



Strasbourg, 16.12.2025
COM(2025) 1022 final

ANNEXES 1 to 3

ANEXE

la

Propunerea de

REGULAMENT AL PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI AL CONSILIULUI

de stabilire a unui cadru de măsuri pentru consolidarea sectoarelor biotehnologiei și producției biotehnologice din Uniune, în special în domeniul sănătății, și de modificare a Regulamentelor (CE) nr. 178/2002, (CE) nr. 1394/2007, (UE) nr. 536/2014, (UE) 2019/6, (UE) 2024/795 și (UE) 2024/1938 (Actul legislativ european privind biotehnologiile)

{SWD(2025) 1055 final}

ANEXA I

Produse biotehnologice care prezintă motive de îngrijorare

1. Echipamente compacte de laborator pentru sinteza acizilor nucleici

Orice instrument conceput, comercializat sau configurat pentru a sintetiza *de novo* acizi nucleici (ADN, ARN) sau analogii lor cu perechi de baze, inclusiv LNA, PNA și XNA, prin mijloace chimice sau enzimatic, în vederea utilizării de către un utilizator individual, un laborator sau o instalație.

2. Secvențe îngrijorătoare

Molecule de acizi nucleici polimerici care au fost sintetizați *de novo* (fără șablon), inclusiv ARN sau ADN cu catenă simplă sau dublă cu o lungime de cel puțin 50 nucleotide, sau secvența corespunzătoare de aminoacizi de cel puțin 17 aminoacizi, și care îndeplinesc cel puțin unul dintre următoarele criterii:

- (a) este o corespondență exactă sau cea mai bună corespondență cu o secvență a unui agent listat pe listele de control recunoscute la nivel internațional care este fie (i) specifică oricărui virus listat, fie (ii) specifică oricărei bacterii listate care, în sine sau prin produsele sale transcrise sau traduse, reprezintă un pericol semnificativ pentru sănătatea oamenilor, a animalelor sau a plantelor. Acest criteriu exclude cazurile în care secvența corelată este un element nedăunător prezent în mod demonstrabil într-un agent nereglementat, inclusiv genele de întreținere fără funcție patogenă;
- (b) se preconizează în mod rezonabil, pe baza standardelor internaționale, a dovezilor științifice actuale și a celor mai bune practici din industrie pentru prezicerea funcției biologice din secvență, că va spori capacitatea unui agent biologic de a fi utilizat pentru a cauza în mod deliberat o boală sau decesul, prin contribuții la patogenitate, toxicitate sau alte criterii, chiar dacă nu sunt derivate dintr-un agent listat;
- (c) are potențialul de a fi asamblat într-o secvență care are o lungime de cel puțin 200 de nucleotide și îndeplinește condițiile de la litera (a) sau (b) în cazul în care este combinată cu alți acizi nucleici sintetici furnizați de același operator economic clientului respectiv într-o comandă în vrac sau prin comenzi multiple în ultimele 12 luni.

ANEXA II

Anexele la Regulamentul (UE) 536/2014 se modifică după cum urmează:

(1) Anexa I se înlocuiește cu următorul text:

„Anexa I
Partea I

A. INTRODUCERE ȘI PRINCIPII GENERALE

1. Sponsorul face referire la orice cerere anterioară, după caz. Dacă cererile respective au fost depuse de către un alt sponsor, se transmite acordul scris al sponsorului respectiv.
2. Dacă un studiu clinic intervențional are mai mulți sponsori, în dosarul de cerere sunt prezentate informații detaliate cu privire la responsabilitățile fiecărui sponsor.
3. Cererea se semnează de către sponsor sau de un reprezentant al acestuia. Această semnătură confirmă faptul că sponsorul consideră că:
 - (a) informațiile transmise sunt complete;
 - (b) documentele atașate reflectă cu acuratețe informațiile disponibile;
 - (c) studiul clinic intervențional urmează să se desfășoare conform protocolului; și
 - (d) studiul clinic intervențional urmează să se desfășoare în conformitate cu prezentul regulament.
4. Dosarul de cerere pentru o cerere limitată la partea I a raportului de evaluare menționat la articolul 11 se limitează la secțiunile B-J și Q din prezenta anexă.
5. (eliminat)

B. SCRISOARE DE ÎNSOȚIRE

6. Scrisoarea de însoțire specifică numărul UE al studiului clinic intervențional și numărul universal al studiului clinic intervențional și atrage atenția asupra oricăror caracteristici care sunt specifice studiului clinic intervențional.
7. Cu toate acestea, în scrisoarea de însoțire nu este necesară reproducerea informațiilor deja cuprinse în formularul de cerere UE, cu următoarele excepții:
 - (a) caracteristici specifice ale populației studiului clinic intervențional, precum subiecți aflați în incapacitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză, minori și femei gravide sau femei care alăptează;
 - (b) în cazul în care studiul clinic intervențional implică prima administrare a unei substanțe active noi la om;
 - (c) în cazul în care agenția, un stat membru sau o țară terță a oferit consiliere științifică referitoare la studiu clinic intervențional sau la medicamentul pentru investigație clinică;
 - (d) în cazul în care studiul clinic intervențional face parte sau este destinat a face parte dintr-un plan de investigație pediatrică (PIP), astfel cum este prevăzut în titlul II capitolul 3 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 (dacă agenția a emis deja o decizie cu privire la PIP, scrisoarea de însoțire conține linkul către decizia agenției de pe site-ul său internet);

