföreträdare har gett sitt informerade samtycke.
 - b) Försökspersoner som inte är beslutskompetenta har fått den information som avses i artikel 29.2 på ett sätt som är anpassat till deras förmåga att förstå den.
 - c) Prövaren respekterar uttryckliga önskemål från en försöksperson som inte är beslutskompetent men som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information som avses i artikel 29.2 om att vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen.
 - d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersoner eller deras lagligen utsedda ställföreträdare, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.
 - e) Den kliniska prövningen är avgörande för försökspersoner som inte är beslutskompetenta och data av motsvarande giltighet kan inte erhållas i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.
 - f) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som försökspersonen lider av.
 - g) Det finns vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen medför
 - i) en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för en försöksperson som inte är beslutskompetent, eller
 - ii) viss nytta för den population som den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent representerar när den kliniska prövningen har ett direkt samband med det livshotande eller försvagande medicinska tillstånd som försökspersonen lider av och prövningen innebär enbart minimala risker och bördor för den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent representerar jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av.
2. Punkt 1 g ii ska inte påverka tillämpningen av strängare nationella bestämmelser om förbud mot genomförande av kliniska prövningar på försökspersoner som inte är beslutskompetenta när det inte finns några vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen kommer att medföra en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för försökspersonen.
3. Försökspersonen ska i möjligaste mån delta i förfarandet för inhämtande av informerat samtycke.

Artikel 32

Klinisk prövning på underåriga

1. Kliniska prövningar på underåriga får genomföras endast om samtliga villkor nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:
- a) Deras lagligen utsedda ställföreträdare har gett sitt informerade samtycke.
 - b) Prövarna eller medlemmar i prövningsgruppen som är utbildade för eller har erfarenhet av att arbeta med barn har gett underåriga den information som avses i artikel 29.2 på ett sätt som anpassats till deras ålder och mentala mognad.

- c) Prövaren respekterar uttryckliga önskemål från en underårig som har förmåga att inta en ståndpunkt och bedöma den information som avses i artikel 29.2 om att vägra att delta eller när som helst avsluta sitt deltagande i den kliniska prövningen.
- d) Inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersonen eller hans eller hennes lagligen ställföreträdare, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.
- e) Den kliniska prövningen syftar till att undersöka behandlingar för ett medicinskt tillstånd som endast förekommer bland underåriga eller den är för underåriga avgörande för validering av data som erhållits i kliniska prövningar på personer som har förmåga att ge sitt informerade samtycke eller genom andra forskningsmetoder.
- f) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med ett medicinskt tillstånd som den berörda underåriga lider av eller är av sådan art att den endast kan utföras på underåriga.
- g) Det finns vetenskapliga skäl att anta att deltagande i den kliniska prövningen medför
- i) en direkt nytta som uppväger riskerna och bördorna för den berörda underåriga personen, eller
 - ii) är av viss nytta för den population som den berörda underåriga personen representerar och en sådan klinisk prövning innebär enbart minimala risker och bördor för den berörda underåriga jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av.
2. Den underåriga ska delta i processen för inhämtande av informerat samtycke på ett sätt som är anpassat till hans eller hennes ålder och mentala mognad.
3. Om den underåriga under loppet av en klinisk prövning blir juridiskt behörig att lämna sitt samtycke enligt nationell rätt i den berörda medlemsstaten ska hans eller hennes uttryckliga informerade samtycke inhämtas innan den försökspersonen kan fortsätta delta i den kliniska prövningen.

Artikel 33

Kliniska prövningar på gravida eller ammande kvinnor

En klinisk prövning på gravida eller ammande kvinnor får genomföras endast om villkoren nedan, utöver de villkor som anges i artikel 28, är uppfyllda:

- a) Den kliniska prövningen kan medföra en direkt nytta för den berörda gravida eller ammande kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln som uppväger riskerna och bördorna, eller
- b) om den kliniska prövningen inte medför någon direkt nytta för den berörda gravida eller ammande kvinnan eller hennes embryo, foster eller barn efter födseln, får den genomföras endast om
 - i) en klinisk prövning med motsvarande effektivitet inte kan genomföras på kvinnor som inte är gravida eller ammande,
 - ii) den kliniska prövningen bidrar till framtagande av resultat som kan vara till nytta för gravida eller ammande kvinnor eller kvinnor i samband med reproduktion eller för andra embryon, foster eller barn, och
 - iii) den kliniska prövningen innebär en minimal risk och en minimal börda för den berörda gravida eller ammande kvinnan, hennes embryo, foster eller barn efter födseln.
- c) Särskild omsorg ägnas åt att förhindra all negativ påverkan på barnets hälsa vid forskning som utförs på ammande kvinnor, och
- d) inga incitament eller ekonomiska förmåner ges till försökspersonen, med undantag för ersättning för utgifter och inkomstförluster med direkt koppling till deltagandet i den kliniska prövningen.

Artikel 34

Ytterligare nationella åtgärder

Medlemsstaterna får upprätthålla ytterligare åtgärder för personer som gör obligatorisk militärtjänst, frihetsberövade personer, personer som på grund av ett rättsligt beslut inte får delta i kliniska prövningar eller personer som är bosatta i vård- och omsorgsboenden.

Artikel 35

Kliniska prövningar i nödsituationer

1. Genom undantag från artikel 28.1 b och c, artikel 31.1 a och b samt artikel 32.1 a och b får informerat samtycke till att delta i en klinisk prövning inhämtas, och information om den kliniska prövningen ges, efter beslutet att inkludera försökspersonen i den kliniska prövningen, förutsatt att detta beslut fattas vid tidpunkten för den första interventionen i enlighet med prövningsprotokollet för den kliniska prövningen på en försöksperson samt att samtliga omständigheter nedan föreligger:

- a) Försökspersonen är oförmögen att på förhand ge sitt informerade samtycke och att motta information på förhand om den kliniska prövningen, på grund av att det är en brådskande situation som orsakats av ett plötsligt livshotande eller annat plötsligt allvarligt medicinskt tillstånd.
- b) Det finns vetenskapliga skäl att anta att försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen kan medföra en direkt kliniskt relevant nytta för försökspersonen, som resulterar i en mätbar hälsorelaterad förbättring som minskar försökspersonens lidande och/eller förbättrar hans eller hennes hälsa eller diagnosen för dennes tillstånd.
- c) Det är omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand tillhandahålla all information och inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.
- d) Prövaren intygar att han eller hon inte har kännedom om att försökspersonen tidigare ska ha invänt mot att delta i den kliniska prövningen.
- e) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare eller att tillhandahålla information på förhand och den kliniska prövningen är av sådan karaktär att den enbart kan genomföras i nödsituationer.
- f) Den kliniska prövningen innebär en minimal risk och en minimal börda för försökspersonen jämfört med standardbehandlingen av hans eller hennes tillstånd.

2. Efter en intervention i enlighet med punkt 1 ska informerat samtycke inhämtas i enlighet med artikel 29 för att försökspersonens deltagande i den kliniska prövningen ska få fortsätta, och information om den kliniska prövningen ska ges i enlighet med följande krav:

- a) När det gäller försökspersoner som inte är beslutskompetenta samt underåriga ska prövaren utan oskäligt dröjsmål inhämta informerat samtycke från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, och den information som avses i artikel 29.2 ska så fort som möjligt ges till försökspersonen och hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare.
- b) När det gäller andra försökspersoner ska prövaren utan oskäligt dröjsmål inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, beroende på vilket som är snabbast, och den information som avses i artikel 29.2 ska ges så fort som möjligt till försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare, beroende på vilket som är snabbast.

För tillämpningen av led b ska, om det informerade samtycket har inhämtats från den lagligen utsedda ställföreträdaren, informerat samtycke för att fortsätta deltagandet i den kliniska prövningen inhämtas från försökspersonen så fort han eller hon förmår ge sitt informerade samtycke.

3. Om försökspersonen eller, i förekommande fall, hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare inte samtycker ska han eller hon informeras om sin rätt att motsätta sig användningen av data från den kliniska prövningen.

KAPITEL VI

DEN KLINISKA PRÖVNINGENS START OCH SLUT, TILFÄLLIGT AVBROTT AV PRÖVNINGEN OCH FÖRTIDA AVSLUTANDE AV PRÖVNINGEN

Artikel 36

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

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

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

2. Sponsorn ska via EU-portalen till varje medlemsstat anmäla den första försökspersonens första besök som rör den medlemsstaten.

Anmälan ska göras senast 15 dagar från den första försökspersonens första besök som rör den medlemsstaten.

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

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att rekryteringen av försökspersoner har avslutats. Om rekryteringen återupptas ska punkt 1 tillämpas.

Artikel 37

Den kliniska prövningens slut, tillfälligt avbrott och förtida avslutande av den kliniska prövningen samt inlämnande av resultaten

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

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

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

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen har avslutats i den sista berörda medlemsstaten.

3. Sponsorn ska via EU-portalen anmäla till varje berörd medlemsstat att den kliniska prövningen har avslutats i samtliga berörda medlemsstater och i samtliga berörda tredjeländer i vilka kliniska prövningar har genomförts.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen har avslutats i den sista av de berörda medlemsstater eller tredjeländer där kliniska prövningar har genomförts.

4. Inom ett år från det att den kliniska prövningen avslutats i samtliga berörda medlemsstater ska sponsorn, oavsett resultaten av prövningen, lämna in en sammanfattning av resultaten av den kliniska prövningen till EU-databasen. Innehållet i sammanfattningen anges i bilaga IV.

Den ska åtföljas av en sammanfattning som är skriven på ett för lekmän begripligt sätt. Innehållet i sammanfattningen anges i bilaga V.

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

Om avsikten med den kliniska prövningen var att använda den för att få ett godkännande för försäljning av prövningsläkemedlet ska den som ansöker om godkännande för försäljning utöver sammanfattningen av resultaten också skicka in den kliniska studierapporten till EU-databasen inom 30 dagar efter den dag godkännandet för försäljning beviljats, förfarandet för att bevilja godkännandet för försäljning avslutats eller den som ansökt om godkännande för försäljning återkallat ansökan.

I fall då sponsorn beslutar att på frivillig basis dela med sig av rådata ska kommissionen ta fram riktlinjer för formatering och delning av dessa data.

5. Sponsorn ska via EU-portalen till varje berörd medlemsstat anmäla om den kliniska prövningen tillfälligt avbryts i samtliga berörda medlemsstater av skäl som inte påverkar nytta/risikoförhållandet.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den kliniska prövningen tillfälligt har avbrutits i samtliga berörda medlemsstater och ska innehålla uppgifter om skälen till detta.

6. Om en sådan tillfälligt avbruten klinisk prövning som avses i punkt 5 återupptas ska sponsorn via EU-portalen anmäla detta till varje berörd medlemsstat.

Anmälan ska göras inom 15 dagar från det att den tillfälligt avbrutna kliniska prövningen har återupptagits i samtliga berörda medlemsstater.

7. En klinisk prövning som tillfälligt avbrutits och som inte återupptas inom två år, anses vara slut den dag då denna period löper ut eller den dag då sponsorns beslut om att inte återuppta den kliniska prövningen är daterat, beroende på vilken tidpunkt som infaller först. Om en klinisk prövning avslutas i förtid ska det datum detta sker anses vara prövningens slutdatum.

Om den kliniska prövningen avslutas i förtid av skäl som inte påverkar nytta/risikförhållandet ska sponsorn via EU-portalen underrätta varje berörd medlemsstat om skälen till detta och, i förekommande fall, om uppföljningsåtgärderna för försökspersonerna.

8. Om det i prövningsprotokollet fastställs ett datum för en interimsanalys av datan före den kliniska prövningens slut och resultatet av prövningen är tillgängliga ska en sammanfattning av dessa resultat lämnas in till EU-databasen inom ett år från datumet för interimsanalysen av datan, utan att detta påverkar tillämpningen av punkt 4.

Artikel 38

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

1. Om en klinisk prövning tillfälligt avbryts eller avslutas i förtid på grund av att nytta/risikförhållandet ändras ska detta för tillämpningen av denna förordning anmälas till de berörda medlemsstaterna genom EU-portalen.

Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst 15 dagar efter det att den kliniska prövningen tillfälligt avbröts eller avslutades i förtid. Det ska ange orsakerna till en sådan åtgärd samt uppföljningsåtgärder.

2. Återupptagandet av en klinisk prövning efter det att den tillfälligt avbrutits i enlighet med punkt 1 ska anses utgöra en väsentlig ändring som ska omfattas av det tillståndsförfarande som fastställs i kapitel III.

Artikel 39

Uppdatering av innehållet i sammanfattningen av resultat och sammanfattningen för lekmän

Kommissionen ska ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 för att ändra bilagorna IV och V i syfte att anpassa dem till den tekniska utvecklingen eller för att ta hänsyn till ändringar i det internationella regelverket om kliniska prövningar som involverar unionen eller medlemsstaterna.

KAPITEL VII

SÄKERHETSRAPPORTERING I SAMBAND MED KLINISKA PRÖVNINGAR

Artikel 40

Elektronisk databas för säkerhetsrapportering

1. Europeiska läkemedelsmyndigheten som inrättades genom förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *läkemedelsmyndigheten*) ska skapa och upprätthålla en elektronisk databas för den rapportering som avses i artiklarna 42 och 43. Denna databas ska vara en modul av den databas som avses i artikel 24 i förordning (EG) nr 726/2004 (nedan kallad *Eudravigilance-databasen*).

2. Läkemedelsmyndigheten ska i samarbete med medlemsstaterna ta fram ett webbaserat standardformulär som sponsorerna ska använda för att rapportera misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till den databas som avses i punkt 1.

Artikel 41

Rapportering av incidenter och allvarliga incidenter från prövaren till sponsorn

1. Prövaren ska registrera och dokumentera incidenter eller onormala labororiesvar som enligt provningsprotokollet är avgörande för säkerhetsbedömningen och rapportera dem till sponsorn enligt de rapporteringskrav och inom de perioder som anges i provningsprotokollet.
 2. Prövaren ska registrera och dokumentera alla incidenter, såvida det inte anges något annat i provningsprotokollet. Prövaren ska till sponsorn rapportera alla allvarliga incidenter som drabbar försökspersoner som prövaren behandlar inom ramen för den kliniska prövningen, såvida det inte anges något annat i provningsprotokollet.
- Prövaren ska rapportera allvarliga incidenter till sponsorn utan oskäligt dröjsmål, dock högst 24 timmar efter det att prövaren fått kännedom om incidenten, med undantag för sådana allvarliga incidenter som enligt provningsprotokollet inte kräver någon omedelbar rapport. Om det är motiverat ska prövaren sända en uppföljande rapport till sponsorn så att denne kan bedöma om den allvarliga incidenten påverkar nytta/riskförhållandet i den kliniska prövningen.
3. Sponsorn ska föra detaljerade register över alla incidenter som prövaren rapporterar till honom.
 4. Om prövaren får kännedom om en allvarlig incident med ett misstänkt orsakssamband med provningsläkemedlet som efter prövningens slut drabbar en försöksperson som prövaren behandlar ska prövaren utan oskäligt dröjsmål rapportera den allvarliga incidenten till sponsorn.