- (e) în cazul în care medicamentele pentru investigație clinică sau medicamentele auxiliare sunt stupefiante, substanțe psihotrope sau medicamente radiofarmaceutice;
 - (f) în cazul în care medicamentele pentru investigație clinică sunt compuse din sau conțin un organism sau organisme modificate genetic;
 - (f bis) în cazul în care medicamentele pentru investigație clinică constau în organisme modificate genetic sau conțin astfel de organisme și, după caz, dacă se încadrează în una sau mai multe dintre categoriile enumerate la articolul 4a alineatul (1) literele (a)-(d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007;
 - (g) în cazul în care sponsorul a obținut desemnarea «orfan» pentru medicamentul pentru investigație clinică pentru o situație de «orfan»;
 - (h) o listă cuprinzătoare, inclusiv statutul de reglementare al tuturor medicamentelor pentru investigație clinică și o listă a tuturor medicamentelor auxiliare; și
 - (i) o listă a dispozitivelor medicale care trebuie investigate în cadrul studiului clinic intervențional, dar care nu fac parte din medicamentul sau medicamentele pentru investigație clinică, împreună cu o declarație care clarifică dacă dispozitivele medicale poartă marcajul CE pentru scopul avut în vedere sau nu.
8. Scrisoarea de însoțire indică locul din dosarul de cerere unde sunt prevăzute informațiile enumerate la punctul 7.
 9. Scrisoarea de însoțire indică dacă sponsorul consideră că studiul clinic intervențional este un studiu clinic intervențional cu nivel minim sau redus de intervenție și cuprinde o justificare detaliată în acest sens.
 10. Scrisoarea de însoțire indică dacă metodologia studiului clinic intervențional impune ca grupurilor de subiecți, mai degrabă decât subiecților individuali, să li se administreze diferite medicamente pentru investigație clinică în cadrul unui studiu clinic intervențional și, prin urmare, dacă consimțământul în cunoștință de cauză va fi obținut prin mijloace simplificate.
 11. Scrisoarea de însoțire indică locul din dosarul de cerere unde sunt incluse informațiile necesare pentru a evalua dacă o reacție adversă este o reacție adversă gravă neașteptată suspectată, adică informațiile de referință privind siguranța.
 12. În cazul unei redepuneri, scrisoarea de însoțire specifică numărul UE al studiului clinic intervențional pentru cererea anterioară pentru un studiu clinic intervențional, evidențiază modificările față de cererea anterioară și, dacă este cazul, specifică modalitatea în care au fost abordate aspectele nesoluționate din prima cerere.
 - 12a. Scrisoarea de însoțire include un rezumat al activităților planificate să se desfășoare în afara locurilor tradiționale de desfășurare a studiilor clinice intervenționale, facilitate de tehnologiile digitale, de procedurile la distanță și de modelele alternative de livrare în cadrul studiilor clinice intervenționale.

C. FORMULARUL DE CERERE UE

13. Formularul de cerere UE, completat în mod corespunzător.

D. PROTOCOLUL

14. Protocolul descrie obiectivele, proiectul, metodologia, aspectele statistice, scopul și organizarea studiului clinic intervențional.
15. Protocolul se identifică prin următoarele:
 - (a) titlul studiului clinic intervențional;
 - (b) numărul UE al studiului clinic intervențional;
 - (c) numărul de cod al protocolului atribuit de sponsor, specific pentru toate versiunile acestuia (dacă este relevant);
 - (d) data și numărul versiunii, de actualizat în momentul modificării;
 - (e) un titlu scurt sau o denumire atribuită protocolului; și
 - (f) numele și adresa sponsorului, precum și numele și funcția reprezentantului sau reprezentanților sponsorului autorizați să semneze protocolul sau orice modificare substanțială adusă acestuia.
16. Protocolul este redactat, atunci când este posibil, mai curând într-un format ușor accesibil și în care se poate face cu ușurință o căutare, decât cu imagini scanate.
17. Protocolul include cel puțin:
 - (a) o declarație potrivit căreia studiul clinic intervențional urmează să se desfășoare în conformitate cu protocolul, cu prezentul regulament și cu principiile de bună practică în studiul clinic;
 - (b) o listă cuprinzătoare cu toate medicamentele pentru investigație clinică și cele auxiliare;
 - (c) un rezumat al constatărilor din studiile neclinice care ar putea avea o relevanță clinică și din alte studii clinice intervenționale relevante pentru studiul clinic intervențional;
 - (d) un rezumat al riscurilor și beneficiilor cunoscute și potențiale, inclusiv o evaluare a beneficiilor și riscurilor anticipate pentru a permite evaluarea în conformitate cu articolul 6; pentru subiecții unui studiu clinic intervențional aflați într-o situație de urgență, se documentează motivele științifice pentru care se așteaptă ca participarea subiecților să aibă potențialul de a produce un beneficiu direct relevant din punct de vedere clinic;
 - (e) în cazul în care pacienții au fost implicați în proiectul studiului clinic intervențional, o descriere a modului în care au fost implicați;
 - (f) o descriere și o justificare a dozării, a regimului de dozare, a căii și modului de administrare și a perioadei de tratament pentru toate medicamentele pentru investigație clinică și cele auxiliare;
 - (g) o declarație care să clarifice dacă medicamentele pentru investigație clinică și cele auxiliare utilizate în cadrul studiului clinic intervențional sunt autorizate sau nu; în cazul în care acestea sunt autorizate, dacă trebuie utilizate în cadrul studiului clinic intervențional în conformitate cu condițiile stabilite în autorizațiile de introducere pe piață și, în cazul în care acestea nu sunt autorizate, o justificare pentru utilizarea

medicamentelor auxiliare neautorizate în cadrul studiului clinic intervențional;

- (h) o descriere a grupurilor și a subgrupurilor de subiecți care participă la studiul clinic intervențional, inclusiv, dacă este relevant, grupuri de subiecți cu nevoi speciale, de exemplu vârsta, genul, participarea voluntarilor sănătoși, subiecți care suferă de boli rare și foarte rare;
- (i) trimiteri la literatura și datele relevante pentru studiul clinic intervențional și care formează contextul studiului clinic intervențional;
- (j) o discuție privind relevanța studiului clinic intervențional care să permită evaluarea în conformitate cu articolul 6;
- (k) o descriere a tipului de studiu clinic intervențional ce urmează a fi desfășurat și discutarea proiectului studiului clinic intervențional (inclusiv o diagramă schematică a proiectului studiului clinic intervențional, a procedurilor și a stadiilor, în cazul în care sunt relevante);
- (l) specificarea criteriilor de evaluare primare și secundare, în cazul în care acestea există, ce urmează a fi măsurate în timpul studiului clinic intervențional;
- (m) o descriere a măsurilor adoptate pentru a reduce la minimum erorile sistematice, inclusiv, dacă este cazul, randomizarea și procedeele orb;
- (n) o descriere a duratei preconizate a participării subiecților și o descriere a etapizării și a duratei tuturor perioadelor studiului clinic intervențional, inclusiv monitorizarea, dacă este relevantă;
- (o) o definiție clară și fără echivoc a închiderii studiului clinic intervențional în cauză și, în cazul în care acesta nu coincide cu data ultimei vizite a ultimului subiect, o specificare privind data estimată a închiderii studiului clinic intervențional și o justificare a acesteia;
- (p) o descriere a criteriilor care stau la baza întreruperii unor părți din studiul clinic intervențional sau a întregului studiu clinic intervențional;
- (q) măsuri pentru menținerea codurilor de randomizare a tratamentului în cadrul studiului clinic intervențional și proceduri de deschidere a codurilor, dacă este cazul;
- (r) o descriere a procedurilor pentru identificarea datelor ce urmează a fi înregistrate direct pe formularele de raportare a cazurilor și care sunt considerate a fi date-sursă;
- (s) o descriere a măsurilor vizând respectarea normelor aplicabile privind colectarea, depozitarea și utilizarea ulterioară a probelor biologice ale subiecților studiului clinic intervențional, dacă este cazul, cu excepția cazului în care acestea sunt cuprinse într-un document separat;
- (t) o descriere a măsurilor privind trasabilitatea, depozitarea, distrugerea și returnarea medicamentului pentru investigație clinică și a medicamentului auxiliar neautorizat în conformitate cu articolul 51;
- (u) o descriere a metodelor statistice care urmează a fi utilizate, inclusiv, dacă este relevant:

- momentul efectuării analizei intermediare planificate și numărul de subiecți care urmează să fie înscriși;
 - motivele care stau la baza alegerii mărimii eșantionului;
 - calcularea impactului studiului clinic intervențional și a relevanței clinice;
 - nivelul de semnificație ce urmează a fi utilizat;
 - criteriile pentru oprirea studiului clinic intervențional;
 - procedurile pentru justificarea datelor lipsă, neutilizate și false și pentru raportarea oricărei devieri de la planul statistic original; și
 - selectarea subiecților care urmează a fi incluși în analize;
- (v) o descriere a criteriilor de includere și excludere a subiecților, inclusiv criteriile pentru retragerea subiecților individuali de la tratament sau de la studiul clinic intervențional;
- (w) o descriere a procedurilor de retragere a subiecților de la tratament sau de la studiul clinic intervențional, inclusiv a procedurilor de colectare de date referitoare la subiecții retrași și a procedurilor de înlocuire a subiecților și de monitorizare a subiecților care s-au retras de la tratament sau de la studiul clinic intervențional;
- (x) o justificare pentru includerea subiecților aflați în incapacitatea de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză sau a altor populații speciale, cum ar fi minorii;
- (y) o justificare privind distribuția în funcție de gen și de vârstă a subiecților și, dacă pacienții aparținând unui anumit gen sau grup de vârstă sunt excluși din studiile clinice intervenționale sau sunt slab reprezentați, o explicație a motivelor care stau la baza acestei situații și o justificare pentru aceste criterii de excludere;
- (z) o descriere detaliată a procedurii de recrutare și de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză, în special atunci când subiecții se află în incapacitate de a-și da consimțământul în cunoștință de cauză;
- (aa) o descriere a tratamentelor, inclusiv a medicamentelor permise sau nepermise, înainte sau pe durata studiului clinic intervențional;
- (ab) o descriere a procedurilor privind responsabilitatea pentru furnizarea și administrarea medicamentelor subiecților, inclusiv menținerea procedurii orb, dacă este cazul;
- (ac) o descriere a procedurilor de monitorizare a respectării procesului de către subiecți, dacă este cazul;
- (ad) o descriere a procedurilor de monitorizare a desfășurării studiului clinic intervențional;
- (ae) o descriere a măsurilor de îngrijire a subiecților după încheierea participării lor la studiul clinic intervențional, în cazul în care astfel de îngrijiri suplimentare sunt necesare ca urmare a participării subiecților la studiul clinic intervențional și în cazul în care acestea diferă de îngrijirea care se acordă în mod normal pentru afecțiunea medicală în cauză;

- (af) o specificare a eficacității și a parametrilor de siguranță, precum și a metodelor și a momentului evaluării, înregistrării și analizării acestor parametri;
 - (ag) o descriere a considerațiilor de natură etică referitoare la studiul clinic intervențional în cazul în care acestea nu au fost descrise altundeva;
 - (ah) o declarație a sponsorului (fie în protocol, fie într-un document separat) prin care este confirmat faptul că investigatorii și instituțiile implicate în studiul clinic intervențional urmează să permită monitorizarea clinică legată de studiul clinic intervențional, auditurile și inspecțiile reglementare, inclusiv furnizarea accesului direct la datele-sursă și la documente;
 - (ai) o descriere a regimului de publicare;
 - (aj) justificări corespunzătoare pentru transmiterea rezumatului rezultatelor studiilor clinice intervenționale după mai mult de un an;
 - (ak) o descriere a modalităților de respectare a normelor aplicabile privind protecția datelor cu caracter personal; în special măsuri tehnice și organizatorice care vor fi puse în aplicare pentru a evita accesul, divulgarea, diseminarea, modificarea neautorizate sau pierderea informațiilor și a datelor cu caracter personal prelucrate;
 - (al) o descriere a măsurilor care vor fi puse în aplicare pentru a asigura confidențialitatea înregistrărilor și a datelor cu caracter personal ale subiecților;
 - (am) o descriere a măsurilor care vor fi puse în aplicare în cazul unei încălcări a securității datelor pentru a atenua eventualele efecte adverse;
 - (an) justificarea autorizării unei livrări directe către un subiect a unui medicament pentru investigație clinică;
 - (ao) se furnizează o descriere detaliată a gestionării medicamentelor pentru investigație clinică sau auxiliare livrate direct subiectului („livrare directă către subiect”), inclusiv aspecte legate de protecția vieții private și confidențialitate. Se includ informații privind asigurarea faptului că produsul ajunge la destinatarul preconizat (de exemplu, participantul sau persoana desemnată de acesta) și privind menținerea integrității și a calității medicamentului (de exemplu, procedeu orb, depozitare) de-a lungul lanțului de aprovizionare;
 - (ap) se furnizează o justificare pentru includerea subiecților care pot oferi un consimțământ în cunoștință de cauză numai prin mijloace electronice;
 - (aq) dacă sponsorul a utilizat un instrument de IA, o explicație clară a scopului specific al utilizării instrumentului respectiv și o descriere a proceselor în care acesta este utilizat. În cazul în care un instrument de IA este certificat în conformitate cu Regulamentul (UE) 2024/1689 de stabilire a unor norme armonizate privind inteligența artificială, sponsorul furnizează informațiile conținute în certificat.
18. Dacă un studiu clinic intervențional este desfășurat cu o substanță activă disponibilă în Uniune sub denumiri comerciale diferite într-un număr de medicamente autorizate, protocolul poate defini tratamentul numai în funcție

de substanța activă sau codul anatomic-terapeutic-chimic (ATC) (nivelul 3-5) și nu specifică denumirea comercială a fiecărui produs.