Artikel 42

Rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar från sponsorn till läkemedelsmyndigheten

1. Sponsorn av en klinisk prövning som utförs i minst en medlemsstat ska utan dröjsmål elektroniskt rapportera till den databas som avses i artikel 40.1 all relevant information om följande misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar:
 - a) Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar av provningsläkemedel som inträffar under den kliniska prövningen, oavsett om den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen har uppstått på ett provningsställe i unionen eller i ett tredjeland.
 - b) Alla misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som är relaterade till samma aktiva substans, oavsett farmaceutisk form och styrka eller undersökt indikation, i provningsläkemedel som används i den kliniska prövningen, och som uppstår vid en klinisk prövning endast genomförs i ett tredjeland, om den kliniska prövningen sponsras
 - i) av den sponsorn, eller
 - ii) av en annan sponsor som antingen ingår i samma moderföretag som sponsorn av den kliniska prövningen eller som utvecklar ett läkemedel tillsammans med, på grundval av ett formellt avtal, med sponsorn av den kliniska prövningen. Tillhandahållande av provningsläkemedlet eller information rörande säkerhetsfrågor till en framtida potentiell innehavare av godkännandet för försäljning av produkten bör inte betraktas som gemensam utveckling.
 - c) Alla misstänkta oförutsedda biverkningar av ett provningsläkemedel som drabbar en försöksperson i den kliniska prövningen som sponsorn upptäcker eller får kännedom om efter den kliniska prövningens slut.
 2. Perioden för rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar från sponsorn till läkemedelsmyndigheten ska bero på hur allvarlig biverkningen är och vara följande:
 - a) I fall av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som leder till döden eller är livshotande, så fort som möjligt och under alla omständigheter högst sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om biverkningen.
 - b) I fall av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som inte leder till döden eller är livshotande, högst 15 dagar efter det att sponsorn fått kännedom om biverkningen.
 - c) I fall av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som ursprungligen inte ansågs leda till döden eller vara livshotande men som visar sig leda till döden eller vara livshotande, så fort som möjligt och under alla omständigheter högst sju dagar efter det att sponsorn fått kännedom om att biverkningen lett till döden eller varit livshotande.
- För att säkerställa snabb rapportering får sponsorn vid behov, i enlighet med avsnitt 2.4 i bilaga III, lämna in en preliminär, ofullständig rapport som sedan följs upp av en fullständig rapport.

3. Om sponsorn på grund av resursbrist inte har möjlighet att rapportera till den databas som avses i artikel 40.1 och sponsorn har den berörda medlemsstatens samtycke får denne rapportera till den medlemsstat där den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen uppstod. Den medlemsstaten ska rapportera den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen i enlighet med punkt 1 i den här artikeln.

Artikel 43

Årlig rapportering från sponsorn till läkemedelsmyndigheten

1. När det gäller andra prövningsläkemedel än placebo ska sponsorn varje år lämna in en rapport via den databas som avses i artikel 40.1 till läkemedelsmyndigheten om säkerheten hos varje prövningsläkemedel som används i en klinisk prövning som han eller hon är sponsor för.
2. Om en klinisk prövning innebär användning av fler än ett prövningsläkemedel får sponsorn, om det anges i prövningsprotokollet, lämna in en enda säkerhetsrapport om alla prövningsläkemedel som använts vid den kliniska prövningen.
3. Den årliga rapport som avses i punkt 1 ska endast innehålla aggregerade och anonymiserade data.
4. Den skyldighet som avses i punkt 1 inleds när en klinisk prövning för första gången beviljas tillstånd enligt denna förordning. Perioden slutar när den sista kliniska prövningen som sponsorn genomför med prövningsläkemedlet avslutas.

Artikel 44

Medlemsstaternas bedömning

1. Läkemedelsmyndigheten ska vidarebefordra den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 42 och 43 i elektronisk form till de berörda medlemsstaterna.
2. Medlemsstaterna ska samarbeta vid bedömningen av den information som rapporterats i enlighet med artiklarna 42 och 43. Kommissionen får anta genomförandeakter för att införa eller ändra bestämmelser om ett sådant samarbete. Dessa genomförandeakter ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 88.2.
3. Den ansvariga etikkommittén ska delta i bedömningen av den information som avses i punkterna 1 och 2 om detta följer av nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Artikel 45

Tekniska aspekter

De tekniska aspekterna på säkerhetsrapporteringen enligt artiklarna 41–44 anges i bilaga III. Kommissionen ska vid behov för att förbättra skyddsnivån för försökspersonerna ha befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 i syfte att ändra bilaga III av något av följande skäl:

- a) För att förbättra informationen om läkemedels säkerhet.
- b) För att anpassa de tekniska kraven till den tekniska utvecklingen.
- c) För att ta hänsyn till ändringar i det internationella regelverket om säkerhetskrav för kliniska prövningar, som stöds av organ som unionen eller medlemsstaterna är en del av.

Artikel 46

Rapportering om tilläggläkemedel

Säkerhetsrapportering för tilläggläkemedel ska ske i enlighet med avdelning IX kapitel 3 i direktiv 2001/83/EG.

KAPITEL VIII

GENOMFÖRANDE AV EN KLINISK PRÖVNING, ÖVERVAKNING UTFÖRD AV SPONSORN, UTBILDNING OCH ERFARENHET, TILLÄGGLÄKEMEDEL

Artikel 47

Överensstämmelse med prövningsprotokollet och god klinisk sed

Sponsorn och prövaren av en klinisk prövning ska se till att den kliniska prövningen genomförs i enlighet med prövningsprotokollet och principerna om god klinisk sed.

Utan att det påverkar tillämpningen av andra bestämmelser i unionsrätten eller kommissionens riktlinjer ska sponsorn och prövaren när de utformar prövningsprotokollet och när de tillämpar denna förordning och prövningsprotokollet också ta vederbörlig hänsyn till kvalitetskraven och ICH:s riktlinjer för god klinisk sed.

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

Artikel 48

Övervakning

Sponsorn ska övervaka den kliniska prövningen på lämpligt sätt för att kontrollera att försökspersonens rättigheter, säkerhet och välbefinnande skyddas och att den kliniska prövningen genomförs på ett sätt som uppfyller kraven i denna förordning. Övervakningens omfattning och dess art ska fastställas av sponsorn med utgångspunkt i en bedömning som beaktar den kliniska prövningens karakteristika, bland annat följande:

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

Artikel 49

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

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

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

Artikel 50

Lämpligheten hos anläggningar för kliniska prövningar

Lokalerna där den kliniska prövningen ska genomföras bör vara lämplig för genomförandet av den kliniska prövningen i enlighet med kraven i denna förordning.

Artikel 51

Spårbarhet, förvaring, returnering och destruktion av prövningsläkemedel

1. Prövningsläkemedel ska vara spårbara. De ska förvaras, returneras och/eller destrueras på ett sätt som är lämpligt och proportionerligt för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, särskilt med beaktande av om prövningsläkemedlet är ett godkänt prövningsläkemedel och om den kliniska prövningen är en låginterventionsprövning.

Första stycket ska även gälla för tilläggsläkemedel som inte godkänts för försäljning.

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

Artikel 52

Rapportering av allvarliga överträdelser

1. Sponsorn ska underrätta den berörda medlemsstaten om en allvarlig överträdelse av denna förordning eller av den version av prövningsprotokollet som gäller vid tidpunkten för överträdelsen via EU-portalen utan oskäligt dröjsmål, dock högst sju dagar från det att han har fått vetskap om överträdelsen.
2. För tillämpningen av denna artikel avses med allvarlig överträdelse en sådan överträdelse som sannolikt i betydande grad kommer att påverka försökspersonens säkerhet och rättigheter eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen.

Artikel 53

Övriga rapporteringskyldigheter av vikt för försökspersonernas säkerhet

1. Sponsorn ska underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om alla oförutsedda händelser som kan påverka nytta/risikoförhållandet i den kliniska prövningen men som inte är sådana misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som avses i artikel 42. Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst 15 dagar efter det att sponsorn fick kännedom om händelsen.
2. Sponsorn ska för de berörda medlemsstaterna via EU-portalen tillhandahålla alla inspektionsrapporter från myndigheter i tredjeländer om den kliniska prövningen. På begäran av den berörda medlemsstaten ska sponsorn tillhandahålla en översättning av rapporten eller av sammanfattningen av den på det officiella EU-språk som anges i begäran.

Artikel 54

Brådskande säkerhetsåtgärder

1. Om en oförutsedd händelse sannolikt kommer att påverka nytta/risikoförhållandet allvarligt ska sponsorn och prövaren vidta lämpliga brådskande säkerhetsåtgärder för att skydda försökspersonerna.
2. Sponsorn ska underrätta de berörda medlemsstaterna via EU-portalen om händelsen och de åtgärder som vidtagits.
Anmälan ska göras utan oskäligt dröjsmål, dock högst sju dagar efter det att åtgärderna har vidtagits.
3. Denna artikel påverkar inte tillämpningen av kapitlen III och VII.

Artikel 55

Prövarhandboken

1. Sponsorn ska förse prövaren med en prövarhandbok.
2. Prövarhandboken ska uppdateras när ny och relevant säkerhetsinformation blir tillgänglig, och ska granskas av sponsorn minst en gång per år.

Artikel 56

Registrering, behandling, hantering och lagring av information

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

Artikel 57

Prövningspärm

Sponsorn och prövaren ska förvara en prövningspärm. Prövningspärmerna ska innehålla de viktiga dokument som rör den kliniska prövningen och som gör det möjligt att kontrollera genomförandet av den kliniska prövningen och kvaliteten på de data som genereras, med beaktande av den kliniska prövningens karakteristika, bland annat huruvida det rör sig om en låginterventionsprövning. Den ska finnas lätt tillgänglig för medlemsstaterna, och de ska ges direkt tillgång till den på begäran.

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

Artikel 58

Arkivering av prövningspärmerna

Sponsorn och prövaren ska arkivera innehållet i prövningspärmerna i minst 25 år efter den kliniska prövningens slut, såvida inte en längre arkiveringsperiod följer av andra delar av unionsrätten. Försökspersonernas patientjournaler ska dock arkiveras i enlighet med nationell rätt.

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

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

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

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

Alla ändringar av innehållet i prövningspärmerna ska vara spårbara.

Artikel 59

Tilläggläkemedel

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

3. Medlemsstaterna ska se till att icke godkända tilläggläkemedel får släppas in på deras territorium för att användas i en klinisk prövning i enlighet med punkt 2.

KAPITEL IX

TILLVERKNING OCH IMPORT AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL OCH TILLÄGGSLÄKEMEDEL

Artikel 60

Tillämpningsområde för detta kapitel

Detta kapitel tillämpas på tillverkning och import av prövningsläkemedel och tilläggläkemedel.

Artikel 61

Tillstånd för tillverkning och import

1. Tillverkning och import av prövningsläkemedel i unionen kräver tillstånd.
2. För att få det tillstånd som anges i punkt 1 ska sökanden uppfylla följande krav:
 - a) Sökanden ska för tillverkningen eller importen förfoga över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen, teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de krav som fastställs i denna förordning.
 - b) Sökanden ska stadigvarande och fortlöpande ha tillgång till minst en sakkunnig person som uppfyller de krav på kompetens som anges i artikel 49.2 och 49.3 i direktiv 2001/83/EG (nedan kallad *sakkunnig person*).
 3. Sökanden ska i tillståndsansökan ange vilka typer av prövningsläkemedel och läkemedelsformer som ska tillverkas eller importeras, hur tillverkningen eller importen ska ske, hur tillverkningsprocessen går till, om det är relevant, och på vilken plats prövningsläkemedlen ska tillverkas eller till vilket ställe i unionen som de ska importeras samt ge närmare uppgifter om den sakkunniga personen.
 4. Artiklarna 42–45 och artikel 46 e i direktiv 2001/83/EG ska i tillämpliga delar även tillämpas på det tillstånd som avses i punkt 1.
 5. Punkt 1 ska inte tillämpas på någon av följande processer:
 - a) Ommärkning eller ompackning, när dessa processer utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra detta, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättningar eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.
 - b) Beredning av radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel, när denna process utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker av farmaceuter eller andra personer som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra en sådan process, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.
 - c) Beredning av läkemedel i enlighet med artikel 3.1 och 3.2 i direktiv 2001/83/EG för användning som prövningsläkemedel, när denna process utförs vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som enligt gällande lagstiftning inom den berörda medlemsstaten är behöriga att utföra sådana processer, och om prövningsläkemedlet är avsett att enbart användas vid sjukhus, primärvårdsinrättning eller kliniker som deltar i samma kliniska prövning i samma medlemsstat.
 6. Medlemsstaterna ska ställa lämpliga och proportionerliga krav på de processer som anges i punkt 5 för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. Processerna ska inspekteras regelbundet.

*Artikel 62***Skyldigheter för sakkunniga personer**

1. Sakkunniga personer ska se till att varje sats av prövningsläkemedlet som tillverkas i eller importeras till unionen uppfyller kraven i artikel 63 och ska intyga att dessa krav är uppfyllda.
2. Det intyg som avses i punkt 1 ska läggas fram av sponsorn på begäran av den berörda medlemsstaten.

*Artikel 63***Tillverkning och import**

1. Prövningsläkemedel ska tillverkas enligt tillverkningssed som garanterar läkemedlets kvalitet i syfte att garantera försökspersonernas säkerhet och att de kliniska data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta (nedan kallad *god tillverkningssed*). Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter i enlighet med artikel 89 i syfte att fastställa principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed och de detaljerade förfarandena för inspektioner för att säkerställa kvaliteten på prövningsläkemedlen, med beaktande av försökspersonernas säkerhet och datans tillförlitlighet och robusthet, den tekniska utveckling och det internationella regelverkets utveckling i vilka unionen och medlemsstaterna deltar.

Dessutom ska kommissionen även anta och offentliggöra detaljerade riktlinjer i linje med dessa principer för god tillverkningssed och granska dem vid behov för att ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

2. Punkt 1 ska inte tillämpas på de processer som anges i artikel 61.5.
3. Prövningsläkemedel som importeras till unionen ska tillverkas enligt kvalitetsnormer som minst är likvärdiga med dem som fastställts enligt punkt 1.
4. Medlemsstaterna ska med hjälp av inspektioner se till att kraven i denna artikel uppfylls.

*Artikel 64***Ändring av prövningsläkemedel som godkänts för försäljning**

Artiklarna 61, 62 och 63 ska tillämpas på prövningsläkemedel som godkänts för försäljning endast när det gäller eventuella ändringar av sådana läkemedel som inte omfattas av godkännandet för försäljning.