19. Referitor la notificarea evenimentelor adverse, protocolul identifică categoriile de:
 - (a) evenimente adverse sau valori anormale ale unor analize de laborator care sunt critice pentru evaluarea siguranței și care trebuie raportate de către investigator sponsorului; și
 - (b) evenimente adverse grave care nu necesită raportarea imediată de către investigator sponsorului.
20. Protocolul descrie procedurile pentru:
 - (a) evidențierea și înregistrarea evenimentelor adverse de către investigator și raportarea evenimentelor adverse relevante de către investigator sponsorului;
 - (b) raportarea de către investigator sponsorului a acelor evenimente adverse grave care au fost identificate în protocol ca nenecesitând o raportare imediată;
 - (c) raportarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate de către sponsor către baza de date Eudravigilance; și
 - (d) monitorizarea subiecților după reacțiile adverse, inclusiv tipul și durata monitorizării.
21. În cazul în care sponsorul intenționează să prezinte un singur raport privind siguranța pentru toate medicamentele pentru investigație clinică utilizate în cadrul studiului clinic intervențional în conformitate cu articolul 43 alineatul (2), protocolul indică motivele pentru aceasta.
22. În protocol se abordează aspectele privind etichetarea și decodificarea medicamentelor pentru investigație clinică, după caz.
23. Protocolul este însoțit de carta comitetului de monitorizare a siguranței datelor, dacă este cazul.
24. Protocolul se însoțește de un rezumat al protocolului.

E. BROȘURA INVESTIGATORULUI (BI)

25. Este prezentată o BI, care a fost pregătită în conformitate cu situația cunoștințelor științifice și cu orientările internaționale.
26. Scopul BI este de a oferi investigatorilor și altor părți interesate implicate în studiul clinic intervențional informații care să faciliteze înțelegerea justificării și conformitatea cu caracteristicile cheie ale protocolului, precum doza, intervalul/frecvența dozei, modul de administrare și procedurile de monitorizare privind siguranța.
27. Informațiile din BI trebuie să fie prezentate într-o formă concisă, simplă, obiectivă, echilibrată și nepromoțională, care să permită clinicianului sau investigatorului să înțeleagă aceste informații și să efectueze o evaluare beneficiu-risc imparțială a caracterului adecvat al studiului clinic intervențional propus. BI se redactează utilizând toate informațiile și dovezile disponibile care

susțin justificarea studiului clinic intervențional propus și utilizarea în condiții de siguranță a medicamentului pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional, iar acestea se prezintă sub formă de rezumate.

28. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este autorizat și este utilizat în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață, BI este rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului (RCP). În cazul în care condițiile de utilizare în cadrul studiului clinic intervențional diferă de cele autorizate, RCP se completează cu un rezumat al datelor clinice și non-clinice relevante care susțin utilizarea medicamentului pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este identificat în protocol numai prin substanța activă, sponsorul selectează un singur RCP ca fiind echivalent cu BI pentru toate medicamentele care conțin substanța activă în cauză și care sunt utilizate în toate locurile de desfășurare a studiului clinic intervențional.
29. Pentru un studiu clinic intervențional multinațional în care medicamentul care urmează să fie utilizat în fiecare stat membru în cauză este autorizat la nivel național, iar RCP variază între statele membre în cauză, sponsorul trebuie să aleagă un RCP pentru întregul studiu clinic intervențional. Acest RCP este cel mai potrivit pentru a garanta siguranța pacienților.
30. Dacă BI nu este un RCP, aceasta conține o secțiune identificabilă în mod clar denumită „Informațiile de referință privind siguranța” (IRS). În conformitate cu punctele 10 și 11 din anexa III, IRS cuprinde informații referitoare la produs în ceea ce privește medicamentul pentru investigație clinică și informații cu privire la modalitatea de determinare a reacțiilor adverse care urmează să fie considerate ca fiind reacții adverse așteptate și la frecvența și natura respectivelor reacții adverse.

F. DOCUMENTAȚIA REFERITOARE LA CONFORMITATEA CU BUNA PRACTICĂ DE FABRICAȚIE (BPF) A MEDICAMENTULUI PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

31. În privința documentației referitoare la conformitatea cu BPF, se aplică dispozițiile următoare.
32. Nu trebuie prezentată nicio documentație atunci când medicamentul pentru investigație clinică este autorizat și nu este modificat, indiferent dacă este fabricat în Uniune sau nu.
33. Dacă medicamentul pentru investigație clinică nu este autorizat, nu face obiectul unei autorizații de introducere pe piață din partea unei țări terțe care este parte la Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman (ICH) și nu este fabricat în Uniune, se prezintă următoarele documente:
 - (a) o copie a autorizației menționată la articolul 61; și
 - (b) certificarea de către persoana calificată în Uniune conform căreia procesul de fabricație este în conformitate cu o BPF cel puțin echivalentă cu BPF din Uniune, cu excepția cazului în care există dispoziții speciale prevăzute în acordurile de recunoaștere reciprocă dintre Uniune și țările terțe.

34. În toate celelalte cazuri, se prezintă o copie a autorizației menționate la articolul 61.
35. Pentru procesele legate de medicamentele pentru investigație clinică menționate la articolul 61 alineatul (5) care nu fac obiectul unei autorizații în conformitate cu articolul 61, se prezintă o documentație care demonstrează conformitatea cu cerințele prevăzute la articolul 61 alineatul (6).

G. DOSARUL MEDICAMENTULUI PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ (DME)

36. DME oferă informații privind calitatea medicamentului pentru investigație clinică, fabricarea și controlul medicamentului pentru investigație clinică, precum și date din studiile non-clinice și din utilizarea clinică a acestuia.
- 36bis. Dacă este cazul, în cazul medicamentelor pentru investigație clinică pentru terapie avansată, o declarație a sponsorului, în conformitate cu articolul 4a alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007.
- 36.1. Date privind medicamentul pentru investigație clinică

Introducere

37. Referitor la date, DME poate fi înlocuit cu alte documente care pot fi prezentate singure sau împreună cu un DME simplificat. Detaliile privind un astfel de «DME simplificat» sunt prevăzute în secțiunea 1.2 «DME simplificat prin referire la o altă documentație».
38. Fiecare secțiune a DME conține un cuprins detaliat și un glosar de termeni.
39. Informațiile conținute în DME trebuie să fie concise. DME nu trebuie să fie nejustificat de voluminos. Este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabele, însoțite de o scurtă descriere care evidențiază punctele esențiale.

Date privind calitatea

40. Datele privind calitatea sunt prezentate într-o structură logică, precum cea din modulul 3 al formatului Documentului Tehnic Comun al ICH.

Date farmacologice și toxicologice non-clinice

41. De asemenea, DME trebuie să conțină rezumate ale datelor toxicologice și farmacologice non-clinice referitoare la orice medicament pentru investigație clinică utilizat în studiul clinic intervențional în conformitate cu orientările internaționale. Acesta conține o listă cu trimiteri la studiile efectuate și trimiteri adecvate la literatura de specialitate. După caz, este de preferat ca datele să fie prezentate sub formă de tabele, însoțite de o scurtă descriere care evidențiază punctele esențiale. Rezumatele studiilor efectuate trebuie să permită o evaluare privind caracterul adecvat al studiului și să arate dacă studiul a fost desfășurat în conformitate cu un protocol acceptabil.
42. Datele farmacologice și toxicologice non-clinice se prezintă într-o structură logică, cum ar fi cea din modulul 4 al formatului Documentului Tehnic Comun al ICH.
43. DME prezintă o analiză critică a datelor, inclusiv o justificare pentru omisiunile de date, precum și o evaluare a siguranței produsului în contextul studiului clinic intervențional propus, mai degrabă decât un simplu rezumat factual al studiilor efectuate.

44. DME trebuie să conțină o declarație referitoare la statutul privind buna practică de laborator sau norme echivalente, astfel cum este prevăzut la articolul 25 alineatul (3).
45. Materialul de testare utilizat în studiile de toxicitate trebuie să fie reprezentativ pentru materialul de testare utilizat în cadrul studiilor clinice intervenționale în ceea ce privește profilurile calitative și cantitative ale impurităților. Prepararea materialului de testare face obiectul controalelor necesare pentru a garanta acest fapt și care, prin urmare, susțin valabilitatea studiului.

▼B

Date din studii clinice intervenționale anterioare și privind experiența la om

46. Datele din studiile clinice intervenționale anterioare și privind experiența la om se prezintă într-o structură logică, cum ar fi cea din modulul 5 al formatului Documentului Tehnic Comun al ICH.
47. Secțiunea respectivă trebuie să conțină rezumatele tuturor datelor disponibile din studiile clinice intervenționale anterioare și a experienței la om cu medicamentul pentru investigație clinică.

Aceasta trebuie să cuprindă, de asemenea, o declarație referitoare la conformitatea respectivelor studii clinice intervenționale anterioare cu buna practică în studiul clinic, precum și o trimitere la înregistrarea în registrul public prevăzută la articolul 25 alineatul (6).

Evaluarea globală a riscului și beneficiului

48. Această secțiune trebuie să cuprindă un scurt rezumat integrat care analizează în mod critic datele clinice și non-clinice privind posibilele riscuri și beneficii ale medicamentului pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional propus, cu excepția cazului în care aceste informații sunt deja prevăzute în protocol. În acest din urmă caz, aceasta trebuie să conțină trimiteri la secțiunea relevantă din protocol. Textul trebuie să identifice orice studii care au fost încetate anticipat și trebuie să discute motivele. Orice evaluare a riscurilor previzibile și a beneficiilor anticipate pentru studiile asupra minorilor sau a adulților aflați în incapacitate trebuie să țină seama de dispozițiile specifice prevăzute în prezentul regulament.
49. După caz, marjele de siguranță trebuie analizate în funcție de expunerea sistemică relativă la medicamentul pentru investigație clinică, de preferință pe baza datelor privind «aria de sub curbă» (ASC), sau a datelor privind concentrația maximă (C_{max}), în funcție de datele considerate mai relevante, mai degrabă decât în funcție de doza aplicată. De asemenea, trebuie discutată relevanța clinică a oricăror constatări din studiile non-clinice și clinice, împreună cu eventualele recomandări privind monitorizarea în continuare a efectelor și a siguranței în cadrul studiului clinic intervențional.
- 49.1. DME simplificat cu trimiteri la alte documente
50. Solicitantul poate să facă trimiteri la alte documente prezentate singure sau împreună cu un DME simplificat.

Posibilitatea de a face trimitere la BI

51. Solicitantul poate să furnizeze un DME de sine stătător, fie să facă trimiteri la BI pentru informațiile de referință privind siguranța și pentru rezumatele

părților preclinice și clinice ale DME. În cel din urmă caz, rezumatele informațiilor preclinice și clinice includ date, de preferință în tabele, care oferă suficiente detalii pentru a permite evaluatorilor să ajungă la o decizie cu privire la toxicitatea potențială a medicamentului pentru investigație clinică și la siguranța utilizării acestuia în studiul clinic intervențional propus. Dacă există unele aspecte speciale ale datelor preclinice sau clinice care necesită explicații detaliate din partea experților sau discuții care de obicei nu sunt incluse în BI, informațiile clinice și preclinice sunt prezentate ca parte din DME.

Posibilitatea de a face trimitere la RCP

52. Solicitantul poate transmite versiunea RCP-ului valabil la momentul cererii drept DME dacă medicamentul pentru investigație clinică este autorizat. Cerințele precise sunt detaliate în tabelul 1. În cazul în care sunt furnizate date noi, acestea ar trebui identificate în mod clar.