*Artikel 65***Tillverkning av tilläggsläkemedel**

Om tilläggsläkemedlet inte är godkänt för försäljning eller om ett tilläggsläkemedel som har godkänts för försäljning ändras, men denna ändring inte omfattas av godkännandet för försäljning, ska det tillverkas i enlighet med sådan god tillverkningssed som avses i artikel 63.1 eller minst motsvarande krav för att säkerställa att det är av tillräckligt hög kvalitet.

KAPITEL X

MÄRKNING

*Artikel 66***Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning**

1. Följande uppgifter ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren för prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som inte är godkända för försäljning:
 - a) Uppgifter för att identifiera kontaktpersoner eller andra personer som är involverade i den kliniska prövningen.
 - b) Uppgifter för att identifiera den kliniska prövningen.

- c) Uppgifter för att identifiera läkemedlet.
- d) Uppgifter om användningen av läkemedlet.
2. De uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren ska garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta, samtidigt som den kliniska prövningens utformning beaktas, oavsett om läkemedlen är prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel och oberoende av om de är läkemedel med särskilda egenskaper.

De uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren ska vara tydligt läsbara.

En förteckning över de uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren finns i bilaga VI.

Artikel 67

Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som är godkända för försäljning

1. Prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som är godkända för försäljning ska vara märkta
- a) i enlighet med artikel 66.1, eller
- b) i enlighet med avdelning V i direktiv 2001/83/EG.
2. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 1 b ska ytterligare uppgifter för identifiering av den kliniska prövningen och kontaktpersonen finnas på ytter- och innerförpackningen för prövningsläkemedel som är godkända för försäljning, om det på grund av särskilda omständigheter, som anges i prövningsprotokollet, vid den kliniska prövningen är nödvändigt för att garantera försökspersonernas säkerhet eller att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta. En förteckning över dessa ytterligare uppgifter som ska finnas på ytterförpackningen och läkemedelsbehållaren finns i bilaga VI avsnitt C.

Artikel 68

Radioaktiva läkemedel som används som prövningsläkemedel eller som tilläggsläkemedel för medicinsk diagnos

Artiklarna 66 och 67 ska inte tillämpas på radioaktiva läkemedel som används som diagnostiska prövningsläkemedel eller som diagnostiska tilläggsläkemedel.

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

Artikel 69

Språk

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

Artikel 70

Delegerad akt

Kommissionen ska ges befogenhet att anta delegerade akter enligt artikel 89 i syfte att ändra bilaga VI för att garantera försökspersonernas säkerhet och att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta eller för att beakta den tekniska utvecklingen.

KAPITEL XI

SPONSOR OCH PRÖVARE

Artikel 71

Sponsor

En klinisk prövning kan ha en eller flera sponsorer.

En sponsor får, i ett skriftligt avtal, överlåta någon eller alla sina arbetsuppgifter till en enskild person, ett företag, en institution eller en organisation. Överlåtelsen ska inte påverka sponsorns ansvar, särskilt när det gäller försökspersonernas säkerhet och att se till att de data som genereras vid den kliniska prövningen är tillförlitliga och robusta.

Prövaren och sponsorn får vara en och samma person.

Artikel 72

Med sponsorer

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 74 och om den kliniska prövningen har fler än en sponsor, ska samtliga sponsorer omfattas av en sponsors ansvar enligt denna förordning, om de inte kommer överens om annat genom ett skriftligt avtal där deras respektive skyldigheter fastställs. Om det i avtalet inte särskilt anges vilken sponsor som har en viss skyldighet ska denna skyldighet gälla samtliga sponsorer.

2. Genom undantag från punkt 1 ska sponsorerna gemensamt vara skyldiga att utse:

- a) En ansvarig sponsor för att se till att sponsorns skyldigheter enligt tillståndsförfarandena i kapitlen II och III efterlevs.
- b) En ansvarig sponsor för att vara en kontaktpunkt för alla frågor från försökspersonerna, prövarna eller de berörda medlemsstaterna om den kliniska prövningen och att besvara frågorna.
- c) En ansvarig sponsor för att genomföra åtgärderna enligt artikel 77.

Artikel 73

Ansvarig prövare

En ansvarig prövare ska se till att en klinisk prövning på ett prövningsställe uppfyller kraven i denna förordning.

Den ansvariga prövaren ska fördela uppgifter bland medlemmarna i prövningsgruppen på ett sätt som inte äventyrar försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras i den kliniska prövningen på det prövningsstället.

Artikel 74

Sponsorns rättsliga företrädare i unionen

1. Om sponsorn för en klinisk prövning inte är etablerad i unionen ska denna sponsor se till att det finns en fysisk eller juridisk person som är etablerad i unionen som dess rättsliga företrädare. Den rättsliga företrädaren ska vara ansvarig för att se till att sponsorns skyldigheter fullgörs i enlighet med denna förordning, och alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas till den rättsliga företrädaren. Alla meddelanden till den rättsliga företrädaren ska anses som meddelanden till sponsorn.

2. Medlemsstaterna får välja att inte tillämpa punkt 1 i fråga om kliniska prövningar som ska genomföras enbart på deras territorium, eller på deras territorium och ett tredjelands territorium, under förutsättning att de ser till att sponsorn utser minst en kontaktperson på deras territorium för den kliniska prövningen, till vilken alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas.

3. När det gäller kliniska prövningar som ska genomföras i fler än en medlemsstat, får dessa medlemsstater välja att inte tillämpa punkt 1, under förutsättning att de ser till att sponsorn utser minst en kontaktperson i unionen för den kliniska prövningen, till vilken alla de meddelanden till sponsorn som föreskrivs i denna förordning ska skickas.

Artikel 75

Ansvar

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

KAPITEL XII

ERSÄTTNING FÖR SKADOR

Artikel 76

Ersättning för skador

1. Medlemsstaterna ska se till att det finns ersättningsystem för skador som drabbat en försöksperson till följd av deltagandet i en klinisk prövning som genomförts på deras territorium i form av en försäkring, en garanti eller ett liknande arrangemang som har motsvarande syfte och som är förenligt med riskens karaktär och omfattning.
2. Sponsorn och prövaren ska använda det system som avses i punkt 1 i den form som lämpar sig för den berörda medlemsstaten där den kliniska prövningen genomförs.
3. Medlemsstaterna ska inte kräva att sponsorn för låginterventionsprövningar använder ytterligare ett sådant system som avses i punkt 1 i de fall möjliga skador som skulle kunna drabba en försöksperson till följd av användningen av prövningsläkemedlet i enlighet med prövningsprotokollet för den specifika kliniska prövningen på den medlemsstatens territorium täcks av det redan gällande ersättningsystemet.

KAPITEL XIII

MEDLEMSSTATERNAS TILLSYN OCH UNIONENS INSPEKTIONER OCH KONTROLLER

Artikel 77

Korrigerande åtgärder som ska vidtas av medlemsstaterna

1. Om en berörd medlemsstat på motiverade grunder anser att kraven i denna förordning inte längre uppfylls får den vidta följande åtgärder på sitt territorium:
 - a) Återkalla tillståndet för den kliniska prövningen.
 - b) Utfärda förbud att fortsätta den kliniska prövningen.
 - c) Kräva att sponsorn ändrar någon aspekt av den kliniska prövningen.
2. Innan den berörda medlemsstaten vidtar någon av de åtgärder som avses i punkt 1 ska sponsorn och/eller prövaren bereda tillfälle att yttra sig, utom i de fall då omedelbara åtgärder krävs. Detta yttrande ska lämnas inom sju dagar.
3. Den berörda medlemsstaten ska omedelbart efter att ha vidtagit åtgärderna i punkt 1 underrätta alla berörda medlemsstater via EU-portalerna.
4. Alla berörda medlemsstater får samråda med andra berörda medlemsstater innan de vidtar de åtgärder som avses i punkt 1.

Artikel 78

Inspektioner som utförs av medlemsstaterna

1. Medlemsstaterna ska utse inspektörer som ska utföra inspektioner för att övervaka efterlevnaden av denna förordning. De ska se till att inspektörerna är tillräckligt kvalificerade och får ändamålsenlig utbildning.
2. Den medlemsstat där inspektionen utförs ska ansvara för inspektionen.
3. Om en berörd medlemsstat har för avsikt att på sitt territorium eller i ett tredjeländ utföra en inspektion som gäller en eller flera kliniska prövningar som genomförs i fler än en berörd medlemsstat ska den via EU-portalens underrätta de övriga berörda medlemsstaterna om sina avsikter och även underrätta dem om de slutsatser som dragits efter inspektionen.
4. Om inspektionsavgifter förekommer får icke-kommersiella sponsorer undantas från skyldigheten att betala dessa avgifter.
5. För att utnyttja tillgängliga resurser på ett effektivt sätt och undvika dubbelarbete ska läkemedelsmyndigheten samordna samarbetet mellan de berörda medlemsstaterna vid inspektioner som utförs i medlemsstaterna, i tredjeländer och vid inspektioner som utförs inom ramen för en ansökan om godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004.
6. Efter inspektionen ska den medlemsstat under vars ansvar inspektionen har utförts utarbeta en inspektionsrapport. Medlemsstaten ska se till att den inspekterade enheten och sponsorn för den kliniska prövningen i fråga har tillgång till inspektionsrapporten och ska även skicka den via EU-portalens.
7. Kommissionen ska, genom genomförandeakter, fastställa detaljerade bestämmelser om rutinerna för inspektionerna, inbegripet krav på inspektörernas kompetens och utbildning, genom genomförandeakter. Genomförandeakterna ska antas i enlighet med det granskningsförfarande som avses i artikel 88.2.

Artikel 79

Unionskontroller

1. Kommissionen får göra kontroller för att verifiera
 - a) att medlemsstaterna korrekt utövar tillsyn över efterlevnaden av denna förordning,
 - b) att regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen säkerställer att punkt 8 under Inledning och allmänna principer i bilaga I till direktiv 2001/83/EG efterlevs, och
 - c) om regelverket för kliniska prövningar som genomförs utanför unionen säkerställer att artikel 25.5 i förordningen efterlevs.
2. Unionskontroller som avses i punkt 1 a ska anordnas i samarbete med de berörda medlemsstaterna.

Kommissionen ska i samarbete med medlemsstaterna utarbeta ett program för de unionskontroller som anges i punkt 1 b och c.

Kommissionen ska rapportera om resultatet av varje genomförd unionskontroll. Dessa rapporter ska om så är lämpligt innehålla rekommendationer. Kommissionen ska skicka dessa rapporter via EU-portalens.

KAPITEL XIV

IT-INFRASTRUKTUR

Artikel 80

EU-portal

Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen, skapa och upprätthålla en webbportal som fungerar som en gemensam ingång på unionsnivå för inlämning av data och information om kliniska prövningar i enlighet med denna förordning. EU-portalens ska vara tekniskt avancerad och användarvänlig, så att onödigt arbete kan undvikas.

De data och den information som lämnas in via EU-portalen ska lagras i EU-databasen.

Artikel 81

EU-databas

1. Läkemedelsmyndigheten ska, i samarbete med medlemsstaterna och kommissionen, skapa och upprätthålla en EU-databas på unionsnivå. Läkemedelsmyndigheten ska vara registeransvarig för EU-databasen och ansvara för att onödiga överlappningar undviks mellan EU-databasen och databaserna EudraCT och Eudravigilance.

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

EU-databasen ska identifiera alla kliniska prövningar med hjälp av ett unikt EU-prövningsnummer. Sponsorn ska hänvisa till detta EU-prövningsnummer i alla efterföljande inlämnanden som avser eller hänvisar till den kliniska prövningen.

2. EU-databasen ska upprättas för att de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter ska kunna samarbeta när det är nödvändigt för tillämpningen av denna förordning och för att de ska kunna söka efter specifika kliniska prövningar. Den ska också underlätta kommunikationen mellan sponsorerna och de berörda medlemsstaterna och göra det möjligt för sponsorer att hänvisa till tidigare ansökningar om tillstånd för klinisk prövning eller för en väsentlig ändring. Den ska också ge EU-medborgare tillgång till klinisk information om läkemedel. För detta ändamål ska alla data i EU-databasen vara i ett sökvänligt format, all anknytande data ska sammanföras med hjälp av EU-prövningsnumret, och hyperlänkar ska tillhandahållas för att länka samman anknytande data och dokument som finns i EU-databasen och andra databaser som upprätthålls av läkemedelsmyndigheten.

3. EU-databasen ska stödja registreringen och inlämningen till *Medicinal Product Dictionary*, i Eudravigilance-databasen, av alla data om läkemedel som inte är godkända för försäljning på unionsmarknaden och substanser som inte är godkända som del av ett läkemedel i unionen som krävs för underhållet av den ordboken. För detta ändamål och även för att sponsorn ska kunna korshänvisa till tidigare ansökningar ska det utfärdas ett EU-läkemedelsnummer för varje läkemedel som inte godkänts för försäljning, och en EU-kod för aktiva substanser ska utfärdas för varje ny substans som inte tidigare godkänts som en del av ett läkemedel i unionen. Detta ska göras före eller under den ansökan om tillstånd för den första kliniska prövningen med det läkemedlet eller den aktiva substans som skickats in i enlighet med denna förordning. Dessa nummer ska nämnas i alla eventuella kommande ansökningar om kliniska prövningar och väsentliga ändringar av dem.

De data som skickats in i enlighet med första stycket och som beskriver de läkemedel och substanser ska vara förenliga med unionsnormer och internationella normer för identifiering av läkemedel och aktiva substanser. När ett prövningsläkemedel som redan har godkänts för försäljning i unionen och/eller en aktiv substans som ingår i ett läkemedel som har godkänts för försäljning i unionen används i en klinisk prövning ska relevant läkemedelsnummer och nummer för den aktiva substansen nämnas i ansökan för den kliniska prövningen.

4. EU-databasen ska vara offentlig, förutom om skäl föreligger att hålla all, eller delar av, den data och den information som ingår hemlig på någon av följande grunder:

- a) Skydd av personuppgifter i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001.
- b) Skydd av information som rör affärshemligheter, särskilt genom hänsynstagande till statusen för läkemedlets godkännande för försäljning, såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av att röja den.
- c) Skydd av konfidentiell kommunikation mellan medlemsstater i fråga om utarbetandet av utredningsrapporten.
- d) Säkerställande av att medlemsstaterna effektivt kan utöva tillsyn vid genomförandet av en klinisk prövning.
5. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 4 och såvida det inte finns ett övervägande allmänt intresse av ett röjande, ska uppgifterna i ansökan inte vara offentliga förrän beslutet om den kliniska prövningen har fattats.
6. EU-databasen ska bara innehålla personuppgifter om detta är nödvändigt för tillämpningen av punkt 2.
7. Forsökspersonernas personuppgifter ska inte vara allmänt tillgängliga.