Tabelul 1: Conținutul DME simplificat

Tipuri de evaluări anterioare	Date privind calitatea	Date nonclinice	Date clinice
Medicamentul pentru investigație clinică este autorizat sau face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH și este utilizat în studiul clinic intervențional:	RCP		
— în conformitate cu condițiile din RCP	RCP	După caz	După caz
— în afara condițiilor din RCP	M+I	RCP	RCP
— după modificare (de exemplu în procedeul orb)			
O altă formă farmaceutică sau concentrație a medicamentului pentru investigație clinică este autorizată sau face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH și medicamentul pentru investigație clinică este furnizat de către titularul autorizației de introducere pe piață.	RCP+M+I	Da	Da
Medicamentul pentru investigație clinică nu este autorizat și nu face obiectul unei autorizații de introducere pe piață într-un stat semnatar al ICH, însă substanța activă este conținută de un medicament autorizat și:	RCP+M+I	Da	Da
— este furnizată de același fabricant	RCP+S+M+I	Da	Da
— este furnizată de alt fabricant			
Medicamentul pentru investigație clinică a făcut obiectul unei cereri anterioare pentru un studiu clinic intervențional, a fost autorizat în cel puțin 2 state membre și nu a fost modificat, și	Trimitere la cererea anterioară		
— nu sunt disponibile date noi de la ultima actualizare a cererii de autorizare a studiului clinic	Date noi	Date noi	Date noi
	După caz	După caz	După caz

- intervențional,
- sunt disponibile date noi de la ultima actualizare a cererii de autorizare a studiului clinic intervențional,
 - este utilizat în condiții diferite.

--	--	--

(S: Date privind substanța activă; P: Date privind medicamentul pentru investigație clinică; A: Informații suplimentare privind instalațiile și echipamentele, evaluarea siguranței agenților advențiali, excipienții noi și solvenții pentru reconstituire și diluanți)

53. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este definit în protocol în funcție de substanța activă sau Codul ATC (a se vedea mai sus, punctul 18), solicitantul poate înlocui DME cu un RCP reprezentativ pentru fiecare substanță activă/substanță activă care aparține grupului ATC respectiv. Ca alternativă, solicitantul poate prezenta un document care conține informații echivalente cu cele din RCP-ul reprezentativ pentru fiecare substanță activă care ar putea fi utilizată ca medicament pentru investigație clinică în cadrul studiului clinic intervențional.

1.3. DME pentru placebo

54. Dacă medicamentul pentru investigație clinică este un placebo, cerințele privind informațiile se limitează la datele privind calitatea. Nu este necesară o documentație suplimentară dacă placebo are aceeași compoziție ca și medicamentul pentru investigație clinică testat (cu excepția substanței active), este fabricat de același fabricant și nu este steril.

Ga – DOSARUL CENTRAL

- 54a. IMP-CD ca instrument de sprijinire a dezvoltării medicamentului pentru investigație clinică colectează informații relevante pentru procesele de reglementare. IMP-CD descrie domeniul de aplicare al utilizării autorizate în studiile clinice intervenționale, inclusiv populația (populațiile) preconizată (preconizate), calea (căile) și modul (modurile) de administrare, intervalul (intervalele) de dozare, intervalul de expunere, etapa (etapele) de dezvoltare și, după caz, parametrii relevanți care determină aplicabilitatea sa la studiile clinice intervenționale.

IMP-CD conține date și informații specifice produsului în BI și DME, în acord cu anexa I punctele E și G. Documentația referitoare la BPF poate fi inclusă în conformitate cu anexa I punctul F.

Atunci când utilizează o trimitere la un IMP-CD aprobat într-o cerere de autorizare a unui studiu clinic intervențional, sponsorul confirmă că studiul clinic intervențional corespunzător preconizat se încadrează în domeniul său de aplicare definit, astfel cum este descris la punctul 1.

Informații suplimentare specifice studiului clinic intervențional pot fi furnizate în dosarul de cerere al studiului clinic intervențional corespunzător.

Gb – POSSIBILITATEA TRIMITERII LA DME SIMPLIFICAT

- 54b. Posibilitatea de a face trimitere la un dosar standard al substanței active, la un dosar standard suplimentar, la un dosar standard al tehnologiei platformei sau la un certificat corespunzător sau la un certificat care confirmă că calitatea substanței este controlată în mod corespunzător de monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau la un dosar standard al tehnologiei platformei certificate, astfel cum se menționează în [Directiva 2001/83/CE REVIZUITĂ]. Dacă este cazul, sponsorul poate, în loc să prezinte toate informațiile relevante privind calitatea substanței active sau a oricărei alte substanțe prezente sau utilizate la fabricarea medicamentului pentru investigație clinică, să includă în secțiunea privind calitatea din DME un dosar standard al substanței active (ASMF) sau orice alt dosar standard de calitate suplimentar sau un certificat valabil corespunzător sau un certificat care să confirme că respectiva calitate a substanței este controlată în mod corespunzător de monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, după caz, un dosar standard al tehnologiei platformei certificate, astfel cum se menționează în [Directiva 2001/83/CE revizuită], cu condiția ca substanța activă să fie produsă în conformitate cu dosarul standard sau cu certificatul aferent. O astfel de trimitere este însoțită de o scrisoare de acces din partea producătorului substanței, atunci când substanța nu este produsă de sponsor. Cu toate acestea, producătorul sau deținătorul certificatului pune la dispoziția sponsorului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru medicamentul în cauză. Producătorul confirmă în scris sponsorului că asigură constanța loturilor. Titularii dosarelor standard sau ai certificatelor conexe nu modifică detaliile dosarului standard fără a informa sponsorul. Documentele și informațiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităților competente și sponsorului, după caz. Sponsorul include în DME simplificat orice date relevante referitoare la substanța activă sau fabricarea acesteia care nu sunt incluse în dosarul standard sau certificatul la care se face trimitere. În plus, se furnizează toate datele privind calitatea referitoare la medicamentul pentru investigație clinică și la fabricarea acestuia, precum și datele neclinice și clinice.

H. DOSARUL MEDICAMENTULUI AUXILIAR

55. Fără a aduce atingere articolului 65, cerințele privind documentația prevăzute în secțiunile F și G se aplică, de asemenea, medicamentelor auxiliare. Cu toate acestea, dacă medicamentul auxiliar este autorizat în statul membru în cauză, nu sunt necesare informații suplimentare.