8. Användargränssnittet i EU-databasen ska vara tillgängligt på alla unionens officiella språk.
9. Sponsorn ska ständigt uppdatera den information som finns i EU-databasen om eventuella ändringar av kliniska prövningar som inte utgör väsentliga ändringar men som är relevanta för de berörda medlemsstaternas tillsyn över den kliniska prövningen.
10. Läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna ska se till att den registrerade kan utnyttja sin rättighet att bli informerad om att behandling sker, att få tillgång till uppgifterna, begära rättelse och att göra invändningar mot behandlingen i enlighet med förordning (EG) nr 45/2001 eller nationell lagstiftning om uppgiftsskydd som genomför direktiv 95/46/EG. De ska se till att den registrerade kan utöva rätten att få tillgång till uppgifter som gäller honom eller henne och rätten att få ofullständiga eller inkorrekta uppgifter korrigerade eller raderade. Inom ramen för sina respektive skyldigheter ska läkemedelsmyndigheten, kommissionen och medlemsstaterna se till att inkorrekt och olagligt behandlade uppgifter raderas, i enlighet med tillämplig lagstiftning. Uppgifterna ska korrigeras eller raderas så fort som möjligt, men senast 60 dagar efter den registrerades begäran.

Artikel 82

EU-portalens och EU-databasens funktionsduglighet

1. Läkemedelsmyndigheten ska tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen utarbeta de funktionella kraven för EU-portalens och EU-databasens samt tidsperioden för deras genomförande.
2. Läkemedelsmyndighetens styrelse ska på grundval av en oberoende revisionsrapport underrätta kommissionen när den har kontrollerat att EU-portalens och EU-databasens har blivit fullt funktionsdugliga och systemen uppfyller de funktionella krav som utarbetats i enlighet med punkt 1.
3. Kommissionen ska, när den anser att de villkor som avses i punkt 2 är uppfyllda, offentliggöra ett meddelande om detta i *Europeiska unionens officiella tidning*.

KAPITEL XV

SAMARBETE MELLAN MEDLEMSSTATERNA

Artikel 83

Nationella kontaktpunkter

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

Artikel 84

Stöd från läkemedelsmyndigheten och kommissionen

Läkemedelsmyndigheten ska stödja medlemsstaternas samarbete inom ramen för de tillståndsförfaranden som anges i kapitlen II och III i denna förordning genom att upprätthålla och uppdatera EU-portalens och EU-databasens i enlighet med de erfarenheter som görs vid genomförandet av denna förordning.

Kommissionen ska stödja medlemsstaternas samarbete som avses i artikel 44.2.

Artikel 85

Samordnande och rådgivande grupp för kliniska prövningar

1. Härmed inrättas en särskild grupp för samordning och rådgivning när det gäller kliniska prövningar, bestående av de nationella kontaktpunkter som avses i artikel 83.

2. Gruppen ska ha följande uppgifter:
 - a) Stödja medlemsstaternas och kommissionens utbyte av information om erfarenheterna av genomförandet av denna förordning.
 - b) Bistå kommissionen i samband med det stöd som avses i artikel 84 andra stycket.
 - c) Utarbeta rekommendationer om kriterier för valet av en rapporterande medlemsstat.
3. En företrädare för kommissionen ska vara ordförande för gruppen.
4. Gruppen ska sammanträda regelbundet och vid behov, på begäran av kommissionen eller en medlemsstat. Punkterna på sammanträdet ska föras upp på begäran av kommissionen eller en medlemsstat.
5. Kommissionen ska tillhandahålla ett sekretariat.
6. Gruppen ska själv fastställa sin arbetsordning. Denna arbetsordning ska offentliggöras.

KAPITEL XVI

AVGIFTER

Artikel 86

Allmän princip

Denna förordning påverkar inte medlemsstaternas möjlighet att ta ut avgifter för de verksamheter som fastställs i denna förordning, förutsatt att storleken på avgiften fastställs på ett öppet sätt och i enlighet med principen om kostnadstäckning. Medlemsstaterna får införa reducerade avgifter för icke-kommersiella kliniska prövningar.

Artikel 87

En avgift per verksamhet per medlemsstat

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

KAPITEL XVII

GENOMFÖRANDEAKTER OCH DELEGERADE AKTER

Artikel 88

Kommittéförfarande

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

Om kommittén inte avger något yttrande ska kommissionen inte anta utkastet till genomförandeakt, och artikel 5.4 tredje stycket i förordning (EU) nr 182/2011 ska tillämpas.

Artikel 89

Utövande av delegeringen

1. Befogenheten att anta delegerade akter ges till kommissionen med förbehåll för de villkor som anges i denna artikel.

2. Den befogenhet att anta delegerade akter som avses i artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 ska ges till kommissionen för en period av fem år från och med det datum som anges i artikel 99 andra stycket. Kommissionen ska utarbeta en rapport om delegeringen av befogenhet senast sex månader före utgången av perioden av fem år. Delegeringen av befogenhet ska genom tyst medgivande förlängas med perioder av samma längd, såvida inte Europaparlamentet eller rådet motsätter sig en sådan förlängning senast tre månader före utgången av perioden i fråga.
3. Den delegering av befogenhet som avses i artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 får när som helst återkallas av Europaparlamentet eller rådet. Ett beslut om återkallelse innebär att delegeringen av den befogenhet som anges i beslutet upphör att gälla. Beslutet får verkan dagen efter det att det offentliggörs i *Europeiska unionens officiella tidning*, eller vid ett senare i beslutet angivet datum. Det påverkar inte giltigheten av delegerade akter som redan har trätt i kraft.
4. Så snart kommissionen antar en delegerad akt ska den samtidigt delge Europaparlamentet och rådet denna.
5. En delegerad akt som antas enligt artiklarna 27, 39, 45, 63.1 och 70 ska träda i kraft endast om varken Europaparlamentet eller rådet har gjort invändningar mot den delegerade akten inom en period av två månader från den dag då akten delgavs Europaparlamentet och rådet, eller om både Europaparlamentet och rådet, före utgången av den perioden, har underrättat kommissionen om att de inte kommer att invända. Denna period ska förlängas med två månader på Europaparlamentets eller rådets initiativ.

KAPITEL XVIII

ÖVRIGA BESTÄMMELSER

Artikel 90

Specifika krav för särskilda grupper av läkemedel

Denna förordning ska inte påverka tillämpningen av nationell rätt som förbjuder eller begränsar användning av specifika typer av mänskliga celler eller djurceller, eller försäljning, tillhandahållande eller användning av läkemedel som innehåller, består av eller härrör från sådana celler eller läkemedel som används som abortframkallande medel eller läkemedel som innehåller narkotika enligt definitionen i relevanta gällande internationella konventioner såsom Förenade nationernas allmänna narkotikakonvention från 1961. Medlemsstaterna ska till kommissionen överlämna uppgifter om relevant nationell rätt.

Inga genterapeutiska kliniska prövningar får genomföras som resulterar i att könscells genetiska identitet hos försökspersonen förändras.

Artikel 91

Förhållande till andra delar av unionsrätten

Denna förordning påverkar inte tillämpningen av rådets direktiv 97/43/Euratom ⁽¹⁾, rådets direktiv 96/29/Euratom ⁽²⁾, Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG ⁽³⁾, Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG ⁽⁴⁾, Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG ⁽⁵⁾, Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EG ⁽⁶⁾, och Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG ⁽⁷⁾.

⁽¹⁾ Rådets direktiv 97/43/Euratom av den 30 juni 1997 om skydd för personers hälsa mot faror vid joniserande strålning i samband med medicinsk bestrålning och om upphävande av direktiv 84/466/Euratom (EGT L 180, 9.7.1997, s. 22).

⁽²⁾ Rådets direktiv 96/29/Euratom av den 13 maj 1996 om fastställande av grundläggande säkerhetsnormer för skydd av arbetstagarnas och allmänhetens hälsa mot de faror som uppstår till följd av joniserande strålning (EGT L 159, 29.6.1996, s. 1).

⁽³⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/18/EG av den 12 mars 2001 om avsiktlig utsättning av genetiskt modifierade organismer i miljön och om upphävande av rådets direktiv 90/220/EEG (EGT L 106, 17.4.2001, s. 1).

⁽⁴⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/23/EG av den 31 mars 2004 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för donation, tillvaratagande, kontroll, bearbetning, konservering, förvaring och distribution av mänskliga vävnader och celler (EUT L 102, 7.4.2004, s. 48).

⁽⁵⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG av den 27 januari 2003 om fastställande av kvalitets- och säkerhetsnormer för insamling, kontroll, framställning, förvaring och distribution av humanblod och blodkomponenter och om ändring av direktiv 2001/83/EG (EUT L 33, 8.2.2003, s. 30).

⁽⁶⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2010/53/EU av den 7 juli 2010 om kvalitets- och säkerhetsnormer för mänskliga organ avsedda för transplantation (EUT L 207, 6.8.2010, s. 14).

⁽⁷⁾ Europaparlamentets och rådets direktiv 2009/41/EG av den 6 maj 2009 om innesluten användning av genetiskt modifierade mikroorganismer (EUT L 125, 21.5.2009, s. 75).

Artikel 92

Prövningsläkemedel, andra produkter och förfaranden som är gratis för försökspersonen

Utan att det påverkar tillämpningen av medlemsstaternas ansvar för att besluta om sin hälso- och sjukvårdspolitik samt för att organisera och ge hälso- och sjukvård ska kostnaderna för provningsläkemedel, tilläggsläkemedel, medicintekniska produkter som används för administrering av dem eller förfaranden som krävs specifikt enligt provningsprotokollet inte bäras av försökspersonen, såvida detta inte strider mot nationell rätt i den berörda medlemsstaten.

Artikel 93

Uppgiftsskydd

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

Artikel 94

Sanktioner

1. Medlemsstaterna ska fastställa bestämmelser om vilka tillämpliga sanktioner som ska gälla vid överträdelse av denna förordning och vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att de efterlevs. Sanktionerna ska vara effektiva, proportionella och avskräckande.
2. De regler som avses i punkt 1 ska bland annat inriktas på följande:
 - a) Bristande efterlevnad av bestämmelserna i denna förordning om inlämnande av information som är avsedd att offentliggöras i EU-databasen.
 - b) Bristande efterlevnad av bestämmelserna i denna förordning om försökspersonernas säkerhet.

Artikel 95

Civilrättsligt eller straffrättsligt ansvar

Denna förordning påverkar inte nationell rätt och unionsrätten beträffande sponsorns eller prövarnas civilrättsliga och straffrättsliga ansvar.

KAPITEL XIX

SLUTBESTÄMMELSER

Artikel 96

Upphävande

1. Direktiv 2001/20/EG ska upphöra att gälla från och med det datum som avses i artikel 99 andra stycket.
2. Hänvisningar till direktiv 2001/20/EG ska anses som hänvisningar till denna förordning och ska läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga VII.

Artikel 97

Översyn

Fem år efter det datum som avses i artikel 99 andra stycket och vart femte år därefter ska kommissionen överlämna en rapport om tillämpningen av förordningen till Europaparlamentet och rådet. Denna rapport ska innehålla en bedömning av hur förordningen påverkat den vetenskapliga och tekniska utvecklingen, tillsammans med utförlig information om de olika kliniska prövningar som godkänts i enlighet med denna förordning och vilka åtgärder som krävs för att upprätthålla den europeiska kliniska forskningens konkurrenskraft. Kommissionen ska, om så är lämpligt, lägga fram ett lagstiftningsförslag utifrån rapporten, för att uppdatera bestämmelserna i denna förordning.

Artikel 98

Övergångsbestämmelse

1. Genom undantag från artikel 96.1 i denna förordning ska kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in före det datum som avses i artikel 99 andra stycket i denna förordning i enlighet med direktiv 2001/20/EG fortsätta att regleras av det direktivet till och med det datum som infaller tre år därefter.
2. Genom undantag från artikel 96.1 i denna förordning får de kliniska prövningar för vilka ansökan om tillstånd har lämnats in mellan sex månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 i denna förordning och 18 månader efter offentliggörandet av det meddelandet eller, om offentliggörandet av det meddelandet sker tidigare än den 28 november 2015, i de fall ansökan har lämnats in mellan den 28 maj 2016 och den 28 maj 2017, startas i enlighet med artiklarna 6, 7 och 9 i direktiv 2001/20/EG. Sådana kliniska prövningar ska fortsätta att regleras av det direktivet till och med 42 månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 i denna förordning, eller, om offentliggörandet sker tidigare än 28 november 2015, till och med den 28 maj 2019.

Artikel 99

Ikraftträdande

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

Den ska tillämpas från och med sex månader efter offentliggörandet av det meddelande som avses i artikel 82.3 men under inga omständigheter tidigare än den 28 maj 2016.

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

Utfärdad i Strasbourg den 16 april 2014.

På Europaparlamentets vägnar
M. SCHULZ
Ordförande

På rådets vägnar
D. KOURKOULAS
Ordförande

BILAGA I

ANSÖKNINGSHANDLINGAR FÖR DEN FÖRSTA ANSÖKAN

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. Sponsorn ska i tillämpliga fall hänvisa till eventuella tidigare ansökningar. Om dessa ansökningar har lämnats in av en annan sponsor ska det skriftliga avtalet från den sponsorn lämnas in.
2. Om en klinisk prövning har mer än en sponsor ska detaljerad information om varje sponsors ansvar ingå i ansökningshandlingarna.
3. Ansökan ska undertecknas av sponsorn eller en företrädare för sponsorn. Denna namnteckning bekräftar att sponsorn är förvissad om att
 - a) den information som tillhandahålls är fullständig,
 - b) de bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse för den tillgängliga informationen,
 - c) den kliniska prövningen ska genomföras i enlighet med protokollet, och
 - d) den kliniska prövningen ska genomföras i enlighet med denna förordning.
4. Ansökningshandlingarna för en ansökan som är begränsad till del I i den utredningsrapport som avses i artikel 11 ska begränsas till avsnitten B–J i denna bilaga.
5. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 26 ska ansökningshandlingarna för en ansökan som är begränsad till del II i den utredningsrapport som avses i artikel 11 och ansökningshandlingarna för en ansökan som avses i artikel 14 begränsas till avsnitten K–R i denna bilaga.

B. FÖLJEBREV

6. I följebrevet ska EU-prövningsnumret och det allmänna prövningsnumret samt den kliniska prövningens karaktistika anges.
7. Det är dock inte nödvändigt att i följebrevet upprepa information som redan angetts i EU-ansökningsformuläret, med följande undantag:
 - a) Om den kliniska försökspopulationen uppvisar specifika särdrag, till exempel om det finns försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke, underåriga och gravida eller ammande kvinnor.
 - b) Om den kliniska prövningen innebär att en ny aktiv substans administreras för första gången till människor.
 - c) Om läkemedelsmyndigheten, en medlemsstat eller ett tredjeland har avgivit ett vetenskapligt yttrande angående den kliniska prövningen eller prövningsläkemedlet.
 - d) Om den kliniska prövningen ingår i eller ska ingå i ett pediatriskt prövningsprogram enligt avsnitt II kapitel 3 i förordning (EG) nr 1901/2006 (om läkemedelsmyndigheten redan har fattat beslut om det pediatriska prövningsprogrammet ska följebrevet innehålla en länk till beslutet på läkemedelsmyndighetens webbplats).
 - e) Om prövningsläkemedel eller tilläggsläkemedel är klassade som narkotiska, psykotropa substanser eller radioaktiva läkemedel.
 - f) Om prövningsläkemedlet består av eller innehåller genetiskt modifierade organismer.
 - g) Om sponsorn har erhållit en klassificering som säräkemedel för prövningsläkemedlet för en sällsynt sjukdom.
 - h) En uttömmande förteckning, inklusive den rättsliga statusen, för alla prövningsläkemedel och en förteckning över alla tilläggsläkemedel.

- i) En förteckning över de medicintekniska produkter som ska undersökas i den kliniska prövningen men som inte utgör en del av prövningsläkemedlet samt en förklaring om huruvida de medicintekniska produkterna är CE-märkta för det avsedda ändamålet.
8. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den information som anges i punkt 7 finns.
9. I följebrevet ska anges om sponsorn betraktar den kliniska prövningen som en klinisk låginterventionsprövning, och det ska innehålla en ingående motivering till detta.
10. I följebrevet ska anges om den kliniska prövningens metod kräver att grupper av enskilda försökspersoner snarare än enskilda försökspersoner utses för att ta emot olika prövningsläkemedel i en klinisk prövning, och följaktligen huruvida informerat samtycke ska inhämtas genom förenklade förfaranden.
11. I följebrevet ska anges var i ansökningshandlingarna den nödvändiga informationen finns så att det kan bedömas om en biverkning är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning (dvs. referenssäkerhetsinformationen).
12. Om en ansökan lämnas in på nytt ska det i följebrevet anges EU-prövningsnumret för den tidigare ansökan om kliniska prövningar, särskilt markeras vilka ändringar som gjorts jämfört med den tidigare inlämnade ansökan och, om tillämpligt, ange hur eventuella kvarstående frågor i den första ansökan har lösts.
- C. EU-ANSÖKNINGSFORMULÄR
13. EU-ansökningsformuläret, korrekt ifyllt.
- D. PRÖVNINGSPROTOKOLL
14. Prövningsprotokollet ska beskriva mål, utformning, metod, statistiska överväganden, syfte och organisation för den kliniska prövningen.
15. Prövningsprotokollet ska identifieras genom följande:
- Den kliniska prövningens titel.
 - EU-prövningsnumret.
 - Sponsorns specifika kodnummer för prövningsprotokollet, vilket är specifikt för alla versioner av prövningsprotokollet (om relevant).
 - Ett datum och versionsnummer som uppdateras vid ändringar.
 - En kort titel eller ett kort namn på prövningsprotokollet.
 - Sponsorns namn och adress samt namn på och de uppgifter som åligger sponsorns företrädare, som är behörig att underteckna prövningsprotokollet eller eventuella väsentliga ändringar av detta.
16. Prövningsprotokollet ska, om möjligt, vara skrivet i ett lättillgängligt och sökvänligt format, snarare än skannade bilder.
17. Prövningsprotokollet ska åtminstone innehålla följande:
- En förklaring om att den kliniska prövningen kommer att genomföras i enlighet med prövningsprotokollet, denna förordning och principerna om god klinisk sed.
 - En uttömmande förteckning över alla prövningsläkemedel och tilläggs läkemedel.
 - En sammanfattning av resultaten av icke-kliniska studier som kan ha klinisk betydelse och från andra kliniska prövningar som är relevanta för den kliniska prövningen.
 - En sammanfattning av de kända och potentiella riskerna och den kända och potentiella nyttan, inbegripet en bedömning av den förväntade nyttan och de förväntade riskerna i enlighet med artikel 6; för försökspersoner som deltar i kliniska prövningar i nödsituationer, ska de vetenskapliga belägg som ligger till grund för att det kan förväntas att försökspersonens deltagande kan leda till en direkt kliniskt relevant nytta dokumenteras.
 - Om patienter varit med och utformat den kliniska prövningen, en beskrivning av deras deltagande.

- f) En beskrivning och motivering av doseringen, doseringsregimen, administreringsvägen och administrationsättet, och behandlingsperioden för alla prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel.
- g) En förklaring om huruvida de prövningsläkemedel och tilläggsläkemedel som används i den kliniska prövningen är godkända; om de är godkända, huruvida de ska användas i den kliniska prövningen i enlighet med villkoren i deras godkännande för försäljning samt, om de inte är godkända, en motivering till användningen av icke godkända tilläggsläkemedel i den kliniska prövningen.
- h) En beskrivning av grupper och undergrupper av de försökspersoner som deltar i den kliniska prövningen, inbegripet, i tillämpliga fall, grupper av försökspersoner med särskilda behov (exempelvis ålder, kön, friska och frivilliga försökspersoner, försökspersoner med sällsynta eller mycket sällsynta sjukdomar).
- i) Hänvisningar till litteratur och data som är relevanta för den kliniska prövningen och som ger bakgrundsinformation till den kliniska prövningen.
- j) En analys av den kliniska prövningens relevans så att en bedömning kan göras i enlighet med artikel 6.
- k) En beskrivning av vilken typ av klinisk prövning som ska genomföras och en analys av prövningens utformning (inbegripet ett schematiskt diagram av prövningens utformning, förfaranden och steg, om det är motiverat).
- l) En specificering av de primära utfallsmåtten och de sekundära utfallsmåtten, om det finns några, som ska mätas under den kliniska prövningen.
- m) En beskrivning av de åtgärder som vidtagits för att minimera felkällor, inbegripet, om tillämpligt, randomisering och blindning.
- n) En beskrivning av den förväntade varaktigheten av försökspersonens deltagande och en beskrivning av ordningsföljden för och varaktigheten av alla perioder i den kliniska prövningen, inbegripet uppföljning, om tillämpligt.
- o) En klar och entydig angivelse av vad som utgör den berörda prövningens slut och, om det inte är det datum den sista försökspersonen gör sitt sista besök, en specificering av det beräknade slutdatum för prövningen.
- p) En beskrivning av kriterierna för att avbryta delar av den kliniska prövningen eller hela den kliniska prövningen.
- q) Rutiner för upprätthållandet av randomiseringskoder för behandlingen i den kliniska prövningen och förfaranden för att bryta mot koderna, om tillämpligt.
- r) En beskrivning av förfaranden för identifiering av data som ska betraktas som källuppgifter och som ska registreras direkt i försökspersonsformulären.
- s) En beskrivning av rutinerna för att uppfylla tillämpliga regler för insamling, lagring och framtida användning av biologiska prover från försökspersoner, om tillämpligt, såvida de inte anges i ett separat dokument.
- t) En beskrivning av åtgärder för spårning, lagring, destruering och återlämnande av prövningsläkemedlet och det icke godkända tilläggsläkemedlet i enlighet med artikel 51.
- u) En beskrivning av den statistiska metod som ska användas, inbegripet, om tillämpligt,
- tidpunkten för eventuella planerade delanalyser och antalet anmälda försökspersoner,
 - skälen till valet av urvalsstorlek,
 - beräkningar av den kliniska prövningens statistiska värde och kliniska relevans,
 - den signifikansnivå som ska tillämpas,
 - kriterier för den kliniska prövningens avslutande,
 - förfaranden för att redovisa saknade, oanvända och falska data och för att rapportera eventuella avvikelser från den ursprungliga statistiska planen, och
 - urval av försökspersoner som ska ingå i analyserna.

- v) En beskrivning av utslutnings- och urvalskriterier för försökspersoner, däribland kriterier för att avsluta enskilda försökspersoners behandling eller deltagande i den kliniska prövningen.
 - w) En beskrivning av förfaranden med anknytning till avslutande av försökspersoners behandling eller deltagande i kliniska prövningar, inbegripet förfaranden för insamling av uppgifter avseende sådana försökspersoner, förfaranden för ersättning av försökspersoner och uppföljning av försökspersoner som har avbrutit behandlingen eller den kliniska prövningen.
 - x) En motivering till att man inkluderat försökspersoner som inte kan lämna sitt informerade samtycke till att delta i prövningen eller andra specifika populationsgrupper, till exempel underåriga.
 - y) En motivering till köns- och åldersfördelningen bland försökspersonerna, om ett visst kön eller en viss åldersgrupp inte deltar i eller är underrepresenterade i den kliniska prövningen, en förklaring av orsakerna och en motivering till dessa utslutningskriterier.
 - z) En detaljerad beskrivning av förfarandet för rekrytering och inhämtande av informerat samtycke, särskilt när försökspersoner inte kan lämna sitt informerade samtycke.
 - aa) En beskrivning av de behandlingar, däribland läkemedel, som är tillåtna eller otillåtna, före eller under den kliniska prövningen.
 - ab) En beskrivning av ansvarsförfarandena för tillhandahållande och administrering av läkemedel till försökspersoner, däribland förfaranden för blindning, om tillämpligt.
 - ac) En beskrivning av förfarandena för övervakning av försökspersonernas följsamhet, om tillämpligt.
 - ad) En beskrivning av hur övervakningen av genomförandet av den kliniska prövningen ska organiseras.
 - ae) En beskrivning av planen för hur vård ska tillhandahållas försökspersonerna sedan deras deltagande i den kliniska prövningen avslutats, om sådan extra vård krävs på grund av försökspersonernas deltagande i den kliniska prövningen, och om den skiljer sig från vad som normalt kan förväntas för det medicinska tillståndet i fråga.
 - af) En specificering av effektivitets- och säkerhetsparametrar samt metoder och tidpunkt för bedömning, registrering och analys av dessa parametrar.
 - ag) En beskrivning av etiska överväganden med anknytning till den kliniska prövningen om dessa inte har beskrivits någon annanstans.
 - ah) En förklaring från sponsorn (antingen i prövningsprotokollet eller i ett separat dokument) där det fastslås att prövarna och de institutioner som är involverade i den kliniska prövningen båda kommer att tillåta övervakning, granskning och myndighetstillsyn med anknytning till den kliniska prövning, däribland tillhandahållande av direkt tillgång till källuppgifter och dokument.
 - ai) En beskrivning av riktlinjerna för publicering.
 - aj) En väl underbyggd motivering till att en sammanfattning av resultaten av de kliniska prövningarna ska få lämnas in efter mer än ett år.
 - ak) En beskrivning av de åtgärder man vidtagit för att följa tillämpliga regler om skydd av personuppgifter, särskilt de tekniska och organisatoriska åtgärder som kommer att vidtas för att förhindra obehörig åtkomst, obehörigt röjande, obehörig spridning eller ändring samt förlust av information och personuppgifter.
 - al) En beskrivning av de åtgärder som kommer att vidtas för att säkerställa att sekretessen när det gäller försökspersonernas journaler och personuppgifter vid kliniska prövningar bevaras.
 - am) En beskrivning av de åtgärder som kommer att vidtas vid eventuella brott mot uppgiftsskyddet i syfte att lindra möjliga negativa följder.
18. Om en klinisk prövning genomförs med en aktiv substans som finns tillgänglig i unionen under olika varumärken, får behandlingen i prövningsprotokollet definieras endast med avseende på den aktiva substansen eller den anatomiska, terapeutiska och kemiska koden (ATC-kod) (nivå 3–5) och varumärket behöver inte anges för varje produkt.

19. När det gäller anmälningar av incidenter ska det i prövningsprotokollet anges vilka kategorier av
 - a) incidenter eller onormala laboratorieresultat som är avgörande för säkerhetsbedömningen och som prövaren måste rapportera till sponsorn och
 - b) allvarliga incidenter som prövaren inte omedelbart måste rapportera till sponsorn.
 20. I prövningsprotokollet ska följande förfaranden beskrivas:
 - a) Hur incidenter kan upptäckas och registreras av prövaren, och prövarens rapportering av relevanta incidenter till sponsorn.
 - b) Prövarens rapportering till sponsorn av de allvarliga incidenter som i prövningsprotokollet identifierats som att de inte kräver någon omedelbar rapportering.
 - c) Sponsorns rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar till den europeiska databasen Eudravigilance.
 - d) Uppföljning av försökspersoner efter allvarliga biverkningar samt vilken typ av uppföljning och dess varaktighet.
 21. Om sponsorn avser att lämna in en enda säkerhetsrapport om alla prövningsläkemedel som använts vid den kliniska prövningen, i enlighet med artikel 43.2, ska orsakerna till detta anges i prövningsprotokollet.
 22. Frågor som rör märkning och avblindning av ett prövningsläkemedel ska i tillämpliga fall tas upp i prövningsprotokollet.
 23. Prövningsprotokollet ska om tillämpligt åtföljas av arbetsordningen för säkerhetskommittén.
 24. Prövningsprotokollet ska åtföljas av en sammanfattning av protokollet.
- E. PRÖVARHANDBOK
25. En prövarhandbok, som har sammanställts i enlighet med forskningsläget och internationella riktlinjer, ska lämnas in.
 26. Prövarhandboken syftar till att ge prövarna och andra som är delaktiga i den kliniska prövningen information som kan underlätta deras förståelse av den logiska grunden för och möjligheter att uppfylla kraven i centrala punkter i prövningsprotokollet, t.ex. dosering, doseringsintervall, administreringsmetoder och förfaranden för övervakning av säkerheten.
 27. Informationen i prövarhandboken ska presenteras i en kortfattad, enkel, objektiv, välvägd och saklig stil som en kliniker eller prövare kan förstå och som gör att denne opartiskt kan bedöma nytta och risk för att fastställa huruvida den föreslagna kliniska prövningen är lämplig. Prövarhandboken ska sammanställas utifrån all tillgänglig information och alla bevis som stöder den logiska grunden för den föreslagna kliniska prövningen och den säkra användningen av prövningsläkemedlet i den kliniska prövningen; den ska presenteras i form av sammanfattningar.
 28. Om prövningsläkemedlet godkänns och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning ska den godkända produktresumén utgöra prövarhandboken. Om användningsvillkoren i den kliniska prövningen skiljer sig från dem som godkänts ska produktresumén kompletteras med en sammanfattning av de relevanta icke-kliniska och kliniska data som stöder användningen av prövningsläkemedlet i den kliniska prövningen. Om prövningsläkemedlet endast identifieras i prövningsprotokollet genom sin aktiva substans ska sponsorn välja en produktresumé som motsvarar prövarhandboken för alla läkemedel som innehåller den aktiva substansen och som använts på något prövningsställe där de kliniska prövningarna genomförts.
 29. I fråga om multinationella kliniska prövningar där det läkemedel som ska användas i varje berörd medlemsstat är det läkemedel som har godkänts på nationell nivå, och då produktresumén skiljer sig åt mellan de berörda medlemsstaterna, ska sponsorn välja en produktresumé vilken ska gälla för hela den kliniska prövningen. Denna produktresumé ska vara den som bäst garanterar patientsäkerheten.