I. CONSILIERE ȘTIINȚIFICĂ ȘI PLANUL DE INVESTIGAȚIE PEDIATRICĂ (PIP)

56. După caz, se prezintă o copie a rezumatului consilierii științifice cu privire la studiul clinic intervențional oferită de agenție sau de orice stat membru sau țară terță.
57. Dacă studiul clinic intervențional este parte a unui PIP aprobat, se prezintă o copie a deciziei agenției referitoare la acordul privind PIP, precum și avizul Comitetului pediatric, cu excepția cazului în care aceste documente sunt accesibile în întregime prin internet. În cel din urmă caz, este suficient ca în

scrisoarea de însoțire să figureze un link către această documentație (a se vedea secțiunea B).

J. CONȚINUTUL ETICHETEI MEDICAMENTULUI PENTRU INVESTIGAȚIE CLINICĂ

58. Se prezintă o descriere a conținutului etichetei medicamentului pentru investigație clinică în conformitate cu anexa VI.

Partea II

Principiu general:

Fără a aduce atingere articolului 26 și articolului 69 în ceea ce privește traducerile documentelor din partea I, dosarul de cerere pentru o cerere limitată la partea II a raportului de evaluare menționat la articolul 11 și dosarul de cerere pentru o cerere menționată la articolul 14 se limitează la secțiunile K-R din prezenta anexă.

K. MODALITĂȚILE DE RECRUTARE (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

59. Cu excepția cazului în care sunt descrise în protocol, într-un document separat se descriu în detaliu procedurile de includere a subiecților și este indicată în mod clar prima acțiune aferentă recrutării.
60. Dacă recrutarea subiecților este efectuată prin publicitate, se prezintă copiile materialelor publicitare, inclusiv orice materiale tipărite, precum și înregistrările audio sau video. Se prezintă un rezumat al procedurilor propuse pentru gestionarea răspunsurilor la anunțuri. Aceasta include copii ale comunicărilor utilizate pentru a invita subiecții să participe la studiul clinic intervențional și măsurile prevăzute pentru informarea sau consilierea respondenților considerați inadecvați pentru includerea în studiul clinic intervențional.

L. INFORMAREA SUBIECȚILOR, FORMULARUL DE CONSIMȚĂMÂNT ÎN CUNOȘTINȚĂ DE CAUZĂ ȘI PROCEDURA DE OBTINERE A CONSIMȚĂMÂNTULUI ÎN CUNOȘTINȚĂ DE CAUZĂ (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

61. Toate informațiile oferite subiecților (sau, după caz, reprezentanților lor desemnați legal) înainte de decizia acestora privind participarea sau refuzul participării se prezintă împreună cu formularul pentru consimțământul scris în cunoștință de cauză sau cu alte mijloace echivalente în conformitate cu articolul 29 alineatul (1) pentru consemnarea consimțământului în cunoștință de cauză. În cazul în care se utilizează mijloace electronice, sponsorul se asigură că sistemele utilizate au niveluri de securitate proporționale și că există garanții privind confidențialitatea.
62. O descriere a procedurilor referitoare la consimțământul în cunoștință de cauză pentru toți subiecții, și în special:
- (a) în cazul studiilor clinice intervenționale cu minori sau subiecți aflați în incapacitate, se descriu procedurile de obținere a consimțământului în

cunoștință de cauză de la reprezentantul desemnat legal, precum și implicarea minorului sau a subiectului aflat în incapacitate;

- (b) dacă se utilizează o procedură cu consimțământ în prezența unui martor imparțial, se prezintă informații relevante privind motivul utilizării unui martor imparțial, privind selecția martorului imparțial și privind procedura de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză;
 - (c) în cazul studiilor clinice intervenționale în situații de urgență prevăzute la articolul 35, se descrie procedura de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză al subiectului sau al reprezentantului desemnat legal pentru continuarea studiului clinic intervențional;
 - (d) în cazul studiilor clinice intervenționale în situații de urgență prevăzute la articolul 35, descrierea procedurilor urmate pentru a identifica și documenta urgența situației;
 - (e) în cazul studiilor clinice intervenționale a căror metodologie impune ca grupurilor de subiecți, mai degrabă decât subiecților individuali, să li se administreze diferite medicamente pentru investigație clinică, în conformitate cu articolul 30, și unde, prin urmare, se utilizează mijloace simplificate de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză, se descriu mijloacele simplificate;
 - (f) în cazul utilizării consimțământului electronic în cunoștință de cauză, o descriere a sistemului electronic și a procedurii de informare, obținere, documentare și stocare a consimțământului în cunoștință de cauză.
63. În cazurile menționate la punctul 62, se prezintă informațiile furnizate subiectului și reprezentantului său desemnat legal.

M. CARACTERUL ADECVAT AL INVESTIGATORULUI (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

- 64. Se prezintă o listă a locurilor de desfășurare a studiilor clinice intervenționale planificate, numele și funcția investigatorilor principali și numărul planificat al subiecților de la locurile de desfășurare.
- 65. Se prezintă descrierea calificărilor investigatorilor într-un curriculum vitae actualizat, precum și alte documente relevante. Se descriu orice formare anterioară privind principiile de bună practică în studiul clinic sau experiența obținută din activitatea desfășurată în cadrul studiilor clinice intervenționale și îngrijirea pacienților.
- 66. Se prezintă orice condiții, cum ar fi interesele economice și afilierile instituționale, care ar putea influența imparțialitatea investigatorilor.

N. CARACTERUL ADECVAT AL LOCURILOR DE DESFĂȘURARE (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

- 67. Se prezintă o declarație scrisă justificată corespunzător privind caracterul adecvat al locurilor de desfășurare a studiului clinic intervențional, adaptată naturii și utilizării medicamentului pentru investigație clinică și care include o descriere a calității adecvate a instalațiilor, echipamentului, resurselor umane și o descriere a expertizei, emisă de către șeful clinicii/instituției de la locul de

desfășurare a studiului clinic intervențional sau de către o altă persoană responsabilă, în conformitate cu sistemul din statul membru în cauză.

O. DOVADA ASIGURĂRII SAU DESPĂGUBIRII (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

68. Se prezintă, dacă este cazul, dovada unei asigurări, a unei garanții sau a unei măsuri similare.

P. MĂSURI FINANCIARE ȘI DE ALTĂ NATURĂ (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

69. O scurtă descriere a finanțării studiului clinic intervențional.

70. Se prezintă informații privind tranzacțiile financiare și compensațiile plătite către subiecți și către investigator/locul de desfășurare pentru participarea la studiul clinic intervențional.

71. Se prezintă descrierea oricărui alt acord între sponsor și locul de desfășurare.

Q. DOVADA PLĂȚII TAXEI (INFORMAȚII PER STAT MEMBRU ÎN CAUZĂ)

72. Se prezintă, dacă este cazul, dovada plății.

R. DOVADA CĂ DATELE VOR FI PRELUCRATE ÎN CONFORMITATE CU LEGISLAȚIA UNIUNII PRIVIND PROTECȚIA DATELOR

73. Se prezintă o declarație a sponsorului sau a reprezentantului acestuia potrivit căreia datele vor fi colectate și prelucrate în conformitate cu Directiva 95/46/CEE.

S. ORICE TRADUCERE A DOCUMENTELOR DIN ANEXA Ia SOLICITATE ÎN LIMBA NAȚIONALĂ A STATULUI MEMBRU ÎN CAUZĂ în conformitate cu articolul 26 și cu articolul 69

Această transmitere poate include, în funcție de cerințele statului membru în cauză, dar nu se limitează la scrisoarea de însoțire, rezumatul științific, rezumatul simplificat, etichetele și documentele destinate pacienților din partea I a dosarului de cerere.”

ANEXA III

Anexa II la Regulamentul (UE) 2019/6 se modifică după cum urmează:

- (1) Punctul I.1.8 se elimină.
- (2) În secțiunea IIIa.2C2.1, punctul 7 se elimină.
- (3) Secțiunea IIIa.3A6 se modifică după cum urmează:
 - (i) titlul IIIa.3A6.1 se elimină;
 - (ii) la punctul 1, se adaugă următorul paragraf:

„Detaliile evaluării riscurilor pentru mediu se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. În cazul în care riscurile pentru mediu ale unui medicament de uz veterinar au fost deja evaluate, se poate furniza o justificare relevantă pentru neprezentarea unei noi evaluări a riscurilor pentru mediu.”;
 - (iii) la punctul 2, primul paragraf se înlocuiește cu următorul text:

„Evaluarea riscurilor pentru mediu urmează o abordare etapizată. Prima etapă trebuie să evalueze expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:”;
 - (iv) la punctul 3, primul paragraf se înlocuiește cu următorul text:

„În cazul în care concluziile primei etape indică un risc potențial relevant pentru mediu, solicitantul trece la a doua etapă. În a doua etapă se desfășoară o investigație specifică suplimentară privind soarta produsului și efectele acestuia asupra anumitor ecosisteme, în conformitate cu ghidurile publicate de către agenție. Se iau în considerare gradul de expunere a mediului la produs și informațiile disponibile privind proprietățile fizice/chimice, farmacologice și/sau toxicologice ale substanței sau ale substanțelor în cauză, inclusiv ale metaboliților, în cazul unui risc identificat, care au fost obținute în timpul desfășurării celorlalte teste și studii intervenționale necesare în baza prezentului regulament.”;
 - (v) se adaugă următorul punct 4:

„Pentru medicamentele de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic, următoarele elemente, care se bazează pe principiile generale stabilite în anexa II la Directiva 2001/18/CE, sunt abordate în evaluarea riscurilor pentru mediu:

 - (a) descrierea organismului modificat genetic și a modificărilor introduse, precum și caracterizarea produsului finit¹; trimiterea la alte părți ale cererii este acceptabilă.;
 - (b) identificarea și caracterizarea pericolelor pentru mediu, animale și pentru sănătatea umană;
 - (c) caracterizarea expunerii, evaluarea probabilității sau a posibilității ca pericolele identificate să se materializeze;

¹ Este posibilă trimiterea la alte părți ale cererii.

- (d) caracterizarea riscurilor ținând seama de amploarea fiecărui pericol posibil și de probabilitatea sau posibilitatea producerii respectivului efect advers;
 - (e) strategiile de minimizare a riscurilor propuse pentru abordarea riscurilor identificate.”;
- (vi) Punctul IIIa.3A6.2 se elimină.
- (4) În secțiunea IIIb.2C2.1, punctul 5 se elimină.
- (5) Secțiunea IIIb.3D se modifică după cum urmează:
- (i) la punctul 1, se adaugă următorul paragraf:
„Detaliile evaluării riscurilor pentru mediu se furnizează în conformitate cu ghidurile publicate de agenție. În cazul în care riscurile pentru mediu ale unui medicament de uz veterinar au fost deja evaluate, se poate furniza o justificare relevantă pentru neprezentarea unei noi evaluări a riscurilor pentru mediu.”;
 - (ii) la punctul 2, primul paragraf se înlocuiește cu următorul text:
„Evaluarea riscurilor pentru mediu urmează o abordare etapizată. Prima etapă trebuie să evalueze expunerea potențială a mediului la produs și nivelul de risc asociat unei asemenea expuneri, luându-se în considerare, în special, următoarele elemente:”;
 - (iii) punctul 5 se înlocuiește cu următorul text:
„Pentru medicamentele de uz veterinar care conțin sau constau în organisme modificate genetic, următoarele elemente, care se bazează pe principiile generale stabilite în anexa II la Directiva 2001/18/CE, sunt abordate în evaluarea riscurilor pentru mediu:
 - (a) descrierea organismului modificat genetic și a modificărilor introduse, precum și caracterizarea produsului finit; trimiterea la alte părți ale cererii este acceptabilă;
 - (b) identificarea și caracterizarea pericolelor pentru mediu, animale și pentru sănătatea umană;
 - (c) caracterizarea expunerii, evaluarea probabilității sau a posibilității ca pericolele identificate să se materializeze;
 - (d) caracterizarea riscurilor ținând seama de amploarea fiecărui pericol posibil și de probabilitatea sau posibilitatea producerii respectivului efect advers
 - (e) strategiile de minimizare a riscurilor propuse pentru abordarea riscurilor identificate.”.
- (6) Punctul IIIb.3E se elimină.
- (7) Punctul V.1.3.2 se elimină.