30. Om prövarhandboken inte är en produktresumé ska den innehålla ett lätt identifierbart avsnitt kallat referenssakerhetsinformation. I enlighet med punkterna 10–11 i bilaga III ska referenssakerhetsinformationen innehålla produktinformation om prövningsläkemedlet och om hur man fastställer vilka biverkningar som ska anses som förväntade biverkningar samt uppgifter om dessa biverkningars frekvens och karaktär.
- F. DOKUMENTATION RÖRANDE ÖVERENSSTÄMMELSE MED GOD TILLVERKNINGSSSED I FRÅGA OM PRÖVNINGSLÄKEMEDET
31. När det gäller dokumentation rörande överensstämmelse med god tillverkningsсед ska följande gälla:
32. Ingen dokumentation behöver lämnas in om prövningsläkemedlet är godkänt och inte har ändrats, vare sig det tillverkas i unionen eller inte.
33. Om prövningsläkemedlet inte är godkänt och inte har något godkännande för försäljning från ett tredje land som är anslutet till *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* samt inte tillverkas i unionen, ska följande dokumentation lämnas in:
- En kopia av det tillstånd som avses i artikel 61.
 - Certifiering av den person i unionen med särskild kompetens som ansvarar för att tillverkningen är förenlig med god tillverkningsсед som minst motsvarar god tillverkningsсед i unionen, såvida det inte finns särskilda överenskommelser som fastställs i avtalen om ömsesidigt erkännande mellan unionen och tredjeländer.
34. I alla andra fall ska en kopia av det tillstånd som avses i artikel 61 lämnas in.
35. När det gäller processer med anknytning till prövningsläkemedel som anges i artikel 61.5, som inte omfattas av ett tillstånd i enlighet med artikel 61 ska det lämnas in dokumentation som visar överensstämmelse med de krav som avses i artikel 61.6.
- G. Dokumentation Rörande Prövningsläkemedlet
36. I dokumentationen rörande prövningsläkemedlet ska det finnas information om kvaliteten på berörda prövningsläkemedel, tillverkning och kontroll av prövningsläkemedlet samt data från icke-kliniska prövningar och från dess kliniska bruk.
- 1.1 **Data rörande prövningsläkemedlet**
- Inledning*
37. Beträffande uppgifter kan dokumentationen om prövningsläkemedlet ersättas av annan dokumentation som kan lämnas för sig själv eller tillsammans med en förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet. Närmare uppgifter om denna så kallade förenklade dokumentation om prövningsläkemedlet finns i avsnitt 1.2 "Förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet genom hänvisning till annan dokumentation".
38. Varje avsnitt i dokumentationen om prövningsläkemedlet ska inledas med en detaljerad innehållsförteckning och en ordlista.
39. Informationen i dokumentationen om prövningsläkemedlet ska vara koncis. Dokumentationen om prövningsläkemedlet får inte vara onödigt omfattande. Uppgifterna bör helst lämnas i tabellform med kortfattade beskrivningar av de viktigaste punkterna.
- Kvalitetsdata*
40. Uppgifterna om kvaliteten ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 3 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet).
- Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data*
41. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska också innehålla sammanfattningar av icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data om alla prövningsläkemedel som används i den kliniska prövningen i enlighet med internationella riktlinjer. Den ska också innehålla en referensförteckning över genomförda studier och lämpliga litteraturhänvisningar. När så är lämpligt bör uppgifterna lämnas in i tabellform med kortfattade beskrivningar där de viktigaste punkterna tas upp. Sammanfattningarna av de studier som genomförts ska möjliggöra en bedömning av studiens lämplighet och av huruvida studien har genomförts i enlighet med ett godtagbart protokoll.

42. Icke-kliniska farmakologiska och toxikologiska data ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 4 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet).
43. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en kritisk analys av data, däribland en motivering till att vissa data kan ha utelämnats och en bedömning av produktens säkerhet i samband med den föreslagna kliniska prövningen, snarare än en rent faktamässig sammanfattning av de genomförda studierna.
44. Dokumentationen om prövningsläkemedlet ska innehålla en redogörelse för status när det gäller god laboratoriesed eller motsvarande standarder enligt artikel 25.3.
45. Det testmaterial som används i toxicitetsstudier ska vara representativt för det material som används i de kliniska prövningarna vad gäller de kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilerna. Beredningen av testmaterialet ska vara föremål för sådana kontroller som krävs för att garantera detta och därmed stödja studiens giltighet.

Data från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor

46. Data från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor ska ställas upp i en logisk ordning såsom i modul 5 i *Common Technical Document* (det gemensamma tekniska dokumentet).
47. Detta avsnitt ska innehålla sammanfattningar av alla tillgängliga uppgifter från tidigare kliniska prövningar och prövningar på människor med prövningsläkemedlen.

Avsnittet ska innehålla ett uttalande om huruvida dessa tidigare kliniska prövningar är förenliga med god klinisk sed och en hänvisning till det införande i ett offentligt register som avses i artikel 25.6.

Övergripande risk- och nyttobedömning

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

1.2 Förenklad dokumentation om prövningsläkemedlet genom hänvisning till annan dokumentation

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

Möjlighet att hänvisa till prävarhandboken

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

Möjlighet att hänvisa till produktresumén

52. Sökanden kan lämna in den version av produktresumén som gäller vid tidpunkten för ansökan som dokumentation om prövningsläkemedlet i sådana fall då prövningsläkemedlet är godkänt för försäljning. De exakta kraven anges i tabell 1. Om ny data tillhandahålls bör det anges tydligt.

Tabell 1: Innehållet i den förenklade dokumentationen om prövningsläkemedlet

Typer av tidigare bedömning	Kvalitetsdata	Icke-kliniska data	Kliniska data
Prövningsläkemedlet är godkänt eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land och används i den kliniska prövningen — enligt villkoren i produktresumén, — utan hänsyn till villkoren i produktresumén, — efter ändring (exempelvis blindning)	Produktresumé		
	Produktresumé	Om tillämpligt	Om tillämpligt
	P+A	Produktresumé	Produktresumé
En annan beredningsform eller styrka av prövningsläkemedlet är godkänd eller har ett godkännande för försäljning i ett ICH-land, och prövningsläkemedlet distribueras av innehavaren av godkännandet för försäljning	Produktresumé +P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet är inte godkänt och har inget godkännande för försäljning i ett ICH-land men den aktiva substansen ingår i ett läkemedel som är godkänt för försäljning och — distribueras av samma tillverkare, — distribueras av en annan tillverkare	Produktresumé +P+A	Ja	Ja
	Produktresumé +S+P+A	Ja	Ja
Prövningsläkemedlet har varit föremål för en tidigare ansökan om klinisk prövning och har beviljats tillstånd i den berörda medlemsstaten samt har inte ändrats och — inga nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning, — nya uppgifter har tillgängliggjorts sedan den senaste ändringen av ansökan om klinisk prövning, — används under andra omständigheter	Hänvisning till den tidigare inlämnade ansökan		
	Nya uppgifter	Nya uppgifter	Nya uppgifter
	Om tillämpligt	Om tillämpligt	Om tillämpligt

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

53. Om prövningsläkemedlet definieras i protokollet med avseende på den aktiva substansen eller ATC-koden (se punkt 18) kan sökanden ersätta dokumentationen om prövningsläkemedlet med en representativ produktresumé för varje aktiv substans/aktiv substans som rör denna ATC-grupp. Sökanden kan alternativt lämna ett kollationerat dokument med uppgifter som motsvarar uppgifterna i den representativa produktresumén för varje aktiv substans som kan användas som prövningsläkemedel i den kliniska prövningen.

1.3 Dokumentation om prövningsläkemedel vid placeboanvändning

54. Om prövningsläkemedlet är ett placebopreparat ska informationskraven begränsas till uppgifter om kvaliteten. Ingen ytterligare dokumentation krävs om placebopreparatet har samma sammansättning som det testade prövningsläkemedlet (med undantag för den aktiva substansen), tillverkas av samma tillverkare och inte är steril.

- H. DOKUMENTATION OM TILLÄGGLÄKEMEDEL
55. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 65 ska dokumentationskraven som anges i avsnitten F och G även gälla för tilläggläkemedel. Om tilläggläkemedlet har godkänts i den berörda medlemsstaten ska dock ingen ytterligare information krävas.
- I. VETENSKAPLIGA YTTRANDE OCH PEDIATRISKT PRÖVNINGSPROGRAM
56. En kopia ska lämnas av sammanfattningen (om tillgänglig) av det vetenskapliga yttrandet från läkemedelsmyndigheten eller från någon av medlemsstaterna eller ett tredjeland beträffande den kliniska prövningen.
57. Om den kliniska prövningen ingår i ett överenskommet pediatrikt prövningsprogram ska en kopia av läkemedelsmyndighetens beslut om överenskommelsen rörande det pediatrika prövningsprogrammet och yttrandet från den pediatrika kommittén lämnas in, om inte dessa dokument i sin helhet är tillgängliga via internet. I det senare fallet räcker det med en länk till denna dokumentation i följebrevet (se avsnitt B).
- J. INNEHÅLLET I MÄRKNINGEN AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL
58. En beskrivning av innehållet i märkningen av prövningsläkemedlet i enlighet med bilaga VI ska tillhandahållas.
- K. REKRYTERINGSFÖRFARANDE (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)
59. Om detta inte beskrivs i protokollet ska det finnas ett separat dokument som innehåller en detaljerad beskrivning av de förfaranden som gäller för urval av försökspersoner och tydligt anger vad det första rekryteringssteget är.
60. Om rekrytering av försökspersoner sker genom annonsering ska kopior av annonsmaterialet lämnas in, inklusive eventuellt tryckt material och ljud- eller bildinspelningar. De förfaranden som föreslås för hantering av svaren på annonsen ska beskrivas. Detta innebär kopior på meddelanden som använts för att bjuda in försökspersoner till att delta i den kliniska prövningen och åtgärderna när det gäller information eller rådgivning till de respondenter som konstaterats inte vara lämpliga att ingå i den kliniska prövningen.
- L. INFORMATION OM FÖRSÖKSPERSONER, BLANKETT FÖR INFORMERAT SAMTYCKE OCH FÖRFARANDE FÖR INFORMERAT SAMTYCKE (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)
61. All information som lämnas till försökspersonerna (eller, i tillämpliga fall, till deras lagligen utsedda ställföreträdare) innan de beslutar sig för att delta eller avstå från att delta ska lämnas in tillsammans med blanketten för skriftligt informerat samtycke, eller på annat lämpligt sätt att registrera informerat samtycke enligt artikel 29.1.
62. En beskrivning av förfarandena rörande informerat samtycke ska lämnas in för alla försökspersoner och i synnerhet vid följande tillfällen:
- Vid kliniska prövningar med försökspersoner som är underåriga eller personer som inte är beslutskompetenta ska förfarandena för att inhämta informerat samtycke från lagligen utsedda ställföreträdare och för dessa försökspersoners deltagande beskrivas.
 - Om ett förfarande med samtycke som bevitnas av ett oberoende vittne ska användas, ska det finnas relevant information om skälet till att ett oberoende vittne används, valet av oberoende vittne och om det förfarande som ska användas för att inhämta informerat samtycke.
 - När det rör sig om kliniska prövningar i nödsituationer enligt artikel 35 ska det beskrivas vilket förfarande som ska användas för att inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare för att fortsätta den kliniska prövningen.
 - När det rör sig om kliniska prövningar i nödsituationer enligt artikel 35 ska det beskrivas vilka förfaranden som har följts för att bestämma hur akut situationen är och för att dokumentera den.
 - När det rör sig om kliniska prövningar där den metod som används kräver att grupper av enskilda försökspersoner, snarare än enskilda försökspersoner, utses för att motta olika prövningsläkemedel som avses i artikel 30 vid en klinisk prövning och, som en följd därav, förenklade förfaranden används för att inhämta informerat samtycke, ska de förenklade förfarandena beskrivas.
63. I de fall som anges i punkt 62 ska den information som ges till försökspersonen och till hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare lämnas in.

M. PRÖVARENS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

64. En förteckning ska lämnas över de provningsställen man planerar att använda för den kliniska provningen, namn på och befattning för de ansvariga prövarna och uppgifter om det planerade antalet försökspersoner på provningsställena.
65. En beskrivning av prövarnas kvalifikationer i en aktuell meritförteckning ska lämnas in tillsammans med andra relevanta dokument. Eventuell tidigare utbildning i principerna för god klinisk sed eller erfarenhet från arbete med kliniska provningar och vård ska beskrivas.
66. Alla omständigheter som kan misstänkas påverka opartiskheten hos prövarna ska redovisas, exempelvis ekonomiska intressen och institutionell tillhörighet.

N. PRÖVNINGSTÄLLENAS LÄMPLIGHET (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

67. Ett vederbörligen motiverat skriftligt uttalande rörande lämpligheten hos provningsställena och hur de är anpassade till provningsläkemedlets karaktär och bruk, inklusive en beskrivning av lämpligheten hos lokaler, utrustning och mänskliga resurser samt en beskrivning av expertkunnande, ska lämnas in av den klinik- eller institutionschef som förestår provningsstället eller av någon annan ansvarig person, enligt det system som gäller i den berörda medlemsstaten.

O. BEVIS PÅ FÖRSÄKRINGSSKYDD ELLER SKADEERSÄTTNINGSGARANTI (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

68. Bevis på försäkringsskydd eller skadeersättningsgaranti ska lämnas in, om tillämpligt.

P. FINANSIELLA OCH ÖVRIGA BESTÄMMELSER (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

69. En kortfattad beskrivning av finansieringen av den kliniska provningen.
70. Uppgifter om finansiella transaktioner och ersättning till försökspersoner samt prövare och provningsställe för deltagandet i den kliniska provningen ska lämnas in.
71. En beskrivning av alla övriga avtal mellan sponsorn och provningsstället ska lämnas in.

Q. BETALNINGSBEVIS (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

72. Betalningsbevis ska lämnas in, om tillämpligt.

R. BEVIS PÅ ATT UPPGIFTER KOMMER ATT BEHANDLAS I ENLIGHET MED UNIONSRÄTTEN SOM AVSER UPPGIFTSSKYDD

73. Ett uttalande från sponsorn eller sponsorns företrädare om att uppgifter kommer att samlas in och behandlas i enlighet med direktiv 95/46/EEG ska tillhandahållas.

BILAGA II

ANSÖKNINGSHANDLINGAR FÖR VÄSENTLIG ÄNDRING

A. INLEDNING OCH ALLMÄNNA PRINCIPER

1. Om en väsentlig ändring avser mer än en klinisk prövning med samma sponsor och samma prövningsläkemedel, får sponsorn lämna in en enda tillståndsansökan för den väsentliga ändringen. Följebrevet ska innehålla en förteckning över alla kliniska prövningar som berörs av ansökan om väsentlig ändring, med officiella ID-nummer och respektive EU-prövningsnummer för var och en av dessa kliniska prövningar.
2. Ansökan ska undertecknas av sponsorn eller en företrädare för sponsorn. Denna namnteckning ska bekräfta att sponsorn är förvissad om att
 - a) den information som tillhandahålls är fullständig,
 - b) de bifogade dokumenten innehåller en korrekt redogörelse för den tillgängliga informationen och
 - c) den kliniska prövningen kommer att genomföras i enlighet med den ändrade dokumentationen.

B. FÖLJEBREV

3. Ett följebrev med följande information:
 - a) I ärenderaden anges EU-prövningsnumret med den kliniska prövningens beteckning och den väsentliga ändringens kodnummer, vilket möjliggör en unik identifikation av den väsentliga ändringen och vilket ska användas genomgående i hela ansökan.
 - b) Identifiering av sökanden.
 - c) Identifiering av den väsentliga ändringen (sponsorns ändringskodnummer och datum), varvid ändringen kan hänföra sig till flera ändringar i prövningsprotokollet eller det vetenskapliga underlaget.
 - d) Angivande, framhävt genom en särskild markering, av eventuella särskilda frågor avseende ändringen; där ska också anges var den berörda informationen eller texten finns i de ursprungliga ansökningshandlingarna.
 - e) Angivande av eventuell information som inte finns i ansökningsformuläret för ändringar och som kan påverka risken för försökspersonerna.
 - f) I tillämpliga fall en förteckning över alla kliniska prövningar som ändrats väsentligt, med deras EU-prövningsnummer och respektive ändringskodnummer.

C. ANSÖKNINGSFORMULÄR FÖR ÄNDRINGAR

4. Ansökningsformuläret, korrekt ifyllt.

D. BESKRIVNING AV ÄNDRINGEN

5. Ändringen ska presenteras och beskrivas på följande sätt:
 - a) Genom ett utdrag från de dokument som ska ändras, med de tidigare och nya ordalydelserna, försedda med ändringsmarkeringar, liksom ett utdrag som endast visar den nya ordalydelsen, samt en förklaring till ändringarna.
 - b) Utan att det påverkar tillämpningen av led a, en ny version av hela dokumentet om ändringarna är så omfattande eller långtgående att de motiverar detta (i sådana fall ska i en kompletterande tabell anges vilka ändringar som dokumenten har genomgått, varvid identiska ändringar kan grupperas tillsammans).
6. Den nya versionen av dokumentet ska identifieras med hjälp av datum och ett uppdaterat versionsnummer.

E. STÖDJANDE UPPGIFTER

7. Om tillämpligt ska kompletterande stödjande uppgifter åtminstone inkludera
 - a) sammanfattningar av uppgifter,
 - b) en uppdaterad övergripande risk-/nyttobedömning.

- c) möjliga konsekvenser för försökspersoner som redan deltar i den kliniska prövningen,
- d) möjliga konsekvenser för utvärderingen av resultatet,
- e) dokument med anknytning till eventuella ändringar av den information som ges till försökspersonerna eller deras lagligen utsedda företrädare, förfarandet för informerat samtycke, blanketterna för informerat samtycke, informationsblad eller inbjudan och
- f) en motivering till planerade ändringarna i ansökan om väsentliga ändringar.

F. UPPDATERING AV EU-ANSÖKNINGSFORMULÄRET

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

G. BETALNINGSBEVIS (INFORMATION PER BERÖRD MEDLEMSSTAT)

- 9. Betalningsbevis ska lämnas in, om tillämpligt.
-

BILAGA III

SÄKERHETSRAPPORTERING

1. PRÖVARENS RAPPORTERING AV ALLVARLIGA INCIDENTER TILL SPONSORN
 1. Prövaren behöver inte aktivt övervaka de försökspersoner som han eller hon behandlat med tanke på incidenter sedan den kliniska prövningen har avslutats för deras del, förutom om något annat anges i prövningsprotokollet.
2. SPONSORNS RAPPORTERING AV MISSTÄNKTA OFÖRUTSEDDA ALLVARLIGA BIVERKNINGAR TILL LÄKEMEDELSMYNDIGHETEN I ENLIGHET MED ARTIKEL 42
 - 2.1 **Incidenter och orsakssamband**
 2. Medicineringsfel, graviditet och användningar utöver vad som anges i prövningsprotokollet, inklusive felanvändning och missbruk av läkemedlet, ska omfattas av samma rapporteringskyldighet som biverkningar.
 3. För att avgöra om en incident är en biverkning ska beaktas om det finns en skäligen möjlighet att fastställa ett orsakssamband mellan incidenten och prövningsläkemedlet utifrån analysen av tillgängliga bevis.
 4. Om den rapporterande prövaren inte lämnar någon information om orsakssamband ska sponsorn samråda med den rapporterande prövaren och uppmantra till att uttrycka en ståndpunkt i denna fråga. Den bedömning om orsakssamband som prövaren ger måste beaktas av sponsorn. Om sponsorn inte samtycker med prövarens bedömning av orsakssamband, ska både prövarens och sponsorns synpunkt tas med i rapporten.
 - 2.2 **Förutsedd/Oförutsedd och referenssäkerhetsinformation**
 5. För att avgöra om en incident är oförutsedd ska man beakta om incidenten tillför ny signifikant information om specificitet, ökning av förekomst eller allvarlighet hos en tidigare dokumenterad känd allvarlig biverkning.
 6. Sponsorn anger sannolikheten för biverkningar i referenssäkerhetsinformationen. Sannolikheten ska bedömas utifrån tidigare observerade incidenter med den aktiva substansen, inte på grundval av läkemedlets förväntade farmakologiska egenskaper eller incidenter med anknytning till försökspersonens sjukdom.
 7. Referenssäkerhetsinformationen ska finnas i produktresumén eller i prövarhandboken. I följebrevet ska det finnas en hänvisning till var i ansökningshandlingarna referenssäkerhetsinformationen finns. Om prövningsläkemedlet har godkänts för försäljning i flera berörda medlemsstater och därmed har olika produktresuméer, ska sponsorn utgå från försökspersonernas säkerhet vid valet av den lämpligaste produktresumén för referenssäkerhetsinformationen.
 8. Referenssäkerhetsinformationen kan ändras medan en klinisk prövning pågår. Vid rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar gäller den version av referenssäkerhetsinformationen som är i kraft när den berörda biverkningen inträffar. En ändring av referenssäkerhetsinformationen påverkar således antalet biverkningar som ska rapporteras som misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar. När det gäller den referenssäkerhetsinformationen som ska användas för den årliga säkerhetsrapporten, se avsnitt 3 i denna bilaga.
 9. Om den rapporterande prövaren har tillhandahållit information om sannolikhet ska sponsorn beakta denna information.
 - 2.3 **Information vid rapportering av misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar**
 10. Denna information ska omfatta minst
 - a) giltigt EU-prövningsnummer,
 - b) sponsorns studienummer,
 - c) en identifierbar kodad försöksperson,
 - d) en identifierbar rapportör,
 - e) en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning,
 - f) ett misstänkt prövningsläkemedel (inklusive den aktiva substansens namnkod),
 - g) en bedömning av orsakssamband.

11. För att kunna behandla rapporten elektroniskt på ett korrekt sätt ska dessutom följande administrativ information ges:
 - a) Unikt ID för avsändarens (fallets) säkerhetsrapport.
 - b) Datumet då de första uppgifterna mottogs från den primära källan.
 - c) Mottagningsdatumet för den senaste informationen.
 - d) Fallets världsunika ID-nummer.
 - e) Avsändarens ID.
- 2.4 **Uppföljningsrapporter om misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar**
 12. Om den första rapporten av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som avses i artikel 42.2 a (som leder till döden eller är livshotande) är ofullständig, exempelvis om sponsorn inte har tillhandahållit alla uppgifter inom sju dagar, ska sponsorn lämna en fullständig rapport baserad på de första uppgifterna inom ytterligare åtta dagar.
 13. Tidsfristen för den första rapporteringen (dag 0 = Di 0) börjar löpa när sponsorn har mottagit informationen om minimirapporteringskriterierna.
 14. Om sponsorn mottar väsentliga nya uppgifter om ett fall som redan har rapporterats, börjar tidsfristen om igen på dag noll, som är det datum då nya uppgifter har mottagits. Dessa uppgifter ska rapporteras i form av en uppföljningsrapport inom 15 dagar.
 15. Om den första rapporten av en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning som avses i artikel 42.2 c (som till en början inte ansågs leda till döden eller vara livshotande men som visar sig leda till döden eller vara livshotande) är ofullständig ska en uppföljningsrapport göras så snart som möjligt, dock högst sju dagar efter det att biverkningens natur först blev känd. Sponsorn ska lämna in en fullständig rapport inom ytterligare åtta dagar.
 16. I fall där en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning visat sig leda till döden eller vara livshotande, trots att den till en början inte ansågs vara av sådan natur, och den första rapporten ännu inte har lämnats in, ska en kombinerad rapport lämnas in.
- 2.5 **Avblindning av behandlingstilldelning**
 17. Prövaren ska endast avblinda behandlingstilldelningen för en försöksperson om avblindningen är relevant för försökspersonens säkerhet.
 18. Sponsorn ska när den rapporterar en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning till läkemedelsmyndigheten endast avblinda behandlingstilldelningen för den försöksperson som drabbats av den misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningen.
 19. Om en incident potentiellt är en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning ska sponsorn avblinda läkemedlet endast för den försökspersonen. Blindningen ska bibehållas för andra personer som har ansvaret för den kliniska prövningens fortlöpande genomförande (t.ex. ledningen, övervakare och prövare) och personer med ansvar för analys av data och tolkning av resultaten efter avslutad klinisk prövning, t.ex. biometripersonal.
 20. Avblindade uppgifter ska vara tillgängliga endast för personer som behöver delta i säkerhetsrapporteringen till myndigheten och säkerhetskommittéerna (*Data Safety Monitoring Boards*, DSMB) eller för personer som utför pågående säkerhetsutvärderingar under den kliniska prövningen.
 21. För kliniska prövningar rörande sjukdomar med hög sjuklighet eller dödlighet, där effektmått också skulle kunna vara misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar eller där dödlighet eller någon annan allvarlig följd (som potentiellt kan rapporteras som en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning) utgör effektmåttet vid en klinisk prövning, kan dock den kliniska prövningens trovärdighet skadas om det förekommer systematisk avblindning. Under sådana och liknande omständigheter ska sponsorn i prövningsprotokollet särskilt markera vilka allvarliga incidenter som ska anses vara sjukdomsrelaterade och därför inte ska medföra systematisk avblindning och skyndsam rapportering.
 22. Om en incident efter avblindningen visar sig vara en misstänkt oförutsedd allvarlig biverkning, tillämpas rapporteringsreglerna för misstänkta oförutsedda allvarliga biverkningar som anges i artikel 42 och avsnitt 2 i denna bilaga.
3. **ÅRLIG SÄKERHETSRAPPORTERING FRÅN SPONSORN**
 23. Rapportens bilaga ska innehålla den referenssäkerhetsinformation som gäller vid rapporteringsperiodens början.

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

BILAGA IV

INNEHÅLLET I SAMMANFATTNINGEN AV RESULTATEN AV DEN KLINISKA PRÖVNINGEN

Sammanfattningen av resultaten av den kliniska prövningen ska innehålla information om följande:

A. INFORMATION OM DEN KLINISKA PRÖVNINGEN:

1. Den kliniska prövningens identifikation (inbegripet prövningens beteckning och prövningsprotokollnummer).
2. Identitetsbeteckning (inbegripet EU-prövningsnummer, annan identitetsbeteckning).
3. Uppgifter om sponsorn (inbegripet vetenskapliga och offentliga kontaktpunkter).
4. Uppgifter om föreskrifter för pediatrik användning (inbegripet information om huruvida den kliniska prövningen ingår i ett pediatrik prövningsprogram).
5. Resultatanalysstadiet (inbegripet information om datum för en interimanalys av datan, interimstadiet eller slutstadiet av analysen, den kliniska prövningens globala slutdatum). När det gäller kliniska prövningar med replikerande studier om prövningsläkemedel som redan är godkända och används i enlighet med villkoren i godkännandet för försäljning bör sammanfattningen av resultaten även ange problem som upptäckts i den kliniska prövningens övergripande resultat med anknytning till relevanta aspekter om effekten hos det anknyttande läkemedlet.
6. Allmän information om den kliniska prövningen (inbegripet information om prövningens huvudsyften, prövningens utformning, vetenskaplig bakgrund och förklaring av den logiska grunden för prövningen; prövningens startdatum, vidtagna åtgärder för skydd av försökspersonerna, bakgrundsbehandling; vilka statistiska metoder som använts).
7. Population av försökspersoner (inbegripet information om det faktiska antalet försökspersoner som medverkar vid den kliniska prövningen i den berörda medlemsstaten, i unionen och i tredjeländer; fördelning i åldersgrupper, könsfördelning).

B. BESKRIVNING AV FÖRSÖKSPOPULATIONEN

1. Rekrytering (inbegripet information om antalet försökspersoner som granskats, rekryterats och avslutat sitt deltagande; urvals- och uteslutningskriterier; information om randomisering och blindning; använda prövningsläkemedel).
2. Perioden före prövningsdeltagandet.
3. Perioder efter prövningsdeltagandet.

C. UTGÅNGSVÄRDEN:

1. Utgångsvärden: (obligatoriskt) ålder.
2. Utgångsvärden: (obligatoriskt) kön.
3. Utgångsvärden: (frivilligt) studiespecifika egenskaper.

D. UTFALLSMÅTT:

1. Definitioner av utfallsmåten. (*)
2. Utfallsmått #1.
Statistiska analyser.
3. Utfallsmått #2.
Statistiska analyser.

(*) Information ska ges om så många utfallsmått som definierats i protokollet.

E. INCIDENTER:

1. Information om incidenter.
2. Rapporteringsgrupp för incidenter.
3. Allvarlig incident.
4. Icke allvarlig incident.

F. YTTERLIGARE INFORMATION:

1. Globala väsentliga ändringar.
 2. Globala avbrott och återupptaganden.
 3. Begränsningar, med angivande av källor för eventuell partiskhet och brist på precision samt förbehåll.
 4. En förklaring från den uppgiftslämnande parten om att informationen är korrekt.
-

BILAGA V

INNEHÅLLET I SAMMANFATTNINGEN FÖR LEKMÄN AV RESULTATEN AV DEN KLINISKA PRÖVNINGEN

Sammanfattningen för lekmän av resultaten av den kliniska prövningen ska innehålla information om följande:

1. Den kliniska prövningens identifikation (inbegripet prövningens beteckning, prövningsprotokollnummer, EU-prövningsnummer och annan identitetsbeteckning).
 2. Sponsors namn och kontaktuppgifter.
 3. Allmän information om prövningen (inbegripet var och när den prövningen genomfördes, prövningens huvudsyften och en redogörelse för skälen för att genomföra den).
 4. Population av försökspersoner (inbegripet information om antalet försökspersoner som medverkar vid prövningen i den berörda medlemsstaten, i unionen och i tredjeländer; fördelning i åldersgrupper och könsfördelning; urvals- och uteslutningskriterier).
 5. Använda prövningsläkemedel.
 6. Beskrivning av biverkningar och deras frekvens.
 7. Den kliniska prövningens övergripande resultat.
 8. Kommentarer om den kliniska prövningens resultat.
 9. Angivande av eventuella planerade uppföljningsprövningar.
 10. Angivande av var det finns ytterligare information.
-

BILAGA VI

MÄRKNING AV PRÖVNINGSLÄKEMEDEL OCH TILLÄGGSLÄKEMEDEL

A. PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

A.1 Allmänna regler

1. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:

- a) Namn, adress och telefonnummer till den huvudkontakt som kan tillhandahålla information om produkten, den kliniska prövningen och avblindning av prövningsläkemedlet i nödfall. Det kan röra sig om sponsorn, den organisation som kontrakterats för forskningen eller prövaren (i denna bilaga kallad *huvudkontakt*).
- b) Namnet på substansen och dess styrka eller effekt, och när det gäller blindade kliniska prövningar ska substansens namn anges med namnet på jämförelseläkemedlet eller placebo preparatet på förpackningen till både det icke godkända läkemedlet och jämförelseläkemedlet eller placebo preparatet.
- c) Läkemedelsform, administreringsätt, antal doseringsenheter.
- d) Tillverkningssatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.
- e) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.
- f) Försökspersonens identifikationsnummer och/eller behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.
- g) Namnet på prövaren (om detta inte redan angetts i enlighet med leden a eller e).
- h) Användningsanvisningar (hänvisning får ges till en broschyr eller andra förklarande dokument avsedda för försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet).
- i) Påskriften "Får endast användas vid klinisk prövning" eller liknande ordalydelse.
- j) Förvaringsanvisningar.
- k) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.
- l) Påskriften "Förvaras oåtkomligt för barn", utom när produkten är avsedd att användas i prövningar där försökspersonerna inte tar med sig läkemedlet hem.

2. Symboler eller bildframställningar får användas för att förtydliga viss information som avses ovan. Kompletterande information, varningar eller kompletterande användningsanvisningar får visas.

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

A.2 Begränsad märkning av läkemedelsbehållaren

A.2.1 Läkemedelsbehållare och ytterförpackning som tillhandahålls tillsammans

4. När produkten tillhandahålls försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet i en läkemedelsbehållare och ytterförpackning som inte är avsedda att avskiljas från varandra och ytterförpackningen är märkt med de uppgifter som förtecknas i avsnitt A.1, ska följande uppgifter finnas på läkemedelsbehållaren (eller på en förseglad doseringsanordning som innesluter läkemedelsbehållaren):

- a) Namn på huvudkontakten.
- b) Läkemedelsform, administreringsätt (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer), antal doseringsenheter och om det gäller kliniska prövningar som inte inbegriper att etiketten döljs, namn/identitetsbeteckning och styrka/effekt.
- c) Tillverkningssatsens nummer och/eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.

- d) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.
- e) Försökspersonens identifikationsnummer och/eller behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.
- f) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

A.2.2 Små läkemedelsbehållare

5. Om läkemedelsbehållaren har formen av tablettkartor eller små enheter såsom ampuller på vilka de uppgifter som krävs enligt avsnitt A.1. inte kan anges, ska ytterförpackningen vara försedd med en etikett med dessa uppgifter. Läkemedelsbehållaren ska innehålla följande:
 - a) Namn på huvudkontakten.
 - b) Administreringsväg (får uteslutas när det rör sig om orala solida doseringsformer) och om det gäller kliniska prövningar som inte inbegriper att etiketten döljs, namn/identitetsbeteckning och styrka/effekt.
 - c) Tillverkningsplatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.
 - d) En klinisk prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningen, prövningsstället, prövaren och sponsorn om detta inte framgår någon annanstans.
 - e) Försökspersonens identifikationsnummer/behandlingsnummer och i tillämpliga fall antal besök som personen gjort.
 - f) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt), angiven som månad och år och på ett sådant sätt att alla former av tvetydighet undviks.

B. TILLÄGGSLÄKEMEDEL SOM INTE ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

6. Följande uppgifter ska anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:
 - a) Namn på huvudkontakten.
 - b) Läkemedlets namn åtföljt av läkemedlets styrka och läkemedelsform.
 - c) Förteckning över de aktiva substanserna med angivande av såväl deras art som mängd per doseringsenhet.
 - d) Tillverkningsplatsens nummer eller kodnummer som identifierar innehåll och förpackningsprocess.
 - e) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren och försökspersonen.
 - f) Användningsanvisningar (hänvisning får ges till en broschyr eller andra förklarande dokument avsedda för försökspersonen eller den person som administrerar läkemedlet).
 - g) Påskriften "Får endast användas vid klinisk prövning" eller liknande ordalydelse.
 - h) Förvaringsanvisningar.
 - i) Användningsperiod (utgångsdatum eller datum för nytt test, efter vad som är tillämpligt).

C. KOMPLETTERANDE MÄRKNING FÖR PRÖVNINGSLÄKEMEDEL SOM ÄR GODKÄNDA FÖR FÖRSÄLJNING

7. I enlighet med artikel 67.2 ska följande uppgifter anges på läkemedelsbehållaren och ytterförpackningen:
 - a) Namn på huvudkontakten.
 - b) En prövningsreferenskod som möjliggör identifiering av prövningsstället, prövaren, sponsorn och försökspersonen.
 - c) Påskriften "Får endast användas vid klinisk prövning" eller liknande ordalydelse.

D. ERSÄTTNING AV INFORMATION

8. De uppgifter som anges i avsnitten A, B och C, förutom de som anges i punkt 9, kan uteslutas från märkningen av en produkt och tillhandahållas genom något annat system (exempelvis genom ett centraliserat elektroniskt randomiseringssystem eller ett centraliserat informationssystem), förutsatt att man även fortsättningsvis kan garantera försökspersonens säkerhet och tillförlitliga och robusta uppgifter. Detta ska motiveras i prövningsprotokollet.

9. De uppgifter som avses i följande punkter får inte uteslutas från märkningen av en produkt:

- a) punkt 1 b, c, d, f, j och k,
 - b) punkt 4 b, c, e och f,
 - c) punkt 5 b, c, e och f,
 - d) punkt 6 b, d, e, h och i.
-

BILAGA VII

JÄMFÖRELSETABELL

Direktiv 2001/20/EG	Denna förordning
Artikel 1.1	Artiklarna 1, 2.1 och 2.2 leden 1, 2 och 4
Artikel 1.2	Artikel 2.2, led 30
Artikel 1.3, första stycket	—
Artikel 1.3, andra stycket	Artikel 47, tredje stycket
Artikel 1.4	Artikel 47, andra stycket
Artikel 2	Artikel 2
Artikel 3.1	—
Artikel 3.2	Artiklarna 4, 28, 29 och 76
Artikel 3.3	Artikel 28.1 f
Artikel 3.4	Artikel 28.1 g
Artikel 4	Artiklarna 10.1, 28, 29 och 32
Artikel 5	Artiklarna 10.2, 28, 29 och 31
Artikel 6	Artiklarna 4–14
Artikel 7	Artiklarna 4–14
Artikel 8	—
Artikel 9	Artiklarna 4–14
Artikel 10 a	Artiklarna 15–24
Artikel 10 b	Artikel 54
Artikel 10 c	Artiklarna 37 och 38
Artikel 11	Artikel 81
Artikel 12	Artikel 77
Artikel 13.1	Artikel 61.1–61.4
Artikel 13.2	Artikel 61.2
Artikel 13.3, första stycket	Artiklarna 62.1 och 63.1 och 63.3
Artikel 13.3, andra stycket	Artikel 63.1
Artikel 13.3, tredje stycket	—
Artikel 13.4	Artikel 62
Artikel 13.5	—
Artikel 14	Artiklarna 66 –70
Artikel 15.1	Artikel 78.1, 78.2 och 78.5
Artikel 15.2	Artikel 78.6

Direktiv 2001/20/EG	Denna förordning
Artikel 15.3	—
Artikel 15.4	—
Artikel 15.5	Artiklarna 57, 58 och 78.7
Artikel 16	Artikel 41
Artikel 17.1 a – 17.1 c	Artikel 42
Artikel 17.1 d	—
Artikel 17.2	Artikel 43
Artikel 17.3 a	—
Artikel 17.3 b	Artikel 44.1
Artikel 18	—
Artikel 19, första stycket, första meningen	Artikel 75
Artikel 19, första stycket, andra meningen	Artikel 74
Artikel 19, andra stycket	Artikel 92
Artikel 19, tredje stycket	—
Artikel 20	—
Artikel 21	Artikel 88
Artikel 22	—
Artikel 23	—
Artikel 24	—

RÄTTELSE

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

(Europeiska unionens officiella tidning L 158 av den 27 maj 2014)

På sidan 19, artikel 8.2, sista stycket, ska det

i stället för: "... tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla berörda medlemsstater och sponsorn."

vara: "... tillsammans med en detaljerad motivering, till kommissionen, alla medlemsstater och sponsorn."

RÄTTELSER

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

(Europeiska unionens officiella tidning L 158 av den 27 maj 2014)

På sidan 7, skäl 55 sista meningen, ska det

i stället för: "De tillämpliga reglerna bör därför medge en viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras."

vara: "De tillämpliga reglerna bör därför medge en viss flexibilitet, under förutsättning att försökspersonernas säkerhet eller tillförlitligheten och robustheten hos de data som genereras vid den kliniska prövningen inte äventyras."

På sidan 9, skäl 73 första meningen, ska det

i stället för: "I syfte att komplettera eller ändra vissa icke-väsentliga delar av denna förordning bör befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) delegeras till kommissionen med avseende på ändring av bilagorna I, II, IV and V till denna förordning [...]"

vara: "I syfte att komplettera eller ändra vissa icke-väsentliga delar av denna förordning bör befogenheten att anta akter i enlighet med artikel 290 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF-fördraget) delegeras till kommissionen med avseende på ändring av bilagorna I, II, IV och V till denna förordning [...]"

RÄTTELSE

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

(Europeiska unionens officiella tidning L 158 av den 27 maj 2014)

Sidan 29, artikel 25.6 andra stycket

I stället för: "Data från kliniska prövningar som inleddes före det datum som avses i artikel 99 andra stycket och vilka uppges i en ansökan om den kliniska prövningen [...]"

ska det stå: "Data från kliniska prövningar som inleddes före det datum som avses i artikel 99 andra stycket ska endast uppges i en ansökan om den kliniska prövningen [...]"

Sidan 32, artikel 31.1 g ii

I stället för: "ii) [...] bördor för den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent representerar jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av."

ska det stå: "ii) [...] bördor för den berörda försökspersonen som inte är beslutskompetent jämfört med standardbehandlingen av det tillstånd som han eller hon lider av."

Sidan 34, artikel 35.1 e

I stället för: "e) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes s lagligen utsedda ställföreträdare [...]"

ska det stå: "e) Den kliniska prövningen har ett direkt samband med försökspersonens medicinska tillstånd som gör det omöjligt att inom behandlingsfönstret på förhand inhämta informerat samtycke från försökspersonen eller från hans eller hennes lagligen utsedda ställföreträdare [...]"

Sidan 48, artikel 81.3 andra stycket

I stället för: "De data som skickats in i enlighet med första stycket och som beskriver de läkemedel och substanser [...]"

ska det stå: "De data som skickats in i enlighet med första stycket och som beskriver läkemedel och substanser [...]"

Sammanfattning av promemorian Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning (Ds 2016:12)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

dels att 11 a § ska upphöra att gälla,

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

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

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

1 §

Denna lag innehåller bestämmelser om etikprövning av forskning som avser människor och biologiskt material från människor. Den innehåller också bestämmelser om samtycke till sådan forskning.

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

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

2 §²

I denna lag avses med

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

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

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

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

etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning: sådan etisk granskning av klinisk läkemedels-

² Senaste lydelse 2008:192.

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

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

Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning

5 a §

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

Etisk granskning av klinisk läkemedelsprövning

23 a §

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

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

Resultatet av granskningen ska redovisas i ett yttrande som ska lämnas till Läkeemedelsverket. Av yttrandet ska framgå om resultatet av granskningen innebär att ansökan om klinisk läkemedelsprövning bör godkännas, godkännas med vissa villkor eller inte godkännas.

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

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

24 §

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

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

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

25 §

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

En avdelning *skall* bestå av ordförande och femton övriga ledamöter. Av de övriga ledamöterna *skall* tio ha vetenskaplig kompetens och fem företråda allmänna intressen. Det får utses ersättare för ledamöterna. Ordföranden och ersättare för ordföranden *skall* vara eller ha varit ordinarie domare.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nuvarande lydelse

Föreslagen lydelse

24 kap.

3 §

Sekretess gäller i verksamhet som består i etikprövning och tillsyn enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor

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

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

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

Sekretess gäller inte beslut i ärende.

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

För uppgift i en allmän handling gäller sekretessen enligt första stycket 1 i högst sjuttio år och enligt första stycket 2 i högst tjugo år.

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

Överföring av sekretess

3 a §

Får en myndighet en uppgift som är sekretessreglerad i 3 § första stycket från en regional etikprövningsnämnd, för att bistå i den etiska granskningen av klinisk läkemedelsprövning enligt lagen (2003:460) om etikprövning av forskning som avser människor, blir sekretessbestämmelsen till-

lämplig på uppgiften även hos den mottagande myndigheten. Bilaga 6

Denna lag träder i kraft den dag som regeringen bestämmer.

Förteckning över remissinstanserna

Efter remiss har yttranden över promemorian lämnats av Kammarrätten i Stockholm, Förvaltningsrätten i Uppsala, Justitiekanslern, Domstolsverket, Rättsmedicinalverket, Gentekniknämnden, Datainspektionen, Socialstyrelsen, Inspektionen för vård och omsorg, Läkemedelsverket, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Uppsala universitet, Göteborgs universitet, Umeå universitet, Linköpings universitet, Karolinska institutet, Vetenskapsrådet, Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg, Regionala etikprövningsnämnden i Linköping, Regionala etikprövningsnämnden i Lund, Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm, Regionala etikprövningsnämnden i Umeå, Regionala etikprövningsnämnden i Uppsala, Centrala etikprövningsnämnden, Strålsäkerhetsmyndigheten, Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande, Verket för innovationssystem, Sveriges Kommuner och Landsting, Skåne läns landsting, Stockholms läns landsting, Uppsala läns landsting, Västerbottens läns landsting, Västra Götalands läns landsting, Östergötlands läns landsting, Apotekarsocieteten, Association of CROs active in Sweden (ASCRO), Cancerfonden, Läkemedelsindustriföreningen, Nationella Biobanksrådet, Reumatikerförbundet, Statens medicinsk-etiska råd, Svensk sjuksköterskeförening, Sveriges Farmaceuter, Sveriges läkarförbund, SwedenBIO och Svenska Journalistförbundet.

Följande remissinstanser har beretts tillfälle att yttra sig, men har förklarat sig avstå eller har inte inkommit med yttrande: Riksdagens ombudsmän, Forskningsrådet för hälsa, arbetsliv och välfärd, Lunds universitet, Regelrådet, Astra Zeneca, Svenska diabetesförbundet, Svenska Läkaresällskapet, Swedish Medtech och Sveriges Television.